

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. Червенок
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 '2018

ТОМ 25
№ 1

Журнал издается с 1920 г. Воссоздан в 1993 г.

СОДЕРЖАНИЕ

БАЗОВОЙ АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ КУБГМУ 25 ЛЕТ

Алексеев С. Н., Крутова В. А.

К 25-летию Базовой акушерско-гинекологической клиники:
от регионального научно-методического центра
до Университетской клиники 7

**Асланян И. Э., Крутова В. А., Тулендинова А. И., Романович Е. А.,
Мелкумян С. С., Холодова С. Ю., Котлова Т. А.**

Опыт и перспективы комплексного лечения аномальных
маточных кровотечений у девочек 13

**Коваленко Я. А., Малько А. В., Рязанцев И. И., Трунян Д. Г.,
Филиппов Е. Ф., Крутова В. А.**

Влияние возраста пациенток на качество получаемых ооцитов,
эмбрионов и исходов программ вспомогательных репродуктивных
технологий 18

**Крутова В. А., Чулкова А. М., Ванян Д. Л., Чуприненко Л. М.,
Каспарян Р. А., Копытко Е. Е., Дьякова Т. Г.**

Неoadьювантная диагностика и лечение хронического эндометрита... 23

Наумова Н. В., Болдовская Е. А., Макухина В. В., Крутова В. А.

Интраоперационная ультразвуковая навигация при хирургическом
лечении миом матки 30

**Тарабанова О. В., Мелконьянц Т. Г., Ордокова А. А., Соколова Е. И.,
Кравцова Н. А., Кравцов И. И., Ефименко А. В.**

Mesh-ассоциированные послеоперационные осложнения
при установке синтетических сетчатых имплантов троакарной
и якорной методиками 34

**Филиппов Е. Ф., Пирожник Е. Г., Мелконьянц Т. Г.,
Тарабанова О. В., Ордокова А. А., Соколова Е. И., Попова Н. А.**

Опыт использования трансвагинального экстраперитонеального
доступа в хирургическом лечении несостоятельности рубца
на матке после кесарева сечения 40

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Бологов М. А., Пенжоян Г. А.

Клинические факторы развития аномалий родовой
деятельности и стресс 46

Редакционный совет:*Председатель***С. Н. Алексеенко***д.м.н., доц.,
(Краснодар)***Ответственный секретарь****И. Л. Чередник***д.м.н., проф.
(Краснодар)***В. М. Бенсман***д.м.н., проф.
(Краснодар)***А. Т. Быков***д.м.н., проф., чл.-корр. РАН
(Краснодар)***И. М. Быков***д.м.н., проф.
(Краснодар)***П. А. Галенко-Ярошевский***д.м.н., проф., чл.-корр. РАН
(Краснодар)***А. М. Сампиев***д.ф.н., проф.
(Краснодар)***А. Д. Ноздрачев***д.б.н., проф., академик РАН
(Санкт-Петербург)***А. Ф. Черноусов***д.м.н., проф., академик РАН
(Москва)***Зав. редакцией***канд. биол. наук
С. В. Полищук***Учредители:****ФГБОУ ВО КубГМУ****Минздрава России****Министерство****здравоохранения****Краснодарского края****Министерство****здравоохранения****Республики Адыгея****Вейлер Р. В.**

Особенности течения комбинированной анестезии у пожилых пациентов с различной реактивностью сердечно-сосудистой и дыхательной систем 54

Венгеренко М. Э., Пенжоян Г. А., Пономарев В. В., Артюшков В. В., Жуйко А. А.

Применение натрия гипохлорита в комплексном лечении урогенитального хламидиоза 62

Воробьева Н. В., Дьяконова Е. Н., Макурова В. В., Тычкова Н. В.

Особенности микроциркуляторных нарушений у больных в раннем и позднем восстановительном периодах ишемического инсульта 67

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

Аналитический подход в оценке соотношений одонтометрических показателей и линейных параметров зубных дуг у людей с различными типами лица 73

Колесов С. А., Рахманов Р. С., Блинова Т. В., Страхова Л. А., Хайров Р. Ш.

Особенности метаболизма организма хоккеистов высшей квалификации в ходе соревновательного периода 82

Отарова Ж. З., Елисеева Л. Н., Ждамарова О. И., Бледнова А. Ю., Давыдова А. Ф.

Оценка почечной гемодинамики у больных ревматоидным артритом с наличием и без артериальной гипертензии 88

Павлюченко И. И., Бат Н. М.

Структурно-логический анализ лекарственных препаратов антиоксидантного и антигипоксанта действия 94

Пенжоян А. Г.

Параметры сердечно-дыхательного синхронизма и их производные в оценке функционального состояния при восстановлении эректильной функции у мужчин после лечения рака предстательной железы методом hifu 100

Пересыпкина А. А., Покровский М. В., Губарева В. О., Левкова Е. А.

Коррекция гипертензивной нейроретинопатии производным диметиламиноэтанола 7-16 в эксперименте 103

Перцева Г. М., Борщева А. А., Ян-Чобанян И. С.

Беременность и роды при миопии 108

Поляков А. В., Богданов С. Б., Савченко Ю. П., Фоменко О. М.

Актуальность использования филатовского стебля в хирургическом лечении пациентов с ранами и рубцовыми деформациями кожи 111

Проходная В. А., Сурменова С. О., Чибичян Е. Х., Болоцких Я. В., Овсянникова А. А.

Особенности стероидной регуляции врожденных защитных факторов и остеотропных медиаторов ротовой жидкости у беременных женщин с воспалительными заболеваниями пародонта 117

Тишков Т. М., Погребняк А. В., Озеров А. А.	
Разработка методики количественного определения соединения vmu-2012-05 (1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацила) в таблетках.....	123
Федотова А. А., Ялкаев А. Г., Катаев В. А., Халиков Р. А., Кильдияров Ф. Х.	
Показатель «растворение» в оценке качества таблеток, содержащих 11-дезоксимизопростол.....	129
Чибичян Е. Х., Сурменова С. О., Ломова А. С., Болоцких Я. В.	
Диагностическая значимость белков острой фазы воспаления в ротовой жидкости у беременных женщин при стоматологических заболеваниях.....	133
Янчевская Е. Ю., Меснянкина О. А.	
Клинико-функциональное состояние кожи работников газоперерабатывающего производства	139
ОБЗОРЫ	
Баранников А. Ю., Сахно В. Д.	
Актуальные проблемы хирургического лечения заболеваний органов билиопанкреатодуоденальной области	143
Иванисова А. В., Заболотских Н. В., Хатхе Ю. А., Михалева А. С., Терпелец С. А., Дубровина О. О.	
Диагностические возможности исследования состояния нервно-мышечной передачи при миастении и миастенических синдромах.....	155
Кокарев Ю. С.	
Ведение гериатрических пациентов с хроническими запорами.....	163
Лапина Н. В., Рустамова Э. К., Старченко Т. П., Попков В. Л., Скориков Ю. В., Рисованный С. И.	
Методы ортопедической стоматологической реабилитации больных с частичным отсутствием зубов	172
Осадчий О. Е.	
Роль активации симпатической нервной системы в развитии структурно-функциональных изменений миокарда при сердечной недостаточности.....	180
Породенко Н. В., Скибицкий В. В., Запевина В. В., Скибицкая М. В.	
Типичные и атипичные формы целиакии: трудности диагностики	189
Хатхе Ю. А., Заболотских Н. В., Иванисова А. В., Петропавловская Т. А., Герасименко Г. А.	
Эпидемиологические особенности миастении	195
ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ	
К 65-летию Быкова Ильи Михайловича	199

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

BASIC OBSTETRIC CLINIC KUBGMU 25 YEARS

Alekseenko S. N., Krutova V. A.

Reaching 25th anniversary of Base Clinic of Obstetrics and Gynecology:
from Regional Scientific & Methodological Center to University Hospital..... 7

Aslanyan I. E., Krutova V. A., Tulendinova A. I., Romanovich E. A., Melkumyan S. S., Kholodova S. Y., Kotlova T. A.

Complex treatment principles of the patients with the abnormal
uterine bleedings in the pubertal period..... 13

Kovalenko Y. A., Malko A. V., Ryazantsev I. I., Trunyan D. G., Filippov E. F., Krutova V. A.

Effect of the age of patients on quality of oocytes, embryos
and outcomes of assisted reproductive technologies programs 18

Krutova V. A., Chulkova A. M., Vanyan D. L., Chuprinenko L. M., Kasparyan R. A., Kopytko E. E., Dyakova T. G.

Neoadjuvant diagnosis and management of chronic endometritis 23

Naumova N. V., Boldovskaya E. A., Makukhina V. V., Krutova V. A.

Intraoperative ultrasound navigation in surgical treatment
of uterine myomas 30

Tarabanova O. V., Melkonians T. G., Ordokova A. A., Sokolova E. I., Kravtsova N. A., Kravtsov I. I., Efimenko A. V.

Mesh-related complications after implantation of synthetic meshes
using trocar and anchoring systems 34

Filippov E. F., Pirozhnik E. G., Melkonians T. G., Tarabanova O. V., Ordokova A. A., Sokolova E. I., Popova N. A.

Experience of transvaginal extraperitoneal approach in surgical
treatment of uterine scar leak after caesarian section 40

ORIGINAL ARTICLE

Bologov M. A., Penjhoyan G. A.

Effect of stress on development of abnormalities of labor 46

Veyler R. V.

Combined anesthesia by sevoflurane and fentanyl in elderly patients
with different reactivity of the cardiovascular and respiratory systems 54

Vengerenko M. E., Penjoyan G. A., Ponomarev V. V., Artiushkov V. V., Zhuyko A. A.

Application of hypochlorite sodium in integrated treatment urogenital
chlamydiosis 62

Vorobyeva N. V., Dyakonova E. N., Makerova V. V., Tychkova N. V.

Peculiarities of microcirculator disorders in patients in early
and late recovery periods of ischemic stroke..... 67

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

Analytical approach in evaluating the relations of odontometric
indicators and linear parameters of dental arcs in people
with various face types 74

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*

**Kolesov S. A., Rakhmanov R. S., Blinova T. V., Strakhova L. A.,
Khayrov R. Sh.**

Metabolism features in highly trained hockey-players during
contest season..... 82

**Otarova Zh. Z., Yeliseyeva L. N., Zhdamarova O. I., Blednova A. U.,
Davydova A. F.**

Renal hemodynamics evaluation in patients suffering from rheumatoid
arthritis with and without comorbid hypertension..... 88

Pavlyuchenko I. I., Bat N. M.

Structural and logic analysis of antioxidantS and antihypoxic drugs 94

Penzhoyan A. G.

Parameters of cardiorespiratory synchronism and their derivatives
in the assessment of the functional state when restoring erectile
function in men after prostate cancer treatment method HIFU..... 101

Peresyphkina A. A., Pokrovskii M. V., Gubareva V. O., Levkova E. A.

Correction of hypertensive neuroretinopathy by dimethylaminoethanol
derivative 7-16 in experiment..... 103

Pertseva G. M., Borshcheva A. A., Yan-Chobanyan I. S.

Management of pregnancy and labor in myopic patients 108

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

Relevance of the tube flap use in the surgical treatment of patients
with wounds and cicatricial deformities of skin 111

**Prohodnaja V. A., Surmeneva S. O., Chibichjan E. H., Bolockikh Y. V.,
Ovsyannikova A. A.**

Features of steroid regulation of congenital protective factors
and osteotropic mediators of oral fluid in pregnant women with inflammatory
periodontal diseases 118

Tishkov T. M., Pogrebnyak A. V., Ozerov A. A.

Development and validation of the procedure for quantification
of compound vmu-2012-05 (1-[2-(2-benzoylphenoxy)ethyl]-6-methyluracil)
in tablets 123

**Fedotova A. A., Yalkaev A. G., Kataev V. A., Khalikov R. A.,
Kildiyarov F. Kh.**

Dissolution test in quality assessment of tablets containing
11-deoxymisoprostol 129

Chibichjan E. H., Surmeneva S. O., Lomova A. S., Bolockikh Y. V.

Diagnostic significance of acute phase reactants in the oral fluid
in pregnant women suffering from dental diseases 133

Yanchevskaya E. Yu., Mesnyankina O. A.

Clinical and functional state of skin of workers of gas-processing
production 139

Barannikov A. Yu., Sakhno V. D.

Contemporary issues of surgical treatment of biliary
and pancreaticoduodenal organs diseases 143

Ivanisova A. V., Zabolotskikh N. V., Khatkhe Yu. A., Mikhaleva A. S., Terpelets S. A., Dubrovina O. O.	
Diagnostic possibilities of researching the state of neuromuscular transmission in patients with myasthenia and myasthenic syndromes.....	155
Kokarev Yu. S.	
Management of geriatric patients suffering from chronic constipation.....	163
Lapina N. V., Rustamova E. K., Starchenko T. P., Popkov V. L., Skorikov Yu. V., Risovanniy S. I.	
Methods of orthopedic oral rehabilitation of patients with partial adentia	172
Osadchii O. E.	
Role of sustained sympathetic overactivation in the development of structural and functional myocardial changes in heart failure	180
Porodenko N. V., Skibitskiy V. V., Zapevina V. V., Skibitskaya M. V.	
Typical and atypical forms of celiac disease: difficulties in the diagnosis	189
Khatkhe Yu. A., Zabolotskikh N. V., Ivanisova A. V., Petropavlovskaya T. A., Gerasimenko G. A.	
Epidemiological features of myasthenia gravis.....	195
ANNIVERSARY DATES	
To the 65th anniversary of Bykov Ilia Michailovich	199

К 25-ЛЕТИЮ БАЗОВОЙ АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКИ: ОТ РЕГИОНАЛЬНОГО НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОГО ЦЕНТРА ДО УНИВЕРСИТЕТСКОЙ КЛИНИКИ

Базовая акушерско-гинекологическая клиника Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Зиповская 4/1, г. Краснодар, Россия, 350072.

S. N. ALEKSEENKO, V. A. KRUTOVA

REACHING 25TH ANNIVERSARY OF BASE CLINIC OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY: FROM REGIONAL SCIENTIFIC & METHODOLOGICAL CENTER TO UNIVERSITY HOSPITAL

Basic obstetric and gynecologic clinic of Federal state-funded educational institution of the higher education "Kuban state medical university" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Zipovskaya str., 4/1, Krasnodar, Russia, 350072.

Базовая акушерско-гинекологическая клиника (далее – Клиника) была создана Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации N 65 от 2 апреля 1993 года в результате реорганизации Краснодарского краевого лечебно-научно-диагностического Центра матери и ребенка и располагалась в помещениях по ул. Шаумяна, д. 4 в г. Краснодаре.

Организатор и научный руководитель созданной первой клинической базы Кубанского медицинского института им. Красной Армии – доктор медицинских наук, профессор Борис Григорьевич Ермошенко, который на тот момент был проректором по лечебной работе, а с 1994 года по 2007 год – ректором ВУЗа (фото 1).



Фото 1. Организатор и научный руководитель Клиники д.м.н., профессор Ермошенко Б.Г.

Photo 1. Founder and scientific director of the Clinic professor, MD, Ermoshenko B.G.

Первым главным врачом Клиники был назначен высококвалифицированный специалист – врач-акушер-гинеколог Владимир Сергеевич Коденцов.

В январе 1995 года Клиника была перемещена на территорию по адресу ул. Зиповская, 4/1, где и размещается в настоящее время (фото 2).



Фото 2. Территория Клиники по адресу г. Краснодар, ул. Зиповская, д. 4/1.

Photo 2. Land area of the Clinic at 4/1, Zipovskaya str., Krasnodar.

С января 1995 года главным врачом был назначен врач-акушер-гинеколог высшей квалификационной категории, к.м.н., доцент Самвел Алексеевич Галустян, который внес большой вклад в проведение полной реконструкции зданий и помещений Клиники, оснащение ее современным оборудованием, в решение кадровых вопросов с целью привлечения опытных специалистов (фото 3).

Активное участие в решении возникавших проблем на этом сложном этапе работы Клиники, принял заместитель главного врача по лечебной работе, врач-акушер-гинеколог высшей квалификационной категории, к.м.н., доцент Василий Викторович Цветков (фото 4).

В результате проведенных организационных мероприятий в Клинике были открыты: консультативно-диагностическая поликлиника с кабинетом функциональной диагностики; стационар дневного пребывания беременных и гинекологических больных групп повышенного риска (на 30 коек, в две смены); клиничко-диагностическая лаборатория; отделение планирования семьи и репродукции; отделение реабилитации с физиотерапевти-



Фото 3. Главный врач Клиники (1995-2010 гг.) к.м.н., доцент Галустян С.А.

Photo 3. Chief Physician of the Clinic, associate professor, PhD, Galustyan S. A. (1995-2010).

ческим кабинетом, грязелечебницей, кабинетом лечебной физкультуры.

Руководители структурных подразделений Н.В. Белкина, Е.Г. Богданов, З.Н. Мищенко, И.А. Петросян, М.Е. Сигарева, Г.А. Соколова, К.А. Танасиенко и многие другие сотрудники внесли весомый вклад в становление Клиники (фото 5).

Расширение спектра оказываемых медицинских услуг, освоение новых, прогрессивных методов лечения пациентов, растущее профессиональное мастерство медицинского персонала инициировали открытие новых отделений Клиники. Так, с сентября 1998 года начало свою работу единственное на юге России отделение детской и подростковой гинекологии. Оно было организовано по принципу специализированного курсового амбулаторного лечения (СКАЛ), имело в своем составе поликлинику и стационар (на 15 коек).

В марте 1999 года открылось отделение оперативной и консервативной гинекологии (на 40 коек), которому на протяжении последующих лет было суждено играть ведущую роль в лечебной деятельности Клиники. При руководстве Клиникой С.А. Галустяном начали активно использоваться



Фото 4. Заместитель главного врача по лечебной работе (1995-2010 гг.) к.м.н., доцент Цветков В.В.

Photo 4. Deputy Chief Physician, associate professor, PhD, Tsvetkov V.V. (1995-2010).

эндоскопические методы диагностики и лечения гинекологических заболеваний (фото 6).

В операционном блоке были оборудованы две большие операционные на три операционных стола и малая операционная на три гинекологических кресла, реанимационная палата на 8 коек.

Сотрудниками профильной кафедры и отделения разработаны и внедрены в практику органосохраняющие операции при внематочной трубной беременности, реконструктивно-пластические операции на матке и придатках при доброкачественных опухолевых образованиях. Был разработан, защищен патентом и широко использовался лапароскопический органосохраняющий метод лечения кист и кистом яичников (Галустян С.А., Белкина Н.В., 1999 г.), выполнялись уникальные пластические операции по формированию искусственного влагалища при его отсутствии по методу, разработанному первым заведующим кафедрой акушерства, гинекологии ФПК и ППС КМИ, профессором Г.К. Сокушевым, сотрудниками клиники был изобретен инструмент для формирования канала при хирургическом лечении врожденной аплазии влагалища (патент на полезную модель, Галустян С.А., Белкина Н.В., Наумова Н.В., Крутова В.А., 2005 г.).

В феврале 2009 года было создано отделение лучевой диагностики (заведующая отделением к.м.н. Наумова Н.В.), которое объединило все кабинеты УЗИ, ранее входившие в состав других отделений.

В апреле 2010 года Приказом ректора ГОУ ВПО КГМУ Росздрава С.Н. Алексеенко от 05.04.2010 №69-кл главным врачом Клиники была назначена врач отделения оперативной гинекологии, ныне проректор по лечебной работе и последипломному обучению, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России Крутова В.А.

В 2010 году была получена лицензия на оказание высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология», и с 2011 года Клиника впервые участвовала в выполнении государственного задания на оказание высокотехнологичной медицинской помощи гражданам Российской Федерации за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета (Приказ Минздравсоцразвития России №1248 от 31 декабря 2010 г.) по профилю акушерство и гинекология.

В 2011 году была продолжена начатая в 2010 году оптимизация организационной структуры клиники. Лицензирование на осуществление фармацевтической деятельности позволило выделить в структуре Клиники такое подразделение, как аптека (заведующая Смирнова Т.И.), и систематизировать работу с расходными материалами, реактивами и лекарственными средствами.

На основании Постановления Правительства РФ от 21.12.2011 № 1069 (ред. от 25.05.2016) «О финансовом обеспечении создания обучающихся



Фото 5. Заведующая отделением планирования семьи И.А. Петросян консультирует пациента (1995 г.).

Photo 5. Head of the Department of Family Planning Petrosyan I.A. during consultation (1995).

симуляционных центров в федеральных государственных бюджетных учреждениях» решением ректората от 5 марта 2012 года на базе Клиники был организован симуляционно-тренинговый центр, позволяющий специалистам врачам акушерам-гинекологами, анестезиологам-реаниматологам, неонатологам, эндоскопистам совершенствовать навыки оперативных вмешательств и медицинских процедур, диагностики и оказания неотложной помощи, отдельных практических манипуляций, алгоритмов врачебных действий в сложных клинических ситуациях и формировать комплексное клиническое мышление на интерактивных тренажерах (фото 7, 8).

По программе модернизации системы здравоохранения в 2012 году в Клинике был проведен капитальный ремонт на площади 1488,5 кв. метров (отделение анестезиологии и реанимации, гинекологическое отделение (взрослое), гинекологическое отделение (детское и подростковое), отделение лучевой диагностики); созданы центральное стерилизационное отделение (ЦСО) и отделение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), смонтирована современная система медицинских газов. Было приобретено современное медицинское оборудование для оснащения лаборатории ВРТ и ЦСО в полном объеме, дооснащены клиничко-диагностическая лаборатория, отделение анестезиологии и реанимации, куплены цифровая рентгеновская установка для маммографических исследований, новейшие ультразвуковые аппараты с функцией 3D реконструкции – в общей сложности более 20 единиц. Была создана локальная вычислительная сеть на 120 рабочих мест с доступом к высокоскоростному интернету, приобретено 60 рабочих станций, укомплектованных всем необходимым программным обеспечением, в том числе средствами защиты информации, приобретена и введена в эксплуатацию систему видеоконференцсвязи.

В созданном отделении ВРТ (заведующая отделением Коваленко Я.А.) выполняются все виды услуг по применению вспомогательных репродук-

тивных технологий: индивидуальный подбор протокола стимуляции суперовуляции в программе ЭКО, пункция яичников с целью получения ооцитов, инсеминация ооцитов *in vitro*, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в ооцит, культивирование эмбриона, криоконсервация и хранение сперматозоидов и эмбрионов, проведение внутриматочной инсеминации спермой мужа (партнера) или донора на современном медицинско-эмбриологическом оборудовании и высококачественных расходных материалах (фото 9, 10).

В июне 2014 года Клинике были выделены дополнительные площади по адресу ул. Зиповская 4/3 (корпус № 3), куда переведено консультативно-диагностическое отделение (заведующая отделением Шефер В.В.), ставшее мультидисциплинарным подразделением с высококвалифицированными специалистами врачами акушерами-гинекологами, урологами, терапевтами, эндокринологом, физиотерапевтом, стоматологом, врачом функциональной диагностики, хирургом, педиатром, иммунологом-аллергологом, инфекционистом, сердечно-сосудистым хирургом, маммологом, дерматовенерологом, онкологом, неврологом, гастроэнтерологом, диетологом, рефлексотерапевтом.

Освободившиеся площади в корпусе № 1 были переданы дневному стационару (заведующая отделением к.м.н. Чулкова А.М.), который на сегодняшний день насчитывает 71 койко-место при работе в две смены.

Коллективом врачей накоплен достаточный опыт консервативного лечения большого спектра гинекологической патологии, как то: женское бесплодие различного генеза, генитальный эндоме-



Фото 6. Работа в операционной (1999 г.).

Photo 6. Work of the operating room (1999).

триоз, воспалительные заболевания органов малого таза, климактерические расстройства, предменструальный синдром, нарушения менструального цикла, ассоциированные с избыточным весом, опущения половых органов при несостоятельности мышц тазового дна (консервативное лечение с использованием электромиостимуляции и метода биологической обратной связи (БОС)). Широко применяется современная аппаратная физиотерапия, иглорефлексотерапия, лечебная физкультура, диетическое питание.



Фото 7. В отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных симуляционного центра.

Photo. 7. The Neonatal Intensive Care Unit of KSMU Simulation Center.



Фото 8. Ректор КубГМУ Алексеенко С.Н. в родильном зале симуляционного центра.

Photo. 8. Rector of the KSMU S. N. Alekseenko in Labour Room of KSMU Simulation Center.

Современное оснащение клиничко-диагностической лаборатории (заведующая лабораторией Егорова И.А.) позволяет проводить широкий спектр клинических лабораторных исследований, который включает: общеклинические, биохимические, гормональные исследования, в том числе оценку статуса щитовидной железы и репродуктивной системы, определение концентрации онкомаркеров, показателей свёртывающей системы крови, андрологические исследования с проведением биологических проб и посткоитальных тестов при бесплодии, микроскопические исследования влагалищных мазков на флору и наличие атипических клеток, выявление ИППП методом ПЦР в режиме реального времени. Качество предоставляемых услуг подтверждается участием лаборатории клиники в программах Федеральной Системы Внешней Оценки Качества клинических лабораторных исследований.

С 2013 года в отделении анестезиологии и реанимации Клиники (заведующий отделением к.м.н. Чуприн С.В.) осуществлен переход на современные стандарты анестезиологического обеспечения и послеоперационной интенсивной терапии гинекологических пациентов с четким соответствием вида анестезии виду оперативного вмешательства, основанном на принципах «доказательной медицины». Значительно расширены

возможности анестезиологического обеспечения у пациентов с сопутствующей патологией. Впервые в Краснодарском крае были внедрены стандарты термосбережения во время проведения анестезии, схемы оптимального послеоперационного обезболивания с использованием аутоаналгезии под управлением больного, стала использоваться методика низкочастотной ингаляционной анестезии на основе десфлурана. Разработан протокол применения инновационной технологии малочастотной ингаляционной анестезии десфлураном с использованием ларингеальной маски для анестезиологического обеспечения длительных трансвагинальных пункций яичников в отделении ВРТ (фото 11).

В отделении гинекологии (взрослой) (заведующая отделением Мелконьянц Т.Г.) выполняются все виды гинекологических операций. Возросла хирургическая активность как каждого специалиста в отдельности, так и в целом по клинике. Следует отметить увеличение доли технически сложных оперативных вмешательств, внедрение и успешное применение новых оперативных методик, таких как петлевые операции при пролапсах гениталий и стрессовом недержании мочи, операции при пороках развития женских половых органов, освоена методика консервативных миомэктомий влагалищным доступом с лапароскопической



Фото 9. Манипуляционная отделения ВРТ.

Photo 9. Manipulation room of Department of ART (Assisted Reproductive Technologies).

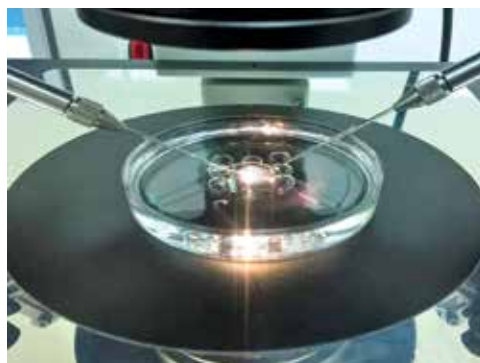


Фото 10. Микроманипулятор для проведения процедуры ИКСИ.

Photo 10. Microscopic manipulator for ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection).

ассистенцией, а также сакровагинопексия лапароскопическим доступом (фото 12).

28.09.2015 г. вступил в силу приказ МЗ Краснодарского края №5498, утверждающий дорожную карту оказания медицинской помощи девочкам с гинекологическими заболеваниями в Краснодарском крае. С этого времени специалисты Клиники (заместитель главного врача по лечебной работе, заведующая отделением гинекологии детского и подросткового возраста, к.м.н. Асланян И.Э.) участвуют в оказании специализированной, в том числе высокотехнологической, медицинской помощи девочкам с гинекологическими заболеваниями в Краснодарском крае согласно указанной в документе маршрутизации больных.

В мае 2015 года в реконструированном здании на территории Клиники открылось патологоанатомическое отделение (заведующая отделением к.м.н. Чуприненко Л.М.), оснащенное современным автоматизированным оборудованием (фото 13). В отделении осуществляется в кратчайшие сроки прижизненная патоморфологическая диагностика заболеваний с использованием широкого спектра дополнительных методов исследования. Диагностика опухолевых и предопухолевых заболеваний, а также женского бесплодия включает выполнение иммуногистохимических реакций, что расширяет возможности патоморфологического исследования. Применяется современный метод жидкостной цитологии с использованием единственной рекомендованной ВОЗ методики окрашивания цитологических препаратов по Г.Н. Папаниколау. Оценка достоверности полученного препарата и результата исследования проводится в соответствии с системой Bethesda (TBS).

Сотрудники клиники постоянно повышают свои профессиональные навыки, проходят специализацию в ведущих лечебных центрах Москвы, Санкт-Петербурга, а также за рубежом (Рим, Страсбург, Клермон-Ферран, Мадрид, Париж, Прага), ежегодно принимают участие в международных, всероссийских, региональных научных конгрессах, форумах и семинарах.

На базе Клиники проводятся научно-практические конференции, мастер-классы по вопросам акушерства, гинекологии и репродукции с традиционным участием ведущих специалистов России в этих областях: Беженаря В.Ф., д.м.н., профессора, руководителя клиники акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Галлямова Э.А., д.м.н., профессора кафедры факультетской хирургии №1 ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ; Гвоздева М.Ю., д.м.н., доцента кафедры урологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ; Ключарова И.В., к.м.н., доцента кафедры акушерства и гинекологии КГМУ; Попова А.А., д.м.н., профессора, руководителя отделения эндоскопической хирургии ГБУЗ МО МОНИАГ; Пучкова К.В., д.м.н., профессора, руководителя



Фото 11. Палата интенсивной терапии.
Photo 11. Intensive Care Unite.

SwissClinic; Роговской С.И., вице-президента РАГИН, д.м.н., профессора кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО РМАПО, профессора кафедры дерматовенерологии, микологии и косметологии УНМЦ Управделами Президента РФ; Уваровой Е.В., главного внештатного специалиста по гинекологии детского и юношеского возраста



Фото 12. В операционной, 2015 г.
Photo 12. In the operating room (2015).

МЗ РФ, д.м.н., профессора, заслуженного деятеля науки РФ; Штырова С.В., д.м.н., профессора ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (фото 14).



Фото 13. Исследования в патологоанатомическом отделении.
Photo 13. Research at Pathology.

Начиная с 2012 года, организованы выезды в ЛПУ Краснодарского края, Республики Адыгея и Республики Крым, где специалисты Клиники организуют научно-практические семинары для врачей, консультации пациентов.



Фото 14. Мастер-класс для специалистов Клиники проводит главный хирург ГУП «Медицинский центр Управления делами Мэра и Правительства Москвы», д.м.н. Галлямов Э.А.

Photo 14. Gallyamov E.A., MD, Leading Surgeon of Governmental Medical Center (Office of the Mayor and Government of Moscow) while conducting a master-class for the Clinic's staff.

Положительно среди коллег зарекомендовали себя мастер-классы и стажировки для врачей акушеров-гинекологов и урологов проводимые в Клинике, за последний год обучение практическим навыкам прошли более 50 специалистов из разных уголков нашей страны. В 2017 году Клиника становится обучающим центром по хирургической коррекции пролапса гениталий сетчатыми протезами.

Сотрудники Клиники активно занимаются научно-исследовательской деятельностью. За последнее десятилетие опубликовано свыше 500 научных работ, получено пять патентов, издано 8 учебно-методических пособий для ординаторов и практических врачей.

Врачами Клиники, на основе полученных результатов при осуществлении лечебной работы, проведены исследования и защищены докторская (В.А. Крутова – 2016 г.) и кандидатские диссертации (И.Н. Ананьев, И.В. Сурнина – 2002 г., В.А. Крутова – 2006 г., Н.В. Наумова – 2007 г., И.Э. Асланян, А.М. Чулкова – 2011 г., О.В. Авагимова – 2012 г., Л.В. Макаренко – 2013 г.).

С 2015 года Клиника, обладая высоким научно-практическим потенциалом сотрудников, а так же необходимой материально-технической базой, стала принимать активное участие в проведении

клинических апробаций, клинических исследований лекарственных средств, а также клинических испытаний медицинских изделий.

С 2017 года сотрудники Клиники активно включились в реализацию Программы непрерывного медицинского образования под патронажем Минздрава России, на базе учреждения проходят аккредитованные в совете НМО образовательные мероприятия и циклы повышения квалификации.

За добросовестный и безупречный труд, профессиональное мастерство, содействие развитию здравоохранения 20 сотрудников Клиники награждены нагрудным знаком «Отличник здравоохранения», столько же награждены почетными грамотами Министерства здравоохранения РФ. Трех работникам Министром здравоохранения Российской Федерации объявлены благодарности, одному сотруднику присвоено почетное звание «Заслуженный врач Кубани», а четверем объявлены благодарности и вручены почетные грамоты Минздрава Краснодарского края.

Сегодня в Клинике функционируют 20 структурных подразделений, в которых работают 290 сотрудников, в том числе 92 высококвалифицированных врача, среди которых 2 доктора и 18 кандидатов медицинских наук, 41 врач высшей квалификационной категории. Медицинская деятельность осуществляется на основании лицензий по 27 направлениям в амбулаторно-поликлиническом звене, в условиях дневного стационара, по 23 направлениям специализированной стационарной помощи, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи.

Сложившемуся за четверть века плодотворному сочетанию лечебно-диагностической, учебной и научно-исследовательской деятельности способствовала слаженная работа коллектива Клиники. Важным результатом этой работы стали сформировавшиеся и во многом реализованные черты Университетской клиники – научно-методического и учебного центра по акушерству и гинекологии в Южном федеральном округе Российской Федерации.

Клиника остается верной провозглашенному её создателями лозунгу:

«ЗДЕСЬ ЛЕЧАТ, УЧАТ, ЗАНИМАЮТСЯ НАУКОЙ»

И. Э. АСЛАНЯН, В. А. КРУТОВА, А. И. ТУЛЕНДИНОВА, Е. А. РОМАНОВИЧ,
С. С. МЕЛКУМЯН, С. Ю. ХОЛОДОВА, Т. А. КОТЛОВА

ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ АНОМАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У ДЕВОЧЕК

Базовая акушерско-гинекологическая клиника Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Зиповская, д. 4/1, Краснодар, Россия, 35072.

АННОТАЦИЯ

Цель. Повысить эффективность классического подхода терапии аномальных маточных кровотечений поэтапным применением персонализированных схем лечения в комплексе с методами аппаратной физиотерапии.

Материалы и методы. Анализу были подвергнуты медицинские карты девочек пубертатного периода пролеченных ранее (архивный материал) с верифицированным диагнозом аномальные маточные кровотечения пубертатного периода (АМКПП). Создана база данных, из которой было выбрано 367 случаев, больным было проведено лечение в два классических этапа. Во вторую группу для лечения и наблюдения были отобраны 367 девушек, соответствующих требуемым критериям и давших согласие на участие в исследовании. В данной группе реабилитационный этап проводился с использованием персонализированных схем, в состав которых были включены немедикаментозные физиотерапевтические процедуры, подобранные с учетом типа кровотечения.

Результаты. Примененная методика персонализированного лечения пациенток с АМКПП под УЗ-контролем позволила снизить число рецидивов АМКПП.

Заключение. Применение персонализированных схем лечения аномальных маточных кровотечений пубертатного периода дополненных комплексом физиотерапевтических процедур, подобранных с учетом особенностей кровотечения и проводимых под динамическим ультразвуковым контролем показало значительное сокращение периода восстановительного лечения и реабилитации пациенток.

Ключевые слова: аномальное маточное кровотечение пубертатного периода, персонализированные схемы лечения, физиотерапевтические процедуры

Для цитирования: Асланян И.Э., Крутова В.А., Тулендинова А.И., Романович Е.А., Мелкумян С.С., Холодова С.Ю., Котлова Т.А. Опыт и перспективы комплексного лечения аномальных маточных кровотечений у девочек. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(1): 13-17. DOI:10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-13-17

For citation: Aslanyan I.E., Krutova V.A., Tulendinova A.I., Romanovich E. A., Melkumyan S.S., Kholodova S.Y., Kotlova T.A. Complex treatment principles of the patients with the abnormal uterine bleedings in the pubertal period. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(1): 13-17. (In Russ., English abstract). DOI:10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-13-17

**I. E. ASLANYAN, V. A. KRUTOVA, A. I. TULENDINOVA, E. A. ROMANOVICH, S. S. MELKUMYAN,
S. Y. KHOLODOVA, T. A. KOTLOVA**

COMPLEX TREATMENT PRINCIPLES OF THE PATIENTS WITH THE ABNORMAL UTERINE BLEEDINGS
IN THE PUBERTAL PERIOD

*Fundamental Obstetric-Gynecological Clinic of Kuban State Medical University of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation, Zipovskaya str., 4/1, Krasnodar, Russia, 350072.*

ABSTRACT

Aim. To increase the effectiveness of the classical approach to the therapy of abnormal uterine bleeding by the phased use of personalized treatment regimens in conjunction with the methods of the physiotherapeutic methods.

Materials and methods. The case maps of the girls of the pubertal period previously treated (archival material) with the verified diagnosis of abnormal uterine bleeding of the pubertal period (AUBPP) were subjected to analysis. A database was created, of which 367 cases were selected; patients were treated in two classical stages. In the second group, 367 girls were selected for treatment and supervision that met the required criteria and agreed to participate in the study. In this group, the rehabilitation stage was carried out using personified schemes, which included non-pharmacological physiotherapy procedures, selected taking into account the type of bleeding.

Results. The applied method of personalized treatment of patients with AUBPP under ultrasound control allowed reducing the number of relapses AUBPP.

Conclusion. The use of personalized regimens for the treatment of abnormal uterine bleeding in the pubertal period supplemented by a complex of physiotherapy procedures, selected taking into account the bleeding peculiarities and conducted under dynamic ultrasound control, showed a significant reduction in the period of restorative treatment and rehabilitation of patients.

Keywords: abnormal uterine bleeding, personalized treatment regimen, physiotherapeutic treatment

Введение

В настоящее время репродуктивная функция, как самая кардинальная из биологических функций, является важнейшим интегральным показателем соматического здоровья женщины [1], качества ее жизни и, отражая целый ряд медико-социальных факторов, становится важной проблемой общего здоровья нации в целом [2].

Залогом полноценного материнства и здорового потомства является поддержание и сохранение репродуктивного потенциала с детского возраста [3]. В связи с этим, особую обеспокоенность вызывает отмечающееся в последние десятилетия резкое ухудшение соматического и, тесно связанного с ним, репродуктивного здоровья девушек [4]. До 75% современных девушек страдают различными хроническими соматическими заболеваниями, 10-15% – имеют гинекологические расстройства, ограничивающие их фертильность [5]. За последние пять лет в подростковом возрасте отмечено возрастание в 3,8 раз числа эндокринных нарушений и в 2,9 – болезней мочеполовой системы. Ежегодно девочкам в возрасте до 18 лет в стране выполняется более 35 тыс. гинекологических операций, при этом обращает на себя внимание рост патологии с соответствующим увеличением хирургической активности после 14 лет [6].

Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода (АМКПП), согласно данным ведущих российских и зарубежных научно-исследовательских центров, остаются в ряду наиболее распространенных гинекологических заболеваний, являясь не только фактором усугубляющим степень гинекологических и экстрагенитальных нарушений, но и состоянием, в ряде случаев угрожающим жизни девочек.

Применение этапа медицинской реабилитации у девочек, страдающих нарушениями менструальной функции, играет существенную роль в достижении стойких позитивных клинических результатов и обеспечивает физиологическое развития женской репродуктивной системы.

Обязательным механизмом профилактики рецидивов АМКПП и развития стойкого позитивного эффекта является проведение восстановительного лечения и реабилитационной коррекции вовлеченных в патологический процесс системных защитно-приспособительных механизмов гомеостаза, психо-эмоционального состояния пациентки.

Особую значимость в современных неблагоприятных экономических условиях приобретают медико-экономические перспективы предлагаемого нами метода лечения АМКПП в связи с пред-

ставляющейся возможностью демедикализации, а значит и серьезного удешевления лечебного процесса за счет отсутствия необходимости применения широкого спектра препаратов, оказывающих профилактическое или лечебное воздействие на организм. Нельзя не отметить и возможность сокращения частоты и длительности необходимых курсов гормонотерапии, что позволит минимизировать ее побочные эффекты на формирование важнейших специфических функций женского организма [7, 8].

Значительная востребованность терапии подобных состояний в детском и подростковом возрасте обусловила внедрение в 1998 году на базе отделения детской гинекологии БАГК модели специализированного курсового лечения. В основу данной модели были заложены доступность и специализированный характер оказываемой помощи, возможность амбулаторного использования полного комплекса лечебных и диагностических мероприятий, обеспечение преемственности при необходимости длительного амбулаторного и стационарного наблюдения пациенток. Многолетний опыт работы отделения показал эффективность выбранной модели, обеспечивающей высокий уровень оказания медицинской помощи на всех этапах курирования больных гинекологического профиля.

Цель исследования: повысить эффективность классического подхода терапии аномальных маточных кровотечений поэтапным применением персонализированных схем лечения в комплексе с методами аппаратной физиотерапии. По результатам проведенного исследования разработать рекомендации для практического здравоохранения, позволяющие у девочек пубертатного периода добиться стойкой ремиссии постгеморрагических состояний, существенно сократить частоту рецидивов кровотечений и сроки пребывания в стационаре.

Материалы и методы

Исследование проводилось по результатам анализа показателей работы отделения гинекологии (детское и подростковое) БАГК. Анализу были подвергнуты медицинские карты девочек пубертатного периода пролеченных ранее (архивный материал) с верифицированным диагнозом АМКПП, создана база данных, из которой было выбрано 367 случаев, при которых больным было проведено лечение в два классических этапа.

Во вторую группу для лечения и наблюдения были отобраны 367 девушек, соответствующих

требуемым критериям и давших согласие на участие в исследовании. В данной группе этап восстановительной терапии проводился с использованием персонифицированных схем, состоящих из комплекса немедикаментозных физиотерапевтических процедур, подобранных с учетом типа кровотечения и проводимых под динамическим ультразвуковым контролем.

На основании всех собранных данных, пациентки обеих групп были распределены по типам кровотечения: гиперэстрогенный (89 девочек – 24,25%), гипозэстрогенный (72 девочки – 19,6%), нормозэстрогенный (206 человек – 56,15%) тип АМКПП. На заключительном этапе была произведена оценка проведенного лечения и состояния пациенток в постреабилитационном периоде (адекватность выбранной схемы лечения, динамика показателей раннего и позднего восстановления и др.), выполнено проспективное сравнение архивной группы материала с контрольной группой.

Результаты и обсуждение

Обследование пациенток проводилось с использованием традиционных клинических методов исследования: сбор анамнеза, подробного анализа жалоб больной, особенностей течения беременности и родов у матери пациентки, семейного и гинекологического анамнеза, особенности становления и формирования менструальной функции пациентки, наличие соматических заболеваний и частота инфекционных заболеваний; психологические методы диагностики; вегетативные пробы и методы оценки уровня адаптационных реакций гомеостаза; лабораторные (клинические, биохимические) методы исследования крови гинекологических больных с применением современных аналитических систем; аналитический метод. Общее клиническое обследование всех пациенток включало – определение индекса массы тела, типа телосложения, степени оволосения, степени развития молочных желез. Всем пациенткам производилось исследование показателей общего анализа крови по уровню гемоглобина и эритроцитов определялось наличие анемии и степень ее выраженности, тем самым определялась тактика ведения пациенток; гемостазиограмма: оценивалось состояние свертывающей системы, проводилось исключение из исследования пациенток с первичной патологией свертывающей системы; эхографическое исследование органов малого таза и щитовидной железы; обязательным скрининговым методом являлась оценка состояния шейки матки и влагалища с помощью вагиноскопии; во всех случаях исследовали: мазок из влагалища для определения степени чистоты и оценки микробиоценоза; мазок из влагалища для выявления хламидий, микоплазм, уреоплазм методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Пациенток консультировал педиатр.

Гормональное обследование пациенток про-

изводили в день поступления, а затем через 14 дней. Определяли показатели ФСГ, ЛГ, пролактина (Прл), прогестерона (П), эстрадиола (Э), 17-ОПК, ДЭА-С, тестостерона (Т), ТТГ.

У пациенток с гиперэстрогенным типом АМКПП при ультразвуковом исследовании были выявлены следующие варианты УЗ-картины: мультифолликулярные яичники с гиперплазией эндометрия: двустороннее симметричное увеличение объема яичников ≥ 10 см³ с интраовариальными анэхогенными включениями диаметром 2-6 мм более 12 в одном эхосрезе, расположенными как по периферии, так и в толще стромы, персистенция фолликула. Интраовариальный кровоток в течение всего менструального цикла монотонный: значения RI 0,52-0,62, Vmax 16-18 см/с. Многочисленные цветочные локусы в строме яичников при цветовой доплерографии в раннюю пролиферативную фазу (3-5-й день). Размеры матки соответствовали возрастной норме. В маточных артериях отмечалась монотонная высокая резистентность кровотока RI 0,9-1,2. Толщина эндометрия – более 10 мм. Эндометрий повышенной эхогенности, однородной эхоструктуры, с эффектом акустического усиления прохождения ультразвука, с множественными цветочными локусами с низким RI 0,45-0,42. Циклические изменения эхоструктуры эндометрия отсутствовали. Яичниково-маточный индекс $>3,5$. В первую фазу менструального цикла матка и яичники соответствовали возрастной норме. Доминантный фолликул до середины менструального цикла развивался нормально (ежедневная прибавка диаметра на 1-2 мм). На 13-14-й день определялось незначительное усиление васкуляризации стенки преовуляторного фолликула диаметром 18-24 мм с низкой резистентностью кровотока RI 0,45-0,39. С 14-15-го и до 28-го дня цикла диаметр доминантного фолликула оставался 18-24 мм, округлой формы, с однородным анэхогенным содержимым. С 17-18-го дня отмечалось незначительное утолщение стенки фолликула, повышение ее эхогенности. При ЦДК в стенке определялось усиление васкуляризации по сравнению с первой половиной цикла, монотонность гемодинамических показателей RI и Vmax.

Оценив УЗ-картину, пациенткам с гиперэстрогенным фоном применялся физиотерапевтический метод – электросон (воздействие импульсным током постоянного направления и низкой частоты на головной мозг). Под влиянием этого тока у больных изменялось функциональное состояние нервной системы, оказывалось седативное действие. Действие электросонотерапии направлено на нормализацию психо-соматического состояния, процессов торможения и возбуждения. Все это способствовало восстановлению центральной нервной системы, которая играет основную роль в регуляции менструальной функции.

У пациенток с гипозэстрогенным типом АМКПП при проведении эхографии, выявлялась следую-

щая ультразвуковая картина: мультифолликулярные яичники с истонченным эндометрием; двустороннее симметричное увеличение объема яичников $\geq 10 \text{ см}^3$ с интраовариальными анэхогенными включениями диаметром 2-6 мм более 12 в одном эхосрезе, расположенными как по периферии, так и в толще стромы. Интраовариальный кровоток в течение всего менструального цикла монотонный: значения RI 0,52-0,62, V_{max} 16-18 см/с. Многочисленные цветочные локусы в строме яичников при цветовой доплерографии в раннюю пролиферативную фазу (3-5-й день). Размеры матки соответствовали возрастной норме. В маточных артериях отмечалась монотонная высокая резистентность кровотока RI 0,54-0,69. Толщина эндометрия не более 6 мм. Эндометрий изоэхогенной, однородной эхоструктуры, аваскулярный. Циклические изменения эхоструктуры эндометрия отсутствовали. Яичниково-маточный индекс $>3,5$. Недостаточность желтого тела: в первую фазу менструального цикла матка и яичники соответствовали возрастной норме. Эндометрий во вторую фазу цикла начиная с 13-14-го дня оставался изоэхогенным, толщиной 5-8 мм. Характерные секреторные изменения эндометрия не определялись. В базальных маточных артериях в течение всей второй фазы менструального цикла RI 0,71-0,74. В яичниках с 13-14-го дня менструального цикла определялось желтое тело диаметром 11-17 мм с толщиной стенки 1-2 мм. Эхоструктура желтого тела неспецифична, но в большинстве случаев наблюдалось кистозное его строение. При цветовой доплерографии определялся прерывистый сосудистый кольцевидный рисунок или единичные локусы кровотока. В сосудах желтого тела в течение всей лютеиновой фазы V_{max} 13-9 см/с и RI 0,56-0,67.

С целью регуляции менструальной функции и профилактики рецидивов пациенткам с АМКПП гипозестрогенного типа назначались физиотерапевтические процедуры, обладающие физическими факторами, повышающими эстрогенную насыщенность организма, к которым относятся: преформированные физические факторы (ультразвук в импульсном режиме излучения, электрофорез меди, эндоназальная гальванизация, магнито-инфракрасное лазерное излучение (с целью улучшения гормональной функции яичников). При этом проявляется положительное влияние гальванического тока на нейросекрецию клеток гипоталамуса с последующим улучшением выделения гонадотропных и половых гормонов, влияющих на овуляцию и секреторные изменения эндометрия. Воздействие ультразвука производилось на область проекции матки и яичников. Лечебный эффект ультразвука основан на механическом действии (микро-массаж клеток и тканей), термическом действии (образование тепла в глубине тканей) и физико-химическом (связан с увеличением процессов диффузии и проницаемости клеточных

мембран, увеличением многих ферментных реакций, усилением обмена веществ, аминокислот). Электрофорез меди на область яичников оказывает прямое эстрогеноподобное действие.

Пациентки с *нормоэстрогенным типом АМКПП* имели следующую УЗ-картину: персистенция желтого тела; при ультразвуковом исследовании матка и яичники соответствовали возрастной норме. Толщина эндометрия не превышала 15 мм, изоэхогенной однородной эхоструктуры. Циклические изменения эхоструктуры эндометрия отсутствовали. RI в маточных артериях в I фазу цикла 0,86-0,94, во II фазу 0,80-0,91. В сосудах желтого тела в течение всей лютеиновой фазы V_{max} 12-9 см/с и RI 0,57-0,67.

Пациенткам с *нормоэстрогенным типом АМКПП* применялись: ультразвук в импульсном режиме на область проекции матки и яичников в первую фазу ОМЦ, магнито-инфракрасная лазерная терапия. Взаимодействие лазерного излучения с биологическими молекулами реализуются чаще всего на клеточных мембранах, что приводит к повышению активности ферментных и обменных процессов, повышению уровня потребления кислорода тканями и усилению внутриклеточного окисления органических веществ, т.е. – улучшению трофики в облучаемых тканях. Кроме того за счет расширения сосудов нормализуется локальный кровоток и микроциркуляция.

В ходе проведенного исследования при сравнении групп архивного и исследуемого материалов удалось выявить, что у пациенток с гиперэстрогенным типом АМКПП частота рецидивов уменьшилась на 54,9%, с гипозестрогенным типом – на 45,9%, с нормоэстрогенным – на 51,3%.

Заключение

Применение персонализированных схем лечения аномальных маточных кровотечений пубертатного периода, дополненных комплексом физиотерапевтических процедур, подобранных с учетом типа кровотечения и проводимых под динамическим ультразвуковым контролем, показало значительное сокращение периода восстановительного лечения и реабилитации пациенток, выраженное улучшение общего состояния со стойкой нормализацией менструального цикла и формированием длительной ремиссии по сравнению с классической двухкомпонентной схемой.

Многoletний опыт отделения гинекологии (детское и подростковое) БАГК в лечении подобных состояний и разработанная его сотрудниками методика могут быть использованы в составе персонализированных схем лечения, регуляции менструальной функции, а также профилактики развития рецидивов тяжелых постгеморрагических состояний у девочек-подростков.

Наряду с вышесказанным, преимуществом предлагаемого метода является возможность изменять схему лечения, в зависимости от индиви-

дуальной клинической ситуации, типа кровотечения и схемы гормонотерапии с целью получения максимального положительного результата как со стороны внутренних половых органов (периферическое звено), так и со стороны организма в целом (центральное звено).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Веселова Н.М. Особенности дифференцированного применения гормонального и негормонального метода лечения у девочек-подростков с маточными кровотечениями пубертатного возраста. *Биологическая медицина*. 2007; 13(2): 35-42 [Veselova N.M. Osobennosti diversum usum non-hormonal et hormonal in modum adolescens puellis curatio vteri cruentamque ad pubertatem. *Biological medicina honoribus* MMVII; 13(2). 35-42 (In Russ.)].

2. Гинекология: национальное руководство. Краткое издание / под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Кулакова И.Б., Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 193-204. [Gynecologia nationalibus ducis. Velox Edition / ed. GM Savelevoj. GT Siccum, Kulakov IB Manukhina. M.: Media GEOTAR MMXIII, S.193-204 (In Russ.)]

3. Уварова Е.В. *Детская и подростковая гинекология: руководство для врачей*. М.: Литтера; 2009. 384 с. (серия «Практические руководства»).

[Uvarova E.V. Adolescente Paediatric et Gynecology: et duce pro medicis. M.: Littera; 2009. 384 s. (In Russ.)]

4. Уварова Е.В. Аномальные маточные кровотечения. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2013; 3: 73-88. [Uvarova ev Abnormal vteri cruentamque. *J identitate puerorum et adolescentium*. 2013; 3: 73-88, №3, S.73-88(in Russ.)]

5. Ушако А.А. *Практическая физиотерапия*. 2-е изд., испр. и доп. М: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2009. 608с. [Ushakov A.A. Practical physiotherapy. – М. "News Agency Medical", 2009. 608s.(in Russ.)]

6. Minjarez D.A., Bradshov K.D. Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents. *Obstet and Gyn Clinics*. 2000; 27(1): 63-78.

7. Richlin S.S., Rock J.A. Abnormal Uterine Bleeding In: *Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2 th ed. Copywriting: Lippincott Williams & Wilkins, 207-25, 2000.

8. Laura J. Benjamins Practice Guidelines: Evaluation and Management of Abnormal Vaginal Bleeding in Adolescents *J Pediatr Health Care*. 2009; 23(3): 189-193.

9. Gray S. H., & Emans S. J. (2007). Abnormal vaginal bleeding in adolescents. *Pediatricsin Review*. 28: 175-182.

Поступила / Received 09.01.2018
Принята в печать / Accepted 02.02.2018

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

Контактная информация: Тулендинова Анжела Ивановна; тел.: 8-918-43-17-377; e-mail: atulendinova@mail.ru; Россия, 350072, г. Краснодар, ул. Зиповская, 4/1.

Corresponding author: Anjela I. Tulendinova; tel.: 8-918-43-17-377; e-mail: atulendinova@mail.ru; 4/1, Zipovskaya str., Krasnodar, Russia, 350072.

Я. А. КОВАЛЕНКО, А. В. МАЛЬКО, И. И. РЯЗАНЦЕВ, Д. Г. ТРУНЯН,
Е. Ф. ФИЛИППОВ, В. А. КРУТОВА

ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА ПАЦИЕНТОК НА КАЧЕСТВО ПОЛУЧАЕМЫХ ООЦИТОВ, ЭМБРИОНОВ И ИСХОДОВ ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Базовая акушерско-гинекологическая клиника Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Зиповская 4/1, г. Краснодар, Россия, 350072.

АННОТАЦИЯ

Цель. Изучение влияния возраста пациенток на количество и качество получаемых ооцитов, качество эмбрионов и исходы лечения после проведения процедуры экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов (ЭКО и ПЭ).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ эмбриологических протоколов 688 пар с возрастом пациенток от 19 до 43 лет, у которых лечение бесплодия проводилось методами экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов. В анализ включены данные по количеству и качеству полученных ооцитов, их оплодотворению, способу оплодотворения и информация об исходах программы ЭКО и ПЭ. Эффективность лечения бесплодия оценивалась по частоте наступления беременности.

Результаты. Доля пациенток старшей возрастной группы (старше 35 лет) составила 25,1%. У данных пациенток наблюдается снижение показателей, которые оценивались при проведении анализа данных: количество полученных ооцитов, количество оплодотворенных ооцитов; количество эмбрионов хорошего качества. Главный показатель оценки эффективности программ ЭКО и ПЭ – частота наступления беременности, также снижается с увеличением возраста пациенток.

Заключение. Проведенный анализ данных подтверждает снижение эффективности лечения бесплодия методами ЭКО и ПЭ у пациенток старше 35 лет. Для пациенток разного возраста необходимо применение разных методов вспомогательных репродуктивных технологий: отмена переноса с криоконсервацией всех эмбрионов, перенос одного эмбриона отличного качества и применение программ ЭКО и ПЭ с донорскими ооцитами.

Ключевые слова: поздний репродуктивный возраст, качество ооцитов, качество эмбрионов, экстракорпоральное оплодотворение, частота наступления беременности (ЧНБ)

Для цитирования: Коваленко Я.А., Малько А.В., Рязанцев И.И., Трунян Д.Г., Филиппов Е.Ф., Крутова В.А. Влияние возраста пациенток на качество получаемых ооцитов, эмбрионов и исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(1): 18-22. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-18-22

For citations: Kovalenko Y.A., Malko A.V., Ryazantsev I.I., Trunyan D.G., Filippov E.F., Krutova V.A. Effect of the age of patients on quality of oocytes, embryos and outcomes of assisted reproductive technologies programs. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(1): 18-22. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-18-22.

Y. A. KOVALENKO, A. V. MALKO, I. I. RYAZANTSEV, D. G. TRUNYAN, E. F. FILIPPOV, V. A. KRUTOVA

EFFECT OF THE AGE OF PATIENTS ON QUALITY OF OOCYTES, EMBRYOS AND OUTCOMES
OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES PROGRAMS

*Fundamental Obstetric-Gynecological Clinic of Kuban State Medical University of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation, Zipovskaya str., 4/1, Krasnodar, Russia, 350072.*

ABSTRACT

Aim. The aim of this study was to investigate the effect of the age of patients on the quantity and quality of their oocytes, quality of embryos and the results of in vitro fertilization and embryo transfer.

Materials and methods. We conducted retrospective analysis of 668 embryo records of couples with women aged from 19 to 43, who were treated by in vitro fertilization and embryo transfer. In this analysis we included the data of the quantity and quality of their oocytes, their fertilization, methods of fertilization and the results of in vitro fertilization and embryo transfer. The efficiency of treatment was estimated by the pregnancy rate.

Results. The amount of elder group of patients (aged 35 years and older) was 25,1%. For this group we observed the decrease of studied parameters: quantity of oocytes, quantity of fertilized oocytes, and quantity of "good" (viable) oocytes. The main indicator of IVF & ET efficiency, the pregnancy rate also declined with the increase of the age of patients.

Conclusion. We analyzed the obtained data and confirmed the decline in efficient treatment of infertility by in vitro fertilization and embryo transfer in the group of patients aged 35 years and older. It is necessary to apply different reproductive methods for the patients of different ages: cancelling of embryo transfer with cryopreservation, transfer of a certain best quality embryo, applying the programs of IVF & ET with donor oocytes.

Keywords: late reproductive age, oocyte quality, embryo quality, in vitro fertilization, pregnancy rate

Введение

В настоящее время бесплодие является актуальной проблемой для очень большого числа людей – как женщин, так и мужчин. Только в 2015 году в России проведено более 100000 циклов ЭКО и ПЭ, и с каждым годом эта цифра увеличивается [1].

Современная медицина сделала большие шаги и добилась значительных успехов в вопросе лечения бесплодия. Высокая эффективность и доступность лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) позволяет оказывать помощь пациентам разного возраста, как с женским, так и с мужским фактором бесплодия. Пациентки старшей возрастной группы (старше 35 лет) составляют значительную часть от общего количества пациенток, нуждающихся в помощи ВРТ. У пациенток старшей возрастной группы чаще других встречаются такие диагнозы как миомы матки, гиперплазии эндометрия, недостаточность функции яичников. Даже при отсутствии выраженной патологии фертильность после 38 лет жизни женщины снижается. Так же, исходя из данных S.Richardson и соавторов, после 36 лет в яичниках женщин происходит увеличение вдвое скорости атрезии фолликулов [1].

Частота наступления беременности снижается с увеличением возраста пациенток [2].

Таким образом, возраст пациенток оказывает значительное влияние на исход программ ЭКО и ПЭ. По имеющимся данным частота наступления беременности (ЧНБ) после 35 лет снижается до 18,5%, по сравнению с пациентками до 35 лет, у которых ЧНБ составляет 40,0% [3, 4, 5, 6].

Основные факторы, обуславливающие снижение ЧНБ – это цитогенетические – специфическая дегенерация (апоптоз) ооцитов, усиливающаяся после 35-37 лет и генетические изменения – хромосомные аномалии, накопление которых также происходит с увеличением возраста пациенток (моносомии, трисомии, хромосомные aberrации) [7, 8, 9]. Известно, что с возрастом женщины снижается ответ яичников на стимуляцию овуляции, уменьшается количество эмбрионов развившихся до стадии бластоцисты, и реже наступает оплодотворение и беременность [10].

Согласно последним данным возрастной фактор влияет на снижение фертильности и минимизирует вероятность успешного исхода в использовании программ ЭКО и ПЭ чаще ввиду ухудшения

качества созревающих ооцитов, происходящего на фоне снижения овариального резерва [11].

По данным Назаренко Т.А. и соавторов рекомендуется использование донорских ооцитов в программах ЭКО для пациенток старшей возрастной группы, т.к. применение донорских ооцитов, полученных в результате стимуляции молодых женщин – доноров, у возрастных пациенток сопровождается увеличением ЧНБ и уменьшением спонтанного прерывания беременностей на ранних сроках [12].

Цель исследования: изучить влияния возраста пациенток на количество и качество получаемых ооцитов, качество эмбрионов и исходы лечения после проведения процедуры ЭКО и ПЭ.

Материалы и методы

Произведен анализ проведенных протоколов ЭКО и ПЭ, а так же данных об исходах беременности у пациенток отделения ВРТ Базовой акушерско-гинекологической клинки ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России за 2016 год.

Выделены 2 категории пациенток. Первая категория включает 490 пациенток в возрасте от 19 до 43 лет, которые проходили лечение бесплодия методом ЭКО и ПЭ.

Критерии включения в исследование:

1. программа ЭКО и ПЭ;

Критерии исключения:

1. программы ЭКО в естественном цикле;

2. программы ЭКО с донорскими ооцитами;

3. программы ЭКО с суррогатным материнством.

Ко второй категории были отнесены 198 пациенток в возрасте от 19 до 43 лет после программ переноса криоконсервированных эмбрионов.

Критерии исключения:

1. переносы криоконсервированных эмбрионов, полученных из донорских ооцитов;

2. переносы криоконсервированных донорских эмбрионов;

3. переносы криоконсервированных эмбрионов суррогатным матерям.

Пациенты каждой категории были разделены на 5 групп в соответствии с возрастом. Данные представлены в таблице.

Для пациенток первой категории проводился анализ следующих показателей:

1. количество полученных ооцитов;

2. количество зрелых ооцитов;

Распределение пациенток по возрастным группам
The amount of patients by age groups

Группа	Возраст, лет	Количество пациенток	
		Категория 1. Циклы со стимуляцией суперовуляции	Категория 2. Циклы с переносом криоконсервированных эмбрионов
Группа 1	19-25	11	4
Группа 2	26-30	176	72
Группа 3	31-35	180	65
Группа 4	36-40	98	37
Группа 5	41-43	25	19

3. количество оплодотворенных ооцитов;
 4. способ оплодотворения (ЭКО или ИКСИ);
 5. количество эмбрионов хорошего качества;
 6. частота наступления беременности;
 7. частота многоплодных беременностей (двойни);
 8. частота неразвивающихся беременностей.

Для пациенток второй категории проводился анализ следующих показателей:

1. частота наступления беременности;
 2. частота многоплодных беременностей (двойни);
 3. частота неразвивающихся беременностей.

При комбинированном оплодотворении ЭКО+ИКСИ пациентка относилась к группе с оплодотворением методом ИКСИ.

К категории эмбрионов хорошего качества относились эмбрионы с количеством бластомеров от 6 до 9 и качеством А и В для 3-го дня переноса, и эмбрионы качества ЗВВ и выше для 5-го дня переноса.

Оценка эмбрионов на 3-й день развития производилась через 72 часа после получения ооцитов основанная на количестве бластомеров и степени фрагментации (A. Van Steiterghem et al., 1995). Оценка эмбрионов на 5-й день развития производилась через 120 часов после получения ооцитов в соответствии с классификацией бластоцист по Гарднеру [13].

Результаты и обсуждение

Доля пациенток возрастной группы (старше 35 лет) составляла 25,1% от первой категории и 28,3% от пациенток второй категории.

Среднее количество полученных ооцитов на 1 пациентку составляло: в группе 1 – 13,1, группе 2 – 13,3, группе 3 – 8,8, группе 4 – 7,4, группе 5 – 6,6. Процент зрелых ооцитов от общего числа полученных ооцитов: в группе 1 – 87,5%, группе 2 – 84,2%, группе 3 – 73,3%, группе 4 – 85,2%, группе 5 – 84,8%. Количество полученных ооцитов начинает снижаться в группе 3. У пациенток после 40 лет среднее количество ооцитов снижается вдвое по сравнению с пациентками в возрасте до 30 лет. Однако проведенный анализ данных показал, что

процентное соотношение зрелых ооцитов не снижалось в зависимости от возраста, что может свидетельствовать о большей равномерности роста фолликулов при общем уменьшении их числа.

Результаты анализа качества ооцитов, полученных от пациенток исследуемых возрастных групп, показывают увеличение частоты их дегенеративных форм у женщин старше 35 лет. В таких ооцитах встречаются деформация и лизис структурных компонентов, фрагментация и образования вакуолей и другие признаки ухудшения качества ооцитов.

Процент оплодотворенных ооцитов составил: в группе 1 – 83,5%, группе 2 – 76,6%, группе 3 – 83,8%, группе 4 – 76,6%, группе 5 – 68,6%. В группах 1, 2, 3 и 4 доля оплодотворения методом ИКСИ была практически одинакова – от 69,0% до 73,0%. В группе 5 доля оплодотворения методом ИКСИ резко снизилась до 8,0%. Увеличение числа процедур оплодотворения методом ИКСИ можно объяснить малым количеством получаемых ооцитов и неоднократными попытками ЭКО и ПЭ в анамнезе. Процент эмбрионов хорошего качества составил: в группе 1 – 51,2%, группе 2 – 41,3%, группе 3 – 43,5%, группе 4 – 37,0%, группе 5 – 41,7%. Процент оплодотворенных ооцитов и эмбрионов хорошего качества ниже у пациенток старшей возрастной группы.

Частота наступления беременности в первой категории пациенток составила: в группе 1 – 54,6%, группе 2 – 40,6%, группе 3 – 31,2%, группе 4 – 24,4%, группе 5 – 20,0%. Одновременно, анализ ЧНБ среди пациенток второй категории показал следующее: в группе 1 – 66,6%, группе 2 – 45,0%, группе 3 – 38,5%, группе 4 – 35,1%, группе 5 – 31,8%. Данные представлены на рисунке.

Анализ данных свидетельствует о снижении частоты наступления беременности с увеличением возраста пациенток. Таким образом, старший репродуктивный возраст является неблагоприятным фактором, влияющим на снижение эффективности лечения бесплодия. При применении протоколов с переносом криоконсервированных эмбрионов ЧНБ выше, чем в стимулированных циклах, но также снижается с возрастом. Для по-

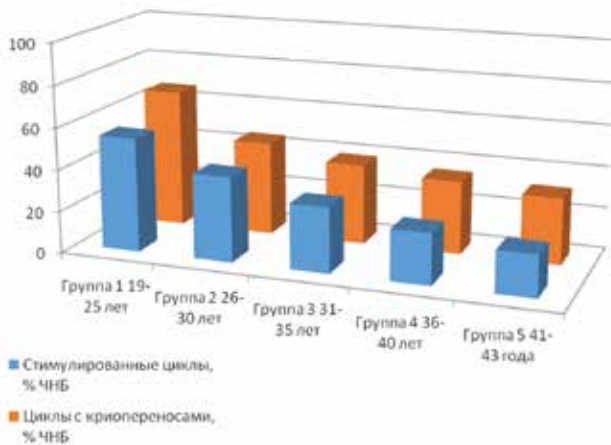


Рис. Частота наступления беременностей у исследуемых групп пациенток.

Fig. Pregnancy rate in the studied groups of patients.

лучения более высоких показателей ЧНБ у возрастных пациенток имеет смысл применение циклов с отменой переноса, криоконсервацией всех хороших эмбрионов и дальнейшем переносе замороженных эмбрионов.

Процент неразвивающихся беременностей среди пациенток из стимулированных циклов: в группе 1 – 10,7%, группе 2 – 3,7%, группе 3 – 8,9%, группе 4 – 4,2%, группе 5 – 20,0%. Среди пациенток из циклов с криопереносами: в группе 1 – 0,0%, группе 2 – 0,0%, группе 3 – 8,9%, группе 4 – 4,2%, группе 5 – 0%. Частота многоплодных беременностей среди пациенток из стимулированных циклов: в группе 1 – 16,7%, группе 2 – 2,8%, группе 3 – 3,9%, группе 4 – 12,4%, группе 5 – 0,0%. Среди пациенток из циклов с криопереносами: в группе 1 – 0,0%, группе 2 – 11,1%, группе 3 – 8,0%, группе 4 – 7,7%, группе 5 – 6,7%.

Анализ показателей неразвивающихся и многоплодных беременностей затруднен в связи с единичным количеством таких случаев. У пациенток старше 40 лет происходит резкое увеличение процента неразвивающихся беременностей как в стимулированных циклах, так и в циклах с криопереносами. Для снижения частоты наступления многоплодных беременностей и исключения осложнений, связанных с ними, пациенткам в возрасте до 40 лет рекомендуется производить селективный перенос одного эмбриона. У пациенток старше 40 лет многоплодных беременностей при анализе данных не выявлено. В наши дни применение переноса одного эмбриона хорошего качества является распространенной методикой и все больше находит применение в практике работы клиник ВРТ по всему миру. В таких случаях ЧНБ снижается, и составляет 50%, по сравнению с переносом двух эмбрионов отличного качества, где ЧНБ составляет 70% [14].

Анализ результатов показал, что в группах старшего репродуктивного возраста у пациенток после 35 лет происходит снижение исследуемых показателей: количество полученных ооцитов,

процент оплодотворенных ооцитов и количество эмбрионов хорошего качества. Снижение этих показателей приводит и к снижению ЧНБ как главного показателя эффективности применения методов ВРТ.

Таким образом, возраст пациенток значительным образом влияет на результаты и исходы лечения бесплодия с помощью программ ЭКО и ПЭ. Это позволяет делать прогнозы и выстраивать тактику применения методов ВРТ.

Заключение

На основании проведенного исследования можно сделать следующий вывод. Возраст пациенток влияет на качество ооцитов, эмбрионов и исход программ ВРТ. У пациенток старшей возрастной группы (старше 35 лет) эти показатели значительно снижаются. Это необходимо учитывать при подготовке пациенток к циклам ВРТ и прогнозировании их результатов. При лечении бесплодия с помощью ВРТ нужно подбирать для каждой конкретной пациентки наиболее эффективные методы ВРТ, такие как отмена переноса с криоконсервацией всех эмбрионов, перенос одного эмбриона отличного качества и применение программ ЭКО и ПЭ с донорскими ооцитами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Richardson S., Senikas V., Nelson J. Follicular depletion during the menopausal transition: evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. *J Clin Endocr Metab.* 1987; 65: 1231-1237.
- Российская Ассоциация Репродукции Человека [Электронный ресурс]. Регистр ВРТ. Отчет за 2015 год: URL: http://www.rahr.ru/registr_otchet.php. (дата обращения 25.12.2017). [Russian Association of Human Reproduction [Electronic resource]. Register VRT. Report for 2015: URL: http://www.rahr.ru/registr_otchet.php. (date of access 25.12.2017) (In Russ.).]
- Боярский К.Ю. Старение репродуктивной системы и результативность вспомогательных репродуктивных технологий. *Проблемы репродукции.* 1996; 2(4): 57-62. [Boyarskiy K.Yu. Starenie reproduktivnoy sistemy i rezul'tativnost' vspomogatel'nykh reproduktivnykh tehnologij. *Problemy reproduksii.* 1996; 2(4): 57-62. (in Russ.).]
- Кустаров В.Н., Боярский К.Ю. Влияние возраста на частоту наступления беременности в программе ЭКО. *Проблемы репродукции.* 1999; (1): 46-9. [Kustarov V.N., Boyarskiy K.Yu. Age effect on fertilization rate using IVF program. *Problemy reproduksii.* 1999; (1): 46-9 (In Russ.).]
- Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г., Фанченко Н.Д., Соловьева Н.Г., Муллабаева С.М., Белоусова Н.Ю. Значение оценки овариального резерва в лечении бесплодия у женщин старшего репродуктивного возраста. *Проблемы репродукции.* 2005; (2): 56-9. [Nazarenko T.A., Mishieva N.G., Fanchenko N.D., Solov'eva N.G., Mullabaeva S.M., Belousova N.Yu. Significance of ovarian reserve assessment in treatment of infertility in women of the late reproductive age. *Problemy reproduksii.* 2005; (2): 56-9 (In Russ.).]
- Тишкевич О.Л., Жабинская А.Б., Малышева Е.В. Клинико-эмбриологическая оценка результатов экстракорпорального

оплодотворения в зависимости от возраста пациенток. Проблемы репродукции. 2004; (2): 33-7. [Tishkevich O.L., Zhabinskaya A.B., Malysheva E.V. Clinical-and-embriologic assessment of in vitro fertilization outcome depending on patients' age. Problemy reproduktivnoi. 2004; (2): 33-7 (In Russ.)].

7. Боярский К.Ю., Василевская С.Е. Цитогенетический анализ ооцитов, полученных у старшей возрастной группы в программе ЭКО. Проблемы репродукции. 1998; 4(2): 34-36. [Bojarskiy K.Yu., Vasilevskaya S.E. Citogeneticheskij analiz oocitov, poluchennyh u starshej vozrastnoj grupy v programme EKO. Problemy reproduktivnoi. 1998; 4(2): 34-36. (In Russ.)].

8. Battaglia D.E., Goodwin P., Klein N.A., Soules M.R. Influence of maternal age on meiotic spindle assembly in oocytes from naturally cycling women. Hum Reprod. 1996; 11(10): 2217-22.

9. Wells D., Delhanty J.D. Comprehensive chromosomal analysis of human preimplantation embryos using whole genome amplification and single cell comparative genomic hybridization. Hum Reprod. 2000; 6(11): 1055-62.

10. Белоцерковцева Л.Д., Коноваленко Л.В., Корнеева Е.В., Бондарева Е.В., Шишанок О.Ю. Влияние возраста пациенток на частоту биологических потерь в программах ЭКО: опыт работы. Проблемы репродукции. 2008; (3): 53-6. [Belotserkovtseva L.D., Konovalenko L.V., Korneeva E.V., Bondareva E.V., Shishanok O.Yu. Effect of women's age on the frequency of biological losses in implications of IVF program: investigation experience. Problemy reproduktivnoi. 2008; (3): 53-6 (In Russ.)].

11. Крстич Е.В., Крстич М., Юдаев В.Н. Влияние качества ооцитов и состояния овариального резерва на терапевтический потенциал экстракорпорального оплодотворения у па-

циенток позднего репродуктивного возраста. Альманах клинической медицины. 2014; 1(31): 70-75. DOI:10.18786/2072-0505-2014-31-70-75. [Krstic E.V., Krstic M., Yudaev V.N. Vlijanie kachestva oocitov i sostojanija ovarial'nogo rezerva na terapevticheskij potencial jekstrakorporal'nogo oplodotvorenija u pacientok pozdneho reproduktivnogo vozrasta. Almanac of clinical medicine. 2014; 1(31): 70-75. DOI:10.18786/2072-0505-2014-31-70-75 (In Russ.)].

12. Назаренко Т.А., Финогенова Е.Я., Осина О.А. Донация ооцитов в программе ЭКО и ПЭ. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия (теоретические и практические подходы). Кулаков В.И., Леонов Б.В., ред. М.: МИА; 2000. [Nazarenko T.A., Finogenova E.Ya., Osina O.A. Oocytes donation using IVF and ET programs. In vitro fertilization and its new directions in treatment of female and male infertility (theoretic and practical approaches). Kulakov V.I., Leonov B.V., editors. Moscow: MIA; 2000. (In Russ.)].

13. Gardner DK, Schoolcraft WB. In vitro culture of human blastocysts. In Jansen R, Mortimer D (eds). Toward Reproductive Certainty: Fertility and Genetics Beyond 1999 London: Parthenon Publishing. 1999: 378-38.

14. David K. Gardner (D.Phil), Michelle Lane, Ph. D., John Stevens, Terry Schlenker, William B Schoolcraft. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer. Fertility and Sterility, June 2000; 73(6): 1155-1158.

*Поступила / Received 09.01.2018
Принята в печать / Accepted 11.02.2018*

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

Контактная информация: Малько Анна Владимировна; 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: Anna V. Malko; tel.: (861) 275-57-67, +7 (988) 283-03-03; e-mail: klinika@bagk-med.ru; 4/1, Zipovskaya str., Krasnodar, Russia, 350072.

**В. А. КРУТОВА, А. М. ЧУЛКОВА, Д. Л. ВАНЯН, Л. М. ЧУПРИНЕНКО,
Р. А. КАСПАРЯН, Е. Е. КОПЫТКО, Т. Г. ДЬЯКОВА**

НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА

Базовая акушерско-гинекологическая клиника Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Седина, д. 4, Краснодар, Россия, 350063.

АННОТАЦИЯ

Цель. Целью настоящего исследования явилась оценка информативности анамнестических данных в диагностике хронического эндометрита до его гистологического подтверждения и возможности своевременного начала комплексной терапии патологии.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели проведен ретроспективный анализ 303 историй болезни пациенток, которым в 2017 г проводилась пайпель-биопсия эндометрия в плане обследования перед использованием вспомогательных репродуктивных технологий. Особый интерес, в нашем случае, представлял специальный анамнез, включающий рассмотрение менструальной, половой и репродуктивной функций, перенесенных гинекологических заболеваний и вмешательств.

Результаты. При анализе полученных результатов выявлены наиболее постоянные признаки хронического эндометрита: нарушения менструальной и секреторной функции; отмечался высокий индекс внутриматочных вмешательств, значительная частота выявления полипов эндометрия и цервикального канала (40,1%), патологических новообразований шейки матки (30,8%).

Заключение. Таким образом, анамнестические данные пациенток с верифицированным эндометритом, особенно в расширенном варианте, с включением нетрадиционных, но актуальных на современном этапе дополнительных признаков, показали высокую информативность для неoadъювантной диагностики патологии эндометрия воспалительного характера. Только на фоне своевременно начатой комплексной терапии происходит восстановление многочисленных показателей рецептивности эндометрия, что приводит к купированию клинической симптоматики и закладывает основу для успешной реализации репродуктивной функции.

Ключевые слова: хронический эндометрит, диагностика эндометрита, комплексное лечение эндометрита

Для цитирования: Крутова В.А., Чулкова А.М., Ванян Д.Л., Чуприненко Л.М., Каспарян Р.А., Копытко Е.Е., Дьякова Т.Г. Неoadъювантная диагностика и лечение хронического эндометрита. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(1): 23-29. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-23-29

For citation: Krutova V.A., Chulkova A.M., Vanyan D.L., Chuprinenko L.M., Kasparyan R.A., Kopytko E.E., Dyakova T.G. Neoadjuvant diagnosis and management of chronic endometritis. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(1): 23-29. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-23-29

**V. A. KRUTOVA, A. M. CHULKOVA, D. L. VANYAN, L. M. CHUPRINENKO, R. A. KASPARYAN,
E. E. KOPYTKO, T. G. DYAKOVA**

NEOADJUVANT DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF CHRONIC ENDOMETRITIS

Basic obstetric and gynecologic clinic of Federal state-funded educational institution of the higher education "Kuban state medical university" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Sedina str., 4, Krasnodar, Russia, 350063.

ABSTRACT

Aim. The purpose of this research was informational content assessment of the anamnestic data in diagnosing of chronic endometritis before its histologic confirmation and possibility of the timely beginning of complex therapy of pathology.

Materials and methods. To achieve the aim of the retrospective analysis of 303 case reports of patients who underwent endometrium papal biopsy as a part of examination plan before assisted reproductive treatment in 2017. A particular interest, in our case, submitted the special anamnesis including consideration of menstrual, sexual and reproductive functions, past gynecologic diseases and interventions.

Results. In the analysis of the received results the most constant signs of chronic endometritis: disorders of menstrual and

secretory functions; the high index of intrauterine interventions, considerable frequency of identification of endometrium polyps and the cervical channel (40,1%), pathological cervical neoplasia (30,8%) were noted.

Conclusion. Thus, anamnestic data of patients with the verified endometritis, especially extended one, with inclusion of nonconventional, but relevant at the present stage additional signs, have shown high informational content for neoadjuvant diagnosis of pathology of endometrium of inflammatory character. Only against the background of timely initiated complex therapy, numerous endometrial receptivity parameters are restored, which leads to relief of clinical symptoms and lays the foundation for the successful implementation of reproductive function.

Keywords: chronic endometritis, endometritis diagnosing, complex treatment of endometritis

Введение

Хронический (аутоиммунный) эндометрит – клинко-морфологический синдром, представляющий собой комплекс морфофункциональных изменений эндометрия воспалительного характера, которые сопровождаются нарушением нормальной циклической трансформации и рецептивности ткани [1, 2, 3]. Многие исследователи рассматривают эндометрит как обязательную стадию при восходящей инфекции половых органов. Выявление у больной спаечного процесса в малом тазу, особенно III–IV степени распространения, и хронического сальпингоофорита являются важными предикторами хронического эндометрита, особенно при отсутствии анамнестических указаний на проведение адекватной антибактериальной и противовоспалительной терапии [4].

Опасность хронического эндометрита заключена в том, что его длительное течение без адекватной терапии неминуемо влечет за собой разрушение экстрацеллюлярного матрикса эндометрия, изменение архитектоники ткани и последующую ишемию [5]. Все это не может не влиять на основную функцию эндометрия, поскольку имплантация бластоцисты и развитие беременности возможны только при условии успешного «диалога» между слизистой оболочкой матки и эмбрионом в течение достаточно короткого времени – имплантационного окна [2, 6, 7]. Воспаление слизистой оболочки матки нарушает имплантацию, что очевидно уже по клиническим проявлениям, таким как бесплодие, привычное невынашивание, серийные неудачи экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), разнообразные осложнения беременности и родов, гиперпластические процессы эндометрия [6, 8, 9, 10]. «Золотым стандартом» и окончательным этапом диагностики хронического эндометрита является морфологическое исследование эндометрия. Распространенность хронического эндометрита у пациенток с бесплодием и невынашиванием колеблется, по мнению отечественных исследователей, от 2,8 до 70%. В исследовании Kasius и соавт., опубликованном в 2011 г. хронический эндометрит диагностирован у 2,8% пациенток, подвергшихся гистероскопии и диагностическому выскабливанию перед программой ЭКО [11]. По данным Е.В. Козыревой частота встречаемости этой патологии составляет 72,5±5,4% у

пациенток с бесплодием и 86,1±5,8% у женщин с невынашиванием беременности репродуктивного возраста [12]. Такой разброс данных обусловлен малой чувствительностью рутинных диагностических методов, существенной экономической составляющей культуральных и молекулярно-биологических методов исследования содержимого полости матки. При патологии репродуктивной функции морфологическая «гипердиагностика» эндометрита оправдана, т.е. сомнительные случаи лучше трактовать как эндометрит, чем упустить возможность своевременного лечения, при этом всегда необходима взвешенная и обоснованная антимикробная терапия [1].

По данным литературы, почти в 70% случаев воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) применение рутинных методов диагностики не позволяет выявить этиологический фактор [2, 13]. Результаты неточных микробиологических исследований в большей степени вводят в заблуждение клиницистов и не способствуют эффективному лечению, а в реальности антимикробная терапия ВЗОМТ всегда является эмпирической. При этом схемы лечения эмпирически должны обеспечивать элиминацию широкого спектра возможных патогенных микроорганизмов, включая хламидии, гонококки, трихомонады, грамотрицательные факультативные бактерии, анаэробы и стрептококки, в связи с чем целесообразно назначить комбинацию антибактериальных средств [1, 2, 4, 14, 15]. При стерильных посевах эндометрия и невозможности проведения микробиологического исследования у пациенток с признаками хронического эндометрита всегда оправдано проведение эмпирической терапии препаратами широкого антибактериального и противовирусного спектра действия. Вопрос об обязательном выявлении того или иного микробного агента в рутинной амбулаторной практике не имеет положительного ответа, так как мировой опыт, включающий научные исследования с высоким уровнем доказательности, демонстрирует необходимость эмпирической терапии, основанной на минимальных клинических критериях, ведь в противном случае последствия для репродуктивной системы могут быть непоправимы [16]. Схемы эмпирической антимикробной терапии проводят в соответствии с рекомендациями CDC (2015

г.), отечественными рекомендациями [14]. Учитывая многообразие патологических процессов в организме при ВЗОМТ, которые невозможно купировать с помощью антибактериальной терапии, вторым обязательным этапом лечения должна быть реабилитация [4, 16].

Неадекватная и отсроченная терапия может привести к формированию клинически стертых форм эндометрита со сменой ведущего микробного агента, значительным распространением воспалительного процесса и глубоким повреждением эндометрия, что в дальнейшем будет представлять большие сложности в определении тактики и прогноза восстановления репродуктивной функции [1, 17].

По данным Г.Т. Сухих, А.В. Шуршалиной (2013 г.), после применения поэтапной комплексной терапии хронического эндометрита частота наступления беременности без учета наличия сочетанных патологических процессов составляет 41,4%; без применения программы ВРТ – 47,8% и в программах ЭКО – 35,8%. С учетом перинатальных потерь, частота доношивания беременности после курса лечения составляет 37,4%. У пациенток с изолированным хроническим эндометритом частота наступления беременности после окончания лечения составляет 79,2%, частота доношивания беременности – 75%.

С момента основания Базовой акушерско-гинекологической клиники Кубанского государственного медицинского университета (далее Клиника) существует и расширяется отделение «Стационар дневного пребывания», мощность которого в настоящее время равна 71 койке, работающее в 2 смены. Сотрудниками отделения накоплен достаточный опыт диагностики и консервативного лечения гинекологической патологии, постоянно совершенствуются алгоритмы выявления различных нозологических форм.

Цель исследования: дать оценку информативности анамнестических данных в диагностике хронического эндометрита до его гистологического подтверждения и возможности своевременного начала комплексной терапии патологии.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели проведен ретроспективный анализ 303 медицинских карт

пациенток, которым в 2017г. проводилась пайпель-биопсия эндометрия в плане обследования перед использованием вспомогательных репродуктивных технологий. Биопсию эндометрия проводили устройством Pipelle de Cornana на 7-10-й дни менструального цикла при отсутствии любых проявлений инфекционно-токсического компонента воспаления.

В исследование вошли пациентки в возрасте от 23 до 44 лет (средний возраст – $33,4 \pm 1,7$ г.), с первичным бесплодием – у 165 женщин (56,5%), вторичным – у 127 (43,5%); с длительностью бесплодия от 1 до 17 лет (средняя длительность – $4,3 \pm 1,1$ г.).

Гистологическое исследование аспирационного материала осуществляли по стандартной методике: фиксация ткани 10% раствором нейтрального формалина, обезвоживание с использованием изопропилового спирта, пропитывание парафином. Из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 5мкм, окрашивали гематоксилином и эозином. При обнаружении в эндометрии лимфо-макрофагальной инфильтрации стромы с периваскулярным и перигландулярным расположением клеточного инфильтрата, лимфоидных фолликулов в функциональном слое эндометрия, склероза стенок спиральных артерий и фиброза стромы, а также микрополипов ставился диагноз хронического эндометрита (полная морфологическая картина). В случае обнаружения двух или трех критериев из перечисленных – указывали «неполную морфологическую картину» хронического эндометрита.

Результаты и обсуждение

При проведении гистологического исследования пайпель-биопсий эндометрия морфологические признаки хронического эндометрита обнаружены у 292 пациенток (96,4%). Распределение вариантов гистологических заключений представлено в таблице 1.

Для обоснования клинического диагноза в целом и основного диагноза детально на протяжении ряда лет нами используется комплексная схема, разработанная на основании классических критериев ВЗОМТ, которая представлена в таблице 2.

Особый интерес, в нашем случае, представлял специальный анамнез, включающий рассмотре-

Таблица 1 / Table 1

Результаты пайпель-биопсии эндометрия (n=303)

Results of endometrium papel biopsy

Гистологическое заключение	Абс.	%
Эндометрий фазы пролиферации без признаков воспаления и фиброза стромы	11	3,63
Хронический эндометрит (полная морфологическая картина)	90	29,70
Неполная морфологическая картина хронического эндометрита	202	66,67

Комплексная схема обоснования клинического диагноза ВЗОМТ
Complex scheme which is the basis for the clinical diagnosis of IDBSP
(Inflammatory diseases of bodies of a small pelvis)

На основании:	Относительно диагноза основного заболевания: Хронический метроэндометрит	Относительно диагноза основного заболевания: Хронический сальпингоофорит
Жалоб	- боли внизу живота тянущего, ноющего характера; - приобретенные нарушения менструального цикла - патологические выделения из половых путей; - болезненный половой акт	- боли внизу живота тянущего, ноющего характера; - приобретенные нарушения менструального цикла; - патологические выделения из половых путей; - болезненный половой акт
Анамнеза заболевания	Жалобы беспокоят: 1. ___недель, месяцев; 2. после инвазивных вмешательств на половых органах (внутриматочных) 3. после _____ 4. Заключение гистероскопии* 5. Гистологическое заключение* Эхография: Признаки диффузных изменений миометрия и эндометрия; Кольпоскопия: Эндоцервицит, вагинит Положительные результаты обследования на ИППП	Жалобы беспокоят: 1. ___недель, месяцев; 2. после инвазивных вмешательств на половых органах 3. после _____ 4. заключение лапароскопии* 5. Гистологическое заключение* Эхография: Признаки диффузных изменений в яичниках; Расширение маточных труб с анэхогенным содержимым*; Жидкость в малом тазу* Кольпоскопия: КС-признаки вагинита, эндоцервицита Положительные результаты обследования на ИППП
Анамнеза жизни		
Специального анамнеза	Вторичные нарушения менструального цикла (гиперполименорея, метrorрагии, гипоолигоменорея, дисменорея); Нарушение секреторной функции Хронический метроэндометрит с ___года Острый метроэндометрит в анамнезе Неоднократные внутриматочные вмешательства, с осложнениями Результаты гистологического исследования эндометрия* ИППП в анамнезе	Вторичные нарушения менструального цикла (гиперполименорея, опсоменорея, тахименорея, дисменорея); Хронический сальпингоофорит с ___года; Острый сальпингоофорит в анамнезе Заключение лапароскопии* Результаты гистологического исследования придатков матки* ИППП в анамнезе
Данных общего обследования	1. Гипертермия 2. Болезненность при пальпации в нижних отделах живота	1. Гипертермия 2. Болезненность при пальпации в нижних отделах живота
Данных влагалищного исследования	В зеркалах: - гиперемия слизистой оболочки влагалища, шейки матки; - патологические выделения из цервикального канала, влагалища Бимануально: матка: - увеличена; - размягчена; - болезненная Болезненные тракции шейки матки	В зеркалах: - гиперемия слизистой оболочки влагалища, шейки матки - патологические выделения из шейки матки, влагалища Бимануально: придатки матки: - увеличены, без четких контуров; - тяжистые; - болезненные Болезненные тракции шейки матки
Данных лабораторного исследования	Лейкоцитоз периферической крови; Сдвиг лейкоцитарной формулы влево; Повышение СОЭ; Положительный СРБ; Лейкоцитоз отделяемого из ц/канала, влагалища Положительные результаты обследования на ИППП	Лейкоцитоз периферической крови; Сдвиг лейкоцитарной формулы влево; Повышение СОЭ; Положительный СРБ; Лейкоцитоз вагинального содержимого, отделяемого из ц/канала Положительные результаты обследования на ИППП
Данных инструментального обследования**	Эхография: - Признаки диффузных изменений миометрия и эндометрия; Кольпоскопия: - КС-признаки эндоцервицита, вагинита	Эхографии: Признаки диффузных изменений в яичниках; Расширение маточных труб с анэхогенным содержимым*; Жидкость в малом тазу*
Заключения смежных специалистов**		

Примечание: * - определяющие критерии ВЗОМТ, ** - после поступления в отделение.

ние менструальной, половой и репродуктивной функций, перенесенных гинекологических заболеваний и вмешательств.

Из анамнеза: нарушения менструального цикла отмечала 161 пациентка. В виде дисменореи – 10 пациенток, у 31 пациентки – нерегулярные менструации, в 120 случаях – нарушение менструального цикла по типу гиперполименореи. Условно «специфичные» для метроэндометрита – у 125 пациенток, для оофорита – в 36 наблюдениях. Бели различного характера периодически имели место в 264 случаях. Указание на наличие хронического воспаления гениталий отмечали все пациентки, длительность ВЗОМТ от 1 года до 19 лет (средняя $6,3 \pm 2,1$ г). Предоставленные схемы лечения оказались адекватными лишь в 5 случаях, в остальных не выдерживалась длительность использования медикаментов, зачастую терапия сводилась к антимикробной монотерапии выявленных ИППП и условно-патогенной флоры, бесконтрольному назначению иммуномодуляторов, активному и неоднократному местному лечению, параллельному назначению нескольких эубиотических препаратов.

Противовирусная терапия назначалась лишь при наличии специфической патологии, диагностированной в кабинете патологии шейки матки (остроконечные кондиломы влагалища и вульвы, плоская кондилома шейки матки) и положительных результатах ПЦР-диагностики папилломавирусной инфекции. Острый воспалительный процесс матки и придатков при госпитализации диагностирован у 4 пациенток. Инвазивных вмешательств, предпринятых в связи с бесплодием, наличием очаговых образований в области придатков и при патологии эндометрия, при подозрении на трубную беременность, проведено, при общем подсчете: лапаротомий – 29 (в 4 случаях – кесарево сечение) (23 пациента), лапароскопий – 316 (1,1 на 1 пациентку) (263 пациентки); сальпингэктомий – 123 (по поводу гидросальпинкса – 63 случая, пиосальпинкса – 3, эктопической беременности – 57); 56 цистэктомий; деструктивное лечение малых форм наружного генитального эндометриоза – 117, адгезиолизис – в 144 случаях; диагностических и лечебно-диагностических внутриматочных манипуляций (гистероскопия, раздельное выскабливание матки, ЦУГ-эндометрия, пайпель-биопсия эндометрия, ЭхоГСГ, роды через естественные родовые пути) – 346 (1,2 на 1 пациентку) (274 пациентки).

Хронический и острый сальпингит при лапароскопии подтвержден у 152 больных, гистологически доказан во всех случаях (113 пациенток). Гистологические признаки хронического воспалительного процесса в эндометрии выявлены у 97 пациенток, полип эндометрия и цервикального

канала подтверждены в 117 случаях. Осложнения плановых инвазивных вмешательств отмечено в анамнезе в 16 случаях, с метrorрагией в 11 из них. Изолированные или сочетанные ИППП зафиксированы в анамнезе у 109 пациенток. Лечение по поводу патологии шейки матки у соответствующих специалистов получали 90 пациенток, в 12 случаях – в связи с рецидивированием патологических новообразований.

Суммируя полученные результаты, в пользу ВЗОМТ той или иной локализации указывали следующие анамнестические данные (табл. 3, 4).

Анализируя полученные результаты, отметим: наиболее постоянным проявлением эндометрита, помимо нарушений менструальной, следует считать нарушения секреторной функции. Отмечается высокий индекс внутриматочных вмешательств, предпринятых в связи с проявлениями (осложнениями) воспалительного процесса или послуживших толчком для его возникновения. В большинстве случаев отсутствует манифестное начало заболевания, и оно протекает как первично хроническое. Удручает факт, что при наличии в большом количестве наблюдений достоверных признаков патологии в анамнезе, отмечается минимализм ответных действий в пользу выздоровления или стабилизации процесса.

Обращает на себя внимание высокая частота выявления полипов эндометрия и цервикального канала (40,1%), патологических новообразований шейки матки (30,8%) у пациенток с верифицированным диагнозом эндометрита. Данная патология не относится к классическим критериям диагностики ВЗОМТ, но, на наш взгляд, требует внесения в список дополнительных критериев для диагностики эндометрита в обоих случаях, сальпингоофорита – в последнем.

Таким образом, анамнестические данные пациенток с верифицированным эндометритом, особенно в расширенном варианте, с включением нетрадиционных, но актуальных на современном этапе дополнительных признаков, показали высокую информативность для неoadъвантной диагностики патологии эндометрия воспалительного характера.

Вооружившись четкими представлениями о последовательности терапевтических мероприятий, каждый врач амбулаторного звена на своем уровне или своевременно направляя пациентку в медицинские организации, располагающие достаточным набором лечебно-диагностических возможностей, способен повлиять на исход такой непростой, но весьма важной для репродуктивной функции женщины проблемы.

Только на фоне своевременно начатой комплексной терапии происходит восстановление многочисленных показателей рецептивности эндометрия, что приводит к купированию клинической симптоматики и закладывает основу для успешной реализации репродуктивной функции.

Данные специального анамнеза в пользу хронического метроэндометрита
Data of the special anamnesis indicating chronic metroendometritis

Специальный анамнез	Абс.	%
Вторичные нарушения менструального цикла (гиперполименорея, метrorрагии, гипоолигоменорея, дисменорея)	125	42,8
Нарушение секреторной функции	264	90,4
Хронический метроэндометрит с ____года (длительность заболевания)	6,3±2,1 е	
Острый метроэндометрит в анамнезе	4	1,4
Неоднократные внутриматочные вмешательства, с осложнениями	274	93,8
Результаты гистологического исследования эндометрия*	97	33,2
ИППП в анамнезе	109	39,3

Таблица 4 / Table 4

Данные специального анамнеза в пользу хронического сальпингоофорита
Data of the special anamnesis indicating chronic salpingo-oophoritis

Специальный анамнез	Абс.	%
Вторичные нарушения менструального цикла (гиперполименорея, опсоменорея, тахименорея, дисменорея)	36	12,3
Хронический сальпингоофорит с ____года (длительность заболевания)	6,3±2,1 е	
Острый сальпингоофорит в анамнезе	4	1,4
Заключение лапароскопии*	152	52,1
Результаты гистологического исследования придатков матки*	113	38,7
ИППП в анамнезе	109	39,3

Примечание: * - определяющие критерии ВЗОМТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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 p. (In Russ.)]

2. Радзинский В.Е., Киселев В.И., Муйжнек Е.Л., Ордянец И.М., Добрецова Т.А. Хронический эндометрит и фертильность: новые ответы. Терапевтические возможности преодоления хронического воспаления в эндометрии и улучшения фертильности. Информационный бюллетень. Редакция журнала Status Praesens. 2016; 17(76): 24. [Radzinskiy V.E., Kiselev V.I., Muizhnek E.L., Ordyanets I.M., Dobretsova T.A. Khronicheskiy endometrit i fertil'nost: novye otvety. Terapevticheskie vozmozhnosti preodoleniya khronicheskogo vospaleniya v endometrii i uluchsheniya fertil'nosti. Informatsionnyy byulleten'. Redaktsiya zhurnala StatusPraesens. 2016; 17(76): 24. (In Russ.)]

3. Маринкин И.О., Непомнящих Д.Л., Кулешов В. М., и др. Ультрасонографическое исследование рецептивности эндометрия в условиях прегравидарной подготовки при привычном невынашивании беременности. Бюллетень СО РАМН. 2014; 34(2): 29. [Marinkin I.O., Nepomnyashchikh D.L., Kuleshov V.M., et al. Ul'trastrukturnoe issledovanie retseptivnosti endometriya v usloviyakh pregravidarnoy podgotovki pri privychnom nevynashivaniyu beremennosti. Bulletin SO RAMN. 2014; 34(2). p. 29. (In Russ.)]

4. Кузнецова И.В., Землина Н.С., Рашидов Т.Н. Хронический эндометрит как исход инфекционного воспалительного заболевания матки. Гинекология. 2016; 18: 44-50. [Kuznetsova I.V.,

Zemlina N.S., Rashidov T.N. Khronicheskiy endometrit kak iskhod infektsionnogo vospalitel'nogo zabolevaniya matki. Gynecology. 2016; 18(2): 44-50. (In Russ.)]

5. Радзинский В.Е., Димитрова В.И., Майскова И.Ю. Под редакцией Радзинского В.Е. Неразвивающаяся беременность. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 176 с. [Radzinskiy V.E., Dimitrova V.I., Mayskova I.Yu. Pod redaktsiyey Radzinskogo V.E. Nerazvivayushchayasya beremennost'. 2-e izd. M.: GJeOTAR-Media; 2016. 176 p. (In Russ.)]

6. Krieg S.A., Fan X., Hong Y., Sang Q.-X. et al. Global alteration in gene expression profiles of deciduas from women with idiopathic recurrent pregnancy loss. Mol. Hum. Reprod. 2012; 18(9): 442-50. [PMID: 22505054].

7. Licht P., Lösch A., Dittrich R. et al. Novel insights into human endometrial paracrinology and embryo-maternal communication by intrauterine microdialysis. Hum. Reprod. Update. 1998; 4(5): 532-38. [PMID: 10027606].

8. Радзинский В.Е., Фукса А.М. Учебник гинекология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 1000 с. [Radzinskiy V.E., Fuksa A.M. Uchebnik ginekologiya: pod red. Radzinskogo V.E., Fuksa A.M. M.: GJeOTAR-Media; 2014. 1000 p. (In Russ.)]

9. Шешукова Н.А., Макаров И.О., Овсянникова Т.В. Гиперпластические процессы эндометрия. Дифференцированный подход к лечению. Гинекология. 2012; 31: 20-3. [Sheshukova N.A., Makarov I.O., Ovsyannikova T.V. Giperplasticheskie protsessy endometriya. Differentsirovannyi podkhod k lecheniyu. 2012; 31: 20-3 (In Russ.)]

10. Овчарук Э.А. Хронический аутоиммунный эндометрит

как одна из главных причин нарушения репродуктивной функции: Обзор литературы. Вестник новых медицинских технологий. 2013; 1: 224-226. [Ovcharuk Je.A. Hronicheskiy autoimmunnyj jendometrit kak odna iz glavnyh prichin narushenija reproduktivnoj funkcii: Obzor literatury. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2013; 1: 224-226 (In Russ.)].

11. Kasius J.C., Fatemi H.M., Bourgain C. et al. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. Fertil. Steril. 2011; 96(6): 1451-6. [PMID: 22019126].

12. Козырева Е.В., Давидян Л.Ю., Кометова В.В. Хронический эндометрит в аспекте бесплодия и невынашивания беременности. Ульяновский медико-биологический журнал. 2017; 2: 56-62. DOI:10.23648/UMBJ.2017.26.6218. [Kozyreva E.V., Davidyan L.Ju., Kometova V.V. Hronicheskiy jendometrit v aspekte besplodija i nevynashivaniya beremennosti. Ul'janovskij mediko-biologicheskij zhurnal. 2017; 26: 56-62. DOI: 10.23648/UMBJ.2017.26.6218 [Kozyreva E.V., Davidyan L.Yu., Kometova V.V. Chronic endometritis in the context of infertility and miscarriage. 2017; 2: 56-62. (In Russ, English abstract). DOI: 10.23648/UMBJ.2017.26.6218].

13. Радзинский В.Е., Ипастова И.Д. Субклинические ВЗОМТ: от осознания опасности к программе действий. Асимптомные и малосимптомные ВЗОМТ в практике акушера-гинеколога: информационный бюллетень. М.: Редакция журнала Status Praesens. 2017; 24 с. [Radzinskij V.E., Ipastova I.D. Subklinicheskie VZOMT: ot osoznaniya opasnosti k programme dejstvij. Asimptomnye i malosimptomnye VZOMT v praktike akushera-ginekologa: informacionnyj bjulleten'. Moskva: Redakcija zhurnala StatusPraesens. 2017; 24 p. (In Russ)].

14. Яковлева С.В., Сидоренко С.В., Рафальского В.В., Спичак Т.В. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации. М.: ПреПринт; 2016. 144 с. [Jakovleva S.V., Sidorenko S.V., Rafal'skogo V.V., Spichak T.V.. Strategija i taktika racional'nogo primenenija antimikrobnih sredstv v ambulatornoj praktike: Evrazijskie klinicheskie rekomendacii. M.: ПреПринт; 2016. 144 p. (In Russ)].

15. 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 (genskoe zdorov'e). 2011; 6(13): 36-39 (In Russ.)].

16. Тапильская Н.И., Карпеев С.А., Кузнецова И.В. Хронический эндометрит – субклиническое воспалительное заболевание органов малого таза. Гинекология. 2014; 1: 104-109. [N.I.Tapil'skaja, S.A.Karpeev, I.V.Kuznecova. Hronicheskiy jendometrit – subklinicheskoe vospalitel'noe zabolevanie organov malogo taza. Ginekologija. 2014; 1: 104-109. (In Russ.)].

17. Артемова О.И., Виноградова О.П. К вопросу о реабилитационной тактике и гинекологических исходах у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза. Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных: Материалы XVIII межрегиональной научно-практической конференции ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Минздрава России. Пенза, 2016. 38-40. [Artemova O.I., Vinogradova O.P. K voprosu o reabilitacionnoj taktike i ginekologicheskix ishodah u pacientok s vospalitel'nymi zabolevanijami organov malogo taza. Aktual'nye voprosy diagnostiki, lechenija i reabilitacii bol'nyh: Materialy XVIII mezhregional'noj nauchno-prakticheskoj konferencii GBOU DPO «Penzenskij institut usovershenstvovaniya vrachej» Minzdrava Rossii. Penza, 2016. 38-40. (In Russ)].

18. Таболова В.К., Корнеева И.Е. Влияние хронического эндометрита на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий: морфофункциональные и молекулярно-генетические особенности. Акушерство и гинекология. 2013; 10: 17-22. [Tabolova V.K., Korneeva I.E. Vlijanie hronicheskogo jendometrita na ishody programm vspomogatel'nyh reproduktivnyh tehnologij: morfofunkcional'nye i molekularno-geneticheskie osobennosti. Akusherstvo i ginekologija. 2013; 10: 17-22. (In Russ)].

*Поступила / Received 09.01.2018
Принята в печать / Accepted 01.02.2018*

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

Контактная информация: Чулкова Алла Михайловна; +7 (905) 401-54-04; e-mail: achulkova@bagk-med.ru; Россия, 350072, г. Краснодар, ул. Зиповская, 4.

Corresponding author: Alla M. Chulkova; +7 (905) 401-54-04; e-mail: achulkova@bagk-med.ru; 4, Zipovskaja str., Krasnodar, Russia, 350072.

Н. В. НАУМОВА, Е. А. БОЛДОВСКАЯ, В. В. МАКУХИНА, В. А. КРУТОВА

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ УЛЬТРАЗВУКОВАЯ НАВИГАЦИЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ МИОМ МАТКИ

Базовая акушерско-гинекологическая клиника Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Зиповская 4/1, Краснодар, Россия, 350072.

АННОТАЦИЯ

Цель. Улучшение результатов хирургического лечения миом матки с использованием интраоперационной ультразвуковой навигации.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 74 женщины с миомами матки, обследованные и оперированные эндоскопическим доступом с применением до- и интраоперационных методов эхографической диагностики. Контрольную группу составили 74 пациентки с миомами матки, которым проводили традиционное ультразвуковое исследование органов малого таза до и после операции.

Результаты. Применение интраоперационной трансвагинальной и лапароскопической эхографии уменьшает время хирургической ревизии, снижает частоту интра- и послеоперационных осложнений, частоту рецидивов в послеоперационном периоде.

Заключение. Интраоперационная ультразвуковая навигация представляет собой ценный метод исследования, позволяющий четко определить объем хирургического вмешательства, обеспечить его безопасность, а также более точно оценивать адекватность проведенного хирургического лечения.

Ключевые слова: интраоперационная ультразвуковая навигация, миома матки, лапароскопическая эхография

Для цитирования: Наумова Н.В., Болдовская Е.А., Макухина В.В., Крутова В.А. Интраоперационная ультразвуковая навигация при хирургическом лечении миом матки. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(1): 30-33. 46-49. DOI:10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-30-33

For citation: Naumova N.V., Boldovskaya E.A., Makukhina V.V. Krutova V.A. Intraoperative ultrasound navigation in surgical treatment of uterine myomas. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnic*. 2018; 25(1): 30-33. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-1-30-33

N. V. NAUMOVA, E. A. BOLDOVSKAYA, V. V. MAKUKHINA, V. A. KRUTOVA

INTRAOPERATIVE ULTRASOUND NAVIGATION IN SURGICAL TREATMENT OF UTERINE MYOMAS

Fundamental Obstetric-Gynecological Clinic of Kuban State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Zipovskaya str., 4/1, Krasnodar, Russia, 350072.

ABSTRACT

Aim. Improvement of the results of surgical treatment of uterine myomas using intraoperative ultrasound navigation.

Materials and methods. 74 women with uterine myomas under supervision were examined and operated with endoscopic access using pre- and intraoperative methods of echographic diagnostics. The control group consisted of 74 patients with uterine myomas who underwent traditional ultrasound examination of pelvic organs before and after the operation.

Results. The use of intraoperative transvaginal and laparoscopic echography reduces the time of surgical revision, reduces the frequency of intra- and postoperative complications, and the frequency of relapses in the postoperative period.

Conclusion. Intraoperative ultrasound navigation is an important research method to clearly define the scope of the surgery, ensure its safety, and also more accurately assess the adequacy of the surgical treatment performed.

Keywords: intraoperative ultrasound navigation, uterine myoma, laparoscopic echography

Введение

В настоящее время хирургия органов малого таза практически немыслима без полноценной ультразвуковой ревизии, что отмечается в работах крупных отечественных и зарубежных авторов [1, 2]. Обнаружение внутриорганных образований

небольших размеров (в том числе небольшие миоматозные узлы), не деформирующих контуры и полость матки, является довольно сложной задачей, их интраоперационное выявление сопровождается значительной травматизацией миометрия [3].

С появлением интраоперационной трансвагинальной (ИОТВЭ) и лапароскопической (ЛЭ) ультразвуковой навигации расширяются возможности более четко идентифицировать структуру патологических образований независимо от их величины и локализации; выявить патологические процессы, которые не были диагностированы при трансабдоминальной (ТАЭ) и трансвагинальной эхографии (ТВЭ), а также обеспечить контроль эффективности выполнения хирургического вмешательства и предотвратить интраоперационные осложнения [4, 5]. Большая мобильность и высокая информативность, отсутствие лучевой нагрузки и относительно небольшая стоимость явились предпосылками для интенсивного исследования и применения возможностей интраоперационной ультразвуковой навигации в гинекологии [6]. Важно отметить, что в последние годы было создано новое поколение ультразвуковых приборов для дигностической и интраоперационной эхографии, использование которых позволяет более четко идентифицировать структуру патологических образований независимо от их величины и локализации.

Разработка и внедрение в практику специальных эндоскопических ультразвуковых датчиков с управляемой головкой, а также возможность доплеровского исследования кровотока дают возможность еще более расширить диагностические возможности данного метода [5].

Цель исследования: улучшение результатов хирургического лечения миом матки с использованием интраоперационной ультразвуковой навигации.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 74 женщины с миомами матки, обследованные и оперированные эндоскопическим доступом с применением до- и интраоперационных методов эхографической диагностики. Контрольную группу составили 74 пациентки с миомами матки, которым проводили традиционное ультразвуковое исследование органов малого таза до и после операции. Исследование проводилось на базе отделений оперативной гинекологии и лучевой диагностики базовой акушерско-гинекологической клиники Кубанского государственного медицинского университета. Возраст пациенток составил от 25 до 45 лет в основной группе (средний возраст $38,6 \pm 0,2$ лет), от 27 до 45 лет в контрольной группе (средний возраст $38,9 \pm 0,2$ лет).

На дооперационном этапе трансабдоминальное и трансвагинальное сканирование органов малого таза выполнено на аппаратах GE Voluson E6 (Австрия), с возможностью трехмерного посрезового анализа изображения, интерактивной 3D-реконструкцией и RealTime 4D трансабдоминальным и трансвагинальным датчиками объемного сканирования в реальном времени; Philips HD11 XE (Голландия) датчиками

внутриполостным широкополосным микроконвексным C9-5EC, конвексным C6-3; FlexFocus 500 B-KMedical (Дания) датчиками внутриполостным-микроконвексным 7,5 МГц и конвексным 3,5 МГц. Интраоперационная эхография выполнена на уз-сканере FlexFocus 800 B-KMedical (Дания) датчиками трансабдоминальным 8764 (3,5-6 МГц), внутривагинальным 8819 (9-5 МГц) и 4-way лапароскопическим 8666-RF с гибкой управляемой головкой (10-4,3 МГц) для полипозиционного исследования. Лапароскопический датчик вводили в брюшную полость через специальный 10-мм троакар. Для улучшения визуализации во время операции перед лапароскопической эхографией в брюшную полость вводили около 500-600 мл стерильного физ. раствора; при контактной визуализации поверхность органа увлажняли с помощью ирригатора. Продолжительность интраоперационной ультразвуковой навигации составила от 4 до 10 минут (в среднем $7 \pm 1,6$ мин).

Лапароскопия выполнялась по общепринятой методике, с помощью лапароскопа фирмы "Karl-Storz" (Германия). В послеоперационном периоде УЗ-мониторинг проводился на 1-е и 4-е сутки после операции, а также через 1, 3 и 6 месяцев после операции. При этом оценивали размеры послеоперационного рубца на матке, восстановление кровотока в зоне операции, отсутствие отграниченных жидкостных скоплений в зоне операции.

Для статистического анализа данных использовали пакет Statistica 6.0. Различия между группами считали значимыми при $p < 0,05$ [7].

Результаты и обсуждение

Во время лапароскопических и гистероскопических миомэктомий размеры матки соответствовали 8-16 нед. беременности (в среднем $9,1 \pm 2,5$ нед.); при этом было обнаружено от 1 до 9 миоматозных узлов. Из всех интраоперационно диагностированных миоматозных узлов узлы с интерстициальной локализацией составили в основной группе 41,5%, в контрольной группе 40,0%; субсерозные миоматозные узлы – 23,8% в основной группе и 24,2% в контрольной; субмукозные миоматозные узлы – 9,1% в основной группе, и 7,4% в контрольной; узлы смешанной локализации – 25,6% в основной группе и 28,1% в контрольной группе (рисунок). В основной группе пациенток на дооперационном этапе было выполнено комплексное трансвагинальное (ТВУЗИ) и трансабдоминальное (ТАУЗИ) ультразвуковое исследование органов малого таза.

В основной группе пациенток на дооперационном этапе было выполнено комплексное трансвагинальное (ТВУЗИ) и трансабдоминальное (ТАУЗИ) ультразвуковое исследование органов малого таза. При этом процент ложноотрицательных результатов составил 8%, ложноположительных – 3%. Диагностическая точность метода составила 68%. На интраоперационном этапе визуальный

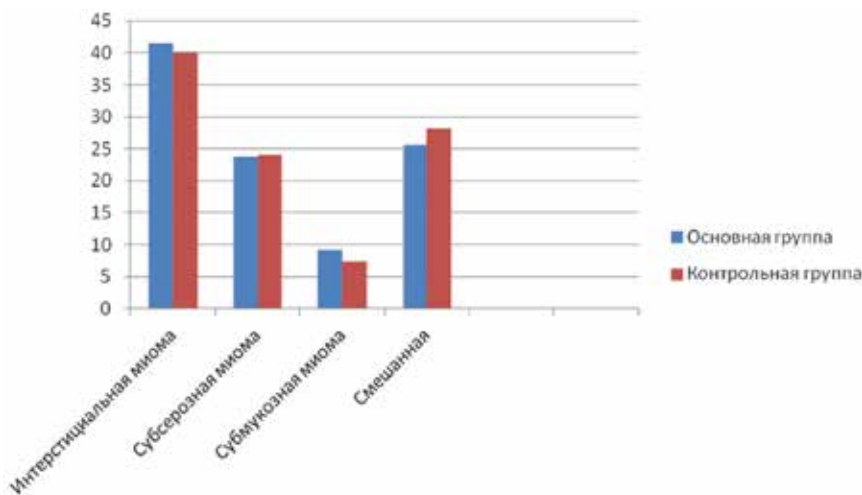


Рис. Локализация миоматозных узлов у пациенток в основной и контрольной группах, %.
Fig. Localization of myomatous nodes in patients in the main and control groups, %.

Таблица 1 / Table 1

Сравнительная оценка информативности различных методов до- и интраоперационной диагностики миом матки в основной группе

Comparative evaluation of the informative value of various methods pre- and intraoperative diagnosis of myoma of the uterus in the main group

	Методы диагностики				
	ТВУЗИ+ТАУЗИ	ЛС+ГС	ИОТВЭ	ЛЭ	ИОТВЭ+ЛЭ
Чувствительность	86%	87%	93%	96%	98%
Специфичность	50%	100%	100%	100%	100%
Диагностическая точность	68%	93%	96%	98%	99%

Таблица 2 / Table 2

Продолжительность операции, объем кровопотери, интра- и послеоперационные осложнения в основной и контрольной группах у пациенток с миомами матки

Duration of operation, volume of blood loss, intraoperative and postoperative complications in the main and control groups in patients with uterine myomas

Признак	Основная группа (n=74)	Контрольная группа (n=74)
Длительность операции (мин), M±m	78±11,5*	93±15,1*
Интраоперационные осложнения:	0	1
-перфорация стенок матки	0	1
-перфорация кишечника	0	1
Объем кровопотери (мл), M±m	134±24,7*	170±30,2*
Послеоперационные осложнения (гематомы в зоне операции на матке)	0	2
Частота повторных оперативных вмешательств	0	4

Примечание: контрольная группа – пациентки, которым интраоперационная эхография не проводилась; M – средняя, ±m – стандартная ошибка среднего; * – p<0,05.

осмотр при лапароскопии (ЛС) и гистероскопии (ГС) показал ложноотрицательный результат в 10% случаев, диагностическая точность методов ЛС и ГС составила 93%. Сочетанное применение интраоперационной транвагинальной эхографии (ИОТВЭ) и лапароскопической эхографии (ЛЭ) позволило дополнительно выявить еще 14 миомато-

зных узлов, не определенных на дооперационном этапе и интраоперационном визуальном осмотре. При этом диагностическая точность метода составила 99% (табл. 1).

Из данной таблицы видно, что использование интраоперационной ультразвуковой навигации (ИОТВЭ+ЛЭ) значительно повышает эффектив-

ность лапароскопической миомэктомии. Кроме того, использование метода интраоперационной ультразвуковой навигации повлияло на ход операции у 36,7% пациенток. При небольших размерах интерстициальных узлов и отсутствии деформации наружных контуров матки интраоперационная ультразвуковая навигация помогла уточнить локализацию и расположение миоматозных узлов, проконтролировать ход операции, полностью иссечения миоматозных узлов, избежать развития интраоперационных осложнений.

Применение интраоперационной ультразвуковой навигации позволило сократить объем операции в среднем на 15 мин. в основной группе по сравнению с контрольной группой, уменьшить объем кровопотери в основной группе на 40 мл, уменьшить количество интра- и послеоперационных осложнений, снизить частоту повторных оперативных вмешательств и рецидивов миом матки (табл. 2).

Заключение

Применение интраоперационной ультразвуковой навигации (ИОТВЭ+ЛЭ) должно рассматриваться как обязательное условие при выполнении хирургических вмешательств на органах малого таза, в том числе при лапароскопических и гистероскопических миомэктомиях. Основными преимуществами интраоперационной эхографии являются: уменьшения времени оперативного вмешательства, снижения объема кровопотери, отсутствие интра- и послеоперационных осложнений, снижение частоты рецидивов миом матки и количества повторных оперативных вмешательств. Кроме того, интраоперационная ультразвуковая навигация позволяет определить оптимальный объема операции; контролировать ход выполнения оперативного вмешательства, оценить адекватность и полноту проведенного оперативного лечения. Высокая диагностическая точность метода (99%) интраоперационной ультразвуковой навигации

делает его незаменимым при операциях на органах малого таза; данный метод по праву может считаться «золотым стандартом» интраоперационной диагностики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шевченко Ю.Л. Интраоперационное ультразвуковое исследование в частной хирургии. М.: Медицина; 2006. 239 с. [Shevchenko Y.L. Intraoperative ultrasound in private surgery. M.: Medicine; 2006. 239 p. (In Russ.).]
2. Letterie G.S., Marshall L. Evaluation of real-time imaging using a laparoscopic ultrasound probe during operative endoscopic procedures. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2000; 16(1): 63.
3. Каптушева Л.М. Егикян И.М. Трансвагинальная гидролапароскопия в обследовании пациенток с бесплодием. *Вопр. гин., акуш. перинатологии*. 2005; 4(5): 49-53. [Kaptusheva L.M. Yeghikyan I.M. Transvaginal hydrolaparoscopy in a study of patients with infertility. *Vopr. gin., acoustics. and perinatology*. 2005; 4(5): 49-53. (In Russ.).]
4. Болдовская Е.А. Хирургическое лечение объемных образований периапулярной области и поджелудочной железы в условиях ультразвуковой навигации: Автореф. дисс... канд. мед. наук. Краснодар, 2012. 162. [Boldovskaya E.A. Surgical treatment of voluminous formations of the periampullar region and pancreas in conditions of ultrasound navigation: Avtoref. diss... kand. med. nauk. Krasnodar, 2012. 162. (In Russ.).]
5. Хачатрян А.К. *Интраоперационная и лапароскопическая эхография в репродуктивной гинекологии*. Учебное пособие. М.: МИА; 2013. 67 с. [Khachatryan A.K. *Intraoperative and laparoscopic echography in reproductive gynecology*. Tutorial. Moscow: MIA; 2013. 67 p. (In Russ.).]
6. Буланов М.Н. Ультразвуковая гинекология. Курс лекций. М.: Видар; 2017. 560 с. [Bulanov M.N. Ultrasound gynecology. Lecture course. M.: Vidar; 2017. 560 p. (In Russ.).]
7. Халафян А.А. STATISTICA 6. *Математическая статистика с элементами теории вероятности*. Учебник. М.: БИНОМ; 2010. 496 с. [Khalafyan A.A. STATISTICA 6. *Mathematical statistics with elements of probability theory*. Textbook. Moscow: BINOM; 2010. 496 p. (In Russ.).]

Поступила / Received 09.01.2018

Принята в печать / Accepted 11.02.2018

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

Контактная информация: Болдовская Елена Александровна; тел. +7(918) 449-19-74; e-mail: mensfild-park@rambler.ru; Россия, 350072, г. Краснодар, ул. Зиповская, д. 4/1.

Corresponding author: Elena A. Boldovskaya; tel.: +7(918) 449-19-74; e-mail: mensfild-park@rambler.ru; 4/1, Zipovskaya str., Krasnodar, Russia, 350072.

**О. В. ТАРАБАНОВА, Т. Г. МЕЛКОНЬЯНЦ, А. А. ОРДОКОВА, Е. И. СОКОЛОВА, Н. А. КРАВЦОВА,
И. И. КРАВЦОВ, А. В. ЕФИМЕНКО**

MESH-АССОЦИИРОВАННЫЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ УСТАНОВКЕ СИНТЕТИЧЕСКИХ СЕТЧАТЫХ ИМПЛАНТОВ ТРОАКАРНОЙ И ЯКОРНОЙ МЕТОДИКАМИ

Базовая акушерско-гинекологическая клиника Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Зиповская, д. 4/1, Краснодар, Россия, 35072.

АННОТАЦИЯ

Цель. Снижение частоты mesh-ассоциированных осложнений путем сравнительного анализа результатов вагинальной экстраперитонеальной вагинопексии с применением троакарной и "якорной" методик установки синтетического импланта.

Материалы и методы. Был проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт и карт стационарного больного 160 пациенток, которым было проведено оперативное лечение пролапса гениталий путем вагинальной экстраперитонеальной вагинопексии системами Prolift, (Johnson&Johnson, США) по системе Пелвикс (Линтекс, РФ), по системе Elevate (AMS, США), по системе Calistar (Promedon, Аргентина). Длительность послеоперационного наблюдения составила 3 года. В 1 группе пациентки были прооперированы с использованием троакарных методик (Prolift, Пелвикс). Вторую группу составили пациентки, прооперированные с использованием «якорных» технологий по методике Elevate и Calistar. Степень пролапса гениталий определялась по системе POP-Q. Индекс влияния пролапса гениталий на качество жизни (ИВКЖ) оценивали с помощью валидированного опросника ПД-КЖ. Для проверки точности гипотезы использовался Хи-квадрат. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. В 1 группе среднее время операции составило 98 ± 26 мин. Частота эрозий слизистой влагалища – 10,9%, в 4,1% случаях было проведено частичное иссечение импланта. У 1,4% отмечено сморщивание импланта, сопровождавшееся купиремым болевым синдромом, в связи с чем имплант был частично иссечен. Хроническая тазовая боль была отмечена у 11,3% пациенток. Диспареуния de novo отмечена у 11,0% пациенток. Инфицирование импланта наблюдалось у 2,7%, было произведено удаление импланта. Протрузия импланта в мочевого пузыря произошла у 1 пациентки, имплант был частично иссечен. Частота рецидива пролапса гениталий составила 10,4%. Во 2-й группе среднее время операции составило 79 ± 32 мин. Частота эрозий слизистой влагалища составила 3,1%, в 1 случае потребовалось частичное иссечение импланта. Диспареуния de novo отмечена у 6,1% пациенток, у 1 из них имплант был частично иссечен. Хроническая тазовая боль была отмечена у 3,1% пациенток – болевой синдром был купирован консервативно. Частота рецидива пролапса гениталий во 2-й группе составила 9,8%.

Заключение. Операции хирургической коррекции пролапса гениталий с применением синтетических сетчатых имплантов высокоэффективны не зависимо от способа фиксации импланта. При этом целесообразно отдавать предпочтение якорным технологиям, учитывая более низкую частоту mesh-ассоциированных осложнений.

Ключевые слова: mesh-ассоциированные осложнения, пролапс гениталий, якорные методики, троакарные методики

Для цитирования: Тарабанова О.В., Мелконьянц Т.Г., Ордокова А.А., Соколова Е.И., Кравцова Н.А., Кравцов И.И., Ефименко А.В. MESH-ассоциированные послеоперационные осложнения при установке синтетических сетчатых имплантов троакарной и якорной методиками. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(1): 34-39. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-34-39

For citation: Tarabanova O.V., Melkonians T.G., Ordokova A.A., Sokolova E.I., Kravtsova N.A., Kravtsov I.I., Efimenko A.V. Mesh-related complications after implantation of synthetic meshes using trocar and anchoring systems. *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik*. 2018; 25(1): 34-39. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-34-39

**O. V. TARABANOVA, T. G. MELKONIANTS, A. A. ORDOKOVA, E. I. SOKOLOVA, N. A. KRAVTSOVA,
I. I. KRAVTSOV, A. V. EFIMENKO**

MESH-RELATED COMPLICATIONS AFTER IMPLANTATION
OF SYNTHETIC MESHES USING TROCAR AND ANCHORING SYSTEMS

Fundamental Obstetric-Gynecological Clinic of Kuban State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Zipovskaya str., 4/1, Krasnodar, Russia, 350072.

ABSTRACT

Aim. To reduce incidence of mesh-related complications by comparative analysis of the results of vaginal extraperitoneal mesh-vaginopexy with use of trocar and anchoring systems.

Materials and methods. A retrospective analysis of outpatient and hospital charts of 160 patients was performed, who underwent operative treatment of genital prolapse by vaginal extraperitoneal vaginopexy with Prolift, Johnson & Johnson, USA, Pelvix (Lintex, RF), Elevate (AMS, USA) and the Calistar system (Promedon, Argentina). The duration of postoperative follow-up was 3 years. In the 1st group, the patients were operated on using trocar techniques (Prolift, Pelvix). The second group consisted of patients operated on with the use of anchor technologies using the Elevate and Calistar methods. The degree of prolapse of the genitals was determined by the POP-Q system. The index of the influence of genital prolapse on the quality of life (IVQV) was assessed using a validated PD-QL questionnaire. To verify the accuracy of the hypothesis, Chi-square was used. Differences were considered valid for $p < 0,05$.

Results. In group 1, the mean time of surgery was 98 ± 26 min. The frequency of erosions of the vaginal mucosa was 10,9%, in 4,1% of cases, a partial excision of the implant was carried out. In 1,4% there was a wrinkling of the implant, accompanied by a pain relief syndrome, in connection with which the implant was partially excised. Chronic pelvic pain was noted in 11,3% of patients. Dyspareunia de novo was noted in 11,0% of patients. Infection of the implant was observed in 2,7%, the implant was removed. Implant protrusion into the bladder occurred in 1 patient, the implant was partially excised. The frequency of recurrence of prolapse of the genitals was 10,4%.

In group 2, the mean time of surgery was 79 ± 32 min. The frequency of erosions of the vaginal mucosa was 3.1%, in 1 case, partial excision of the implant was required. Dyspareunia de novo was noted in 6,1% of patients, in 1 of them the implant was partially excised. Chronic pelvic pain was noted in 3,1% of patients – the pain syndrome was treated conservatively. The frequency of recurrence of genital prolapse in the 2nd group was 9,8%.

Conclusion. Surgical treatment of genital prolapse with the use of synthetic meshes is highly effective, with both trocar and anchoring systems in use. It is advisable to give preference to anchor technologies, given the lower frequency of mesh-related complications.

Keywords: mesh-related complications, genital prolapse, anchoring systems, trocar systems

Введение

Сетчатые протезы для влагалищной хирургии стали применять по аналогии с пластической хирургией абдоминальных грыж, но анатомическая и гистологическая составляющие апоневроза и влагалищной фасции имеют значимые отличия, а цель оперативного лечения генитального пролапса состоит не только в восстановлении анатомических, но и функциональных нарушений тазовых органов.

Проблема хирургической коррекции пролапса гениталий остается не решенной по настоящее время. Предложено около 200 оперативных вмешательств, направленных на решение этой проблемы, около 500 модификаций, но процент рецидива, требующий повторной операции, остается высоким – от 30 до 58%. Разработка и внедрение синтетических имплантов снизило риск рецидива пролапса гениталий до 10%, но при этом качество жизни пациентов на фоне развития mesh-ассоциированных осложнений сводит к нулю все усилия хирурга [1, 2, 3].

Mesh-ассоциированные осложнения – термин, утвержденный Международной урогинекологической ассоциацией (IUGA terminology committee) в 2009 г. для описания группы осложнений, развитие которых связано с имплантацией синтетического материала в организм пациента. Возрастающая частота данного вида осложнений активно обсуждается современным научным сообществом. Цель дискуссий – выявление факторов риска и способов профилактики развития данных осложнений [1-5].

К mesh-ассоциированным осложнениям относятся синехии влагалища, эрозии, протрузию импланта в мочевого пузыря, симптомное сморщивание, болевой синдром, диспареунию, инфицирование. Кроме того, в современной литературе были описаны протрузии импланта в прямую кишку и миграция импланта [1-4].

В современной литературе выделяются три основные группы факторов риска развития специфических осложнений, связанных с установкой синтетического сетчатого импланта:

- характеристики импланта;
- особенности реактивности организма пациентки на инородное тело;
- техника выполнения операции.

Требования к синтетическим имплантам были определены еще в 1952 году Camberland и Scales, а дополнены в 2003 году – синтетический имплант должен выдерживать физическое воздействие на разрыв, не вызывать аллергическую реакцию, быть химически инертным, не быть канцерогенным, не менять свои физические свойства под воздействием среды организма, устойчив к инфекции, лучшая реакция *in vivo* по сравнению с ауто-тансплантантом, не формировать спайки между органом и имплантом [6, 7]. На решение данных задач направлены усилия специалистов химической индустрии.

К факторам риска возникновения mesh-ассоциированных осложнений, связанных с пациенткой, можно отнести: возраст постменопаузы, гипостроению, атрофические изменения урогенитальной области, метаболический синдром, сахарный

диабет, аутоиммунные и онкологические заболевания, регулярное использование системных стероидов, курение. Данные факторы необходимо учитывать и по возможности модифицировать на этапе отбора и подготовки пациентки к операции [1-5, 8].

На результат операции безусловно влияют особенности техники выполнения операции. Так, установка синтетического импланта не в подфасциальное пространство, а, на пример, в подслизистом слое, интраоперационно приведет к повышенной кровопотере, в раннем послеоперационном периоде риск образования гематом, а в течение первого месяца ожидаемо формирование эрозии влагалища. Однако, кроме ошибок в установке сетчатого импланта, на частоту развития mesh-ассоциированных осложнений может повлиять способ фиксации самого импланта к связочно-му аппарату [1-3, 5, 9].

Существуют два принципиально разных способа крепления рукавов сетчатого импланта. Трояркая методика предполагает использование металлического проводника, с помощью которого хирург проводит рукав импланта через ткани пациента. Применение троаярной методики, особенно при коррекции заднего отдела тазового дна, может сопровождаться травмой люмбосакрального сплетения в процессе прохождения троаяра через мышцу, поднимающую задний проход, и седалищную фасцию – в ишиоректальное пространство. Болевой синдром у данной категории пациентов характеризуется болями в ягодиче и парестезиями в области задней поверхности бедра [3, 9].

Якорная методика используется при установке имплантов, рукава которых оснащены специальными фиксирующими системами, вследствие чего они не нуждаются в «слепом» проведении через мягкие ткани [1, 5]. При применении якорной методики в ходе фиксации импланта к сакро-спинальной связке существует риск травмирования надкостницы седалищных остей, что может привести к формированию периостита. Клинически проявляется болевым синдромом во время продолжительного сидения.

Цель исследования: снижение частоты mesh-ассоциированных осложнений путем сравнительного анализа результатов вагинальной экстраперитонеальной вагинопексии с применением троаярной и якорной методик установки синтетического импланта.

Материалы и методы

Нами проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт и карт стационарного больного 160 пациенток, прооперированных в условиях гинекологических отделений БАГК ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России и ГБУЗ НИИ ККБ №1 им. профессора С. В. Очаповского с 2009 года по 2014 год. Пациенткам было проведено оперативное лечение пролапса гениталий путем вагинальной экс-

траперитонеальной вагинопексии системами Prolift, (Johnson&Johnson, США) по системе Пелвикс (Линтекс, РФ), по системе Elevate (AMS, США), по системе Calistar (Promedon, Аргентина).

Длительность послеоперационного наблюдения составила 3 года, что позволило всесторонне изучить и детально проанализировать особенности развития поздних mesh-ассоциированных осложнений у исследуемых пациенток.

Критериями включения в исследование были: согласие пациенток на оперативное лечение с применением синтетического импланта, наличие цистоцеле 3-ей или 4-ой стадии (в том числе в сочетании с апикальным пролапсом), рецидивы после реконструкции тазового дна собственными тканями, наличие клинических признаков у пациентки недифференцированной дисплазии соединительной ткани, состояние естественной или постхирургической постменопаузы.

Критериями исключения являлись: репродуктивный возраст, пролапс гениталий 1-ой-2-ой стадии, отказ пациентки или наличие противопоказаний к применению синтетических имплантов.

Для оценки результатов операционных осложнений больные были разделены на две группы. В первую группу были включены пациентки, прооперированные по поводу пролапса тазовых органов с использованием троаярных методик (Prolift, Пелвикс). Вторую группу составили пациентки, прооперированные по поводу пролапса гениталий с использованием «якорных» технологий по методике Elevate и Calistar.

Степень пролапса гениталий у всех пациенток была оценена по системе POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification, International Continence Society, 1996).

Степень выраженности клинических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани (нДСТ) оценивалась согласно шкале Т. Ю. Смольновой [8].

Индекс влияния пролапса гениталий на качество жизни (ИВКЖ) исследуемых пациенток оценивали с помощью валидированного опросника ПД-КЖ на догоспитальном этапе, а также в ходе послеоперационного наблюдения через 1, 6, 12, 24 и 36 месяцев [10].

Всем пациенткам проводилась коррекция гипэстрогении путем местного вагинального применения эстриолсодержащих препаратов, а также сопутствующей экстрагенитальной патологии.

При выборе анестезиологического пособия предпочтение отдавалось регионарным методам (продолжительная эпидуральная анестезия). В случае необходимости выполнения влагалищной гистерэктомии с лапароскопической ассистенцией применялась комбинированная эндотрахеальная анестезия.

Синтетические сетчатые импланты устанавливались по стандартизированной методике, заявленной фирмой производителем.

В раннем послеоперационном периоде обезболивание, антибиотикопрофилактика, профилактика венозных тромбозомболических осложнений проводились согласно принципам ранней реабилитации после операции (ERAS, early rehabilitation after surgery) [11].

Тактика лечения эрозии слизистой влагаллица зависела от ее размера. При диаметре менее 2 см выбирали консервативную тактику, которая включала в себя применение суппозиторий с антисептиками и эстриолсодержащими препаратами. Если размер эрозии превышал 2 см, а также при отсутствии эффекта от консервативной терапии, проводили частичное иссечение импланта с наложением вторичных швов.

Полное или частичное иссечение импланта также проводили в случае его сморщивания, сопровождающегося болевым синдромом, при развитии диспареунии и синдрома хронических тазовых болей, а также при инфицировании импланта.

При формировании синехий влагаллица производили их рассечение острым путем с последующей терапией местными эстриолсодержащими препаратами.

В случаях, когда миграция импланта приводила к формированию рецидива пролапса гениталий, производили лапароскопическую сакровагинопексию.

При развитии протрузии сетчатого импланта в мочевого пузырь дальнейшее лечение проводилось в условиях профильного отделения (литотрипсия камней мочевого пузыря, иссечение импланта с восстановлением целостности стенки полого органа).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Для определения статистической значимости полученных результатов определялся доверительный интервал (ДИ) с коэффициентом доверительной вероятности 95%. Для проверки точности гипотезы использовался Хи-квадрат. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Для оценки информативности применяли непараметрический метод с помощью критерия U Манна-Уитни для малых выборок.

Результаты и обсуждение

Возраст пациенток составил от 50 до 71 года (средний возраст – $57 \pm 2,7$ лет).

В первую группу вошли 73 пациентки: пролапс гениталий III стадии был диагностирован у 52 (71,2%) пациенток, у 21 (28,8%) пациентки была выполнена коррекция пролапса IV стадии. Среднее время операции составило 98 ± 26 мин. У 37 (50,7%) пациенток имелась элонгация шейки матки, в связи с чем была проведена ампутация шейки матки. У 21 пациентки (28,8%) вагинальная экстраперитонеальная вагинопексия сопровождалась вагинальной гистерэктомией.

Частота эрозий слизистой влагаллица состави-

ла 10,9%. В 8,2% случаев эрозий влагаллица операция была выполнена с вагинальной гистерэктомией, и в 2,7% случаев – с сохранением матки. У 6,8% пациенток эрозия возникла через 3-9 месяцев после операции, у 4,1% пациенток эрозия выявлена через 2-3 года после операции. Лечебная тактика заключалась в наблюдении, использовании локальных эстрогенов (свечи с эстриолом в дозе 500 мкг/сутки интравагинально ежедневно). В 4,1% случаях в связи с отсутствием эффекта от консервативной терапии было проведено частичное иссечение импланта и наложение вторичных швов.

У одной пациентки (1,4%) отмечено сморщивание импланта, диагностировано через 12 месяцев после операции. Уменьшение размеров сетчатого импланта по данным УЗИ составило 40% от первоначальной длины. Сморщивание импланта сопровождалось болевым синдромом, который не удалось купировать консервативными методами, в связи с чем было произведено частичное иссечение импланта.

Хроническая тазовая боль была отмечена у 11,3% пациенток. Диспареуния de novo отмечена у 11,0% пациенток. Показанием для частичного иссечения импланта хроническая тазовая боль стала в 4,2% случаев, диспареуния – в 2,7% случаев.

Синехии влагаллица были обнаружены у 4,1% пациенток – всем была проведена операция их рассечения.

Инфицирование импланта наблюдалось у 2 пациенток (2,7%) на 12 и 19 день после операции. В обоих случаях было произведено удаление импланта, дренирование и санация операционной раны.

Протрузия импланта в мочевого пузырь произошла у 1 (1,4%) пациентки и была выявлена через 3 года после операции. При этом поводом для обращения данной пациентки послужила дизурия. Цистоскопия выявила участок импланта, выступающий в просвет мочевого пузыря, что сопровождалось образованием конкремента диаметром 10 мм. В условиях урологического стационара данной пациентке первым этапом была произведена литотрипсия, после чего комбинированным доступом имплант был частично иссечен, целостность стенки мочевого пузыря восстановлена.

Во вторую группу вошли 97 пациенток, которым была произведена вагинальная экстраперитонеальная вагинопексия с использованием систем Elevate (39 случаев) и Calistar (58 случаев). Пролапс гениталий III стадии был диагностирован у 73 (75,3%) пациенток, у 24 (24,7%) пациенток была выполнена коррекция пролапса IV стадии. Среднее время операции составило 79 ± 32 мин. 19 (19,6%) пациенткам одномоментно была проведена ампутация шейки матки, 17 пациенткам (17,5%) – вагинальная гистерэктомия.

Частота эрозий слизистой влагаллица составила 3,1%, причем во всех случаях операция была

Индекс влияния пролапса гениталий на качество жизни до и после коррекции пролапса гениталий с применением троакарных и якорных методик (%)

The index of the effect of genital prolapse on the quality of life before and after correction of genital prolapse with the use of trocar and anchor techniques (%)

№ группы	Перед операцией	Через 1 месяц	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 24 месяца	Через 36 месяцев
1-я группа	82±18	71±12	40±8*	35±6*	19±2*	7
2-я группа	80±14	64±10	28±5	14±3	8	3

Примечание: * – значение соответствует $p < 0,05$

выполнена с вагинальной гистерэктомией. Сроки формирования эрозии составили 12-18 месяцев после операции. Лечебная тактика в 2 случаях заключалась в наблюдении, использовании эстриол-содержащих препаратов (500 мкг/сутки интравагинально ежедневно), а в 1 случае потребовалось частичное иссечение импланта и наложение вторичных швов.

Диспареуния de novo отмечена у 6,1% пациенток, у 1 из них имплант был частично иссечен.

Частота рецидива пролапса гениталий в 1-й группе составила 10,4%.

Хроническая тазовая боль была диагностирована у 3,1% пациенток. Во всех случаях болевой синдром был купирован консервативно.

Синехии влагалища, инфицирования и протрузии импланта среди пациенток 2 группы выявлено не было.

Частота рецидива пролапса гениталий во 2-й группе составила 9,8%. Динамика качества жизни пациенток согласно опроснику ПД-КЖ отражена в таблице.

Эффективность операции вагинальной экстраперитонеальной вагинопексии с применением троакарных и якорных методик сопоставима ($p > 0,05$). Однако оценка динамики качества жизни у исследуемых пациенток показала, что большая частота осложнений троакарной методики значительно снижает качество жизни пациенток ($p < 0,05$).

Время операции при использовании троакарных методик оказалось достоверно выше, чем в группе, где операция была выполнена с применением якорной методики ($p < 0,05$), что соответствует результатам существующих исследований [1, 2, 5, 10]

Частота таких mesh-ассоциированных осложнений, как хронические тазовые боли и диспареуния, была достоверно выше в группе, где применялись троакарные методики. Данный факт объясняется проведением проводника через большой объем мягких тканей, а также проведением его вслепую, что исключает визуальный контроль и повышает вероятность травмы люмбо-сакрального сплетения. К данному выводу пришли авторы многих исследований [1, 2, 5, 10].

Частота формирования эрозии слизистой влагалища при одномоментном выполнении гистерэктомии оказалась выше, чем при изолированной

вагинальной экстраперитонеальной вагинопексии ($p < 0,05$), что подтверждается существующими исследованиями [1, 5, 8].

Частота развития синехий влагалища и сморщивания импланта была сопоставима в обеих группах ($p > 0,05$).

Заключение

Операции хирургической коррекции пролапса гениталий с применением синтетических сетчатых имплантов высокоэффективны, независимо от способа фиксации импланта.

Учитывая более высокую частоту развития mesh-ассоциированных осложнений при использовании троакарной методики фиксации импланта, целесообразно отдавать предпочтение якорным технологиям.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пушкарь Д.Ю., Касян Г.Р. *Ошибки и осложнения в урогинекологии*. Москва: «ГЭОТАР-Медиа»; 2017. 384 с. [Pushkar' D. Ju., Kasjan G. R. *Oshibki i oslozheneniya v uroginekologii*. Moskva: «GJeOTAR-Media»; 2017. 384 p. (In Russ.).]
2. Kasyan G.R., Abramyan K.N., Popov A.A., Pushkar D. *Risk factors associated with perioperative and mesh-related complications for patients undergoing pelvic organ prolapse surgery: analysis of 677 cases*. Eur. Urol. Suppl. 2013; 27 (3): 1081-1086.
3. Pushkar D., Malkhasyan V.A., Kasyan G.R., Gvozdev M.Y. et al. *Anatomical and functional results in patient for pelvic organ prolapse using Prolift transvaginal mesh: a prospective study of 105 cases*. Eur. Urol. Suppl. 2011; 10 (2): 245.
4. Кулаков В.И., Манухина И.Б., Савельева Г.М. *Гинекология. Национальное руководство*. М: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 857-858. [Kulakov V. I., Manuhina I. B., Savel'eva G. M. *Ginekologija. Nacional'noe rukovodstvo*. M: GJeOTAR-Media; 2007. 857-858. (In Russ.).]
5. Шкарупа Д. Д., Кубин Н. Д. *Протезирующая реконструкция тазового дна влагалищным доступом: современный взгляд на проблему*. Экспериментальная и клиническая урология. 2015; 1: 88-93. [Shkarupa D. D., Kubin N. D. *Prosthetic reconstruction of the pelvic floor using vaginal approach: contemporary view*. Experimental and Clinical Urology. 2015; 1: 88-93. (In Russ., English abstract)].
6. Cosson M., Debodinance Ph., Boukerrou M., Chauvet M.P., Lobry P., Crepin G., Ego A. *Mechanical properties of synthetic implants used in the repair of prolapse and urinary incontinence in women: which is the ideal material*. Int. Urogynecol. J. 2003; 14: 169-78.

7. Scheiðbach H., Tamme C., Tannapfel A., Lippert H., Kockertling F. *In vivo studies comparing the biocompatibility of various polypropylene meshes and their handling properties during endoscopic total extraperitoneal (TEP) patchplasty: an experimental study in pigs*. Surg. Endosc. 2004; 18: 211-220.

8. Смольнова Т.Ю., Адамян Л.В. *Диагностика и тактика ведения больных с дисплазией соединительной ткани в акушерстве и гинекологии*. РМЖ. 2010; 6: 41-46. [Smol'nova T. Ju., Adamjan L.V. *Diagnostika i taktika vedenija bol'nyh s displaziej soedinitel'noj tkani v akusherstve i ginekologii*. RMZh. 2010; 6: 41-46 (In Russ.)].

9. Maher C, Baessler K, Barber M, Cheon C, Deitz V, DeTayrac R, Gutman R, Sentilhes L, Karram M. *Pelvic organ prolapse surgery*. Incontinence. 5th International Consultation on Incontinence [eds., P. Abrams, L. Cardozo, S. Khoury, A. Wein]. Paris: Health-Publication Ltd. 2013: 1377-1442.

10. Коршунов М.Ю., Сазыкина Е.И. Опросник ПД-ЮЖ – валидированный способ оценки симптомов дисфункций тазового дна и качества жизни у пациенток с пролапсом тазовых орга-

нов. *Ж. акуш. и жен. болезн.* 2008; 3: 86-93. [Korshunov M.Y., Sazykina E.I. PD-QL Questionnaire – validated instrument for symptoms and quality of life assessment in patients with pelvic organ prolapse. *Zh. akush. i zhen. bolezni.* 2008; 3: 86-93. (In Russ., English abstract)].

11. Пучков К.В., Подзолкова Н.М., Коренная В.В. *Хирургические протоколы ускоренной реабилитации в оперативной гинекологии*. Москва: Швейцарская университетская клиника; 2016. 31 с. [Puchkov K.V., Podzolkova N.M., Korennaja V.V. *Hirurgicheskie protokoly yuskorennoj rehabilitacii v operativnoj ginekologii*. Moskva: Shvejcarskaja universitetskaja klinika; 2016: 31 p. (In Russ.)].

12. Pushkar D., Vasilchenko M., Kasyan G.R. et al. *Necrotising fasciitis after hysterectomy and concomitant transvaginal mesh repair in a patient with pelvic organ prolapse*. *Int. Urogynecol. J.* 2013; 24(10): 1765-1767.

Поступила / Received 28.12.2017

Принята в печать / Accepted 02.02.2018

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

Контактная информация: *Тарабанова Ольга Викторовна; тел.: 8 (861) 275-60-97, +7 (918) 350-42-30; e-mail: ponotar@gmail.com; Россия, 350087, г. Краснодар, ул. Розовая, д. 13.*

Corresponding author: *Olga V. Tarabanova; tel.: 8 (861) 275-60-97, +7 (918) 350-42-30; e-mail: ponotar@gmail.com; 13, Rozovaya str., Krasnodar, Russia, 350087.*

*Е. Ф. ФИЛИППОВ, Е. Г. ПИРОЖНИК, Т. Г. МЕЛКОНЬЯНЦ,
О. В. ТАРАБАНОВА, А. А. ОРДОКОВА, Е. И. СОКОЛОВА, Н. А. ПОПОВА*

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТРАНСВАГИНАЛЬНОГО ЭКСТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДОСТУПА В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ РУБЦА НА МАТКЕ ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

Базовая акушерско-гинекологическая клиника Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Зиповская, д. 4/1, г. Краснодар, Россия, 350072.

АННОТАЦИЯ

Цель. Сравнительный анализ результатов применения различных доступов для метропластики при несостоятельности рубца на матке после кесарева сечения.

Материалы и методы. Был проведен ретроспективный анализ карт стационарного больного 51 пациентки, которые были разделены на три группы в зависимости от примененного хирургического доступа: 1 группа – лапаротомный доступ, 2 группа – лапароскопический доступ, 3 группа – трансвагинальный доступ. У всех пациенток были определены гистероскопические и УЗИ-признаки несостоятельности рубца на матке после кесарева сечения (толщина миометрия в области рубца менее 4 мм, наличие «ниши»). Через 1 месяц после операции все пациентки были осмотрены врачом акушером-гинекологом, всем было проведено контрольное УЗИ с целью оценки состояния рубца на матке. Для оценки достоверности различий между группами, значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Средний возраст исследуемых составил $30,5 \pm 3,4$ года. Из них 76,4% пациенток имели в анамнезе одно кесарево сечение, 23,5% пациенток – два кесарева сечения. При опросе 11,7% женщин указали на гнойно-септические осложнения в первые сутки после операции кесарева сечения. У остальных 88,23% пациенток послеродовый период протекал без осложнений. Лапаротомный доступ для иссечения несостоятельного рубца и метропластики применили у 33,3% пациенток, лапароскопический – у 29,4%, а влагалищный доступ использовали в 37,3% случаев. При лапароскопическом и влагалищном доступах обезболивающий эффект был достигнут применением НПВС. Выраженность болевого синдрома после лапаротомии потребовала назначения наркотических анальгетиков. Осложнений при проведении данных операций не выявлено. По результатам контрольного осмотра и УЗИ через 1 месяц после операции состояние рубца было оценено как удовлетворительное, планирование беременности рекомендовано через 4-6 месяцев после операции.

Заключение. Эффективность влагалищного доступа при выполнении иссечения несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения сопоставима с лапаротомным и лапароскопическим доступом. Доступ обладает рядом преимуществ: не требуется дорогостоящее эндоскопическое оборудование, небольшой объем интраоперационной кровопотери и малая травматичность операции, умеренный болевой синдром в послеоперационном периоде, короткие сроки восстановления трудоспособности.

Ключевые слова: несостоятельность рубца на матке, метропластика, влагалищный доступ

Для цитирования: Филиппов Е.Ф., Пирожник Е.Г., Мелконьянц Т.Г., Тарабанова О.В., Ордокова А.А., Соколова Е.И., Попова Н.А. Опыт использования трансвагинального экстраперитонеального доступа в хирургическом лечении несостоятельности рубца на матке после кесарева сечения. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(1): 40-45. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-40-45

For citation: Filippov E.F., Pirozhnik E.G., Melkoniants T.G., Tarabanova O.V., Ordokova A.A., Sokolova E.I., Popova N.A. Experience of transvaginal extraperitoneal approach in surgical treatment of uterine scar leak after caesarian section. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(1): 40-45. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-40-45

**E. F. FILIPPOV, E. G. PIROZHNIK, T. G. MELKONIANTS, O. V. TARABANOVA, A. A. ORDOKOVA,
E. I. SOKOLOVA, N. A. POPOVA**

EXPERIENCE OF TRANSVAGINAL EXTRAPERITONEAL APPROACH IN SURGICAL TREATMENT
OF UTERINE SCAR LEAK AFTER CAESARIAN SECTION

*Fundamental Obstetric-Gynecological Clinic of Kuban State Medical University of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation, Zipovskaya str., 4/1, Krasnodar, Russia, 350072.*

ABSTRACT

Aim. A comparative analysis of metroplasty results for treatment of uterine scar leak by different approaches.

Materials and methods. A retrospective analysis of hospital records of 51 patients was made, which were divided into three groups depending on the surgical approach used: group 1 – laparotomy access, group 2 – laparoscopic access, group 3 – transvaginal access. All patients had hysteroscopic and ultrasound signs of uterine scar leak after cesarean section (thickness of the myometrium in the scar area less than 4 mm, discontinuity of the scar). One month after the surgery, all the patients were examined by an obstetrician-gynecologist, all had a control ultrasound to assess the condition of the uterine scar. To assess the reliability of differences between groups, differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results. The mean age of the patients was 30.5 ± 3.4 years. 76.4% of patients had one cesarean section, 23.5% of patients had had two caesarean sections. 11.7% of women had mentioned septic complications in the first 24 hours after cesarean section. The remaining 88.23% of patients had had no complications during postpartum period. Laparotomic access for excision of the uterine scar leak and metroplasty were used in 33.3% of patients, laparoscopic access – in 29.4% of cases, and vaginal access was used in 37.3% of patients. Pain severity after laparoscopy or transvaginal approach for metroplasty was moderate and allowed to use NSAIDs only, while pain severity after laparotomy required using of narcotic analgesics. There were no complications in patients under study. Based on the results of the follow-up examination and ultrasound examination, uterine scar was considered as satisfactory 1 month after the surgery in all patients, pregnancy planning was recommended 4-6 months after the surgery.

Conclusion. Results of metroplasty by vaginal access are comparable with those of laparotomic and laparoscopic access. This access has the following advantages: its use requires no expensive endoscopic equipment, small amount of intraoperative blood loss and low degree of invasiveness, moderate intensiveness of postoperative pain syndrome, short period of vocational rehabilitation.

Keywords: uterine scar leak, metroplasty, vaginal approach

Введение

Частота формирования несостоятельности рубца на матке после кесарева сечения составляет 10-15%, при этом доля абдоминального родоразрешения за последние годы неуклонно возрастает [1-6]. По данным российских авторов, от 15,2 до 42,0% родов заканчиваются операцией кесарево сечение. Кроме того, вследствие активного развития вспомогательных репродуктивных технологий, а также увеличения возраста деторождения, частота наступления беременности в позднем репродуктивном периоде возросла, и, как следствие, увеличился груз экстрагенитальной патологии, создающей показания для оперативного родоразрешения [1-4]. Формирование несостоятельности рубца на матке после кесарева сечения является серьезной проблемой при планировании следующей беременности. Так, разрывы матки по рубцу после предыдущего кесарева сечения происходят в 0,62-9,0% случаев и часто становятся причиной антенатальной и интранатальной гибели плода, и жизнеугрожающего для беременной кровотечения [1, 4-6].

Стандарты ведения пациентки с рубцом на матке после оперативного родоразрешения определяют необходимость проведения ультразвукового исследования области рубца через год после операции кесарева сечения, а также при планировании беременности. Так, в письме Минздрава-соцразвития России от 24.06.2011г. значится следующее: «При наличии несостоятельного рубца на матке с целью профилактики ее разрыва при последующей беременности показано производство реконструктивной операции – пластики перешейки матки, которая производится в гинеколо-

гическом стационаре высококвалифицированным хирургом-гинекологом лапаротомным или лапароскопическим доступом» [7].

В практической деятельности хирургов-гинекологов чаще применяется трансабдоминальный доступ для выполнения метропластики (лапаротомный или лапароскопический) [4, 5]. Операция характеризуется высокой травматичностью, а также повышенным риском послеоперационных осложнений: ранения смежных органов, развития спаечного процесса малого таза. В послеоперационном периоде после лапаротомии в 5-50% случаях в связи с парезом кишечника возникает необходимость проведения медикаментозной стимуляции кишечника, а также проведения инфузионной терапии с целью коррекции ОЦК [8-11]. Кроме того, выраженность болевого синдрома обуславливает необходимость применения в послеоперационном периоде сильнодействующих обезболивающих препаратов [12, 13].

Лапароскопический доступ характеризуется меньшей травматичностью, но требует длительного обучения, наличия дорогостоящего операционного оборудования и расходных материалов.

Коллегами из Казанского государственного медицинского университета Еремкиной В.И. и Гарифулловой Ю. В. в 2014 г. было дано подробное описание метропластики трансвагинальным доступом с оценкой преимуществ данного доступа перед общепринятыми [14, 15]. С 2016 г. данный способ был внедрен в работу гинекологического отделения БАГК ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Цель исследования: провести сравнительный анализ результатов применения различных досту-

пов для метропластики при несостоятельности рубца на матке после кесарева сечения.

Материалы и методы

Был проведен ретроспективный анализ карт стационарного больного пациенток, обратившихся в БАГК ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России в 2016-2017 годах. Показанием для операции было наличие УЗ-признаков несостоятельности рубца на матке, желание пациентки иметь беременность в будущем. Критериями невключения было наличие сопутствующих доброкачественных опухолей матки и придатков и выполненная репродуктивная функция. За критерий исключения была принята неявка пациентки на контрольный осмотр через 1 месяц после операции.

Пациентки были разделены на три группы в зависимости от примененного хирургического доступа: 1 группа – лапаротомный доступ (17 человек), 2 группа – лапароскопический доступ (15 человек), 3 группа – трансвагинальный доступ (19 человек).

Предоперационное обследование было произведено согласно утвержденным стандартам [16]. Всем было проведено трансабдоминальное и трансвагинальное УЗИ органов малого таза аппаратом Voluson ES (Австрия), по данным которого были выявлены УЗ-признаки несостоятельности рубца на матке после кесарева сечения (толщина миометрия в области рубца менее 4 мм, наличие «ниши»). Данный диагноз подтвержден гистероскопически во всех случаях (визуализация «ниши») [17-19].

С целью обезболивания во время операции применялись длительная эпидуральная анестезия (для лапаротомного и трансвагинального доступов) или комбинированный эндотрахеальный наркоз (для лапаротомного и лапароскопического доступов). В послеоперационном периоде применялись ненаркотические (НПВС) и наркотические обезболивающие средства.

Оценивались такие параметры операции, как время операции, объем интраоперационной кровопотери, частота назначения наркотических анальгетиков и проведения инфузионной терапии и стимуляции кишечника, длительность госпитализации. В послеоперационном периоде интенсивность болей оценивалась по 10-бальной визуальной аналоговой шкале (ВАШ) через 3, 6, 12, 24 и 48 часов после операции.

При наличии показаний в раннем послеоперационном периоде с целью стимуляции работы кишечника применялись антихолинэстеразные препараты. Для коррекции водно-электролитного баланса применялись растворы электролитов, глюкозы и плазмозамещающие растворы.

На 3-4 сутки послеоперационного периода всем пациенткам было произведено контрольное трансвагинальное УЗИ области хирургического вмешательства.

Через 1 месяц после операции все пациентки

были осмотрены врачом акушером-гинекологом, всем было проведено контрольное УЗИ с целью оценки состояния рубца на матке. Были также оценены сроки временной нетрудоспособности в послеоперационном периоде.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Для оценки достоверности различий между группами, значимые различия считали при $p < 0,05$, для оценки информативности применяли непараметрический метод с помощью критерия U Манна-Уитни для малых выборок.

Методика операции. После обработки операционного поля под общим обезболиванием обеспечивают адекватный доступ к переднему своду влагалища. После предварительной гидропрепаровки выполняют поперечный полулунный разрез в переднем своде влагалища. Перед разрезом осуществляют гидропрепаровку передней стенки влагалища для обеспечения более безопасного доступа к рубцу, уменьшения кровоточивости тканей. В качестве гидропрепаровки используют изотонический раствор натрия хлорида. Количество раствора – не менее 80 мл. Мочевой пузырь отслаивают от передней губы шейки матки до пузырно-маточной складки тупым и острым путем без вскрытия брюшной полости. Цервикальный канал расширяют бужами Гегара от №8 до 10, после чего производят визуальную и пальпаторную ревизию области рубца на матке. Края дефекта ограничивают двумя швами-держалками для дополнительной визуализации границ и фиксации места разреза. На расширителе Гегара выполняют иссечение несостоятельного рубца до границ здоровой ткани. Ушивание места дефекта производят отдельными узловыми мышечно-мышечными швами рассасывающейся нитью. В дренировании области операции необходимости нет. Слизистую влагалища ушивают отдельными узловыми швами. После операции производят тугую тампонаду влагалища в течение 24 часов. В послеоперационном периоде производят обработку влагалища. Антибиотикопрофилактика – в профилактическом режиме.

Результаты и обсуждение

В период 2016-2017 гг. в гинекологическом отделении БАГК ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России операция по поводу несостоятельности рубца на матке после кесарева сечения была проведена 51 пациентке. Средний возраст составил $30,5 \pm 3,4$ года. Из них 39 пациенток (76,4%) имели в анамнезе одно кесарево сечение, 12 (23,5%) пациенток – два кесарева сечения. При опросе 6 пациенток (11,7%) указали на гнойно-септические осложнения в первые сутки после операции кесарево сечение. У остальных 45 (88,23%) пациенток после родовый период протекал без осложнений.

Лапаротомным доступом выполнено иссечение несостоятельного рубца и метропластика у 17 па-

Характеристики хирургических вмешательств различными доступами по поводу несостоятельности рубца на матке после кесарева сечения
Metroplasty characteristics by different approaches in treatment of uterine scar leak after caesarian section

Доступ	Абдоминальный n=17	Лапароскопический n=15	Трансвагинальный n=19
Анестезиологическое пособие	Длительная эпидуральная анестезия или комбинированный эндотрахеальный наркоз	Комбинированный эндотрахеальный наркоз	Длительная эпидуральная анестезия или комбинированный эндотрахеальный наркоз
Использование медицинского инструментария	Общехирургический набор для лапаротомии	Эндоскопическая стойка Эндоскопический инструмент: зажимы, ножницы, монополярный коагулятор, биполярный коагулятор, иглодержатель	Набор для влагалищной хирургии, включая расширители Гегара
Объем интраоперационной кровопотери (мл)	135,4±18,4	80,6±10,2	45,3±11,5*
Длительность операции (мин)	80,2±10,8	102,5±15,1	72,5±7,5
Осложнения	нет	нет	нет
Необходимость стимуляции работы кишечника в послеоперационном периоде (%)	100	0*	0*
Необходимость использования наркотических анальгетиков в послеоперационном периоде (%)	100	0*	0*
Сроки временной нетрудоспособности в послеоперационном периоде	18,8±1,2 дней	13,5±1,5 дней	12,4±3,6 дней

Примечание: * – статистическая значимость различий в группах соответствует $p < 0,05$.

циенток (33,3%) (табл. 1) по общепринятой методике. Лапароскопический доступ применили у 15 пациенток (29,4%). Влагалищный доступ использовали в 19 случаях (37,3%).

Средний балл по ВАШ через 3 часа после операции составил 6,1 (95%; 5,9-8,3) при лапароскопическом доступе, а при влагалищном – 5,5 (95%; 4,1-6,9), и обезболивающий эффект был достигнут применением НПВС. Средний балл по ВАШ через 3 часа после лапаротомии составил 9,5 (95%; 9-10), что потребовало назначение наркотических анальгетиков (табл. 2).

Осложнений при проведении данных операций не выявлено.

Гистологическое исследование материала представлено двумя группами заключений: рубцовое замещение миометрия с воспалительной реакцией – 36 случаев (70,6%) и эндометриоидными гетеротопиями на фоне рубцового замещения тканей – 15 случаев (29,4%).

По результатам контрольного осмотра и УЗИ через 1 месяц после операции состояние рубца было оценено как удовлетворительное, планирование беременности рекомендовано через 4-6 ме-

Таблица 2 / Table 2

Динамика болевого синдрома в послеоперационном периоде

Dynamics of postoperative pain syndrome

Доступ	Через 3 часа	Через 6 часов	Через 12 часов	Через 24 часа	Через 48 часов
Лапаротомный	9,5±0,5	9,0±1	8±0,5	5,7±0,3	3,8±0,2
Лапароскопический	6,1±1,2*	3±0,5*	2±0,4*	2±0,5*	1±0,1*
Трансвагинальный	5,5±1,4**	4±0,8**	2±0,3**	1±0,2**	1±0,2**

Примечание: *, ** – статистическая значимость различий значения относительно лапаротомного доступа соответствует $p < 0,05$.

сяцев после операции.

Считается, что одной из главных причин формирования несостоятельности рубца на матке после кесарева сечения являются гнойно-септические осложнения в раннем послеоперационном периоде [1, 3, 5]. Однако в последние годы появились новые сведения о влиянии недифференцированной дисплазии соединительной ткани на репаративные процессы в миометрии [3, 5]. Наш опыт показывает, что у 88,23% пациенток послеоперационный период протекал без осложнений, в связи с чем представляется необходимым более глубокое изучение различных факторов риска несостоятельности рубца на матке после кесарева сечения.

На практике способ выполнения операции определяется предпочтениями и навыками отдельно взятого хирурга. Удовлетворительные результаты проведенных нами операций с применением трансвагинального доступа, а также их относительная простота и короткий период реабилитации, привели к увеличению частоты его применения. Данные результаты согласуются с результатами, полученными другими авторами [15, 16].

Вероятность интраоперационного повреждения смежных органов приблизительно одинакова при всех видах доступа, но особенности лапароскопического доступа связаны с риском повреждения смежных органов и сосудов на этапе наложения пневмоперитонеума. [2, 3] Согласно современным представлениям, экстраперитонеальное выполнение операции снижает риск развития в послеоперационном периоде перитонита и спаечного процесса, что подтверждает преимущества предложенного трансвагинального доступа для выполнения метропластики.

В нашем исследовании осложнений во время и после метропластики с применением трансвагинального доступа отмечено не было. Низкую частоту осложнений отмечают и другие исследователи [15, 16].

Заключение

Трансвагинальная метропластика может выполняться в учреждениях разного уровня оснащенности, так как для ее выполнения не требуется дорогостоящее эндоскопическое оборудование.

Объем интраоперационной кровопотери при трансвагинальном доступе достоверно ниже, чем при лапаротомии. Умеренный болевой синдром в раннем послеоперационном периоде после трансвагинальной метропластики позволяет избежать применения наркотических анальгетиков, а малая травматичность операции не требует назначения инфузионной терапии с целью коррекции ОЦК и стимуляции кишечника.

Сроки восстановления трудоспособности после трансвагинальной метропластики значительно ниже, чем при применении лапаротомного доступа, и соответствуют таковым для лапароскопи-

ческих операций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Акушерство. Национальное руководство* / под ред. Э. К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. Москва. ГЭОТАР-Медиа; 2014: 1200с. [*Akusherstvo. Nacional'noe rukovodstvo* / podred. Je.K. Ajlamazjana, V.I. Kulakova, V.E. Radzinskogo, G.M. Savel'evoj. Moskva. GJeOTAR-Media; 2014: 1200 p. (In Russ.)].
2. *Гинекология. Национальное руководство* / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, И.Б. Манухина, В.Н. Серова, В.Е., Радзинского. Москва. ГЭОТАР-Медиа; 2017: 1008 с. [*Ginekologija. Nacional'noe rukovodstvo* / podred. G. M. Savel'evoj, G.T. Suhih, I.B. Manuhina, V.N. Serova, V.E. Radzinskogo. Moskva. GJeOTAR-Media; 2017: 1008 s. (In Russ.)].
3. Щукина Н.А., Благина Е.И., Барина И.В. Причины формирования и методы профилактики несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения. *Альманах клинической медицины*. 2015; 37: 85-92. [Shchukina N.A., Blagina E.I., Barinova I.V. Causes of inefficient uterine scarring after caesarean section and methods of its prevention. *Al'manah klinicheskoy mediciny*. 2015; 37: 85-92. (In Russ.)].
4. Буянова С.Н., Пучкова Н.В. Несостоятельный рубец на матке после кесарева сечения: диагностика, тактика ведения, репродуктивный прогноз. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2011; 4: 36-38. [S.N. Buyanova, N.V. Puchkova. An inconsistent uterine scar after cesarean section: diagnosis, management tactics, reproductive prognosis. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2011; 4: 36-38. (In Russ.)].
5. Краснополяский В.И., Логутова Л.С., Буянова С.Н., Чечнева М.А., Ахвледиани К.Н. Результаты оперативной активности в современном акушерстве. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2015; 2: 53-58. [Krasnopol'skij V.I., Logutova L.S., Buyanova S.N., Chechneva M.A., Akhvediani K.N. Results of operative obstetrical activity in modern obstetrics. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2015; 2: 53-58. (In Russ.)].
6. Савельева Г.М., Бреслав И.Ю. Разрыв оперированной матки во время беременности и родов. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинтологии*. 2015; 14: 22-27. [Savel'eva G.M., Breslav I.Ju. Razryv operirovannoj matki vo vremja beremennosti i rodov. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perintologii*. 2015; 14(3): 22-27. (In Russ.)].
7. Письмо Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 24 июня 2011 г. №15-4/10/2-6139 «Кесарево сечение в современном акушерстве» [Pis'mo Ministerstva zdavoohranenija i social'nogo razvittija RF ot 24 ijunja 2011 g. №15-4/10/2-6139 «Kesarevo sechenie v sovremennom akusherstve» (In Russ.)].
8. Соловьев И.А., Колунов А.В. Послеоперационный парез кишечника: проблема абдоминальной хирургии. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2013; 8(2): 112-118. [Solovyev I.A., Kolunov A.V. Postoperative intestinal paresis: the problem of abdominal surgery. *Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centraim. N.I. Pirogova*. 2013; 8(2): 112-118. (In Russ.)].
9. Соловьев И. А., Кабанов М. Ю., Луфт В. М. и соавт. Современный подход к комплексной терапии послеоперационного пареза кишечника у хирургических больных. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2013; 8(4): 42-44. [Solovev I.A., Kabanov M.U., Luft V.M. et al.

Modern approach to complex therapy of postoperative paresis of intestines at surgical patients. *Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo CentrAIM. N.I. Pirogova*. 2013; 8(4): 42-44. (In Russ.).

10. Интенсивная терапия. Национальное руководство / под ред. Б. Р. Гельфанда, А. И. Салтанова. Москва. ГЭОТАР-Медиа; 2011; 1: 960 с. [Intensivnaja terapija. Nacional'noe rukvodstvo / podred. B. R. Gelfanda, A. I. Saltanova. Moskva. GJeOTAR-Media; 2011; 1: 960 p. (In Russ.).]

11. Бутров А.В., Борисов А.Ю. Современные синтетические коллоидные плазмозамещающие растворы в интенсивной терапии острой кровопотери. *Consilium Medicum*, 2005; 06: 472-475. [Butrov A.V., Borisov A.Ju., Sovremennye sinteticheskie kolloidnye plazmozameshchajushhie rastvory v intensivnoj terapii ostroj krvopoteri. *Consilium Medicum*. 2005; 06: 472-475. (In Russ.).]

12. Григорьев Е.В., Щадус В.С., Пазина Т.А. и соавт. Дифференцированный выбор двух стратегий анестезиологического пособия в гинекологической хирургии. *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2013; 4(55): 4-8. [Grigoriev E.V., Shadus V.S., Pazina T.A. et al. Differentiated choice of two strategies of anesthetic benefits in gynecologic surgery. *Mat' i Ditja v Kuzbasse*. 2013; 4: 4-8. (In Russ.).]

13. Овечкин А.М. Послеоперационное обезболивание в акушерстве и гинекологии (аналитический обзор). *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2014; 8(2): 5-16. [Ovechkin A.M. Postoperative analgesia in obstetrics and gynecology: foreign guidelines and our reality. *Regionarnaja anestezija i lechenie ostroj boli*. 2014; 8(2): 5-16. (In Russ.).]

14. Еремкина В.И., Гарифуллова Ю.В., Хасанов А.А. Осложнения при пластике несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения влагалищным доступом. Казанский государственный медицинский университет. *Практическая медицина*. 2015; 4-1(89): 63-65. [V. I. Eremkina, Yu. V. Garifullova, A. A. Khasanov. Intraoperative complications of uterine scarde hiscence plastic surgeryusing vaginal access. *Kazan State Medical University. Prakticheskaja medicina*. 2015; 4-1(89): 63-65. (In Russ.).]

15. Еремкина В. И., Гарифуллова Ю. В. Реконструктивно-восстановительная пластика несостоятельного рубца на матке влагалищным доступом вне беременности. *Практическая медицина*. 2014; 1(4)(80): 46-48 [V. I. Eremkina, Yu. V. Garifullova. *The reconstructive-plastic surgery of the inconsistent scar on the uterus via vaginal access in the absence of pregnancy. Prakticheskaj amedicina*. 2014; 1(4)(80): 46-48 (In Russ.).]

16. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.11.2012 г. №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» [Приказ Ministerstva zdravooxranenija Rossijskoj Federacijot 01.11.2012 g. №572n «Ob utverzhdenii Porjadka okazanija medicinskoj pomoshhi po profilju «akusherstvo i ginekologija» (za iskljucheniem ispol'zovanija vspomogatel'nyh reproduktivnyh tehnologij)»]

17. Габидуллина Р.И., Фаткуллин И.Ф., Гурьев Э.Н. и др. Новые возможности в диагностике рубца на матке. *Казанский медицинский журнал*. 2008; 83(1): 4-7. [Gabidullina R.I., Fatkullin I.F., Gur'ev E.N. et al. New featuresin the diagnosis of uterine scar. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2008; 83(1): 4-7. (In Russ.).]

18. Мусаева С.А., Теппева Т.Х., Джетигова С.А. ЭХО-графические признаки рубца на матке у женщин, перенесших операцию кесарево сечение. *Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева*. 2013; 3: 58-61. [Musaeva S.A., Teppeva T.Kh., Dzhetigenova S.A. ECHO-graphic signsofuterine scarin women under going cesarean section. *Vestnik KGMAim. I.K. Akhunbaeva*, 2013; (3): 58-61. (In Russ.).]

19. Залесный А.В. Комплексная оценка состояния рубца на матке после кесарева сечения. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2010; 59(3): 118-127. [Zalesnij A.V. Complex estimation of the hem on the uterus condition after cesarean section. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej*. 2010; 59(3): 118-127. (In Russ.).]

Поступила / Received 09.01.2018
Принята в печать / Accepted 02.02.2018

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

Контактная информация: Пирожник Евгения Генриховна; тел.: 8 (861) 275-60-97, +7 (961) 508-47-65; e-mail: evg3456@yandex.ru; Россия, 350064, г. Краснодар, Прикубанский р-н, 1-е отделение учхоза Кубань, ул. Красная, д. 13, кв. 45.

Corresponding author: Evgeniya G. Pirozhnik; tel.: 8 (861) 275-60-97, +7 (961) 508-47-65; e-mail: evg3456@yandex.ru; ap. 45, h. 13, Krasnaja str., 1-e otdelenije uchkhoza Kuban, Prikubanskogo rajona, Krasnodar, Russia, 350064.

М. А. БОЛОГОВ, Г. А. ПЕНЖОЯН

КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ АНОМАЛИЙ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И СТРЕСС

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

АННОТАЦИЯ

Цель. Определить взаимовлияние клинических факторов и стресса на развитие аномалий родовой деятельности.

Материалы и методы. Проанализировано 1542 истории родов при доношенной беременности, у 425 беременных проведено дополнительное обследование с последующей оценкой его результатов, у 154 беременных – с аномалиями родовой деятельности.

Результаты. Низкая стрессоустойчивость может быть прогностическим маркером аномалий родовой деятельности, для развития которой характерным является наличие регулярного менструального цикла и болезненных менструаций. Доля оперативных родов при аномалиях родовой деятельности составляет 66,88%. Среди экстрагенитальной патологии лидирует нейро-циркуляторная дистония, заболевания сердечно-сосудистой системы.

Заключение. Низкая стрессоустойчивость, болезненные менструации, повышение частоты заднего вида затылочного предлежания, нейроциркуляторная дистония и сердечно-сосудистая патология приводят к повышению частоты оперативного родоразрешения за счет развития аномалий родовой деятельности.

Ключевые слова: аномалии родовой деятельности, стресс

Для цитирования: Бологов М.А., Пенжоян Г.А. Влияние стресса на развитие аномалий родовой деятельности. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(1): 46-53. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-46-53

For citation: Bologov M.A., Penjhojan G.A. Effect of stress on development of abnormalities of labor. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(1): 46-53. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-46-53

M. A. BOLOGOV, G. A. PENJHOYAN

EFFECT OF STRESS ON DEVELOPMENT OF ABNORMALITIES OF LABOR

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

ABSTRACT

Aim. To study stress factors influence on labor course.

Materials and methods. 1542 deliveries of term pregnancies were analyzed, in 425 women the assessment of regulatory-adaptive status on parameters of cardio-respiratory synchronism tests have been performed, in 154 of these cases the clinical laboratory parameters have been determined.

Results. The low stress resistance could be the prognostic marker of abnormalities of labor, which is characterized by the regular menstrual cycle and painful menstruation. The rate of operative delivery in abnormalities of labor was 66,88%. The neurocirculatory dystonia takes the lead among the other extragenital pathologies.

Conclusion. The low stress resistance, which was assessed by the dynamics of regulatory-adaptive status, could be one of the prognostic markers of abnormalities of labor.

Keywords: abnormalities of labor, stress

Введение

При нарушенных процессах синхронизации между плодом и матерью могут развиваться аномалии родовой деятельности [1, 2, 3]. Выявление беременных с угрозой развития нарушений родовой

деятельности является актуальной задачей [4, 5, 6, 7, 8]. Аномалии родовой деятельности – распространенное явление, причина более чем 50% первичных родов, в том числе закончившихся оперативным путем [9].

Российская классификация аномалий родовой деятельности, основанная на МКБ X пересмотра, подразумевает под ними «расстройства сократительной деятельности матки (тонуса, интенсивности, продолжительности, ритмичности, частоты и координированности сокращений), приводящие к нарушению механизма раскрытия шейки матки и/или продвижения плода по родовому каналу» [10], в числе которых выделяют: слабость родовой деятельности (первичную и вторичную), дискоординированную родовую деятельность, стремительные роды. Перед родами в норме имеется физиологический прелиминарный период, длящийся в среднем 5-8 часов. Если течение этого периода нарушается, что чаще связывают с лабильной нервной системой, неврозами, нейро-циркуляторной дистонией (НЦД), метаболическими и эндокринными нарушениями, соматической патологией, развивается патологический прелиминарный период, который в англо-американской литературе называют «фальшивые роды», а частота его составляет 10-17% [11]. Сам по себе патологический прелиминарный период переходит или в дискоординацию родовой деятельности, или в ее слабость. Отмечают, что у пациенток с патологическим прелиминарным периодом имеются выраженные вегетативные нарушения [11].

Согласно данным научных исследований, тревога от умеренного до высокого уровня – один из наиболее важных факторов риска аномалий родовой деятельности у беременных. По мнению исследователей, тревога и страх приводят к продукции стрессовых гормонов, что может способствовать аномалиям родовой деятельности, тревожность сопровождается высвобождением катехоламинов, которые прерывают координацию маточных сокращений, связывая β-адренорецепторы, расположенные в миометрии, замедляют прогрессию родовой деятельности [12, 13]. В исследовании Laurson et al. (2009) сообщается, что частота кесаревых сечений у женщин со страхом в третьем триместре была в 1,3 раза выше [12].

По мнению ряда авторов [4, 12, 14, 15, 16] наиболее значимым фактором риска аномалий родовой деятельности у беременных была тревожность от умеренной до высокой, задний вид затылочного предлежания плода, стрессовые состояния, вызванные, в том числе, самим процессом начинающихся родов. Учет стрессоустойчивости перед родами, во время родовой деятельности и в родах у беременных группы высокого риска может эффективно предупреждать аномалии развития родовой деятельности и ее осложнения.

Цель исследования: определить взаимовлияние клинических факторов и стресса на развитие аномалий родовой деятельности.

Материалы и методы

Нами было проанализировано 1542 истории родов доношенных беременностей. В результа-

те были получены данные клинического течения родов, уровня гормонов, биохимических показателей крови, ультразвукового исследования плода, матки. Полученные данные явились основой для формирования опросника, который был нами использован для отбора беременных, угрожаемых по развитию аномалий родовой деятельности. Из 1542 проанализированных историй родов, аномалии родовой деятельности были у 19,97% (308 родов доношенным плодом), которые были представлены дискоординированной родовой деятельностью у 31,17% (96 пациенток), слабостью родовой деятельности у 47,73% (147 пациенток), патологическим прелиминарным периодом у 15,58% (48 пациенток), стремительными родами у 5,52% (17 пациенток). Опираясь на опросник и разработанную А.В. Злобиной (2013) формулу: $EF = (RR - 1) / RR \times 100$, где RR – соответствующий показатель; EF – влияние фактора риска развития аномалий родовой деятельности [17], протестированы ретроспективно 308 родильниц. Оказалось, что специфичность опроса в совокупности с использованием формулы, составила 90,26%.

На основании полученных данных, проспективно обследовано 425 беременных, в том числе у них была проведена оценка регуляторно-адаптивного статуса по параметрам пробы сердечно-дыхательного синхронизма. Из этого числа у 228 беременных (53,65%) выявлено снижение регуляторно-адаптивного статуса. С помощью компьютера определяли длительность развития сердечно-дыхательного синхронизма от начала пробы до его формирования в кардиоциклах, которую определяли на минимальной границе диапазона синхронизации. По результатам пробы составлялся протокол тестирования при помощи компьютерной программы. Учитывая высокую степень риска развития аномалий родовой деятельности, все беременные были обследованы повторно с интервалом в 5-7 дней.

Все беременные были обследованы в соответствии с приказом 572н. Дополнительно у них определяли уровень гормонов крови: эстрогены, прогестерон, кортизол, тироксин, натоцак с 08.00 до 09.00 часов с использованием гормонального анализатора Cobas Core II («Roche», Швейцария) и тест-систем иммунохемилюминесценции «IMMULITE».

Оценка регуляторно-адаптивного статуса проводилась на установке «ВНС-Микро» по созданной компьютерной программе «Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека» [18]. Продолжительность пробы составляла 60 секунд. Автоматически устанавливалось наличие или отсутствие синхронизации между заданным ритмом дыхания и сердцебиений. По параметрам сердечно-дыхательного синхронизма (СДС) определяли индекс регуляторно-адаптивного статуса (ИРАС). ИРАС рассчитывали по формуле: $ИРАС = ДС / ДлР \text{ мин.гр.} \times 100$, а по нему регу-

Распределение обследованных по возрасту и весо-ростовым показателям

Distribution of the patients by age and weight and height

Показатель	1 группа n=27	2 группа n=39	3 группа n=41	4 группа n=47
Возраст, лет	27,0±5,53 [22-32]	26,59±5,33 [22-30]	27,49±5,09 [24-31]	27,3±5,31 [24-32]
Вес, кг	67,44±11,02 [58,0-75,0]	65,21±10,66 [57,0-74,0]	65,54±10,52 [58,0-74,0]	65,6±10,12 [58,0-73,0]
Рост, см	164±0,09 [155-170]	165±0,09 [157-170]	165±0,09 [158-170]	165±0,09 [158-174]
ИМТ, кг/м ²	25,1±2,66 [23,41-26,72]	24,0±2,94 [21,67-25,46]	24,05±2,91 [21,87-25,46]	23,91±2,8 [21,71-25,24]

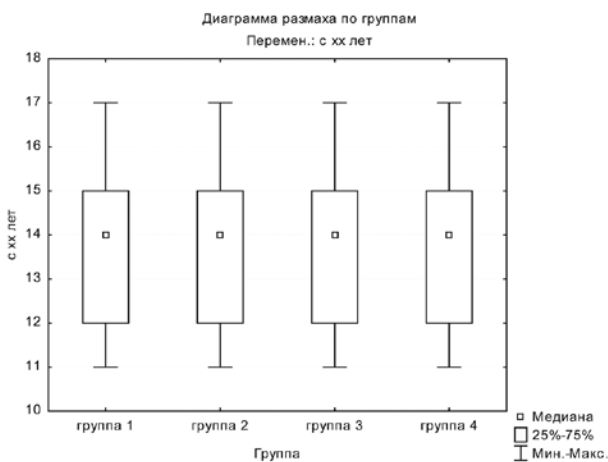


Рис. 1. Диаграмма размаха возраста начала первой менструации.

Fig. 1. Box plot of the first menstruation.

ляторно-адаптивные возможности организма [19].

Беременные со снижением регуляторно-адаптивного статуса на 5-6% составили группу с высоким уровнем стрессоустойчивости, с уменьшением на 50% – умеренный уровень стрессоустойчивости, снижением более 50% – низкий уровень стрессоустойчивости [20]. Все статистические исследования проведены в среде пакета STATISTICA.

Результаты и обсуждение

Все беременные со снижением регуляторно-адаптивного статуса (228 женщин) были обследованы в динамике через 5-7 дней. Оказалось, что

аномалии родовой деятельности развились у 154 беременных. Эти беременные составили 4 клинические группы: 1 группа – 27 беременных (17,54%) с патологическим прелиминарным периодом; 2 группа – 39 беременных (25,32%) со стремительными родами; 3 группа – 41 беременная (26,62%) со слабостью родовой деятельности и 4 группа – 47 беременных (30,52%) с дискоординацией родовой деятельности.

По возрасту и массе тела беременные распределились следующим образом (табл. 1), в которой даны средние показатели со средними отклонениями, нижняя и верхняя квартили.

Достоверных различий между группами не выявлено ни в возрасте, ни в массе тела, ни в показателях веса и индекса массы тела (ИМТ). Анализ данных по группам возраста начала первой менструации не выявил различий, оказалось, что и нижняя, и верхняя квартили находятся на одном уровне: от 12 до 15 лет. Разброс начала менструаций (минимум и максимум) во всех группах составил от 11 до 17 лет (рис. 1). Анализ показал, что у обследованных всех групп с нарушением родовой деятельности длительность менструации составила от 3 до 7 дней, что соответствует нормальным показателям. При этом у 87,01% беременных длительность менструации составляла 4-5 дней.

Данные по регулярности менструаций, болезненности в группах представлены в табл. 2.

Анализ показал, что чаще встречаются болезненные менструации – у 72,34%, безболезненные

Таблица 2 / Table 2

Характеристика регулярности и болезненности менструаций в группах исследования

Characteristics of the regularity and painfulness of menstruation in the study groups

Показатель	1 группа n=27		2 группа n=39		3 группа n=41		4 группа n=47	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Болезненность	22	81,48	32	82,05	32	78,05	34	72,34
Отсутствие болезненности	5	18,52	7	17,95	9	21,95	13	27,66
Регулярный МЦ	23	85,19	33	84,62	33	80,49	38	80,85
Нерегулярный МЦ	4	14,81	6	15,38	8	19,51	9	19,15

Частота самостоятельных родов и оперативного родоразрешения в группах исследования (проспективно)

The frequency of spontaneous vaginal delivery and surgical delivery in study groups (prospectively)

Показатель	1 группа n=27		2 группа n=39		3 группа n=41		4 группа n=47	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Кесарево сечение 1	17	62,96	25	64,1	26	63,42	29	61,7
Кесарево сечение 2	1	3,7	1	2,56	2	4,88	2	4,26
Самостоятельные роды 1	4	14,82	6	15,39	6	14,63	7	14,89
Самостоятельные роды 2	4	14,82	6	15,39	6	14,63	8	17,02
Самостоятельные роды 3	1	3,7	1	2,56	1	2,44	1	2,13

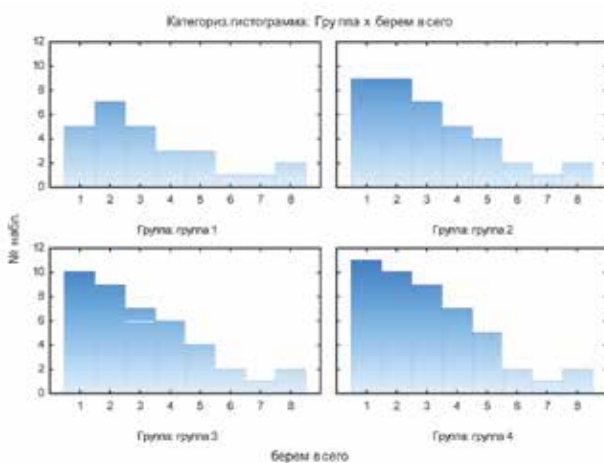


Рис. 2. Число беременностей в клинических группах.
Fig. 2. Number of pregnancies in clinical groups.

были у 27,66%. Преваляирование болезненных менструаций может служить неблагоприятным прогностическим фактором по формированию нарушения адаптации к стрессу и развитию аномалий родовой деятельности.

В основном среди обследованных были регулярные менструации, однако у 19,15% отмечено наличие нарушений менструального цикла (МЦ). Роды были у 55,56% в 1 группе, у 53,85% во второй, у 53,66% в третьей и у 55,32% в 4-ой группе. Таким образом, частота первых родов в группах исследования составила соответственно: 44,44%, 46,15%, 46,34%, 44,68%. Артифициальные аборт-ы были у 22,22% в 1 группе, у 28,21% во второй,

у 29,27% в третьей и у 27,66% в 4-ой группе. Проведенный анализ частоты замерших беременностей в группах показал: в 1 группе замершие беременности в анамнезе были у 44,44%; во 2 группе у 38,46%; в 3 группе у 36,59%; в 4 группе у 36,17%. Количество всех беременностей в клинических группах представлено на рис. 2.

Роль оперативных родов в развитии аномалий родовой деятельности обсуждалась неоднократно, имеющиеся данные подчеркивают увеличение частоты кесаревых сечений у беременных с аномалиями родовой деятельности. Важным маркером служит вид головного предлежания плода. У 57,79% (89 беременных) отмечено в родах наличие заднего вида затылочного предлежания. Частота самостоятельных родов и оперативного родоразрешения в группах представлена в Таблице 3.

Как видно из табл. 3, в процессе родоразрешения в связи с развитием аномалий родовой деятельности лидируют оперативные роды. На долю которых от общего числа беременных с аномалиями родовой деятельности приходится 66,88%. Осложнения после родов и абортов были во всех группах (табл. 4).

Среди экстрагенитальной патологии лидировала нейро-циркуляторная дистония (НЦД), которая была у 134 беременных (87,01%), а также заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) у 126 беременных (81,82%), что изображено на рис. 3. Наличие НЦД, заболеваний ССС являются отягощающим фактором в генезе развития стресса.

Осложнения после родов и абортов в группах исследования

Complications after childbirth and abortion in study groups

Осложнения	1 группа n=27		2 группа n=39		3 группа n=41		4 группа n=47	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
После родов	4	14,81	5	12,82	6	14,63	7	14,89
После абортов	4	14,81	4	10,26	4	9,76	4	8,51

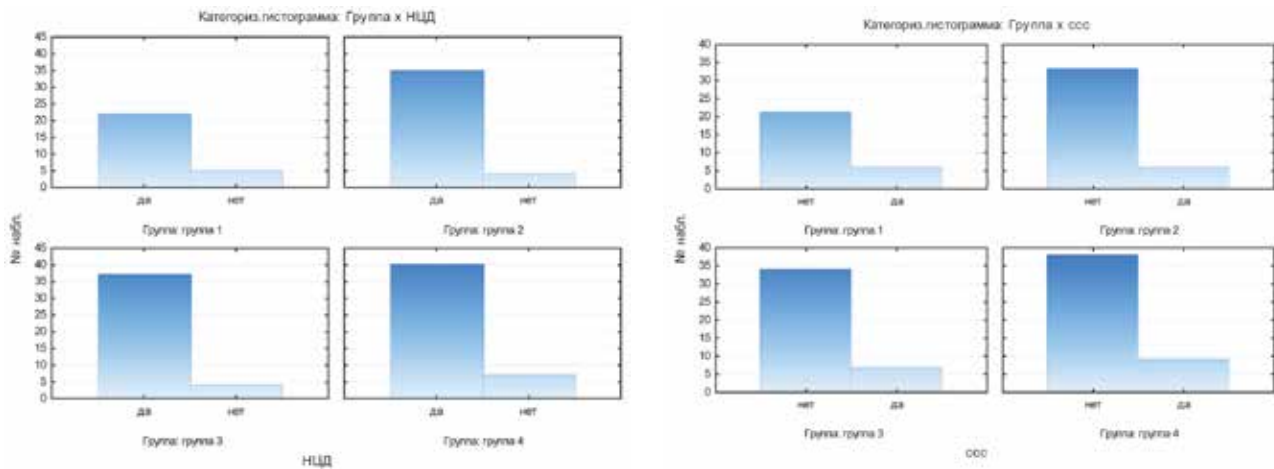


Рис. 3. Гистограммы частоты НЦД и заболеваний ССС в группах.

Fig. 3. Histograms of the frequency of neurocirculatory dystonia and CVS diseases in groups.

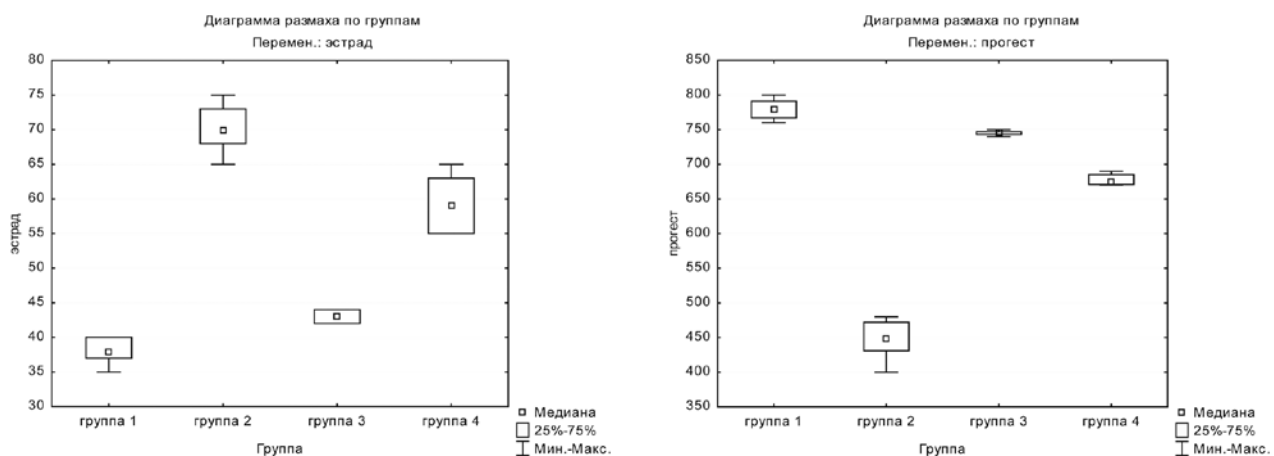


Рис. 4. Уровень эстрадиола и прогестерона в группах исследования.

Fig. 4. Level of estradiol and progesterone in study groups.

Анализ уровня гормонов выявил достоверные различия в группах как в уровне эстрадиола, так и прогестерона (рис. 4).

Аналогичная тенденция выявлена и при анализе уровня кортизола и тироксина (рис. 5).

При дискоординации родовой деятельности уровень эстрадиола был выше, чем при слабости родовой деятельности и патологическом прелиминарном периоде, но ниже, чем у беременных со стремительными родами. Таким образом, чем интенсивнее схватки у беременных, тем выше у них в плазме крови уровень эстрадиола. Причем между 1 группой (патологический прелиминарный период) и 3 группой (слабость родовой деятельности) $p < 0,05$, а между всеми остальными группами: 1 и 2 группы, 1 и 4 группы, 2 и 3 группы, 2 и 4 группы $p < 0,0001$. Выявлены ранговые корреляции Спирмена между показателями уровней эстрадиола в группах ($R = 0,228$), прогестерона ($R = -0,223$). Парные корреляции выявлены между уровнями эстрадиола и прогестерона ($R = -0,93$). Относительно уровня прогестерона выявлены аналогичные отличия между группами при статистически достоверной разнице показателей: между 1 и 2 группами, 1 и 4 группами, 2 и 3 группами, 2 и 4 группами, 3 и 4

группами $p < 0,0001$ и между 1 и 3 группами $p < 0,05$. Уровень кортизола различался статистически достоверно между всеми группами ($p < 0,0001$), кроме как между 1 группой (патологический прелиминарный период) и 3 группой (слабость родовой деятельности), $p > 0,05$. Аналогичная тенденция выявлена и при определении уровня тироксина: между 1-2 группами, 1-4 группами, 2-3 группами, 2-4 группами и 3-4 группами $p < 0,0001$, между 1 и 3 группами $p > 0,05$. Выявлены ранговые корреляции Спирмена между показателями уровней кортизола в группах ($R = -0,202$).

Проведено определение уровня стрессоустойчивости методом СДС, который при всех видах аномалий родовой деятельности оказался «Низким». Сравнение параметров пробы сердечно-дыхательного синхронизма и стрессоустойчивости (табл. 5) показало.

Патологическая импульсация при аномалиях родовой деятельности приводит к нарушению координации сокращений продольных и циркулярных слоев миометрия [21]. При проведении функциональной пробы сердечно-дыхательного синхронизма характерными признаками патологического прелиминарного периода является вы-

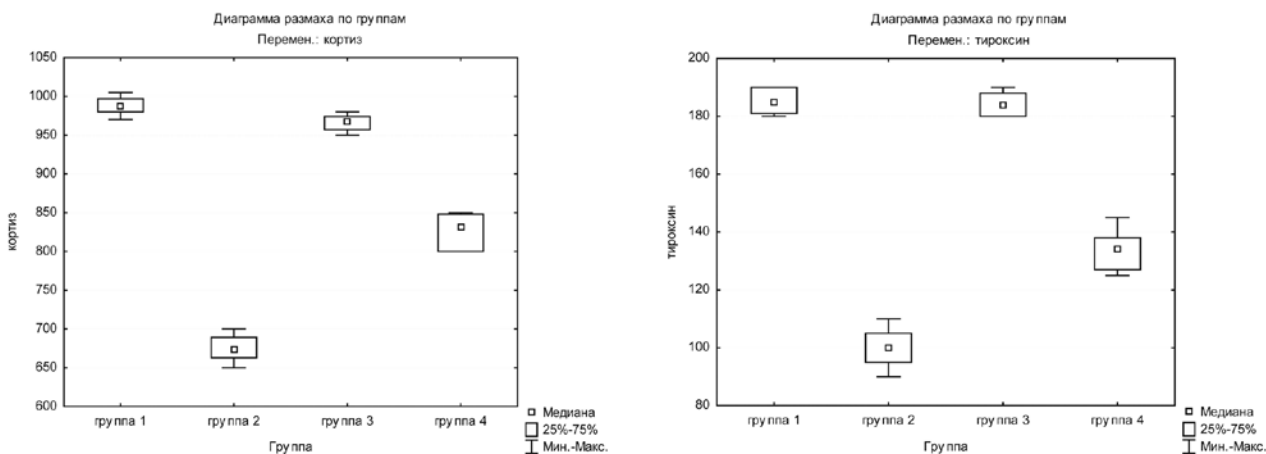


Рис. 5. Уровень кортизола и тироксина в группах исследования.
Fig. 5. Level of cortisol and thyroxine in the study groups.

Таблица 5 / Table 5

Сравнение параметров пробы сердечно-дыхательного синхронизма и уровня стрессоустойчивости

Comparison of the parameters of the cardio-respiratory synchronism and the level of stress resistance

Параметры пробы сердечно-дыхательного синхронизма	Аномалии родовой деятельности			
	Стремительные роды	Патологический прелиминарный период	Слабость родовой деятельности	Дискоординация родовой деятельности
Диапазон синхронизации в кардиореспираторных циклах/мин	26,3±0,3	11,3±0,5	6,1±0,5	8,2±0,3
Длительность развития синх-ронизации на минимальной границе диапазона в кардиоциклах	6,4±0,3	39,4±1,1	23,4±0,7	22,7±0,3
Уровень стрессоустойчивости	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий

сокая длительность развития синхронизации – 39,4±1,1 (табл. 5), что статистически достоверно отличается от 1, 3 и 4 групп ($p < 0,001$). Для слабости родовой деятельности характерен узкий диапазон синхронизации, а длительность развития синхронизации увеличивается. И если при патологическом прелиминарном периоде уровень эстрадиола высокий, то при слабости родовой деятельности низкий: 70,15±3,06 нмоль/л и 42,98±0,82 нмоль/л соответственно. А уровень прогестерона наоборот, низкий при патологическом прелиминарном периоде и высокий при слабости родовой деятельности: 447,54±25,19 нмоль/л и 774,9±2,91 нмоль/л соответственно. Уровень кортизола наиболее низким был при стремительных родах, а наиболее высоким при патологическом прелиминарном периоде, что подчеркивает длительность стресса в 1 группе. Выявлены достоверные отличия в уровне ИРАС между группами перед родами, которые усилились в динамике.

Дискоординация родовой деятельности характеризуется узким диапазоном сердечно-дыхательного синхронизма (8,2±0,3), длительность

развития синхронизации (22,7±0,3) отличалась от аналогичного показателя при стремительных родах (6,4±0,3) и патологическом прелиминарном периоде (39,4±0,1), $p < 0,005$, но мало была отличима от диапазона сердечно-дыхательного синхронизма при слабости родовой деятельности, $p > 0,05$ (табл. 5), что согласуется с ранее полученными результатами [22, 23, 24]. Несмотря на различие параметров пробы сердечно-дыхательного синхронизма при различных видах аномалий родовой деятельности, уровень стрессоустойчивости, определяемый по динамике регуляторно-адаптивного статуса был низким. Следовательно, одной из причин аномалий родовой деятельности является стресс, хотя он и является неспецифической реакцией, статистически достоверное отличие в уровне кортизола между клиническими группами подчеркивает роль стресса при развитии аномалий родовой деятельности.

Заключение

Таким образом, низкая стрессоустойчивость, определяемая по динамике регуляторно-адаптив-

ного статуса, может являться одним из прогностических маркеров развития аномалий родовой деятельности. При этом необходимо отметить, что для развития аномалий родовой деятельности характерным является наличие регулярного менструального цикла, но сами менструации в большинстве своем болезненные (более чем у 80%).

Доля оперативных родов при аномалиях родовой деятельности составляет 66,88%.

Среди экстрагенитальной патологии лидировала нейро-циркуляторная дистония – у 87,01%, заболевания сердечно-сосудистой системы – у 81,82%.

Определены ранговые корреляции Спирмена между показателями эстрадиола в группах ($R=0,228$), прогестерона в группах ($R= -0,223$), между показателями уровней кортизола в группах ($R= -0,202$), а также выявлены парные корреляции между уровнями эстрадиола и прогестерона ($R= -0,93$).

При проведении функциональной пробы сердечно-дыхательного синхронизма характерными признаками патологического прелиминарного периода является высокая длительность развития синхронизации – $39,4 \pm 1,1$ отличная от уровней аналогичного показателя при других аномалиях родовой деятельности.

Низкая стрессоустойчивость, определяемая по динамике регуляторно-адаптивного статуса, может являться одним из прогностических маркеров развития аномалий родовой деятельности в совокупности с анамнестическими и клиническими показателями.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Neal J.L., Ryan S.L., Lowe N.K., Schorn M.N., Buxton M., Holley S.L., Wilson-Liverman A.M. Labor dystocia: uses of related nomenclature. *J Midwifery Health*. 2015; 60(5): 485-98. DOI: 10.1111/jmwh.12355.
2. Riddell C.A., Hutcheon J.A., Strumpf E.C., Abenhaim H.A., Kaufman J.S. Inter-institutional variation in use of Caesarean delivery for labour dystocia. *J Obstet Gynaecol Can*. 2017; 39(11): 988-995. DOI: 10.1016/j.jogc.2017.05.003.
3. Bernitz S., Oian P., Rolland R., Sandvik L., Blix E. Oxytocin and dystocia as risk factors for adverse birth outcomes: a cohort of low-risk nulliparous women. *Midwifery*. 2014; 30(3): 364-70. DOI: 10.1016/j.midw.2013.03.010.
4. Liselele H.B., Boulvain M., Tshibangu K.C., Meuris S. Maternal height and external pelvimetry to predict cephalopelvic disproportion in nulliparous African women: a cohort study. *BJOG*. 2000; 107: 947-52. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb10394.x. PubMed PMID: 10955423.
5. Khunpradit S., Patumanond J., Tawichasri C. Validation of risk scoring scheme for cesarean delivery due to cephalopelvic disproportion in Lamphun Hospital. *J Med Assoc Thai*. 2006; 89: 163-8. PubMed PMID: 17726817.
6. Allen V.M., Baskett T.F., O'Connell C.M., McKeen D., Allen A.C. Maternal and perinatal outcomes with increasing duration of the second stage of labor. *Obstet Gynecol*. 2009; 113: 1248-58.
7. Kjaergaard H., Olsen J., Ottesen B., Nyberg P., Dykes A.K.

Obstetric risk indicators for labour dystocia in nulliparous women: a multicentre cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2008; 8: 45.

8. Treacy A., Robson M., O'Herlihy C. Dystocia increases with advancing maternal age. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 195: 760-3.

9. Seilds S.G., Radcliffe S.D., Fontaine P., Leeman L. Dystocia in Nulliparous Women. *Am Fam Physician*. 2007; 75: 1671-8.

10. Акушерство: национальное руководство» под ред. Э.К. Айламазяна, В.К. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014: 1016-1024. [Obstetrics: the national guide E. K. Aylamazyan, V. K., Kulakov, V. E. Radzinsky, G. M. Savelyeva, editors. M.: GEOTAR-Media; 2014: 1016-1024. (In Russ.)].

11. Сидорова И.С., Кулаков В.И., Макаров И.О. Руководство по акушерству. Учебное пособие. М.: ОАО "Издательство "Медицина"; 2006: 848 с. [Sidorova I.S., Kulakov V.I., Makarov I.O. Management in obstetrics. Textbook. M.: JSC "Publishing house "Medicine", 2006: 848 p. (In Russ.)].

12. Laursen M., Johansen C., Hedegaard M. Fear of childbirth and risk for birth complications in nulliparous women in the Danish National Birth Cohort. *BJOG*. 2009; 116: 1350-5. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2009.02250.x. PubMed PMID: 19538412.

13. Simkin P., Ancheta R. Dysfunctional labor: general considerations. In: Simkin P., Ancheta R. Labor Progress handbook: Early Interventions to Prevent and Treat Dystocia. West Sussex: Wiley-Blackwell; 2011: 15-29.

14. Tsvieli O., Sergienko R., Sheiner E. Risk factors and perinatal outcome of pregnancies complicated with cephalopelvic disproportion: a population-based study. *Arch Gynecol Obstet*. 2012; 285: 931-6. DOI: 10.1007/s00404-011-2086-4. PubMed PMID: 21932085.

15. O'Dowd M.J., Philipp E.E. The History of Obstetrics and Gynaecology. New York: The Parthenon publishing Group; 2000: 720 p.

16. Alijahan R., Kordi M. Risk factors of dystocia in nulliparous women. *Iran J Med Sci*. 2014; 39(3): 254-60.

17. Злобина А.В., Карахалис Л.Ю., Хачак С.Н. Прогнозирование дискоординации родовой деятельности. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2013; 12(3): 815-819. [Zlobina A.V., Karakhalis L. Yu., Khachak S. N. Forecasting incoordination of labor. System analysis and management in biomedical systems. 2013; 12(3): 815-819. (In Russ.)].

18. Покровский В.М., Пономарев В.В., Артюшков В.В., Фомина Е.В., Гриценко С.Ф., Полищук С.В. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека. Россия 2009. Патент № 86860. [Pokrovskiy V.M., Ponomarev V.V., Artyushkov V.V., Fomina E.V., Gritsenko S.F., Polischuk S.V. System for determining cardiorespiratory synchronism in a person. Russia 2009. Patent № 86860. (In Russ.)].

19. Покровский В.М., Мингалев А.Н. Регуляторно-адаптивный статус в оценке стрессоустойчивости человека. Физиология человека. 2012; 1: 1-5. [Pokrovskii V.M., Mingalev A.N. Regulatory-adaptive status in the assessment of stress resistance of the person. Human Physiology. 2012; 1: 1-5].

20. Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивного статуса организма. Краснодар: Кубань-Книга; 2010: 243 с. [Pokrovskiy V. M. Cardiorespiratory synchronism in the evaluation of the regulatory-adaptive status of the organism. Krasnodar: Kuban'-Kniga; 2010: 243 p. (In Russ.)].

21. La Sala G.B., Gallinelli A., Nicoli A., Villani M.T., Nucera G.

Pregnancy loss and assisted reproduction: preliminary results after the law 40/2004 in Italy. *Reprod Biomed. Online*. 2006; 13(1): 65-7.

22. Бологов М.А., Пенжоян Г.А. Оценка устойчивости беременной к стрессовым факторам в прогнозировании течения родов. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 6: 169. [Bologov M. A., Penjhojan G. A. stability Estimation of the pregnant woman to stress factors in predicting the course of labor. *Modern problems of science and education*. 2015; 6: 169. (In Russ.)].

23. Пенжоян Г.А., Югина А.А., Гарьковенко С.В., Пенжоян М.А., Югина Е.Ю. Оценка стрессоустойчивости у беременных в третьем триместре. *Фундаментальные исследования*. 2013; 7(3): 616-619. [Penjhojan G. A., Yugina A.A., Gar'kovenko, S.V., Penjhojan M.A., Yugina E. J. Assessment of stress in pregnant

women in the third trimester. *Fundamental research*. 2013; 7(3): 616-619. (In Russ.)].

24. Злобина А.В., Карахалис Л.Ю., Пенжоян Г.А., Лебедеико Е.С., Мезужок С.С. Аномалии родовой деятельности по гипотоническому и гипертоническому типам: причины возникновения. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2011; 5: 54-58. [Zlobina A.V., Karahalis L. Yu., Penjhojan G. A., Lebedenko E.S., Mezujok S.C. Anomalies of labor in hypotonic and hypertensive types: causes. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2011; 5: 54-58. (In Russ.)].

Поступила/ Received 28.12.2017

Принята в печать/ Accepted 23.01.2018

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

Контактная информация: Бологов Михаил Александрович; тел.: 8(918)197-50-19; e-mail: m.bologov93@mail.ru; Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4.

Corresponding author: Mikhail A. Bologov; tel.: 8(918)197-50-19; e-mail: m.bologov93@mail.ru; 4, Sedina str., Krasnodar, Russia, 350063.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ АНЕСТЕЗИИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНОЙ РЕАКТИВНОСТЬЮ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМ

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

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценка течения анестезии по данным центральной гемодинамики, кислородного, кислотно-основного, температурного гомеостаза, мониторинга нейромышечной проводимости, глубины анестезии и постнаркотического восстановления сознания.

Материалы и методы. Исследование проведено у 78 пациентов, подвергшихся обширному абдоминальному операциям в условиях комбинированной анестезии. Все пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от характеристик вызванной динамики постоянного потенциала.

Результаты. Анестезия у пациентов с высокой реактивностью ССС и ДС приводила к развитию гипердинамического типа кровообращения, увеличению расхода фентанила, а также к повышенному риску замедленного послеоперационного пробуждения. У пациентов других групп наблюдалось стабильное течение комбинированной анестезии.

Заключение. У пациентов с высокой реактивностью целесообразно применение сочетанной анестезии. У пациентов других групп применение комбинированной анестезии обеспечивает адекватную защиту от операционного стресса.

Ключевые слова: комбинированная анестезия, вызванная динамика постоянного потенциала, реактивность ССС и ДС

Для цитирования: Вейлер Р.В. Особенности течения комбинированной анестезии у пожилых пациентов с различной реактивностью сердечно-сосудистой и дыхательной систем. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(1): 54-61. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-54-61

For citation: Veyler R.V. Combined anesthesia by sevoflurane and fentanyl in elderly patients with different reactivity of the cardiovascular and respiratory systems. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(1): 54-61. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-54-61

R. V. VEYLER

COMBINED ANESTHESIA BY SEVOFLURANE AND FENTANYL IN ELDERLY PATIENTS WITH DIFFERENT REACTIVITY OF THE CARDIOVASCULAR AND RESPIRATORY SYSTEMS

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 evaluate anesthesia according to the central hemodynamic, oxygen, acid-base, temperature homeostasis, neuromuscular conduction monitoring the depth of anesthesia and recovery postanesthesia consciousness.

Materials and methods. The research was performed in 78 patients who underwent major abdominal surgery under combined anesthesia. All patients were divided into 4 groups depending on the characteristics induced dynamics of constant potential.

Results. Anesthesia in patients with high cardiovascular and respiratory systems leads to the development of hyperdynamic type of circulation, increased fentanyl consumption, and an increased risk of slow postoperative awakening. In patients of other groups was observed stable during combined anesthesia.

Conclusion. In patients with high cardiovascular and respiratory systems, the use of combined general and epidural anesthesia is advisable. In patients of other groups, the use of combined anesthesia provides adequate protection against operational stress.

Keywords: combined anesthesia, induced dynamics of constant potential, reactivity cardiovascular and respiratory systems

Введение

Анестезиологическое пособие при обширных абдоминальных операциях у пожилых пациентов остается важной и нерешенной задачей [1]. У пожилых пациентов, по сравнению с молодыми, наблюдается большая встречаемость сопутствующей патологии, что связано, в первую очередь, с прогрессивным снижением функциональных резервов организма [2]. Старение значительно увеличивает риск периоперационных осложнений, однако нет четкой связи между возрастом и частотой их возникновения. Связано это с тем, что снижение функциональных резервов организма вследствие старения носит индивидуальный характер [3] и не всегда соответствует биологическому возрасту.

Обычной практикой при обширных проктологических операциях на сегодняшний день является применение общей анестезии с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) [4], а также использование грудной эпидуральной анальгезии в послеоперационном периоде, которая ассоциируется с более качественной анальгезией и контролем над болью [5, 6]. Интраоперационное же сочетание общей анестезии с эпидуральной, по данным различных авторов, также обладает рядом преимуществ. Так, данное сочетание положительно влияет на свертывающую систему, предотвращая угнетение фибринолиза в послеоперационном периоде, тем самым снижая риск развития тромбозов [7, 8]. Гемодинамические эффекты сочетанной анестезии (СА) могут быть связаны с уменьшением кровопотери при больших абдоминальных операциях [9, 10]. И, наконец, СА способствует снижению дозировок применяемых анестетиков и анальгетиков [11, 12].

Помимо вышеперечисленного, существует ряд потенциальных положительных свойств СА. Так, по данным различных авторов, этот вид анестезии способствует снижению стресс-реакции пациента на хирургическую травму [13, 14], однако существуют работы, свидетельствующие об отсутствии различий в данном компоненте между СА и комбинированной анестезией (КА) [15]. Снижение частоты рецидивов онкологических заболеваний так же остается спорным вопросом. Часть работ говорят о влиянии СА на данную проблему [16, 17], а часть об отсутствии этого влияния [18, 19].

Основной проблемой, связанной с проведением сочетанной анестезии является высокая частота развития гемодинамических инцидентов, что особенно проявляется у пациентов высокого риска [13, 20]. Наличие как положительных, так и отрицательных сторон у СА привело к тому, что исследования, изучающие влияние метода анестезии (сочетанной или комбинированной) на исход заболевания, летальность и частоту осложнений у пожилых пациентов не выявили достоверной разницы между двумя методами [5, 21, 22]. Очевидно, что отрицательные свойства СА будут пе-

ревешивать положительные свойства у пациентов с высоким риском гемодинамических инцидентов, однако проблема оценки риска, и, соответственно, выбора метода анестезии далека от решения.

Хорошо известно, что течение анестезии зависит не только от выбранного метода анестезии и техники ее проведения, но и от исходного функционального статуса пациента [23, 24]. Определение исходного функционального состояния пациента хорошо зарекомендовало себя с помощью нейрофизиологических методов контроля [25, 26], а именно – определение вызванной динамики постоянного потенциала (ПП) методом омегаметрии [26, 27]. Вызванная динамика ПП является физиологическим эквивалентом реактивности сердечно-сосудистой и дыхательной систем (ССС и ДС) [26], которая и обеспечивает ответ организма на внутренние и внешние воздействия. Именно эта реактивность определяет стабильность параметров гемодинамики [28, 29], а также развитие интраоперационных критических инцидентов [30].

Цель исследования: выявление групп риска неблагоприятного течения комбинированной анестезии по данным центральной гемодинамики, кислородного, кислотно-основного, температурного гомеостаза, мониторинга нейромышечной проводимости, глубины анестезии и постнаркозного восстановления сознания.

Материалы и методы

В исследование включено 78 пожилых хирургических колопроктологических пациентов (средний возраст 70 (65-74) лет).

Критерии включения в исследование: пациенты пожилого возраста, которым выполнялись плановые оперативные вмешательства в объеме резекции и экстирпации прямой кишки, левосторонней и правосторонней гемиколэктомии (средняя продолжительность операций – 4,5 (3,3-6,6) часов). Все пациенты по классификации ASA соответствовали 3 классу. Сопутствующие заболевания - гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность или их сочетание.

Критерии невключения в исследование: фракция выброса левого желудочка менее 50% в сочетании с застойной сердечной недостаточностью; хронические нарушения сердечного ритма; сопутствующая респираторная патология; индекс массы тела более 30 кг/м²; злоупотребление алкоголем и наркотическими препаратами; неврологические и психические заболевания.

Критерии исключения из исследования: массивное интраоперационное кровотечение.

За день до операции, в первой половине дня, перед премедикацией, проводили определение характеристик вызванной динамики ПП в ответ на пробу Штанге (ПШ) [26]. В зависимости от характеристик вызванной динамики ПП, все пациенты были разделены на четыре группы:

пациенты с отсутствием динамики ПП – с ареактивностью ССС и ДС (n=23);

пациенты с длиннolatентными (25-60 секунд) умеренной и слабой интенсивности (2-12 мВ) или среднелатентными (15-25 секунд) слабой интенсивности (2-5 мВ) изменениями ПП – с низкой реактивностью ССС и ДС (n=20);

пациенты с среднелатентными (15-25 секунд) умеренной интенсивности (6-12 мВ) изменениями ПП – с оптимальной реактивностью ССС и ДС (n=18);

пациенты с коротклатентными (5-15 секунд) умеренной и сильной интенсивности (6-28 мВ) изменениями ПП – с высокой реактивностью ССС и ДС (n=17).

Эпидуральное пространство пунктировалось иглой Tuохи 18G в промежутках Th9–Th11. Катетер проводился в краниальном направлении на 4-5 см. В качестве тест-дозы нами использовалось сочетание 2% раствора лидокаина (2,5 мл) и 15 мкг адреналина [31]. Вариабельность частоты сердечных сокращений (ЧСС) у исследуемых пациентов после введения тест-дозы не превышала 10 мин⁻¹, а систолического артериального давления (АДс) – 15 мм рт. ст. Через 5 минут оценивался моторный блок по шкале Bromage [32]: у всех пациентов в нашем исследовании движения в нижних конечностях сохранялись в полном объеме. Введение лидокаина в эпидуральное пространство в качестве тест-дозы не оказывало существенного влияния на гемодинамику, что подтверждалось работами других авторов [33]. В дальнейшем введение местных анестетиков в эпидуральное пространство прекращалось и катетер оставлялся для послеоперационной анальгезии.

Индукцию анестезии осуществляли следующими препаратами: пропофол (1,8 мг/кг идеального веса тела (ИВТ)), фентанил (2,8 мкг/кг ИВТ), миоплегия достигалась недеполяризующим миорелаксантом атракурием (0,5 мг/кг ИВТ).

Поддержание анестезии осуществлялось инфузией севофлурана 0,9 (0,6-1,1) МАК. Аналь-

гезия поддерживалась дробным введением фентанила в общей дозе 5,0 (3,7-6,1) мкг/(кг×ч). ИВЛ проводили респираторами Datex Ohmeda (GE, США), Blease Focus 900 (Blease, Великобритания) воздушно-кислородной смесью (FiO₂ 0,5-0,6) в режиме нормовентиляции, дыхательный объем устанавливался на уровне 6 мл/кг, PEEP 6 см вод. ст.

Этапы исследования формировались следующим образом: 1 – исходно в операционной до индукции; 2 – после индукции; 3 – 1-3 час анестезии; 4 – 4-6 час анестезии; 5 – конец операции.

В число исследуемых параметров вошли: частота сердечных сокращений (ЧСС, мин⁻¹), систолическое (АДс, мм рт. ст.) и диастолическое (АДд, мм рт. ст.) артериальное давление, среднее артериальное давление (САД, мм рт.ст.); ST – интервал ЭКГ. Ударный индекс (УИ, мл/м²) и сердечный индекс (СИ, л/(мин×м²)) определяли методом расчета времени передачи пульсовой волны (esCCO) (Nihon Kohden, Япония). Общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС, динхс⁻¹хсм⁻⁵) определяли расчетным методом. Для определения нейромышечной проводимости использовался монитор TOF Watch (Organon Technika).

Данные с нормальным распределением представлены как среднее ± стандартное отклонение, остальные – как медиана (25-75 перцентили). Для выявления межгрупповых различий на этапах исследования применяли тест χ². Для сравнения изменений показателей внутри групп на этапах анестезии применяли критерий Фридмана. Значение p<0,05 принималось, как значимое.

Результаты и обсуждение

По исходным гемодинамическим показателям исследуемые группы достоверно не различались (табл. 1).

Общие дозировки применяемых препаратов в исследуемых группах имели следующие характеристики (табл. 2). Наибольший расход фентанила на этапе поддержания анестезии наблюдался

Таблица 1 / Table 1

Предоперационные показатели гемодинамики в зависимости от реактивности ССС и ДС Me (25 перцентиль-75 перцентиль)

Preoperative parameters of hemodynamic depending on the reactivity of CVS and RS Me (25 per centile-75 per centile)

Показатели гемодинамики	Ареактивность	Низкая реактивность	Оптимальная реактивность	Высокая реактивность
ЧСС мин-1	78 (73-82)	74 (71-81)	76 (67-80)	79 (74-85)
САД мм рт. ст.	84 (78-89)	85 (79-94)	88 (80-95)	87 (80-93)
УИ мл/м ²	44,9 (40-52)	48,6 (43-53)	48,7 (46-54)	44,3 (37-47)
СИ л/(мин×м ²)	3,5 (3,2-3,9)	3,6 (3,3-4,2)	3,7 (3,4-4,2)	3,5 (3,3-4,3)
ОПСС динхс-1хсм-5	1390 (1350-1460)	1420 (1340-1460)	1400 (1350-1460)	1380 (1330-1430)

Общие дозы препаратов в зависимости от уровня реактивности ССС и ДС Me (25 перцентиль – 75 перцентиль)

Total doses of drugs depending on the reactivity
of CVS and RS Me (25 per centile -75 per centile)

Препарат	Ареактивность	Низкая реактивность	Оптимальная реактивность	Высокая реактивность
МАК Севофлюрана (поддержание)	0,7 (0,6-0,9)	0,7 (0,6-0,9)	0,9 (0,8-1,1)	1,1 (0,9-1,3)
Фентанил мкг/кг/ч	4,2 (3,7-4,8)	4,4 (3,9-5,0)	4,8 (4,5-5,3)	5,7# (5,3-6,1)
Объем инфузии мл/кг/ч	10,0 (9,5-12,7)	9,7 (9,4-12,4)	8,9 (8,6-10,3)	10,8 (10,1-13,2)
Темп диуреза мл/кг/ч	0,6 (0,5-0,8)	0,9 (0,7- 1,1)	1,1 (0,8-1,3)	0,7 (0,6-0,9)

Примечание: # – $p < 0,05$ по критерию χ^2 по сравнению с другими группами.

у пациентов с высокой реактивностью ($p < 0,05$ по критерию χ^2 по сравнению с другими группами). МАК севофлюрана достоверно не различалась между группами. Темп диуреза также не имел достоверных различий (табл. 2).

При анализе динамики ЧСС на этапах анестезии достоверных изменений между исследуемыми группами не наблюдались. Во всех случаях отмечалась тенденция к незначительному снижению ЧСС, и лишь у пациентов с высокой реактивностью ЧСС оставалась на исходном уровне, а на некоторых этапах и превышала его ($p < 0,05$ по критерию χ^2 по сравнению с другими группами).

САД, несмотря на снижение после индукции анестезии, в течение дальнейшего наблюдения оставалось в пределах нормальных значений. Лишь у пациентов с высокой реактивностью САД превышало исходные значения с тенденцией к гипердинамическому типу кровообращения ($p < 0,05$ по критерию χ^2 по сравнению с другими группами), что требовало дополнительного введения фентанила (рис. 1). У пациентов с ареактивностью и вы-

сокой реактивностью ССС и ДС применение стандартных дозировок пропофола во время индукции анестезии приводило к более выраженному снижению САД по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$ по критерию Фридмана по сравнению с исходной величиной).

При анализе динамики СИ было обнаружено его умеренное снижение с начала анестезии, что связано, вероятно, с соответствующей динамикой ЧСС на фоне стабильных значений САД, однако в группе с высокой реактивностью он оставался в пределах нормальных значений на исходном уровне (рис. 2).

При анализе динамики общего периферического сосудистого сопротивления на этапах исследования были выявлены следующие закономерности. У пациентов с ареактивностью и низкой реактивностью после индукции анестезии происходило снижение ОПСС, однако при этом сохранялась нормотония. В дальнейшем ОПСС вернулось к прежним значениям. У пациентов с оптимальной реактивностью достоверных изменений данного показателя выяв-

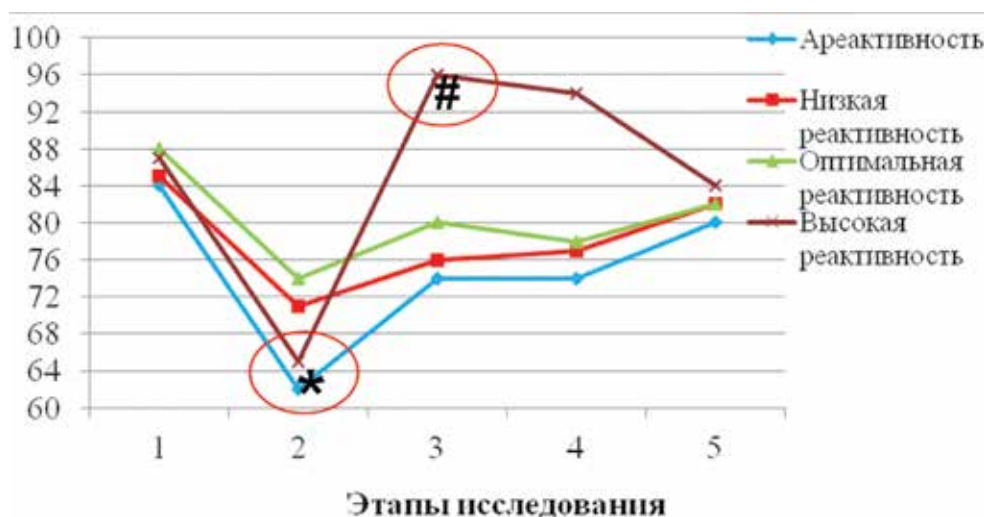


Рис. 1. Динамика САД в зависимости от уровня реактивности ССС и ДС (мм рт. ст.).

– $p < 0,05$ по критерию χ^2 по сравнению с другими группами.

* – $p < 0,05$ по критерию Фридмана по сравнению с исходной величиной.

Fig. 1. Dynamics of MBP depending on the reactivity of CVS and RS (mm Hg).

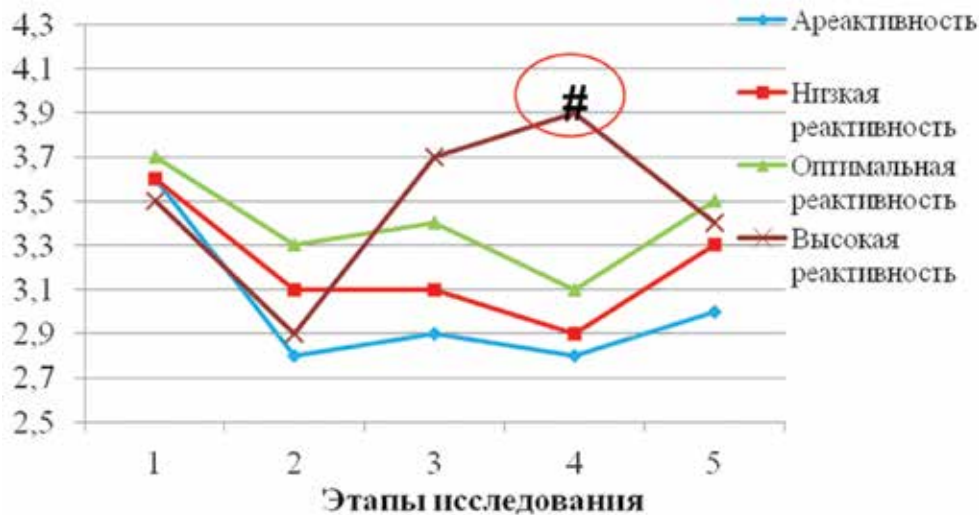


Рис. 2. Динамика СИ в зависимости от уровня реактивности ССС и ДС (л/(мин·м²)).

– $p < 0,05$ по критерию χ^2 по сравнению с другими группами.

Fig. 2. Dynamics of CI depending on the reactivity of CVS and RS (l/(min·m²)).

лено не было. Группа пациентов с высокой реактивностью характеризовалась увеличением ОПСС в течении анестезии, что проявлялось гипертоническим типом кровообращения и требовало повышенного расхода фентанила (рис. 3).

При анализе температурного гомеостаза в нашем исследовании были выявлены следующие закономерности. Изменения центральной температуры на этапах анестезии вне зависимости от уровня реактивности ССС и ДС характеризовались признаками относительной нормотермии – температура тела не снижалась менее 36,0 С° (табл. 3). При переводе в ОРИТ достоверных различий в температурном гомеостазе не наблюдалось, однако в группе с ареактивностью в 7% случаях и в 3% – с высокой реактивностью, пробуждение сопровождалось мышечной дрожью.

При анализе кислородного гомеостаза у пациентов с ареактивностью отмечено умеренное снижение доставки кислорода во всех подгруппах, что

связано со снижением сердечного индекса. При этом значимых изменений потребления кислорода не было. Стабильность показателей кислородтранспортной функции подтверждается отсутствием маркеров гипоксии – лактат крови и венозная сатурация оставались в пределах нормальных значений в течение всей анестезии.

Восстановление после анестезии во всех группах характеризовалось более ранним восстановлением мышечного тонуса, чем восстановлением сознания (таблица 4). При этом время восстановления тонуса значительно не различалось в группах. Данное обстоятельство, вероятнее всего, было связано с применением мышечного релаксанта со средней продолжительностью действия – атракурия, а также с применением ингаляционного анестетика с коротким периодом полувыведения [25, 34].

Стоит заметить, что восстановление сознания было незначительно замедленно у пациентов с

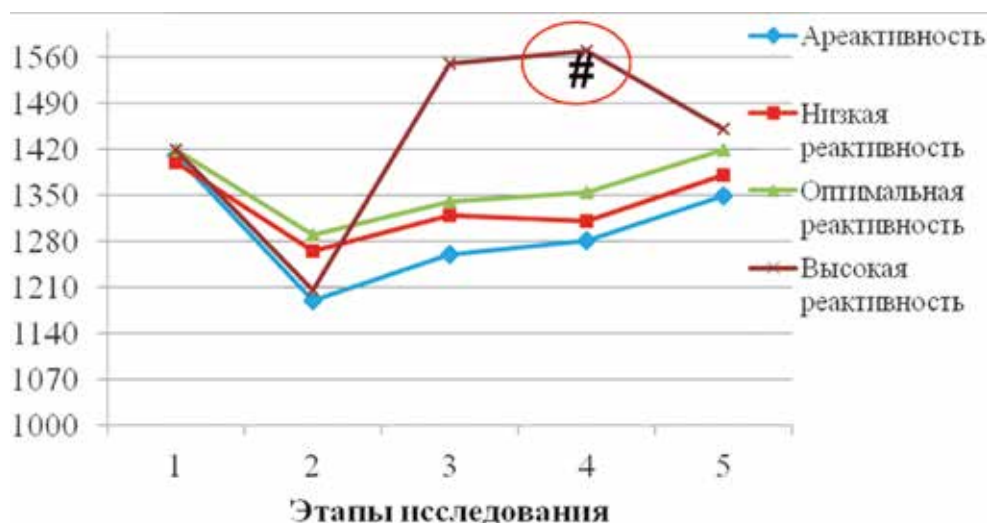


Рис. 3. Динамика ОПСС в зависимости от уровня реактивности ССС и ДС (дин·xс⁻¹·xсм⁻⁵).

– $p < 0,05$ по критерию χ^2 по сравнению с другими группами.

Fig. 3. Dynamics of TPVR depending on the reactivity of CVS and RS (din·xс⁻¹·xсм⁻⁵).

**Динамика Tc, Tp и ΔT в зависимости от уровня реактивности ССС и ДС (С°)
Me (25 перцентиль – 75 перцентиль)**

Dynamics of Tc, Tp, and ΔT depending on the reactivity of CVS and RS (C°)
Me (25 per centile -75 per centile)

	Группа 1			
	Исходно	После индукции	1 – 3 час	4 – 6 час
Tc	36,5 (36,3-36,9)	36,5 (36,3-36,7)	36,2 (36,0-36,4)	36,1 (35,9-36,5)
Tp	33,7 (33,4-34,0)	33,6 (33,2-33,9)	30,5 (30,1-31,2)*	30,3 (29,9-30,6)*
ΔT	3(2-4)	3(2-4)	5 (4-6)	5 (4-6)
Группа 2				
Tc	36,8 (36,3-37,0)	36,4 (36,1-36,7)	36,1 (35,8-36,4)	36,0 (35,6-36,4)
Tp	33,9 (33,4-34,2)	33,6 (33,2-33,9)	32,2 (31,9 -32,7)	32,0 (31,7-32,5)
ΔT	3(2-4)	3(2-4)	3 (2-4)	4 (3-5)
Группа 3				
Tc	36,7 (36,4-36,9)	36,5 (36,3-36,7)	36,2 (36,0-36,4)	36,1 (35,8-36,4)
Tp	33,8 (33,2-34,1)	33,6 (33,1-34,0)	32,3 (31,9-32,8)	32,0 (31,6-32,5)
ΔT	3(2-4)	3(2-4)	3(2-4)	4 (3-5)
Группа 4				
Tc	36,6 (36,4-36,9)	36,4 (36,1-36,7)	36,3 (36,0-36,4)	36,0 (33,9-35,5)
Tp	33,6 (33,2-34,1)	33,5(33,0-34,0)	30,7 (30,2-31)*	30,3 (30 -31,1)*
ΔT	3(2-4)	3(2-4)	5 (4-6)	5 (4-6)

Примечание: * – p<0,05 с исходным значением по критерию Фридмана.

Таблица 4 / Table 4

**Постнаркозное восстановление сознания и мышечного тонуса в зависимости
от уровня реактивности ССС и ДС Me (25 перцентиль – 75 перцентиль)**

Postanesthetic recovery of consciousness and muscle tone depending on the reactivity
of CVS and RS Me (25 per centile – 75 per centile)

Уровень реактивности	Время восстановления сознания, мин	Время восстановления мышечного тонуса, мин
Ареактивность	48 (38-54)	40 (30-41)
Низкая реактивность	41 (35-45)	30 (23-32)
Оптимальная реактивность	35 (31-42)	25 (20-28)
Высокая реактивность	59 (48-65)#	33 (29-39)

Примечание: # – p<0,05 по критерию χ² по сравнению с другими подгруппами.

высокой реактивностью ССС и ДС, причем пятерым пациентам данной подгруппы потребовалось проведение послеоперационной ИВЛ в течение двух часов (табл. 4).

Более длительное восстановление сознания и нейромышечной проводимости, а следовательно и большая потребность в продленной ИВЛ в сравнении с сочетанной анестезией объясняется более высокими дозами миорелаксантов и наркотических анальгетиков используемых при данном виде анестезии [16, 35].

Таким образом, комбинированная анестезия на основе севофлюрана у пациентов с высокой реактивностью ССС и ДС характеризовалась гипердинамическим гипертоническим типом кровообращения, что требовало повышенного расхода фентанила. По всей видимости, применение сочетания стандартных доз севофлюрана и фентанила,

обладающих центральным ваготоническим действием [36], не приводит к устранению преобладания симпатического тонуса в течение анестезии у данных пациентов. У данных пациентов целесообразно в качестве анальгетического компонента анестезии использовать эпидуральное введение ропивакаина [16].

Комбинированная анестезия у пациентов других групп характеризовалась стабильностью центральной гемодинамики, колебания параметров СИ и ОПСС не превышали 25%. Стабильность гемодинамики при данном методе анестезии у этих пациентов объясняется меньшим воздействием севофлюрана на симпатический тонус, чем сочетанное применение севофлюрана и ропивакаина [16].

У пациентов с ареактивностью и высокой реактивностью с целью уменьшения отрицатель-

ного влияния пропофола на гемодинамику целесообразно его введение методом титрования до достижения биспектрального индекса (BIS) значения 60, что, по данным авторов, обеспечивает адекватный гипнотический эффект анестезии и достоверно уменьшает риск развития гипотензии во время индукции анестезии [37].

Заключение

Таким образом, применение комбинированной анестезии у пациентов с высокой реактивностью ССС и ДС приводит к развитию гипердинамического типа кровообращения, увеличению расхода фентанила, а также к повышенному риску замедленного послеоперационного пробуждения, что, возможно, ограничивает применение данной методики у этих пациентов. У данных пациентов целесообразно применение сочетанной анестезии. У пациентов других групп применение комбинированной анестезии обеспечивает адекватную защиту от операционного стресса.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Neligan P.J., Gutsche J. *Major abdominal surgery*. In: Newman M.F., Fleisher L.A., Fink M.P., eds. *Perioperative Medicine: Managing for outcome*. New York: Elsevier; 2008. 513-562.
- Chia-Ing Li, Lin C.H., Lin W.Y. et al. Successful aging defined by health-related quality of life and its determinants in community-dwelling elders. *BMC Public Health*. 2014 Sep; 28(14): 1013.
- Tzeng C.W., Cooper A.B., Vauthey J.N., et al. Predictors of morbidity and mortality after hepatectomy in elderly patients: analysis of 7621 NSQIP patients. *HPB (Oxford)*. 2014 May; 16(5): 459-68.
- Baldini G., Fawcett W.J. Anesthesia for colorectal surgery. *Anesthesiol Clin*. 2015 Mar; 33(1): 93-123.
- Ganapathy S., McCartney C.J., Beattie W.S., Chan V.W. Best evidence in anesthetic practice: prevention: epidural anesthesia and analgesia does not reduce 30-day all-cause mortality and major morbidity after abdominal surgery. *Can J Anaesth*. 2003 Feb; 50(2): 143-6.
- Shi W.Z., Miao Y.L., Yakoob M.Y., Cao J.B., Zhang H., Jiang Y.G., Xu L.H., Mi W.D. Recovery of gastrointestinal function with thoracic epidural vs. systemic analgesia following gastrointestinal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014 Sep; 58(8): 923-32.
- Hollmann M.W., Wiecek K.S., Smart M., Durieux M.E. Epidural anesthesia prevents hypercoagulation in patients undergoing major orthopedic surgery. *Reg Anesth Pain Med*. 2001 May-Jun; 26(3): 215-22.
- Rosenfeld B.A., Beattie C., Christopherson R., Norris E.J., Frank S.M., Breslow M.J., Rock P., Parker S.D., Gottlieb S.O., Perler B.A. et al. The effects of different anesthetic regimens on fibrinolysis and the development of postoperative arterial thrombosis. Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. *Anesthesiology*. 1993 Sep; 79(3): 435-43.
- Kida H., Nishikawa N., Matsunami K., Katsuyama R., Kawahito M. The effect of epidural anesthesia on reducing blood loss during upper abdominal surgery. *Masui*. 1999 Mar; 48(3): 265-70.
- Lee Y.C., Park S.J., Kim J.S., Cho C.H. Effect of tranexamic acid on reducing postoperative blood loss in combined hypotensive epidural anesthesia and general anesthesia for total hip replacement. *J Clin Anesth*. 2013 Aug; 25(5): 393-8.
- Carli F., Kehlet H., Baldini G., Steel A., McRae K., Slinger P., Hemmerling T., Salinas F., Neal J.M. Evidence basis for regional anesthesia in multidisciplinary fast-track surgical care pathways. *Reg Anesth Pain Med*. 2011 Jan-Feb; 36(1): 63-72.
- Hodgson P.S., Liu S.S. Epidural lidocaine decreases sevoflurane requirement for adequate depth of anesthesia as measured by the Bispectral Index monitor. *Anesthesiology*. 2001; 94: 799-803.
- Goldmann A., Hoehne C., Fritz G.A., Unger J., Ahlers O., Nachtigall I., Boemke W. Combined vs. Isoflurane/Fentanyl anesthesia for major abdominal surgery: Effects on hormones and hemodynamics. *Med Sci Monit*. 2008 Sep; 14(9): 445-52.
- Kawagoe I., Tajima K., Kanai M., et al. Comparison of intraoperative stress hormones release between propofol/remifentanyl anesthesia and propofol with epidural anesthesia during gynecological surgery. *Masui*. 2011; 60(4): 416-424.
- Kouraklis G., Glinavou A., Raftopoulos L., Alevisou V., Lagos G., Karatzas G. Epidural analgesia attenuates the systemic stress response to upper abdominal surgery: a randomized trial. *Int Surg*. 2000 Oct-Dec; 85(4): 353-7.
- Овечкин А.М. Анестезия и аналгезия в онкологии: чем обусловлен выбор. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2012; 6(2): 5-15. [Ovechkin A.M. Anesteziya i anal'geziya v onkologii: chem obuslovljen vybor. *Regionarnaja anesteziya i lechenie ostroj boli*. 2012; 6(2): 5-15. (in Russ.)].
- Gottschalk A., Poepping D.M. Epidural analgesia in combination with general anesthesia. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2015 Jul; 50(7-8): 484-93.
- Wuethrich P.Y., Thalmann G.N., Studer U.E., Burkhard F.C. Epidural analgesia during open radical prostatectomy does not improve long-term cancer-related outcome: a retrospective study in patients with advanced prostate cancer. *PLoS One*. 2013 Aug 19; 8(8): e72873.
- Pei L., Tan G., Wang L., Guo W., Xiao B., Gao X., Wang L., Li H., Xu Z., Zhang X., Zhao J., Yi J., Huang Y. Comparison of combined general-epidural anesthesia with general anesthesia effects on survival and cancer recurrence: a meta-analysis of retrospective and prospective studies. *PLoS One*. 2014 Dec 30; 9(12): e114667.
- Axelrod T.M., Mendez B.M., Abood G.J., Sinacore J.M., Aranha G.V., Shoup M. Peri-operative epidural may not be the preferred form of analgesia in select patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *J Surg Oncol*. 2015 Mar; 111(3): 306-10.
- Carlisle J.B. Pre-operative co-morbidity and postoperative survival in the elderly: beyond one lunar orbit. *Anaesthesia*. 2014 Jan; 69(1): 17-25.
- Partridge J.S., Harari D., Martin F.C., Dhese J.K. The impact of pre-operative comprehensive geriatric assessment on postoperative outcomes in older patients undergoing scheduled surgery: a systematic review. *Anaesthesia*. 2014 Jan; 69(1): 8-16.
- Luger T.J., Kammerlander C., Luger M.F., Kammerlander-Knauer U., Gosch M. Mode of anesthesia, mortality and outcome in geriatric patients. *Z Gerontol Geriatr*. 2014 Feb; 47(2): 110-24.
- Заболотских И.Б., Шеховцова С.А., Малышев Ю.П. *Способ прогнозирования гемодинамики при длительных анестезиях*. Патент РФ № 2146491; 20.05.1997. [Zabolotskikh I.B., Shekhovtsova S.A., Malyshev Yu.P. *A method of predicting hemodynamic during prolonged anesthesia*. Patent RF № 2146491; 20.05.1997. (in Russ.)].
- Заболотских И.Б., Миндияров А.Ю., Рудометкина Е.Ю.

Регистрация постоянного потенциала в прогнозировании течения анестезии и постнаркозного восстановления при длительных абдоминальных операциях. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2009; 1(106): 38-43. [Zabolotskikh I.B., Mindiyarov A.Yu., Rudometkina E.Yu. Registratsiya postoyannogo potentsiala v prognozirovaniy techeniya anestezii i postnarkoznogo vosstanovleniya soznaniya pri dlitel'nykh abdominal'nykh operatsiyakh. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2009; 1(106): 38-43. (in Russ.)].

26. Заболотских И.Б., Илюхина В.А. Сверхмедленные физиологические процессы: новое направление в оценке патологических состояний. *Вестник интенсивной терапии*. 1997; 1-2: 43-48. [Zabolotskikh I.B., Ilyukhina V.A. Sverkhmedlennyye fiziologicheskiye protsessy: novoye napravleniye v otsenke patologicheskikh sostoyaniy. *Vestnik intensivnoy terapii*. 1997; 1-2: 43-48. (in Russ.)].

27. Заболотских И.Б., Иващук Ю.В., Григорьев С.В. Прогнозирование и профилактика расстройств гемодинамики и газового гомеостаза при длительных анестезиях в абдоминальной хирургии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2003; 6: 21-24. [Zabolotskikh I.B., Ivashchuk Yu.V., Grigor'ev S.V. Prognozirovaniye i profilaktika rasstroystv gemodinamiki i gazovogo gomeostaza pri dlitel'nykh anesteziyakh v abdominal'noy khirurgii. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2003; 6: 21-24. (in Russ.)].

28. Заболотских И.Б., Магомедов М.А. Омегаметрия в прогнозировании гемодинамики на вводном этапе анестезии. *Вестник интенсивной терапии*. 2005; 5: 85-88. [Zabolotskikh I.B., Magomedov M.A. Omegametriya v prognozirovaniy gemodinamiki na vvodnom etape anestezii. *Vestnik intensivnoy terapii*. 2005; 5: 85-88. (in Russ.)].

29. Оганесян К.А., Заболотских И.Б., Малышев Ю.П., Москалева М.В. Омегаметрия в прогнозировании гемодинамики на этапе вводной анестезии и интубации трахеи. *Кубанский научный медицинский вестник*. 1997; 1-3(23-25): 69-71. [Oganesyjan K.A., Zabolotskikh I.B., Malyshev Ju.P., Moskaleva M.V. Omegametriya v prognozirovaniy gemodinamiki na etape vvodnoy anestezii i intubatsii trakhei. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 1997; 1-3(23-25): 69-71. (in Russ.)].

30. Стаканов А.В. Омегаметрия в прогнозировании тече-

ния длительной анестезии у гастроэнтерологических больных. *Вестник интенсивной терапии*. 2000; 5-6: 49-54. [Stakanov A.V. Omegametriya v prognozirovaniy techeniya dlitel'noy anestezii u gastroenterologicheskikh bol'nykh. *Vestnik intensivnoy terapii*. 2000; 5-6: 49-54. (in Russ.)].

31. Guay J. The epidural test dose: a review. *Anesth Analg*. 2006; 102(3): 921-929.

32. Bromage P.R. *Spinal epidural analgesia*. Edinburgh and London: E & S Livingstone LTD; 1954. 57-8.

33. Xiang Y., Chen C.Q., Chen H.J., Li M., Bao F.P., Zhu S.M. The effect of epidural lidocaine administration on sedation of propofol general anesthesia: a randomized trial. *J Clin Anesth*. 2014; 26(7): 523-9.

34. Заболотских И.Б., Миндияров А.Ю. Способ прогнозирования восстановления сознания после анестезии при длительных абдоминальных операциях. Патент на изобретение RUS № 2375967; 03.04.2008. [Zabolotskikh I.B., Mindiyarov A.Yu. A method of predicting recovery of consciousness after anesthesia during prolonged abdominal operations: Patent RUS № 2375967; 03.04.2008. (in Russ.)].

35. Вейлер Р.В., Дашевский С.П., Мусаева Т.С., Трембач Н.В. Влияние функционального состояния пациентов пожилого и старческого возраста на частоту интраоперационных критических инцидентов. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2015; 12(5): 15-23. [Veyler R.V., Dashevskiy S.P., Musaeva T.S., Trembach N.V. Vliyaniye funktsional'nogo sostoyaniya patsiyentov pozhilogo i starcheskogo vozrasta na chastotu intraoperatsionnykh kriticheskikh intsidentov. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2015; 12(5): 15-23. (in Russ.)].

36. Козлов И.А., Кричевский Л.А. Севофлуран: основные свойства и применение в кардиоанестезиологии. *Вестник интенсивной терапии*. 2008; 1: 14-20. [Kozlov I.A., Krichevskiy L.A. Sevofluran: osnovnyye svoystva i primeneniye v kardioanesteziologii. *Vestnik intensivnoy terapii*. 2008; 1: 14-20 (in Russ.)].

37. Ekstein M., Gavish D., Ezri T., Weinbroum A.A. Monitored anaesthesia care in the elderly: guidelines and recommendations. *Drugs Aging*. 2008; 25(6): 477-500.

Поступила / Received 26.12.2017

Принята в печать / Accepted 29.01.2018

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов / The author declare no conflict of interest

Контактная информация: Вейлер Роман Владимирович; тел.: +7 (961) 520-64-20; e-mail: dr.veyler@mail.ru; Россия, 350024, г. Краснодар, ул. Мусоргского, д. 17, кв. 50.

Corresponding author: Roman V. Veyler; tel.: +7 (961) 520-64-20; e-mail: dr.veyler@mail.ru; apartment 50, 17, Musorgskogo str., Krasnodar, 350024, Russia.

М. Э. ВЕНГЕРЕНКО², Г. А. ПЕНЖОЯН¹, В. В. ПОНОМАРЕВ¹, В. В. АРТЮШКОВ¹, А. А. ЖУЙКО²

ПРИМЕНЕНИЕ НАТРИЯ ГИПОХЛОРИТА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ХЛАМИДИОЗА

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

²ГБУЗ ККБ «Краевая клиническая больница № 2» министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. Красных партизан, д. 6/2, Краснодар, Россия, 350012.

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценить некоторые показатели клеточного и гуморального иммунитета для достижения максимальных показателей эффективности в лечении урогенитального хламидиоза (УГХ) при комплексном использовании натрия гипохлорита (НГХ)

Материалы и методы. Объект клинического исследования – 54 женщины с верифицированным диагнозом УГХ, из них у 30 в схему лечения был включен НГХ, а у 24 – фурацилин. Комплексное обследование пациенток включало: детальное изучение анамнеза, основных жалоб и результатов гинекологического исследования, выполнение микроскопии вагинального мазка (в 1-й день приема, на 6-й день после санаций влагалища и по окончании лечения). ПЦР – диагностику и иммунологическое исследование проводили до начала лечения и после его завершения, по данным критериям оценивали эффективность терапии.

Результаты. Хроническое течение заболевания зафиксировано у 100% женщин, в анамнезе 37% пациенток – хронический аднексит, метроэндометриит и кольпиты различной этиологии. Из обратившихся к нам за помощью (100%) женщин 82% пациенток жаловались на обильные влагалищные выделения, 27% – на диспареунию, 19% – на дизурию и зуд в области наружных половых органов. Только 8 % из проходивших обследование женщин не предъявляли никаких жалоб. У 76 % из 30 первично осмотренных пациенток была обнаружена гиперемия слизистой влагалища. В вагинальном мазке женщин, страдающих хламидиозом, была обнаружена значительная доля лейкоцитов (минимальное значение – 15,3 в п/зр, максимальное – 19,2 в п/зр). Схемой лечения хламидиоза предусмотрено проведение интравагинальных санаций с помощью натрия гипохлорита. У всех обследованных больных его переносимость была положительной, в результате улучшился микробиоценоз влагалища благодаря элиминации патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Достоверность клинического эффекта была подтверждена до назначения антибиотиков.

Заключение. В результате лечения страдающих хламидиозом женщин и комплексного применения натрия гипохлорита было обнаружено увеличение общего количества нейтрофильных гранулоцитов и Т-лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса, относительной концентрации клеток, экспрессирующих маркеров активации и нормализующих суммарное содержание основных классов иммуноглобулинов, что подтверждает функциональное восстановление процессов в основных звеньях иммунной системы.

Ключевые слова: урогенитальный хламидиоз, гипохлорит натрия, санации, иммунный ответ, корреляционный анализ

Для цитирования: Венгеренко М.Э., Пенжоян Г.А., Пономарев В.В., Артюшков В.В., Жуйко А.А. Применение натрия гипохлорита в комплексном лечении урогенитального хламидиоза. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(1): 62-66. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-62-66

For citation: Vengerenko M.E., Penzhoyan G.A., Ponomarev V.V., Artyushkov V.V., Zhuyko A.A. The use of sodium hypochlorite in the complex treatment of urogenital chlamydiosis. *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik*. 2017; 25(1): 62-66. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-62-66

M. E. VENGERENKO², G. A. PENJOYAN¹, V. V. PONOMAREV¹, V. V. ARTIUSHKOV¹, A. A. ZHUYKO²

APPLICATION OF HYPOCHLORITE SODIUM IN INTEGRATED TREATMENT UROGENITAL CHLAMYDIOSIS

¹Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Sedina, 4, Krasnodar, Russia, 350063.

²BKU KKB "Regional Clinical Hospital No. 2" of the Ministry of Health of Krasnodar Region, Krasnykh Partizan Str., 6/2, Krasnodar, Russia, 350012.

ABSTRACT

Aim. Assess some indicators of cellular and humoral immunity in order to achieve maximum efficacy in the treatment of urogenital chlamydia (UGH) in the combined use of sodium hypochlorite.

Materials and methods. The object of the clinical study was 54 women with verified diagnosis of UGH, 30 of them were included in the treatment regimen, and 24 with furatsilin. Comprehensive examination of patients included: a detailed study of the history, the main complaints and the results of gynecological examination, performing a microscopy of the vaginal smear (on the 1st day of admission, on the 6th day after the vaginal sanitation and at the end of treatment). PCR diagnostics and immunoassay were performed before and after treatment, according to these criteria, the effectiveness of therapy was evaluated.

Results. Chronic course of the disease is recorded in 100% of women, in the anamnesis of 37% of patients – chronic adnexitis, metroendometritis and colpitis of various etiologies. Of the women who turned to us for help (100%), 82% of the patients complained of abundant vaginal discharge, 27% – of dyspareunia, 19% of dysuria and itching of the external genitalia. Only 8% of the women examined did not make any complaints. 76% of the 30 patients who were initially examined had hyperemia of the vaginal mucosa. In the vaginal smear of women suffering from chlamydia, a significant proportion of leukocytes was found (the minimum value is 15,3 in n/sp, the maximum – 19,2 in n/sp). Scheme of treatment for chlamydia is provided for intravaginal sanitation with sodium hypochlorite. In all the examined patients, its tolerance was positive, as a result, the microbiocenosis of the vagina improved due to the elimination of pathogenic and opportunistic microorganisms. The reliability of the clinical effect was confirmed before antibiotics were prescribed.

Conclusion. After the combined use of the sodium hypochlorite in the treatment of chlamydia, the total number of neutrophilic granulocytes and T-lymphocytes, the immunoregulatory index, the relative concentration of cells expressing the activation markers and the normalization of the total content of the main classes of immunoglobulins increase, which indicates the processes of functional recovery in the main parts of the immune system.

Keywords: urogenital chlamydia, sodium hypochlorite, sanitation, immune response, correlation analysis

Введение

В настоящее время возрастающее влияние таких объективных факторов, как раннее начало половой жизни, свободные сексуальные отношения, недостаточные знания о возможных осложнениях, случайные половые связи, подтверждает необходимость решения актуальной проблемы распространения заболеваний, передающихся половым путем, совместными усилиями следующих специалистов – акушеров-гинекологов, венерологов, педиатров, урологов, ревматологов и врачей других специальностей.

По результатам эпидемиологических исследований, среди взрослых сексуально активных людей от 5 до 10 % инфицировано хламидиями. В дерматовенерологических учреждениях России случаи хламидийной инфекции выявляют в 2-3 раза чаще, чем гонореи. Медицинская и социальная значимость этого инфекционного заболевания подтверждается тем, что с 1994 г. все случаи его выявления проходят обязательный статистический учет.

Согласно данным, приведенным В.А. Аковбян и соавт., в России участились случаи распространения уrogenитального хламидиоза: в 1993 г. – 35,2 случая на 100 тыс. населения; 1994 г. – 61,8 случаев и 1995 г. – 90,2 случаев на 100 тыс. населения. По данным литературных источников, частота выявления хламидий у гинекологических больных составляет 23-40 %.

Одна из наиболее важных медико-социальной проблем – высокий уровень распространенности уrogenитального хламидиоза и вызванных этой инфекцией неблагоприятных последствий, негативно влияющих на репродуктивное здоровье населения и демографические показатели в обществе. По данным ВОЗ, ежегодно в мире хламидиозом заболевают до 92 млн человек.

Уrogenитальный хламидиоз (УГХ) сопровождается персистирующим течением с частыми рецидивами и низким уровнем клинически подтвержденных случаев выздоровления пациентов, что обуславливает необходимость включения натрия гипохлорита (НГХ) в схему лечения данной патологии.

Натрий гипохлорит, обладающий сильным окислительным свойством, по сравнению с широким спектром микроорганизмов, воздействует на все составляющие патологического процесса – клеточные, тканевые, органные и гуморальные звенья, оказывает активное бактерицидное, иммунокорректирующее, детоксикационное и противовоспалительное действие (Петросян Э.А., 1991-2004; Филиппович Г.В., 1996; Шкабаров С.М., 2002). Основными окисляющими компонентами НГХ являются хлорноватистая кислота и гипохлорит-анион. По мнению таких исследователей, как Петросян Э.А., 1991; Бояринов Г.А., Медведев А.П. и соавт. (1996), эффективность раствора заключается в нейтрализации экзо- и эндотоксинов патогенных микроорганизмов.

Однако до конца не выявлен механизм антимикробного действия НГХ, хотя многие исследователи полагают, что окисление сульфгидрильных групп в ферментах с помощью хлора приводит к гибели клеток (Соколов А.А., Бельских А.Н., 2000). В процессе взаимодействия НГХ и микробных клеток выделяют две предложенные А.Н. Бельских стадии: 1) взаимодействие НГХ и участков-«мишеней» на бактериальной стенке и 2) повреждение микробной стенки в результате окисления НГХ. Изменения иммунореактивности организма обусловлены прямым и опосредованным воздействием НГХ на иммунокомпетентные клетки организма и на происходящие в них метаболические процессы (Петросян Э.А., 1991). Непосредственным взаимодействием клеток иммунной системы

и гипохлорита и/или воздействием на них продуктов перекисного окисления липидов обусловлены модификации неспецифической резистентности, полученные в процессе изменения свойств самих клеток и повышения проницаемости клеточных мембран для ионов. В результате проявляется иммуностимулирующий эффект при незначительных концентрациях НГХ (300 мг/л) и иммунодепрессивный при содержании НГХ свыше 600 мг/л (Петросян Э.А., 1991; Иванов С.В., Юдина С.М., Чухраев А.М. и др., 1999).

Цель исследования: оценить некоторые показатели клеточного и гуморального иммунитета для достижения максимальных показателей эффективности в лечении урогенитального хламидиоза при комплексном использовании натрия гипохлорита.

Материалы и методы

Объектом проведенного нами клинического исследования стали 54 женщины с верифицированным диагнозом УГХ, в схему лечения 30 из них был включен НГХ, а у 24 женщин использовали фурацилин.

Комплексное обследование пациенток предусматривало: детальное изучение анамнеза, основных жалоб и результатов гинекологического исследования, выполнение микроскопии вагинального мазка (в 1-й день приема, на 6-й день после санаций влагалища и по окончании лечения). ПЦР-диагностику и иммунологическое исследование проводили до начала лечения и после его окончания, по данным критериям оценивали эффективность терапии. В исследовании принимали участие две группы женщин в возрасте 27±3 лет.

Первая группа была представлена 30 пациентками, для лечения которых применили предложенный нами двухэтапный метод. Исследование на первом этапе предусматривало процедуру санации влагалища раствором НГХ (0,06%) с экспозицией – 10 мин на протяжении 5 дней.

На втором этапе предполагалось лечение следующими группами антибиотиков:

- тетрациклиновой группы – юнидокс солютаб – по 100 мг два раза в день 14 дней,
- макролиды – вильпрафен – 500 мг два раза в день 14 дней),
- противогрибковые (микосист или флюкостат – 150 мг однократно в конце антибактериального лечения);
- зубиотики (линекс – по 2 капсулы три раза в день 14 дней);
- средства для вагинального использования (тержинан, нео-пенонтран – по одной вагинальной свече один раз в день на ночь 10 дней).

С целью адекватного сопоставления полученных результатов была создана группа сравнения, состоящая из 24 женщин, у которых для санаций влагалища использовали фурацилин.

Пациенткам на всех этапах лечения до получения результатов контрольного исследования было

рекомендовано соблюдать половой покой, а также предполагалось параллельное лечение половых партнеров.

Результаты и обсуждение

Хроническое течение заболевания имело место у 100% женщин, в анамнезе 37% пациенток – хронический аднексит, метроэндометриит и кольпиты различной этиологии. Из обратившихся к нам за помощью (100%) женщин 82% пациенток жаловались на обильные влагалищные выделения, 27% – на диспареунию, 19 % – на дизурию и зуд в области наружных половых органов. Только 8% из проходивших обследование женщин не предъявляли никаких жалоб. У 76% из 30 первично осмотренных пациенток была обнаружена гиперемия слизистой влагалища. В вагинальном мазке женщин, страдающих хламидиозом, была обнаружена значительная доля лейкоцитов (минимальное значение – 15,3 в п/зр, максимальное – 19,2 в п/зр).

В основной группе санирование влагалища раствором натрия гипохлорита привело к тому, что минимальное содержание лейкоцитов в вагинальных мазках составило 6,3 против 15,3, а максимальное сократилось до 8,7 против 19,2. Минимальное содержание лейкоцитов в вагинальном мазке после проведения полного курса лечения составляло 2,6, а максимальное число лейкоцитов снизилось до 5,8.

В группе сравнения минимальное содержание лейкоцитов в вагинальных мазках составило 10,1 против 15,3, а максимальное уменьшалось до 13,7 против 19,2. Содержание минимального количества лейкоцитов в вагинальном мазке после проведения полного курса лечения не превышало 7,2, а максимальное количество лейкоцитов снизилось до 9,7.

Схемой лечения хламидиоза предусмотрено проведение интравагинальных санаций с помощью натрия гипохлорита. У всех обследованных больных его переносимость была хорошей, что привело к улучшению микробиоценоза влагалища благодаря элиминации патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Достоверность клинического эффекта была подтверждена до назначения антибиотиков. Для всех обследованных женщин была характерна положительная переносимость натрия гипохлорита.

Урогенитальный хламидиоз не имеет ярко выраженных клинических проявлений, что является следствием неадекватного иммунного ответа. В результате развивается так называемый синдром «иммунологическая недостаточность», что приводит к длительной персистенции возбудителя и частым рецидивам заболевания, а также угрожает возможностью последующих заражений инфекционными агентами другой природы.

Важнейшим фактором патогенетического обоснования методики лечения хламидиоза является диагностический поиск с учетом изменений со сто-

роны иммунной системы, что позволяет оценить степень стимулирования защитно-регуляторных функций организма.

В ходе исследований обнаружено, что у больных урогенитальным хламидиозом концентрация лейкоцитов в крови соответствовала физиологической норме, но была достоверно ниже средней величины здоровых женщин репродуктивного возраста ($5,54 \pm 0,23$ 10⁹/л против $7,30 \pm 0,22$ 10⁹/л, $p=0,0043$). Уменьшение концентрации лейкоцитов обусловлено сокращением абсолютного количества нейтрофильных гранулоцитов.

В оценке состояния иммунной системы особое значение принадлежит показателям Т-клеточного звена иммунитета. Так, в основной группе пациентов отмечалось увеличение числа Т-лимфоцитов. При наличии хламидиоза у женщин до и после лечения в основной группе наблюдалось достоверное сокращение относительного и абсолютного содержания CD56-экспрессирующих лимфоцитов, что подтверждает снижение уровня неспецифической цитотоксической активности.

При использовании в лечении больных натрия гипохлорита показатель CD8(+) достоверно возрастал. Увеличение CD8(+) лимфоцитов при хламидиозе являлся вполне адекватной реакцией иммунной системы на присутствие антигена, при этом отмечалась полная нормализация соотношения CD4(+) / CD8(+).

В результате терапии наблюдались изменения в В-клеточном и гуморальном звеньях иммунитета.

Исследование состояния клеточного и гуморального иммунитета показало, что хламидиоз отличается слабовыраженным иммунным ответом, в результате он переходит в длительное латентное течение.

При наличии у пациенток урогенитального хламидиоза степень дисбаланса иммунорегуляторных систем до и после использования предложенных методов лечения оценивается методом корреляционного анализа, предусматривающего расчет количества достоверно изменяющихся коэффициентов корреляции и сравнение его с соответствующими показателями здоровых женщин. При наличии у женщин хламидиоза и своевременного использования этого статистического метода в совокупности с методами теории графов наблюдали слабовыраженный иммунный ответ, хорошую компенсацию иммунорегуляторных систем, что подтверждает незначительное появление достоверно изменившихся коэффициентов корреляции. Кроме того, имели место изменения соотношения Т-лимфоцитов с ранними и поздними маркерами активации, а также CD56-экспрессирующих лимфоцитов с CD8(+)-лимфоцитами. Это подтверждает предположение, что при хламидиозе происходит изменение числа регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов.

Лечение женщин с хламидиозом, предусматривающее проведение интравагинальных санаций с использованием натрия гипохлорита, приводит к минимальным изменениям в корреляционной

структуре. Нарушения регуляторных связей также обусловлены наличием гуморального звена иммунитета, при этом прослеживается четкая направленность изменений в каком-либо одном звене.

Результатом проведенных исследований стало возрастание продуктивности антителообразования у больных основной группы. Таким образом, в ходе лечения урогенитального хламидиоза применение натрия гипохлорита является патогенетически оправданным методом, обеспечивающим благоприятное клиническое течение процесса и получение положительных иммунологических сдвигов.

Заключение

Развитие урогенитального хламидиоза у женщин обусловлено во многом вторичной иммунологической недостаточностью, что проявляется в достоверном снижении содержания нейтрофильных гранулоцитов, в уменьшении суммарной концентрации основных классов иммуноглобулинов, относительного и абсолютного количества CD56-экспрессирующих лимфоцитов.

На первом этапе предложенного способа лечения хламидиоза было проведено пять интравагинальных санаций 0,06%-м раствором натрия гипохлорита на протяжении 10 минут. Включение антибактериальных, противогрибковых и бактериальных биологических препаратов в процессе второго этапа лечения способствовало раннему клиническому выздоровлению пациенток, нормализации микробиоценоза влагалища, уменьшению случаев возникновения рецидивов и сокращению в ходе лечения экономических затрат.

Комплексный характер использования натрия гипохлорита в лечении женщин с хламидиозом способствовал исчезновению обильных выделений. У 47% пациенток зафиксированы умеренные выделения, у 53% женщин – скудные. Уровень лейкоцитов в мазке не превышал 5 клеток в поле зрения. Гиперемия влагалища не наблюдалась.

В результате лечения в двух группах женщин хламидиоза, предусматривающего комплексное применение натрия гипохлорита, было обнаружено увеличение общего количества нейтрофильных гранулоцитов и Т-лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса, относительной концентрации клеток, экспрессирующих маркеров активации и нормализующих суммарное содержание основных классов иммуноглобулинов, что свидетельствовало о функциональном восстановлении процессов в основных звеньях иммунной системы пациенток.

Проведение корреляционного анализа у женщин с хламидиозом подтвердило наличие незначительного количества достоверно изменившихся коэффициентов корреляции, отражающих нарушения соотношения Т-лимфоцитов с ранними и поздними маркерами активации, а также CD56-экспрессирующих лимфоцитов с CD8(+) лимфоцитами, что подтверждает количественные изменения регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Адаскевич В.П. *Заболевания, передаваемые половым путем*. Витебск, 1997: 208-220. [Adaskevich V.P. *Diseases transmitted sexually*. Vitebsk, 1997: 208-220].
2. Глазгова Л.К., Башмакова Н.В., Моторнюк Ю.И., Ремизова И.И. Особенности течения хламидийной инфекции у беременных. Совершенствование диагностики и лечения. *Инфекции, передаваемые половым путем*. 2002; 2: 15-20 [Glazhova L.K., Bashmakova N.V., Motornyyuk Yu.I., Remizova I.I. Features of the course of chlamydia infection in pregnant women. Improving Diagnosis and Treatment. *Sexually Transmitted Infections*. 2002; 2: 15-20].
3. Хламидийная инфекция. Особенности и диагностические возможности / под ред. М.А. Гомберга, О.Е. Орловой. М.: МЕДАК-Диагностика, 1999: 31 [Chlamydial infection. Features and diagnostic capabilities / Ed. M.A. Gomborg, O.E. Orlova. M.: MEDAK-Diagnostika; 1999: 31].
4. Исаков В.А., Коваленко А.Л., Алексеева Л.Е. и др. *Циклоферон: применение в терапии урогенитального хламидиоза и герпетической инфекции: руководство для врачей*. СПб., 1997. 40 с. [Isakov V.A., Kovalenko A.L., Alekseeva L.E. et al. *Cycloferon: application in therapy of urogenital chlamydia and herpetic infection: a guide for physicians*. St. Petersburg, 1997. 40 p.].
5. Кисина В.И. Комбинированная терапия урогенитальных инфекций в амбулаторной практике. *Гинекология*. 2005; 1: 26-29 [Kisina V.I. Combination therapy of urogenital infections in outpatient practice. *Gynecology*. 2005; 1: 26-29].
6. Козлова В.И., Пухнер А.В. *Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий: руководство для врачей*. 4-е изд. М.: Филинь; 1997. 536 с. [Kozlova V.I., Pukhner A.V. *Viral, chlamydial and mycoplasmal genital diseases: a guide for doctors*. 4 th ed. Moscow: Filin; 1997. 536 p.].
7. Кротов С.А., Кротова В.А., Юрьев С.Ю. *Хламидиозы: эпидемиология, характеристика возбудителя, методы лабораторной диагностики, лечение генитального хламидиоза: реферативное сообщение*. Кольцово; 1997. 63 с. [Krotov S.A., Krotova V.A., Yuriev S.Yu. *Chlamydiosis: epidemiology, characteristics of the pathogen, methods of laboratory diagnosis, treatment of genital chlamydia: referral report*. Koltsovo; 1997. 63 p.].
8. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Воспалительные заболевания органов малого таза. Современные особенности лечения. *Врач*. 2005; 6: 72-4 [Tikhomirov A.L., Sarsaniya S.I. Inflammatory diseases of the pelvic organs. Modern features of treatment. *Vrach*. 2005; 6: 72-4].
9. Чеботарев В.В. Урогенитальный хламидиоз: современные проблемы диагностики, патогенеза, лечения. *Венерология*. 2004; 1: 43-48 [Chebotarev V.V. Urogenital chlamydiosis: modern problems of diagnosis, pathogenesis, treatment. *Venerology*. 2004; 1: 43-48].
10. Хламидиоз. Клиника, диагностика, лечение: метод. рекомендации. М., 1996. 22 с. [Chlamydia. Clinic, diagnosis, treatment: method. recommendations. M., 1996. 22 p.].
11. Молочков В.А., Гуцин А.Е., Балюра Е.В. Вильпрафен в комплексном лечении хронического урогенитального хламидиоза. *Сеченовский вестник*. 2013; 1(11): 55-58. [Molochkov V.A., Gush-
- chin A.E., Balura E.V. Vilprafen in the complex treatment of chronic urogenital chlamydiosis. *Sechenovskii vestnik*. 2013; 1 (11): 55-58].
12. Малова И.О., Сидорова И.А., Шеломенцева Н.А. Урогенитальный хламидиоз у женщин репродуктивного возраста: рациональный подход к терапии. *Сибирский медицинский журнал*. 2013; 2: 046-050. [Malova I.O., Sidorova I.A., Shelomentseva N.A. Urogenital chlamydia in women of reproductive age: rational approach to therapy. *Siberian Medical Journal*. 2013; 2: 046-050].
13. Дюдюн А.Д., Свирид С.Г., Горбунцов В.В., Нагорный А.Е., Полион Н.Н., Дюдюн С.А. Урогенитальная хламидийная инфекция. Современные аспекты проблемы. Клиническая лекция. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. 2014; 1-4: 88-113. [Dyudyun A.D., Svirid S.G., Gorbuntsov V.V., Nagorny A.E., Polion N.N., Dyudyun S.A. Urogenital chlamydial infection. Modern aspects of the problem. Clinical lecture. *Dermatovenerology. Cosmetology. Sexopathology*. 2014; 1-4: 88-113].
14. Batteiger B.E. The major outer membrane protein of a single Chlamydia trachomatis serovar can possess more than one serovar-specific epitope. *Infect Immun*. 1996; 64: 542-547.
15. Black C.M. Current Methods of laboratory Diagnosis of Chlamydia trachomatis infections. *Clinical Microbiology Reviews Jan*. 1997, 160-184.
16. Dieterle S., Rummel C., Bader LW. et al. Presence of the major outer – membrane protein of Chlamydia trachomatis in patients with chronic salpingitis and salpingitis isthmica nodosa with tubal occlusion. *Fertil Steril*. 1998; 70 (4): 774-6.
17. Everett K.D.E., Bush R.B., Andersen A.A. Emended description of the order Chlamydiales, proposal of Parachlamydiaceae fam. nov. and Simkaniaceae fam. nov., each containing one monotypic genus, revised taxonomy of the family Chlamydiaceae, including a new genus and five species, and standards for the identification organisms. *International Journal of Systematic bacteriology*. 1999; 49: 415-440.
18. Gerbase A.C., Rowley J.T., Mertens T.E. Global epidemiology of sexually transmitted diseases. *Lancet*. 1998; 351: 2-4.
19. Lapage S.P., Sneath P.H.A., Lessel E.F. et al. *International Code of Nomenclature of Bacteria (1990 Revision)*. Bacteriological Code. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1992.
20. Mittal A., Kapur S., Gupta S. Host immune response in chlamydial cervicitis. *Br. J. Biomed Sci*. 1996; 53(3): 214-20.
21. Ossewaarde J.M., Meijer A. Molecular evidence for the existence of additional members of the order Chlamydiales. *Microbiology*. 1999; 145: 411-7.
22. Stephens R.S. et al. Genome Sequence of an obligate intracellular pathogen of humans: Chlamydia trachomatis. *Science*. 1998; 282: 754-759.
23. Theunissen J.J., Minderhoud-Bassie W. et al. Chlamydia trachomatis – specific antibodies in patients with pelvic inflammatory disease: comparison with isolation in tissue culture or detection with polymerase chain reaction. *Genitourin Med*. 1994; 70(5): 304-7.

Поступила / Received 15.10.2017
Принята в печать / Accepted 28.01.2018

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

Контактная информация: Венгеренко Маргарита Эдуардовна; тел.: +7 (918) 64-98-716; e-mail: vengerenko_margo@mail.ru; Россия, 350062, г. Краснодар, ул. Федосеева, д. 12.

Corresponding author: Margarita E. Vengerenko; tel.: +7 (918) 64-98-716; e-mail: vengerenko_margo@mail.ru; 12, Fedoseeva str., Krasnodar, Russia, 350062.

Н. В. ВОРОБЬЕВА, Е. Н. ДЬЯКОНОВА, В. В. МАКЕРОВА, Н. В. ТЫЧКОВА

ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ В РАННЕМ И ПОЗДНЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДАХ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Шереметевский пр-т, д. 8, г. Иваново, Россия 153012.*

АННОТАЦИЯ

Цель. Выявить особенности микроциркуляторных нарушений у лиц в раннем и позднем восстановительном периодах ишемического инсульта с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии.

Материалы и методы. Обследовали 58 пациентов в возрасте от 43 до 75 лет, с диагнозом ишемический инсульт с двигательным дефицитом. Исследовали функциональное состояние микроциркуляции в динамике – в раннем и позднем восстановительном периодах ишемического инсульта путем проведения лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ).

Результаты. Все пациенты с ишемическим инсультом наряду с расстройством центральной гемодинамики имели периферические микроциркуляторные нарушения как на паретичных, так и на здоровых конечностях, коррелирующих со степенью пареза. Нарушения центральной гемодинамики были выявлены в виде стенозирующего и нестенозирующего атеросклероза сосудов каротидного бассейна, гипертонической ангиопатии. Нарушения периферической гемодинамики были установлены у всех больных как в раннем, так и в позднем восстановительном периодах ишемического инсульта, грубее на стороне пареза. Достоверно чаще на паретичной конечности наблюдались более тяжелые формы расстройства микроциркуляции как в раннем, так и в позднем восстановительном периодах, сопровождающиеся признаками резкого снижения кровотока, повышением сосудистого тонуса с явлениями застоя крови. При наличии положительной динамики со стороны двигательной сферы у пациентов в позднем восстановительном периоде наблюдались положительные изменения параметров микроциркуляции как на стороне пареза, так и на здоровых конечностях.

Заключение. Установленные особенности расстройств микроциркуляции позволяют рекомендовать пациентам с ишемическим инсультом как в раннем так и позднем восстановительном периодах активное применения препаратов, улучшающих приток артериальной крови, снимающих сосудистый спазм, дезагрегантов, периферических вазодилататоров, вегетокорректоров, массажа, физиотерапии, рефлексотерапии, лечебной физкультуры с вовлечением как больной, так и здоровой конечности, что способствует повышению реабилитационного потенциала у данной категории пациентов на разных стадиях восстановления.

Ключевые слова: ишемический инсульт, ранний восстановительный период, поздний восстановительный период, микроциркуляторные нарушения, лазерная доплеровская флоуметрия

Для цитирования: Воробьева Н.В., Дьяконова Е.Н., Макерова В.В., Тычкова Н.В. Особенности микроциркуляторных нарушений у больных в раннем и позднем восстановительном периодах ишемического инсульта. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(1): 67-72. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-67-72

For citation: Vorobyeva N.V., Dyakonova E.N., Makerova V.V., Tychkova N.V. Peculiarities of microcirculator disorders in patients in early and late recovery periods of ischemic stroke. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 25(1): 67-72. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-67-72

N. V. VOROBYEVA, E. N. DYAKONOVA, V. V. MAKEROVA, N. V. TYCHKOVA

PECULIARITIES OF MICROCIRCULATOR DISORDERS IN PATIENTS IN EARLY AND LATE RECOVERY PERIODS OF ISCHEMIC STROKE

*Federal state budgetary educational institution of higher professional education
"Ivanovo state medical Academy" of the Ministry of health of the Russian Federation,
Sheremetevsky avenue., 8, Ivanovo, Russia, 153012.*

ABSTRACT

Aim. To reveal the peculiarities of microcirculatory disorders in persons in early and late recovery periods of ischemic stroke using the method of laser Doppler flowmetry.

Materials and methods. We examined 58 patients aged 43 to 75 years, diagnosed with ischemic stroke with motor deficiency. The functional state of microcirculation was studied in dynamics in the early and late recovery periods of ischemic stroke by laser Doppler flowmetry (LDF).

Results. All patients with ischemic stroke along with central hemodynamic disorder had peripheral microcirculatory disorders both on paretic and on healthy limbs correlated with the degree of paresis. Disorders of the central hemodynamics were revealed in the form of stenosing and non-stenosing atherosclerosis vessels of the carotid basin, hypertensive angiopathy. Violations of peripheral hemodynamics were established in all patients in both early and late recovery periods of ischemic stroke, coarser on the side of the paresis. More often, more severe forms of microcirculation disorders were observed in the paretic extremity both in the early and late recovery periods, accompanied by signs of a sharp decrease in blood flow, an increase in vascular tone with the phenomena of blood stagnation. In the presence of positive dynamics on the part of the motor sphere, patients in the late recovery period showed positive changes in the parameters of the microcirculation, both on the side of the paresis and on the healthy limbs.

Conclusion. The established features of microcirculation disorders make it possible to recommend to patients with ischemic stroke both in the early and late recovery periods active use of drugs that improve arterial blood flow, remove vascular spasm, disaggregants, peripheral vasodilators, vegetative correctors, massage, physiotherapy, reflexology, physiotherapy involving Sick, and healthy limbs, which contributes to the improvement of rehabilitation potential in this category of patients At different stages of recovery.

Keywords: ischemic stroke, early recovery period, late recovery period, microcirculatory disorders, laser Doppler flowmetry

Введение

Церебральный инсульт занимает лидирующую позицию среди причин инвалидизации и смертности населения, которая в России составляет 175 случаев на 100 тыс. населения в год [1, 2]. Показатели заболеваемости и смертности от инсульта среди лиц трудоспособного возраста в России выросли за последние 10 лет более чем на 30%.

Инсульт является лидирующей причиной инвалидизации населения, 31% перенесших его больных нуждаются в посторонней помощи, еще 20% не могут самостоятельно ходить, лишь 8% выживших больных способны вернуться к прежней работе [2].

Важное место среди осложнений ишемического инсульта занимают двигательные нарушения, сопровождающиеся стойким мышечным гипертонусом и расстройствами периферической микроциркуляции [3, 4, 5]. В настоящее время вторично развивающиеся нарушения микроциркуляции в паретичной конечности недостаточно учитываются в процессе комплексной многопрофильной реабилитации [6, 7].

Выявление микроциркуляторных нарушений у пациентов с ишемическим инсультом и их своевременная коррекция на ранних этапах нейрореабилитации позволит улучшить качество жизни и позволит оптимизировать раннюю реабилитацию у этой категории пациентов.

Цель исследования: являлось выявление особенностей микроциркуляторных нарушений у лиц в раннем и позднем восстановительном периодах ишемического инсульта с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии.

Материалы и методы

Проведено исследование 58 пациентов в возрасте от 43 до 75 лет, из них 36 мужчин и 22 женщины, с диагнозом ишемический инсульт. Все пациенты подписывали информированное согласие.

Исследование проводилось в динамике в раннем (длительность ишемического инсульта в среднем составила $4 \pm 0,5$ месяца) и позднем (длительность $7 \pm 0,5$ месяца) восстановительном периодах ишемического инсульта.

Диагноз верифицирован с помощью анамнеза, клинической картины, лабораторных показателей, данных мультиспиральной компьютерной томографии головного мозга, ультразвуковой доплерографии сосудов головы и шеи. У всех пациентов наблюдался двигательный дефицит от легкого до умеренного гемипареза, обусловленный наличием очага ишемии головного мозга, подтвержденного методом нейровизуализации. Анализ данных при ультразвуковом доплеровском сканировании брахиоцефальных артерий пациентов показал наличие эхографических признаков гипертонической ангиопатии. У 34,5% больных визуализирован стенозирующий атеросклероз артерий каротидного бассейна, из них у 60% – умеренный стеноз, у 20% – критический стеноз, у 20% – полная окклюзия одного из сосудов каротидного бассейна. У 51,7% больных отмечались признаки нестенозирующего атеросклероза и лишь в 13,8% наблюдений гемодинамически значимых изменений выявлено не было.

В исследование были включены пациенты с сахарным диабетом и гипертонической болезнью. В исследование не включали больных с выраженной сердечной, печеночной или почечной недостаточностью и другими состояниями, сопровождающимися грубыми нарушениями системной гемодинамики и метаболизма.

Всем пациентам осуществляли лазерную доплеровскую флоуметрию (ЛДФ) на приборе «ЛАКК-04» НПО «Лазма» (Россия), на тыльной поверхности 4-го пальца кисти здоровой руки и на паретичной конечности. Исследование проводили в утреннее время суток при одинаковой температуре в помещении (около $21-24^{\circ}\text{C}$), испытуемые

во время исследования находились в положении сидя. Перед исследованием пациенты в течение 15 минут пребывали в спокойном состоянии, не курили и не принимали пищу или напитки, изменяющие состояние микроциркуляции. Длительность записи составляла 6 минут. Обработка проводилась с помощью компьютерной программы.

При обработке ЛДФ-граммы определяли следующие характеристики микроциркуляции: ПМ (параметр микроциркуляции), регистрируемый в относительных перфузионных единицах (ПЕ) и отражающий степень перфузии, преимущественно эритроцитарной фракции, единицы объема ткани за единицу времени; СКО (среднее квадратичное отклонение регистрируемых доплеровских сигналов от среднего значения), характеризующее колебания величины потока эритроцитов во времени (или уровень флакса). Также проводили амплитудно-частотный анализ гемодинамических ритмов колебаний тканевого кровотока в диапазоне частот от 0,01 до 1,2 Гц.

Среди колебаний кровотока, отраженных в ЛДФ-грамме и её амплитудно-частотном спектре, наиболее физиологически значимыми являются очень низкочастотные (0,01-0,03 Гц) колебания (VLF), характеризующие влияние гуморально-метаболических факторов на состояние микроциркуляции.

Низкочастотные (0,05-0,15 Гц) колебания (LF) обусловлены спонтанной периодической активностью гладких миоцитов в стенке артериол. Снижение амплитуды низкочастотных флаксмоций может свидетельствовать о спазме сосудов микроциркуляторного русла.

Высокочастотные колебания в диапазоне 0,2-0,4 Гц (HF-дыхательные ритмы) обусловлены изменениями давления в венозном отделе сосудистого русла.

Высокочастотные (1,0-1,2 Гц) пульсовые колебания (CF) отличаются малой амплитудой колебания флаксмоций и обусловлены изменениями скорости движения эритроцитов в микрососудах, вызываемыми перепадами систолического и диастолического давления.

При амплитудно-частотном анализе ЛДФ-граммы рассматривался вклад (Р%) различных ритмических составляющих, который оценивался по их мощности в процентном отношении к общей мощности спектра флаксмоций. Увеличение амплитуды пульсовой волны означает увеличение притока крови в микроциркуляторное русло. Данные изменения наблюдаются при артериальной гипертензии [8].

Соотношение активных модуляций кожного кровотока, обусловленных миогенными и нейрогенными механизмами, и пассивных модуляций рассчитывали как индекс флаксмоций: ИФМ=ALF/(АНF+АСF). Индекс флаксмоций уменьшается при снижении механизмов активной модуляции (при спазме приносящих артериол), а также при

повышении механизмов пассивной модуляции, обусловленных застоем крови в венозном русле, изменениями скорости движения эритроцитов в микрососудах [8, 9]. Проводились дыхательная и окклюзионная пробы.

В зависимости от основных характеристик состояния микроциркуляции на здоровой стороне и на стороне пареза выделяли основные типы микроциркуляции: нормоциркуляторный, застойный, гиперемический, спастико-атонический и стазический.

Статистический анализ результатов исследования проводился при помощи программного обеспечения «Statistics 6,0» с применением параметрического и непараметрического методов (критерии Стьюдента, Манна-Уитни). За критический уровень значимости принималось $p < 0,05$. При исследовании связи двух признаков был проведен корреляционный анализ. Рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

У всех исследуемых верифицирован диагноз ишемический инсульт, из них в бассейне левой СМА у 48,3%, в бассейне правой СМА у 51,7%. Атеротромботический вариант инсульта наблюдался у – 75,8%, кардиоэмболический – 14,1%, 10% – неуточненный вариант.

В неврологическом статусе у всех пациентов в раннем восстановительном периоде выявлялась центральная очаговая симптоматика в виде легкого гемипареза у 82,8% и умеренного центрального гемипареза у 17,2%. Гемигипестезия наблюдалась у 49,27%, вестибуло-атактический синдром у 24,13%, элементы моторной афазии у 6,9%, легкая дизартрия у 6,9% исследуемых.

При исследовании в динамике регресс двигательного дефицита наблюдался у 24 пациентов, из них у 22 человек легкий гемипарез восстановился до рефлекторного гемипареза, у 2 пациентов умеренный гемипарез трансформировался в легкий.

Анализ типов микроциркуляции показал, что на стороне пареза у 100% пациентов, имеющих умеренный гемипарез регистрировалась стазическая форма микроциркуляции, обусловленная резким снижением кровотока в капиллярном звене микроциркуляторного русла и повышенной агрегацией эритроцитов. Показатель микроциркуляции был вариабелен, флакс резко снижен; в частотно-амплитудном спектре вазомоторные волны LF-ритма практически отсутствовали, происходило умеренное увеличение амплитуды и процентного вклада HF-ритма, а также резкое нарастание амплитуды и процентного вклада CF-ритма; выраженное снижение ИФМ. При этом на здоровой конечности у 60% наблюдалась спастико-атоническая форма, у 40% стазическая форма микроциркуляторных расстройств.

При лонгитюдном исследовании на стороне пареза у 80% стазическая форма сохраня-

лась в сочетании с умеренным гемипарезом, у 20% пациентов данная форма трансформировалась в спастико-атоническую форму микроциркуляции, при этом наблюдалась положительная динамика в двигательной сфере, произошел регресс умеренного до легкого гемипареза. Спастико-атоническая форма микроциркуляции была связана с уменьшением притока и затруднением оттока крови в микроциркуляторном русле. Регистрировались выраженные нарушения диаметра артериоло-венулярных соотношений, расширение и повышенная извитость венул. Показатель микроциркуляции был variabelен, флякс резко снижен; в частотно-амплитудном спектре наблюдалось подавление LF-ритма, происходило умеренное увеличение амплитуды и процентного вклада HF-ритма, а также резкое нарастание амплитуды и процентного вклада CF-ритма; повышение сосудистого тонуса, существенное снижение ИФМ.

Среди пациентов в раннем восстановительном периоде, имеющих легкий гемипарез:

- у 33,3% исследуемых на паретичной конечности отмечалась стазическая форма, которая у 16,65% наблюдалась с обеих сторон, у 16,65% на здоровой конечности регистрировалась спастико-атоническая;

- у 58,3% на стороне пареза отмечалась спастико-атоническая форма, из них у 49,9% данная форма визуализировалась на обеих конечностях, а у 8,3% на здоровой конечности отмечалась стазическая форма;

- у 8,3% на паретичной конечности регистрировалась застойная форма микроциркуляции в сочетании с нормоциркуляторным типом на здоровой стороне при котором средние параметры тканевого кровотока сопровождались выраженной аперидичностью колебаний на ЛДФ-грамме.

При исследовании в позднем восстановительном периоде на стороне пареза стазическая форма микроциркуляторных расстройств сохранялась у 25% пациентов, при этом гемипарез сохранялся на прежнем уровне. У 8,3% больных стазическая форма микроциркуляции на стороне пареза трансформировалась в спастико-атоническую форму с восстановлением легкого гемипареза до рефлексорного.

Спастико-атоническая форма микроциркуляции при динамическом исследовании сохранялась у 20,8% исследуемых в сочетании с положительной динамикой двигательного дефицита до рефлексорного пареза;

У 37,4% исследуемых спастико-атоническая форма усугубилась до стазической формы из них у 29,1% пациентов сохранялся гемипарез на прежнем уровне и у 8,3% наблюдалась положительная динамика в форме восстановления гемипареза до рефлексорного.

Застойная форма микроциркуляции у всех 8,3% пациентов трансформировалась в спастико-а-

тоническую, при этом легкий гемипарез регрессировал до рефлексорного гемипареза.

Микроциркуляторная гемодинамика на здоровых конечностях имела аналогичную тенденцию: при положительной динамике двигательных и микроциркуляторных данных на стороне пареза, микроциркуляторные показатели на здоровых конечностях имели положительную тенденцию и при отсутствии динамики сохраняли прежние значения.

Все пациенты с ишемическим инсультом наряду с расстройством центральной гемодинамики имели периферические микроциркуляторные нарушения как на паретичных, так и на здоровых конечностях, коррелирующих со степенью пареза.

При этом

- нарушения центральной гемодинамики были выявлены в виде эхографически подтвержденной гипертонической ангиопатии, стенозирующего и нестенозирующего атеросклероза сосудов каротидного бассейна.

- нарушения периферической гемодинамики были установлены у всех больных как в раннем, так и в позднем восстановительном периодах ишемического инсульта, грубее на стороне пареза.

Достоверно чаще на паретичной конечности наблюдались более тяжелые формы расстройства микроциркуляции как в раннем, так и в позднем восстановительном периодах, сопровождающиеся признаками резкого снижения кровотока, повышением сосудистого тонуса с явлениями застоя крови.

При наличии положительной динамики со стороны двигательной сферы у пациентов в позднем восстановительном периоде наблюдались положительные изменения параметров микроциркуляции, как на стороне пареза, так и на здоровых конечностях.

Установленные особенности расстройств микроциркуляторного звена позволяют рекомендовать пациентам с ишемическим инсультом как в раннем так и позднем восстановительном периодах активное применение дезагрегантов, периферических вазодилататоров, венотоников, массажа, физиотерапии, рефлексотерапии [10], лечебной физкультуры [1] с вовлечением как больной, так и здоровой конечностей, что способствует повышению реабилитационного потенциала у данной категории пациентов на разных стадиях восстановления.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Савельева И.Е. Эффективность различных вариантов лечебной гимнастики в раннем восстановительном периоде инсульта. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2006; 2(6): 150-152. [Savel'eva I.E. The effectiveness of the different options of therapeutic exercises in the early rehabilitation period of stroke. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2006; 2(6): 150-152 (In Russ.).]
2. Стаховская Л.В., Котов С.В. *Инсульт. Руководство для врачей*. М.: Издательство МИА; 2014. 400 с. [Stakhovskaya L.V.,

Показатели ЛДФ-граммы и частотно-амплитудный спектр гемодинамических ритмов в раннем и позднем восстановительном периодах ишемического инсульта на здоровой и паретичной конечности

Indicators of LDF-grams and the frequency-amplitude spectrum of hemodynamic rhythms in early and late recovery periods of ischemic stroke in healthy and paretic limbs

Параметры ЛДФ-граммы	Ранний восстановительный период		Поздний восстановительный период	
	Здоровая конечность	Паретичная конечность	Здоровая конечность	Паретичная конечность
Параметр микроциркуляции (ПМ), перф. ед.	8,53±4,4	8,3±3,6**	7,14 ±3,3	6,8±3,6**
Уровень флакса (СКО), перф. ед.	1,02± 0,5	0,9±0,2	0,88 ±0,4	0,71±0,3
Индекс флаксмоций (ИФМ), усл. ед.	0,34± 0,1	0,41±0,2	0,37 ±0,2	0,2±0,1*
VLF	0,43±0,2	0,38± 0,1	0,35 ±0,2	0,24±0,1
LF	0,28±0,2	0,25±0,1	0,30 ±0,2	0,19±0,1* **
HF	0,18± 0,1	0,14± 0,1	0,18 ±0,1	0,16±0,1**
CF	0,66± 0,3	0,58± 0,3**	0,65 ±0,3	0,67±0,4**
% вклад VLF	27,59±8,5	28,28±7,9	22,06 ±5,7	19,99±10,2
% вклад LF	17,39±4,2	18,92±7,1	19,48 ±6,8	15,04±5,3*
% вклад HF	12,75± 3,8	11,39±4,2	13,69 ±5,1	12,37±2,7
% вклад CF	42,27±10,6	41,41±14,9**	44,76 ±10,1	12,04±14,7
Сосудистый тонус	3,89±1,1	4,14± 1,8	3,54 ±1,5	5,37±2,7* **
Сосудистое сопротивление, Rс	0,89±0,2	0,81±0,2	0,99±0,2	0,99±0,3
Степень снижения кровотока в дыхательной пробе, %	40,03±16,8	24,14 ±10,9*	30,2±12,3	12,4±6,4*
Резерв капиллярного кровотока (РКК), %	159,13±46,8	132,14±43,0*	136±34,7	96,4±15,8*

Примечание: * - достоверны различия между здоровой и паретичной конечностью ($p < 0,05$).

** - сильная степень корреляции параметров.

Kotov S.V. *Insul't. Rukovodstvo dlya vrachev*. M.: Izdatel'stvo MIA; 2014. 400 p. (In Russ.).

3. Суслина З.А., Танашян М.М., Ионова В.Г. *Ишемический инсульт*. М.: Медицинская книга; 2005. 248 с. [Suslina Z.A., Tanashyan M.M., Ionova V.G. *Ishemicheskii insul't*. M.: Meditsinskaya kniga; 2005. 248 p. (In Russ.).]

4. Haeuber E., Shaughnessy M., Forrester L.W., et al. Accelerometer monitoring of home-and community-based ambulatory activity after stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004; 85: 1997-2001.

5. Michael K.M., Allen J.K., Macko R.F. Reduced ambulatory activity after stroke: the role of balance, gait, and cardiovascular fitness. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005; 86: 1552-1556.

6. Васильев А.С., Бабенков Н.В., Носенко Е.М. и др. Реабилитация и ведение больных с полушарным инсультом в

свете новой концепции патогенеза постинсультного двигательного дефицита. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2001; 2: 34-37. [Vasil'ev A.S., Babenkov N.V., Nosenko E.M., Andreeva N.Ya. Rehabilitation and management of patients with stroke poluchennym in light of the new concept of the pathogenesis of post-stroke motor deficit. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskii vestnik*. 2001; 2: 34-37(In Russ.).]

7. Шмырев В.И., Васильев А.С., Васильева В.В. *Периферические компоненты постинсультного двигательного пареза (клиника, диагностика, коррекция, вопросы патогенеза)*. М.: МЦ УД Президента РФ; 2003. 152 с. [Shmyrev V.I., Vasil'eva V.V. *Perifericheskie komponenty postinsul'tnogo dvigatel'nogo pareza (klinika, diagnostika, korrektsiya, voprosy patogeneza)*. M.: MTs UD Prezidenta RF; 2003. 152 p.

(In Russ.).

8. Козлов В.И., Азизов Г.А., Гурова О.А. и др. *Лазерная доплеровская флоуметрия в оценку состояния и расстройстве микроциркуляции крови*. М.: РУДН ГНЦ лазер.мед.; 2012. 32 с. [Kozlov V.I., Azizov G.A., Gurova O.A., Litvin F.B. *Lazernaya doplerovskaya floumetriya v otsenku sostoyaniya i rasstroystv mikrotsirkulyatsii krovi*. M.: RUDN GNTs lazer.med.; 2012. 32 p. (In Russ.).

9. Крупаткин А.И. *Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: руководство для врачей*. М.: ОАО «Изд-во Медицина»; 2012. 256 с. [Krupatkin A.I. *Lazernaya doplerovskaya floumetriya mikrotsirkulyatsii krovi: rukovodstvo dlya vrachey*. M.: ОАО «Izd-vo Meditsina»; 2012. 256 p. (In Russ.).

10. Тычкова Н.В., Новосельский А.Н., Карманова И.В. и др.

Рефлексотерапия как часть комплексного восстановительного лечения инсульта на стационарном этапе в условиях реабилитационного центра. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2014; 19(2): 47-49. [Tychkova N.V., Novosel'skiy A.N., Karmanova I.V., Bykov A.A., Vorob'ev A.V. Reflexology as part of a comprehensive rehabilitation treatment of stroke at a hospital stage in conditions of rehabilitation center. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoj akademii*. 2014; 19(2): 47-49. (In Russ., English abstract)].

Поступила / Received 24.07.2017

Принята в печать / Accepted 12.01.2018

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

Контактная информация: Воробьева Наталья Владимировна; тел.: (963) 150-50-55; e-mail: vorobywek91@mail.ru; Россия, 155900, г. Шуя, ул Генерала Белова, д. 33, кв. 23.

Corresponding author: Natalya V. Vorobyeva; tel.: (963) 150-50-55; e-mail: vorobywek91@mail.ru; 3, General Belov str., Shuya, Russia, 155900.

Д. А. ДОМЕНЮК¹, С. В. ДМИТРИЕНКО², Э. Г. ВЕДЕШИНА², М. П. ПОРФИРИАДИС¹,
Г. М.-А. БУДАЙЧИЕВ¹

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОДХОД В ОЦЕНКЕ СООТНОШЕНИЙ ОДОНТОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ЛИНЕЙНЫХ ПАРАМЕТРОВ ЗУБНЫХ ДУГ У ЛЮДЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ ЛИЦА

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

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

АННОТАЦИЯ

Цель. Совершенствование аналитического подхода в оценке соотношений одонтометрических показателей и базовых линейных параметров зубных дуг при физиологической окклюзии постоянных зубов у людей с различными типами лица.

Материалы и методы. Проведено обследование 207 человек в возрасте 18-25 лет с полным комплектом постоянных зубов, физиологической окклюзией и различными типами лица и зубных дуг. Для определения дентального типа лица (нормодонтный, макродонтный, микродонтный) проводили оценку диагональных размеров лицевого отдела головы между кефалометрическими точками «t» (tragion) и «sn» (subnasale). При установлении гнатического типа лица (мезогнатия, долихогнатия, брахиогнатия) использовали гнатический индекс, рассчитанный как процентное отношение диагональных и трансверсальных размеров лицевого отдела головы. Трансверсальные размеры представляли собой ширину лица между козелковыми ориентирами «t-t». Гнатические варианты (мезогнатия, долихогнатия, брахиогнатия) зубных дуг (Дмитриенко С.В., 2015) определяли с учётом дентального индекса, рассчитанного как соотношение полусуммы 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. Величина индексного соотношения, характеризующего соответствие размеров верхних и нижних зубов, составляет $1,065 \pm 0,005$ при всех типах зубных дуг. Отношение суммы ширины коронок резцов и клыков верхней челюсти к размерам антагонистов составляет $1,3 \pm 0,02$, и соответствует показателям, рассчитанным по методу Bolton. Отношение половины величины суммы 14 зубов к размеру фронтально-дистальной диагонали составляет $1,065 \pm 0,005$ как на верхней, так и на нижней зубной дуге. Отношение диагональных размеров верхней зубной дуги, к аналогичному размеру нижней дуги, составляет, в среднем, $1,065 \pm 0,01$ при всех типах зубных дуг.

Заключение. Оптимизация методов диагностики, с целью повышения эффективности ортодонтического лечения, взрослых пациентов с аномалиями зубочелюстной системы диктует целесообразность пересмотра общепринятых традиционных диагностических схем определения формы, размеров зубных дуг. Полученные расчётным путём соотношения между одонтометрическими показателями и базовыми линейными параметрами зубных дуг верхней, нижней челюстей являются информативными, диагностически значимыми величинами, имеющими прикладной характер в клинике ортодонтии. Интерпретация данных показателей может использоваться для характеристики физиологической окклюзии, для определения соответствия базовых размеров зубных дуг обеих челюстей, а также для прогнозирования формы и размеров зубных дуг при лечении пациентов с аномалиями окклюзии для достижения оптимального функционально-эстетического результата.

Ключевые слова: кефалометрия, одонтометрия, гнатический тип лица, дентальный тип лица, лицевой отдел головы, зубные дуги

Для цитирования: Доменюк Д.А., Дмитриенко С.В., Ведешина Э.Г., Порфириадис М.П., Будайчиев Г.М.-А. Аналитический подход в оценке соотношений одонтометрических показателей и линейных параметров зубных дуг у людей с различными типами лица. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(1): 73-81. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-73-81

For citation: Domyuk D.A., Dmitrienko S.V., Vedeshina E.G., Porfyriadis M.P., Budaychiev G.M.-A. Analytical approach in evaluating the relations of odontometric indicators and linear parameters of dental arcs in people with various face types. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(1): 73-81. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-73-81

ANALYTICAL APPROACH IN EVALUATING THE RELATIONS OF ODONTOMETRIC INDICATORS AND
LINEAR PARAMETERS OF DENTAL ARCS IN PEOPLE WITH VARIOUS FACE TYPES

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

²Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute – 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.

ABSTRACT

Aim. Improvement of the analytical approach in the evaluation of the ratios of odontometric parameters and basic linear parameters of dental arches in the physiological occlusion of permanent teeth in people with different types of face.

Materials and methods. A survey of 207 people aged 18-25 years with a full set of permanent teeth, physiological occlusion and various types of face and dental arches was carried out. To determine the dental type of face (normodontia, macrodontia, microdontia), the diagonal dimensions of the facial head were evaluated between the cephalometric points "t" (tragion) and "sn" (subnasale). When establishing the gnathic type of face (mesognathia, dolichognathia, brachygnathia), the gnathic index was calculated, calculated as the percentage of diagonal and transversal dimensions of the facial part of the head. Transversal dimensions represented the width of the face between the goat-bearing landmarks "t-t". Gnathic variants (mesognathia, dolichognathia, brachygnathia) of dental arches (Dmitrienko SV, 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 results of summation of the width of the crowns of the upper teeth.

Results. The value of the index ratio characterizing the correspondence between the sizes of the upper and lower teeth is $1,065 \pm 0,005$ for all types of dental arches. The ratio of the sum of the width of the crowns of incisors and canines of the upper jaw to the sizes of the antagonists is $1,3 \pm 0,02$, and corresponds to the indices calculated by the Bolton method. The ratio of half the value of the sum of 14 teeth to the size of the front-distal diagonal is $1,065 \pm 0,005$ both on the upper and lower dental arch. The ratio of the diagonal dimensions of the upper dental arch, to the analogous dimension of the lower arch, is, on average, $1,065 \pm 0,01$ for all types of dental arches.

Conclusion. Optimization of diagnostic methods, in order to improve the effectiveness of orthodontic treatment, adult patients with anomalies of the dentoalveolar system, it is advisable to revise the conventional traditional diagnostic schemes for determining the shape and size of the dental arches. The ratios between odontometric parameters and basic linear parameters of the dental arches of the upper and lower jaws are informative, diagnostically significant values that are of an applied nature in the clinic of orthodontics. Interpretation of these indices can be used to characterize physiological occlusion, to determine the correspondence of the base dimensions of the dental arches of both jaws, and also to predict the shape and size of the dental arches in the treatment of patients with anomalies of occlusion in order to achieve an optimal functional and aesthetic result.

Keywords: cephalometry, odontometry, gnathic type of face, dental type of face, facial part of head, dental arches

Введение

В ортодонтии центральное внимание уделяется проблемам повышения эффективности диагностики аномалий зубочелюстной системы, совершенствования методов восстановления окклюзионных взаимоотношений, устранения диспропорций [1, 2, 3, 4]. В основу биометрических методов изучения моделей челюстей положены закономерности взаимоотношения, с одной стороны, одонтометрических параметров, с другой стороны – размеров апикальных базисов, зубных рядов [5, 6, 7].

До настоящего времени вопросы соразмерности зубных дуг верхней и нижней челюстей привлекают внимание не только клиницистов, но и морфологов [8, 9, 10].

С помощью индексов Тонна, Герлаха, Малы-

гина определены соотношения (пропорциональность) размеров верхних и нижних постоянных резцов при ортогнатическом, прямом прикусе и глубоком резцовом перекрытии соответственно [11, 12]. Установлены размеры зубов и зубных дуг у людей с физиологической окклюзией в зависимости от их гнатического и дентального типов [13, 14, 15, 16]. Выявлены взаимосвязи между размерами зубных дуг в сагиттальном и трансверсальном направлении и показаны индексы для определения типа зубных дуг [17]. Предложены современные классификации формы зубных дуг и показаны их основные линейные параметры [18, 19, 20]. Разработаны способы оценки размеров зубов по основным параметрам головы и лица [21, 22]. Подробно проанализированы особенности формы и размеров неполных зубных дуг, обусловленных отсутствием премоляров [23]. Отмечено, что при

нарушении соответствия размеров зубных дуг челюстей отмечаются аномалии окклюзии в различных направлениях, приводящие к изменениям функции [24].

В настоящее время достаточно подробно систематизированы одонтометрические данные и приведены линейные параметры зубных дуг у людей с долихогнатическими, брахигнатическими и мезогнатическими формами зубных дуг при их нормо-, макро- и микродонтизме [26].

Подобные исследования крайне необходимы для клинической ортодонтии, где в зависимости от указанных параметров, предложены различные прописи брекетов и указаны размеры металлических дуг при лечении пациентов техникой эдждауйс [27].

Правильная постановка ортодонтического диагноза и разработка оптимального плана лечения затрудняется существенной вариабельностью структур лицевого скелета с разнообразными морфологическими вариантами, значительным разнообразием зубочелюстных аномалий и патологических видов прикуса, различным функциональным состоянием органов и тканей челюстно-лицевой области, неодинаковым соотношением лицевого и мозгового отделов черепа, а также их распределением по отношению к мягким тканям [28].

Отечественными и зарубежными специалистами аргументированно доказано наличие корреляционных связей между размерными характеристиками костных структур лицевого отдела черепа, определяющими индивидуальные особенности пациента, и одонтометрическими величинами, линейными показателями зубных дуг [29, 30]. При этом данные о взаимосвязи основных линейных параметров зубных дуг верхней, нижней челюсти и одонтометрических показателей у людей с различными типами лица являются дискуссионными и находятся в стадии накопления материала. Расширение фундаментальных знаний о соразмерности линейных параметров зубных дуг с одонтометрическими показателями у пациентов с физиологической окклюзией и

различными гнатическими, дентальными типами лица, позволит усовершенствовать клинико-диагностические критерии и прогностические признаки в комплексном лечении зубочелюстно-лицевых аномалий, получив значимые для вариантной анатомии и эстетической стоматологии результаты.

Цель исследования: совершенствование аналитического подхода в оценке соотношений одонтометрических показателей и базовых линейных параметров зубных дуг при физиологической окклюзии постоянных зубов у людей с различными типами лица.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 207 человек в возрасте 18-25 лет с полным комплектом постоянных зубов, физиологической окклюзией и различными гнатическими и дентальными типами лица и зубных дуг.

Для определения дентального типа лица оценивали его диагональные размеры от точки «t» (tragion), расположенной на верхнем крае козелка уха, до подносовой точки «sn» (subnasale), локализуемой в месте соединения кожной перегородки носа с верхней губой. Цифровые параметры диагонали «t-sn» от 123 мм до 130 мм характерны для нормодонтного типа лица. Размеры диагонали лица менее 123 мм присущи людям с микродонтией постоянных зубов, а диагональные лицевые показатели, превышающие 130 мм, свойственны для макродонтного типа лица (рис. 1).

Гнатический тип лица определяли по его гнатическому индексу, который рассчитывался как процентное отношение диагональных и трансверсальных размеров. При этом к трансверсальным размерам относили ширину лица между козелковыми ориентирами «t-t». Для мезогнатического типа лица величина гнатического показателя варьирует от 83% до 93%. Уменьшение величины гнатического индексного показателя менее 83% свидетельствует о брахигнатическом типе лица, а увеличение индексного параметра



Рис. 1. Фотографии лица в сагиттальной проекции (а) и во фронтальной проекции с поворотом головы на $\frac{3}{4}$ (б) с нанесенными кефалометрическими точками для определения дентального типа лица.

Fig. 1. Photographs of the face in the sagittal projection (a) and in the frontal projection with a head turn of $\frac{3}{4}$ (b) with cephalometric points applied to determine the dental type of face.

свыше 93% – о долихогнатическом типе лица (рис. 2).

Основными параметрами для измерения зубных дуг считали ширину и глубину. При измерении зубной дуги фронтальную вестибулярную точку ставили между медиальными резцами (рис. 3).

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 Нансе, как сумма мезиально-дистальных диаметров образующих ее зубов. Третьи моляры не учитывали в измерениях, так как они максимально вариабельны.

Гнатический тип зубных дуг определяли с учетом дентального индекса (Дмитриенко С.В., 2015). При этом полусумма ширины коронок 14 зубов делилась на ширину зубной дуги между вторыми молярами, измеряемой между точками, расположенными на вершинах дистальных вестибулярных бугорков. У людей первого периода зрелого возраста с физиологической окклюзией и полным комплектом постоянных зубов установлены три основные формы зубных дуг, определяемые по *индексу зубной дуги*. Для мезогнатических форм зубных дуг величина *индекса зубной дуги* варьирует от 0,71 до 0,77. Величина индекса менее 0,71 характерна для брахиогнатической формы, а более 0,77 – для долихогнатической формы зубной дуги (рис. 4).

На форму и размеры зубных дуг оказывают влияние размеры зубов, а именно: норма-, макро- и микродонтизм постоянных зубов. Таким образом, при физиологической окклюзии постоянных зубов выделено *девять* основных вариантов формы зубных дуг.

У лиц с мезогнатическими, брахиогнатическими

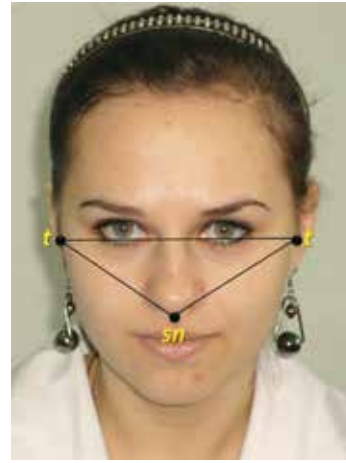


Рис. 2. Фотография лица во фронтальной проекции с нанесенными кефалометрическими точками для определения гнатического типа лица.

Fig. 2. Photograph of the face in the frontal projection with the deposited cephalometric points for determining the gnathic type of face.

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.

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

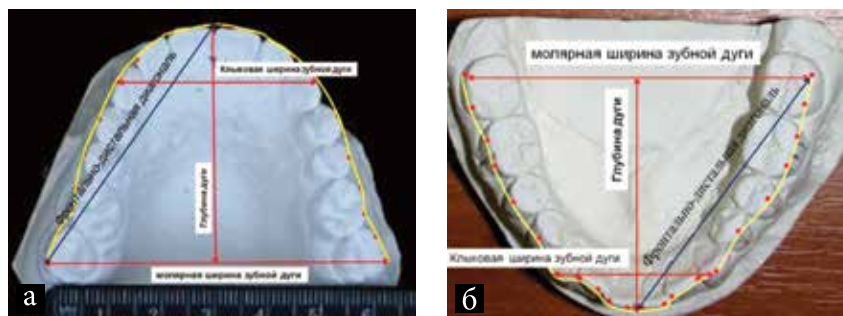


Рис. 3. Фотографии моделей верхней (а) и нижней (б) челюстей с нанесенными реперными линиями для измерений основных параметров зубной дуги.

Fig. 3. Photographs of models of the upper (a) and lower (b) jaws with plotted reference lines for measuring the main parameters of the dental arch.



Рис. 4. Основные варианты формы зубных дуг: мезогнатическая (а), брахигнатическая (б), долихогнатическая (в) (Дмитриенко С.В., 2015).

Fig. 4. The main variants form of the dental arches: mesognathic (a), brachygnathic (b), dolichognathic (c) (Dmitrienko S.V., 2015).

показателю достоверности.

Рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона (r -Пирсона), характеризующий существование линейной связи между двумя или более случайными величинами (переменными), измеренными в метрических шкалах на одной и той же выборке. Наличие корреляционной связи считалось в том случае, если изменение одной случайной величины вело к закономерному изменению другой случайной величины и её статистической характеристики.

Результаты и обсуждение

В результате исследования установлено, что основные линейные параметры и одонтометрические показатели зубных дуг верхней челюсти коррелировали с аналогичными параметрами нижних зубных дуг при всех дентальных и гнатических типах (таблица 1).

Размеры зубов у людей с макродонтными типами зубных дуг достоверно больше, чем у людей с нормо- и, тем более, с микродонтизмом, что является вполне очевидным фактом.

Таблица 1 / Table 1

Основные показатели параметров зубных дуг у людей с физиологической окклюзией, (мм), (M±m)

The main indices of the parameters of dental arches in people with physiological occlusion, (mm), (M±m)

Типы зубных дуг	Основные показатели параметров зубных дуг					
	∑14 зубов на челюсти:		молярная ширина дуги		диагональ дуги	
	верхней	нижней	верхней	нижней	верхней	нижней
Мезогнатическая нормодонтная	116,9±2,87	108,7±2,95	60,84±1,14	55,16±1,29	55,12±1,29	51,34±1,22
Мезогнатическая макродонтная	120,91±2,92	112,42±2,79	64,78±1,84	58,89±1,92	57,03±1,32	53,04±1,02
Мезогнатическая микродонтная	105,69±2,31	99,26±2,08	58,56±1,57	53,31±1,76	49,51±1,15	46,37±1,23
Брахигнатическая нормодонтная	115,5±2,87	108,4±2,95	67,34±2,15	61,19±2,12	54,23±2,04	50,78±1,33
Брахигнатическая макродонтная	122,81±2,98	114,69±2,89	71,31±2,03	64,82±2,24	57,91±2,18	54,08±2,09
Брахигнатическая микродонтная	107,32±1,85	101,62±1,92	61,74±1,97	56,13±1,43	50,63±1,21	47,46±1,11
Долихогнатическая нормодонтная	115,4±2,94	107,9±2,93	56,49±1,49	51,12±1,41	53,92±1,12	50,44±1,42
Долихогнатическая макродонтная	121,01±2,93	114,1±2,87	60,87±2,38	55,34±1,97	56,55±1,29	53,81±1,83
Долихогнатическая микродонтная	109,01±1,98	103,29±1,89	56,52±1,47	51,38±1,12	51,74±1,85	48,71±1,98

Длина зубной дуги (сумма мезиально-дистальных размеров 14 зубов) нижней челюсти короче, чем верхней челюсти, тем не менее, соотношение этих показателей, в среднем, составляет $1,065 \pm 0,005$ при всех типах зубных дуг. Указанный индекс характеризует соответствие размеров верхних и нижних зубов, и подтвержден методом Bolton.

Диагональные размеры зубных дуг, как правило, коррелируют с размерами зубов. Наибольшая величина фронтально-молярной диагонали отмечается у людей с макродонтными типами зубных дуг, наименьшая – с микродонтными.

Отношение половины величины суммы 14 зубов к размеру фронтально-дистальной диагонали составляет $1,065 \pm 0,005$ как на верхней, так и на нижней зубной дуге.

Отношение диагональных размеров верхней зубной дуги, к такому же размеру нижней дуги, составляет, в среднем, $1,065 \pm 0,01$ при всех типах зубных дуг.

Ширина зубной дуги верхней челюсти между вторыми молярами больше, чем нижней, также при всех типах зубных дуг.

Наиболее широкие зубные дуги отмечаются у людей с брахигнатией и при брахигнатическом макродонтном типе: на верхней зубной дуге параметры составляют $71,31 \pm 2,03$ мм, на нижней зубной дуге – $64,82 \pm 2,24$ мм.

Наименьшая ширина зубных дуг обеих челю-

стей наблюдается у людей с долихогнатическими типами.

Не зависимо от типа зубных дуг, отношение ширины верхней зубной дуги в области моляров, к аналогичным параметрам нижней челюсти, составляет $1,1 \pm 0,05$.

Результаты исследования переднего отдела зубных дуг свидетельствуют о том, что основные линейные параметры и одонтометрические показатели обеих челюстей коррелируют между собой (таблица 2).

Высокие положительные значения коэффициента корреляции свидетельствуют о взаимосвязи параметров обеих челюстей. Увеличение размеров на верхней челюсти способствует увеличению аналогичных показателей нижней челюсти, о чем свидетельствует положительный коэффициент корреляции Пирсона (r -Пирсона).

Переднее соотношение по Bolton, при всех типах зубных дуг, находится в пределах нормы ($77,2 \pm 0,22$).

Отношение суммы мезиально-дистальных размеров 6 фронтальных зубов к аналогичным размерам нижних зубов составляет $1,3 \pm 0,02$, что может быть использовано в качестве дополнительного критерия при определении соответствия размеров передних зубов.

Отношение ширины зубной дуги между клыками верхней челюсти к межклыковому расстоянию нижней зубной дуги, в среднем, составляет $1,33 \pm 0,02$.

Таблица 2 / Table 2

Основные показатели переднего отдела зубных дуг у людей с физиологической окклюзией, (мм), ($M \pm m$)

The main indices of the anterior part of the dental arches in people with physiological occlusion, (mm), ($M \pm m$)

Типы зубных дуг	Основные показатели параметров зубных дуг					
	$\Sigma 6$ передних зубов:		клыковая ширина дуги		клыковая диагональ	
	верхних	нижних	верхней	нижней	верхняя	нижняя
Мезогнатическая нормодонтная	$46,46 \pm 1,03$	$35,92 \pm 1,11$	$38,53 \pm 1,28$	$28,96 \pm 0,87$	$20,83 \pm 1,32$	$15,76 \pm 1,22$
Мезогнатическая макродонтная	$48,1 \pm 1,19$	$37,16 \pm 1,24$	$37,78 \pm 1,21$	$28,15 \pm 1,17$	$21,47 \pm 0,44$	$16,44 \pm 0,51$
Мезогнатическая микродонтная	$42,92 \pm 1,17$	$33,22 \pm 1,21$	$33,93 \pm 1,26$	$25,19 \pm 1,19$	$18,62 \pm 0,59$	$14,19 \pm 0,69$
Брахигнатическая нормодонтная	$47,92 \pm 1,36$	$37,08 \pm 1,62$	$40,95 \pm 1,82$	$31,01 \pm 0,89$	$21,42 \pm 0,99$	$16,19 \pm 1,49$
Брахигнатическая макродонтная	$49,81 \pm 1,43$	$38,38 \pm 1,39$	$38,36 \pm 1,36$	$28,66 \pm 0,93$	$22,12 \pm 0,76$	$16,87 \pm 1,12$
Брахигнатическая микродонтная	$43,56 \pm 1,13$	$33,66 \pm 1,45$	$33,54 \pm 1,33$	$25,44 \pm 0,97$	$19,29 \pm 0,62$	$14,65 \pm 1,26$
Долихогнатическая нормодонтная	$48,54 \pm 1,54$	$37,58 \pm 1,55$	$35,71 \pm 1,77$	$27,02 \pm 0,93$	$20,95 \pm 0,85$	$15,98 \pm 1,24$
Долихогнатическая макродонтная	$57,32 \pm 1,53$	$40,44 \pm 1,59$	$37,31 \pm 1,55$	$28,52 \pm 0,98$	$20,88 \pm 0,94$	$15,93 \pm 1,28$
Долихогнатическая микродонтная	$45,92 \pm 1,37$	$35,54 \pm 1,42$	$34,58 \pm 1,24$	$25,92 \pm 1,09$	$20,03 \pm 0,49$	$15,31 \pm 1,07$

Размеры фронтально-клыковой диагонали верхней челюсти статистически достоверно больше размеров нижней зубной дуги при всех её типах. При этом соотношение указанных параметров составляет $1,32 \pm 0,01$.

Заключение

Результаты изучения кефалометрических параметров и гипсовых моделей зубных рядов у пациентов с полным комплектом постоянных зубов, физиологической окклюзией и различными гнатическими, дентальными типами лица и зубных дуг позволили установить взаимосвязь размеров зубных дуг верхней и нижней челюстей.

Соотношение длины зубной дуги (суммы мезиально-дистальных размеров 14 зубов) верхней челюсти к аналогичным параметрам нижней челюсти, в среднем, составляет $1,065 \pm 0,005$ при всех типах зубных дуг. Указанный индекс характеризует соответствие размеров верхних и нижних зубов.

Отношение суммы ширины коронок резцов и клыков верхней челюсти к размерам антагонистов составляет $1,3 \pm 0,02$, и соответствует показателям, рассчитанным по методу Bolton.

Отношение половины величины суммы 14 зубов к размеру фронтально-дистальной диагонали составляет $1,065 \pm 0,005$ как на верхней, так и на нижней зубной дуге.

Отношение диагональных размеров верхней зубной дуги, к аналогичному размеру нижней дуги, составляет, в среднем, $1,065 \pm 0,01$ при всех типах зубных дуг.

Полученные расчётным путём соотношения между одонтометрическими показателями и базовыми линейными параметрами зубных дуг верхней, нижней челюсти являются информативными, диагностически значимыми величинами, имеющими прикладной характер в клинике ортодонтии. Интерпретация данных показателей может использоваться для характеристики физиологической окклюзии, для определения соответствия базовых размеров зубных дуг обеих челюстей, а также для прогнозирования формы и размеров зубных дуг при лечении пациентов с аномалиями окклюзии для достижения оптимального функционально-эстетического результата.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аникиенко А.А., Панкратова Н.В., Персин Л.С., Янушевич О.О. *Системный подход в изучении взаимосвязей морфологических структур лица и черепа – путь к расширению понимания специальности «ортодонтия». Фундаментальные основы ортодонтии: Монография.* М.: Офорт; 2014. 201 с. [Anikiyenko A.A., Pankratova N.V., Persin L.S., Yanushevich O.O. *Sistemnyy podkhod v izuchenii vzaimosvyazey morfologicheskikh struktur litsa i cherepa – put' k rasshireniyu ponimaniya spetsial'nosti «ortodontiya». Fundamental'nyye osnovy ortodontii: Monografiya.* Moscow: Ofort; 2014. 201 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, миофункциональные нарушения в челюстно-лицевой области и их комплексное лечение.* М.: Мединформ; 2006. 544 с. [Khoroshilkina F.Ya. *Defekty zubov, zubnykh ryadov, anomalii prikusa, miofunktsional'nye narusheniya v chelyustno-litsevoy oblasti i ikh kompleksnoe lechenie.* Moscow: Medinform; 2006. 544 p. (In Russ.).]

4. Персин Л.С., Слабковская А.Б., Картон Е.А., Дробышева Н.С., Попова И.В., Текучева С.В., Илюшина А.С., Порохин А.Ю., Рижинашвили Н.З., Рыбакова М.Г., Селезнев А.В., Вагатов З.И., Егизарян А.Л., Коваленко А.В. *Ортодонтия. Современные методы диагностики аномалий зубов, зубных рядов и окклюзии: Учебное пособие.* М.: ООО "ГЭОТАР-Медиа"; 2017. 160 с. [Persin L.S., Slabkovskaya A.B., Karton E.A., Drobyisheva N.S., Popova I.V., Tekucheva S.V., Ilyushina A.S., Porohin A.Yu., Rzhinashvili N.Z., Rybakova M.G., Seleznev A.V., Vagapov Z.I., Egizaryan A.L., Kovalenko A.V. *Ortodontiya. Sovremennyye metody diagnostiki anomalii zubov, zubnykh ryadov i okklyuzii: Uchebnoye posobie.* Moscow: ООО "GEO-TAR-Media"; 2017. 160 p. (In Russ.).]

5. 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 nauchnyy medicinskij vestnik.* 2016; (3): 33-38. (In Russ., English abstract). DOI:10.25207/1608-6228-2016-3-33-38].

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 nauchnyy medicinskij vestnik.* 2015; (3): 31-37. (In Russ., English abstract). DOI:10.25207/1608-6228-2015-3-31-37].

7. Доменюк Д.А., Илиджев Д.М., Будаичев Г.М., Ведешина Э.Г., Дмитриенко С.В. Оптимизация диагностики и планирования ортодонтического лечения пациентов с зубочелюстными аномалиями по результатам морфометрических исследований фронтального отдела зубной дуги. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2017; (5): 14-21. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-5-14-21. [Domenyuk D.A., Iliev D.M., Budaychiev G.M., Vedeshina E.G., Dmitrienko S.V. Optimization of diagnostics and planning of orthodontic treatment of patients with dentofacial anomalies based on the results of morphometric studies of the anterior dental arch. *Kubanskij nauchnyy medicinskij vestnik.* 2017; (5): 14-21. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-5-14-21.

8. Доменюк Д.А., Дмитриенко С.В., Ведешина Э.Г., Рисованный С.И., Порфириадис М.П., Будаичев Г.М. Анализ методов биометрической диагностики в трансверсальном направлении у пациентов с мезогнатическими типами зуб-

- ных дуг. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; (6): 26-34. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-6-26-34. [Domenyuk D.A., Dmitrienko S.V., Vedeshina E.G., Risovanny S.I., Porfyriadis M.P., Budaychiev G.M. Methods of biometrical diagnostics in transversal direction in patients with mesognathic type of dental arches. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; (6): 26-34. (In Russ., English abstract). DOI:10.25207/1608-6228-2017-24-6-26-34.
9. 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.)].
10. Бимбас Е.С., Булатова С.Р., Мягкова Н.В. *Диагностика зубочелюстных аномалий: Учебное пособие*. Екатеринбург: УГМУ, 2014. 62 с. [Bimbass E.S., Bulatova S.R., Myagkova N.V. *Diagnostika zubochelestnykh anomalii: uchebnoye posobiye*. Yekaterinburg: UGMU; 2014. 62 p. (In Russ.)].
11. 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.)].
12. 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.)].
13. 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.)].
14. 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].
15. 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].
16. Давыдов Б.Н., Дмитриенко С.В., Ведешина Э.Г., Доменюк Д.А. Комплексная оценка физиологической окклюзии постоянных зубов у людей с различными гнатическими, денальными 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. Domenyuk D.A., Shkarin V.V., Porfyriadis M.P., Dmitrienko D.S., Dmitrienko S.V. Setting reference points for key teeth location in cases of abnormal dental arch shape. *Archiv EuroMedica*, 2017; 7(2): 111-117.
18. 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].
19. Shkarin V.V., Domenyuk D.A., Porfyriadis 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.
20. 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.)].
21. Domenyuk D.A., Shkarin V.V., Porfyriadis M.P., Dmitrienko D.S., Dmitrienko S.V. Classification of facial types in view of gnathology. *Archiv EuroMedica*. 2017; 7(1): 8-13.
22. 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.
23. 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.)].
24. Ракош Т., Грабер Т.М. *Зубоальвеолярное и челюстно-лицевое ортодонтическое лечение*. Львов: ГалДент; 2012. 423 с. [Rakosh T., Graber T.M. *Zuboalveolyarnoye i chelyustno-litsevoe ortodonticheskoye lechenie*. Lviv, GalDent; 2012. 423 p. (In Russ.)].
25. Domenyuk D.A., Shkarin V.V., Porfyriadis M.P., Dmitrienko D.S., Dmitrienko S.V. Algorithm for forecasting the shape and size of dental arches front part in case of their deformations and anomalies. *Archiv EuroMedica*. 2017; 7(2): 105-110.
26. 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].

27. 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.)].

28. Хорошилкина Ф.Я. *Ортодонтия*. М.: Мединформ; 2008. 541 с. [Khoroshilkina F.Ya. *Ortodontiya*. Moscow: Medinform; 2008.

541 p. (In Russ.)].

29. 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.)].

30. 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.)].

Поступила/ Received 09.12.2017

Принята в печать/ Accepted 15.01.2018

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

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

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

С. А. КОЛЕСОВ, Р. С. РАХМАНОВ, Т. В. БЛИНОВА, Л. А. СТРАХОВА, Р. Ш. ХАЙРОВ

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ОРГАНИЗМА ХОККЕИСТОВ ВЫСШЕЙ КВАЛИФИКАЦИИ В ХОДЕ СОРЕВНОВАТЕЛЬНОГО ПЕРИОДА

Федеральное бюджетное учреждение науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора, ул. Семашко, д.20, г. Нижний Новгород, Россия, 603950.

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценить особенности метаболического статуса организма в динамике всего соревновательного периода у хоккеистов (с шайбой) высшей квалификации.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 33 хоккеиста высшей квалификации. Их средний возраст составил 26,4±0,8 года. Обследование спортсменов проводилось во время соревновательного периода. Было проведено 3 отбора проб крови: через 2,5 мес., 4 мес. и 6 мес. от начала игр. Образцы сыворотки крови анализировались с помощью стандартизованных коммерческих наборов реагентов «Thermo Fisher Scientific Inc.» на биохимическом автоматическом анализаторе «Konelab-20». Ферритин, миоглобин, эритропоэтин, тестостерон и кортизол определяли методом ИФА. Для интегральной оценки состояния организма спортсменов рассчитывался индекс анаболизма. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы статистической обработки данных StatEX-2004.2.

Результаты. Хоккейный сезон осуществлялся хоккеистами на фоне психоэмоционального напряжения, о чем свидетельствовали высокие уровни кортизола. Проведенные биохимические исследования свидетельствуют, что функционирование организма хоккеистов во время соревновательного периода осуществляется на фоне ряда неблагоприятных изменений метаболизма. Состояние перетренированности отмечалось на протяжении большей части исследуемого периода. Для организма спортсменов в этом состоянии характерны катаболические процессы, способствующие максимальной оптимизации энергетических процессов в организме спортсменов. Об этом свидетельствует как снижение уровня общего белка, так и повышение концентрации продуктов разрушения белка: мочевины и мочевой кислоты до патологических значений, а так же разбалансировка нормальных метаболических механизмов обмена липидов. Высокие физические и моральные нагрузки способствуют утомлению сердечной мышцы. А выявленный недостаток магния может усугублять эти процессы и вызывать мышечную слабость и заболевания сердечно-сосудистой системы. Следует отметить, что патологические значения показателей липидного обмена сами по себе являются факторами риска кардиоваскулярной патологии.

Заключение. Выявленные неблагоприятные особенности метаболических процессов в организме хоккеистов высшей квалификации во время соревновательного периода требуют их коррекции посредством мероприятий, направленных на поддержание сердечной мышцы и оптимизацию ее работы, снижение процессов атерогенеза и коррекцию питания спортсменов.

Ключевые слова: хоккеисты, метаболизм, соревновательный период, биохимические показатели

Для цитирования: Колесов С.А., Рахманов Р.С., Блинова Т.В., Страхова Л.А., Хайров Р.Ш. Особенности метаболизма хоккеистов высшей квалификации в ходе соревновательного периода. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(1): 82-87. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-82-97

For citation: Kolesov S.A., Rakhmanov R.S., Blinova T.V., Strakhova L.A., Khayrov R.Sh. Metabolism features in highly trained hockey-players during contest season. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(1): 82-87. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-82-87

S. A. KOLESOV, R. S. RAKHMANOV, T. V. BLINOVA, L. A. STRAKHOVA, R. SH. KHAYROV

METABOLISM FEATURES IN HIGHLY TRAINED HOCKEY-PLAYERS DURING CONTEST SEASON

Federal Budget Scientific Institution "Nizhny Novgorod Research Institute for Hygiene and Occupational Pathology" of the Russian Federal Consumer Rights Protection and Human Health Control Service, Semashko str. 20, Nizhny Novgorod, Russia, 603950.

ABSTRACT

Aim. To evaluate the dynamics of metabolic status features in highly trained hockey-players during contest season.

Materials and methods. 33 highly trained hockey-players were examined. Their mean age was 26.4±0.8 years old. The study was performed during contest season. The blood samples were taken 3 times: after 2.5, 4 and 6 months from the

beginning of the games. Blood samples were analyzed with the use of standardized reagent kits and automatic biochemical analyzer "Konelab-20" company "Thermo Fisher Scientific Inc" (Finland). Ferritin, myoglobin, erythropoietin, testosterone and cortisol were detected using ELISA. Anabolism index was calculated for integrated evaluation of body status. The statistical data processing was conducted with the use of statistical program StatEX-2004.2.

Results. High levels of cortisol in hockey-players provided evidence about psychoemotional strain during hockey season. Performed biochemical analyses showed unfavorable changes of metabolism in functioning of hockey-players' organisms. The sportsmen were overtrained during the most part of competition period. The catabolic processes in sportsmen are typical during overtraining; these processes promote to maximum optimization of energetic processes in human body. The decrease of total protein level, increase of concentration of protein degradation products (urea and uric acid up to pathologic values), misbalance of normal mechanisms of lipid metabolism provided evidence on these processes. High physical and mental loads lead to cardiac muscle fatigue. A deficiency of magnesium may aggravate the processes and causes muscular weakness and cardiovascular diseases. It should be noted that pathologic values of lipid metabolism are risk factors of cardiovascular pathologies.

Conclusion. The revealed unfavorable features of metabolic processes in highly trained hockey-players during contest season cause the need to correct them by measures aimed to support cardiac muscle and optimize its work, to decrease atherogenesis and to correct the nutrition of sportsmen.

Keywords: hockey-players, metabolism, contest season, biochemical values

Введение

Спорт высших достижений (профессиональный спорт) предъявляет к функционированию организма спортсменов очень высокие требования, особенно в соревновательный период, поскольку спортивные состязания являются вершиной деятельности любого спортсмена.

Основа спортивных соревнований – определение иерархического уровня спортсмена, поэтому его мотивация к достижению высших результатов является основой спорта [1]. Высокие достижения в спорте возможны лишь при условии высокой толерантности спортсмена к интенсивным физическим нагрузкам, что достигается оптимальным состоянием биохимического метаболизма. Такое состояние формирует важнейшую составляющую спортивного успеха – производительность спортсмена. Ее определение широко используется для оценки и прогноза спортивной деятельности в индивидуальных видах спорта [2]. В командных видах спорта, например в хоккее с шайбой, такой подход является малоэффективным [3], что и обуславливает крайне малое количество печатных работ, посвященных исследованию особенностей метаболизма организма хоккеистов.

Цель исследования: оценить особенности метаболического статуса организма в динамике всего соревновательного периода у хоккеистов высшей квалификации.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие мужчины, профессионально занимающиеся хоккеем с шайбой и имеющие высшую спортивную квалификацию (мастера спорта России и мастера спорта международного класса) из команды, входящей в континентальную хоккейную лигу. Всего было обследовано 33 человека. Их средний возраст составил 26,4±0,8 года. Обследование спортсменов проводилось во время соревновательного периода (хоккейного сезона). От всех участников

исследования было получено информированное согласие.

Хоккеисты ежедневно принимали пищевые добавки: по 1 капсуле мультивитаминов; препарат, содержащий магний; электролитный напиток; добавку, содержащую аминокислоты (L-лейцин, L-изолейцин и L-валин, L-глутамин), витамин С, витамин В₆, лизофосфатидил холин и метоксиизофлаван; сывороточный протеин с пептидами аминокислот. В день игр они принимали углеводный напиток, перед и после игры – изотонический напиток, а во время игры – изотонический раствор.

Отбор крови проводили, исходя из положения о том, что после периода отдыха и при нормальном функционировании организма величины биохимических показателей возвращаются в пределы своих референтных границ [4, 5]. Всего было проведено 3 отбора проб крови: через 2,5, 4 и 6 месяцев от начала игр. Первый отбор проб крови провели после проведения 8 спортивных встреч и через 1 сутки после последней игры. Второй отбор провели через 4 дня после возвращения хоккеистов с выездных игр (16 игр). Третий отбор провели через 2 суток после последней игры (проведено 17 игр). Взятие крови осуществлялось утром, натощак посредством венепункции локтевой вены. Обработка крови и получение сыворотки проводились стандартными методами.

Образцы сыворотки крови анализировались с помощью стандартизованных коммерческих наборов реагентов на биохимическом автоматическом анализаторе «Konelab-20» фирмы "Thermo Fisher Scientific Inc." (Финляндия) на содержание общего белка (ОБ), мочевины (М), мочевой кислоты (МК), креатинина (Кр), глюкозы (Г), общего холестерина (ХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), триглицеридов (ТГ), креатинкиназы – МВ (КК-МВ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглута-

милтранспептидазы (ГТП) и общего билирубина (ОБр), а также макроэлементов (кальций (Ca), магний (Mg), фосфор (P)). Ферритин (ФТ), миоглобин (Мг), эритропоэтин (ЭП), тестостерон (ТС) и кортизол (К) определяли при помощи ИФА-диагностикумов, производства фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Пировиноградная кислота (ПВК) определялась в соответствии с методикой производителя М-2001 к анализатору биожидкостей «ФЛЮОРАТ – 02 – АБЛФ – Т». Для интегральной оценки состояния организма спортсменов рассчитывался индекс анаболизма (ИА) по формуле:

$$\text{ИА} (\%) = (\text{тестостерон}/\text{кортизол}) \times 100\%.$$

Значение ИА от 3% и менее свидетельствует о перетренированности организма спортсмена и о преобладании в нем катаболических процессов [6].

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы статистической обработки данных StatEX-2004.2. Рассчитывали среднюю величину оцениваемых показателей, а достоверность различий определялась по критерию Вилкоксона (для зависимых выборок).

Результаты и их обсуждение

У спортсменов были определены в сыворотке крови концентрации гормонов К, ТС и рассчитан ИА (табл. 1), что позволило оценить как уровень психоэмоционального напряжения у хоккеистов, так и состояние процессов анаболизма, характерных для этих спортсменов в соревновательном периоде.

Как свидетельствуют полученные данные, хоккейный сезон осуществлялся хоккеистами на фоне психоэмоционального напряжения – уровень К во все исследованные интервалы соревновательного периода был повышенным. Особенно высоки эти значения были в начале и середине сезона игр, к концу соревновательного периода наблюдалось их достоверное снижение. Этот высокий уровень оказывал неблагоприятное значение на функциональное состояние организма спортсменов. Об этом свидетельствовали уровни ИА, выявившие у спортсменов на протяжении большей части хок-

кейного сезона состояние перетренированности.

Данные биохимических показателей, характеризующих особенности метаболизма спортсменов, а так же функциональное состояние различных систем организма хоккеистов представлены в таблице 2.

Анализ уровня ОБ в ходе хоккейного сезона показал, что на всем его протяжении содержание этого анализа находилось в пределах референтного интервала, но к концу соревновательного периода количество ОБ статистически значимо снизилось на 6% относительно исходного уровня.

Значения М, МК и Кр в анализируемом периоде обнаруживают сходную динамику, при этом в середине сезона игр для М и МК отмечены патологические уровни этих показателей, а к концу соревновательного периода выявлено их достоверное снижение. Подобная динамика показателей белкового обмена подтверждает преобладание в организме хоккеистов катаболических процессов [7], физиологической целью которых является получение максимального количества энергии для успешного выполнения спортивной деятельности в ходе соревновательного периода.

Полученные показатели углеводного обмена и энергетических процессов в организме спортсменов находились в пределах референтного диапазона и не обнаруживали какой – либо динамики. Однако уровень ЭП во все периоды наблюдения был достаточно низким и обнаруживал тенденцию к снижению величины этого показателя к концу сезона игр. Учитывая важную роль этого почечного гормона как стимулятора кроветворения подобная ситуация является неблагоприятной для обеспечения высокого уровня производительности спортсменов.

При исследовании показателей липидного обмена у хоккеистов выявлен ряд особенностей. Так, для ХС получено превышение верхней границы референтного интервала этого показателя в середине соревновательного периода (второе исследование). ХС-ЛПВП на всем протяжении хоккейного сезона в сыворотке крови спортсменов был на уровне этого показателя, характерном для сред-

Таблица 1 / Table 1

Уровни кортизола, тестостерона сыворотки крови (M±m) и анаболический индекс спортсменов хоккеистов в период игр

Levels of cortisol, testosterone in blood serum (M±m) and anabolic index in hockey-players during contest season

№ п/п	Показатель (референтный интервал и единицы измерения)	Периоды исследования (время от начала сезона игр)		
		1 (2,5 месяца)	2 (4 месяца)	3 (6 месяцев)
1	Кортизол (190,0-690,0 нмоль/л)	1017,2±56,7	921,7±44,6 p1-2=0,117	815,7±32,0 p1-3=0,006
2	Тестостерон (4,5-35,4 нмоль/л)	22,2±2,9	23,8±2,6 p1-2=0,249	26,2±1,79 p1-3=0,150
3	Индекс анаболизма (>3%)	2,2	2,6	3,2

Биохимические показатели (M±m) состояния процессов метаболизма организма хоккеистов в различные периоды хоккейного сезона
Biochemical values (M±m) reflecting metabolic processes in hockey-players during different periods of hockey season

№ п/п	Показатель, референтный интервал и единицы измерения	Периоды исследования (время от начала сезона игр)		
		1 (2,5 месяца)	2 (4 месяца)	3 (6 месяцев)
<i>Показатели белкового обмена</i>				
1	Общий белок, 64,0-83,0 г/л	75,0±1,1	78,0±1,4 p1-2=0,020	70,6±1,1 p1-3=0,013; p2-3=0,001
2	Мочевина, 2,2-7,2 ммоль/л	5,44±0,7	7,4±0,49 p1-2=0,008	6,3±0,26 p1-3=0,33; p2-3=0,002
3	Мочевая кислота, 210,0-420,0 мкмоль/л	330,8±21,4	435,4±28,0 p1-2=0,008	313,3±14,9 p1-3=0,480; p2-3=0,000
3	Креатинин, 62,0-115,0 мкмоль/л	85,1±5,3	105,4±3,9 p1-2=0,013	91,4±3,0 p1-3=0,089; p2-3=0,001
<i>Показатели, характеризующие углеводный обмен и энергетические процессы</i>				
5	Глюкоза, 3,3-6,2 ммоль/л	4,6±0,3	5,2±0,2 p1-2=0,088	4,8±0,11 p1-3=0,430; p2-3=0,010
6	Пировиноградная кислота, 7,0-14,0 мг/мл	11,9±0,71	10,1±1,0 p1-2=0,071	9,03±0,5 p1-3=0,002; p2-3=0,210
7	Эритропоэтин, 5,6-28,9 ММЕ/м	7,4±1,1	8,0±0,7 p1-2=0,117	6,6±0,8 p1-3=0,230; p2-3=0,060
<i>Показатели липидного обмена</i>				
8	Общий холестерин, <5,2 ммоль/л	4,7±0,35	5,5±0,35 p1-2=0,009	4,7±0,26 p1-3=0,370; p2-3=0,074
9	Холестерин липопротеидов высокой плотности, 0,8-1,6 ммоль/л	1,3±0,0	1,4±0,1 p1-2=0,190	1,38±0,04 p1-3=0,47; p2-3=0,43
10	Холестерин липопротеидов низкой плотности, <3,3 ммоль/л	3,3±0,3	3,5±0,2 p1-2=0,11	3,5±0,1 p1-3=0,227; p2-3=0,465
11	Триглицериды, 0,5-1,6 ммоль/л	0,9±0,1	0,9±0,1 p1-2=0,300	0,6±0,1 p1-3=0,100; p2-3=0,020
<i>Показатели минерального обмена</i>				
12	Кальций общий, 2,1-2,5 ммоль/л	2,5±0,0	2,4±0,0 p1-2=0,030	2,4±0,0 p1-3=0,005; p2-3=0,090
13	Магний, 0,8-1,0 ммоль/л	0,8±0,0	0,8±0,0, p1-2=0,118	0,9±0,0, p1-3=0,0003; p2-3=0,008
14	Фосфор неорганический, 0,9-1,4 ммоль/л	1,2±0,0	1,2±0,0 p1-2=0,360	1,3±0,0 p1-3=0,010; p2-3=0,450
15	Ферритин, 20,0-350,0 нг/мл	181,8±44,4	194,9±43,8 p1-2=0,310	114,3±12,2 p1-3=0,040; p2-3=0,010
<i>Показатели, характеризующие состояние мышечной системы</i>				
16	Миоглобин, до 100,0 нг/мл	30,4±4,0	29,0±4,9 p1-2=0,199	19,0±2,2 p1-3=0,005; p2-3=0,004

17	Лактатдегидрогеназа, <450,0 Ед/л	285,4±12,4	332,4±36,3 p1-2=0,190	281,5±11,4 p1-3=0,380; p2-3=0,062
18	Креатинкиназа-МВ, <25,0 Ед/л	25,9±1,2	26,2±1,8 p1-2=0,400	25,9±2,5 p1-3=0,440; p2-3=0,470
Показатели, характеризующие функционирование печени				
19	Аланинаминотрансфераза, < 45,0 У/л	22,2±2,9	22,7±2,12 p1-2=0,440	24,2±1,6 p1-3=0,280; p2-3=0,270
20	Аспартатаминотрансфераза, < 35,0 У/л	36,5±3,2	36,4±1,9 p1-2=0,450	36,5±1,8 p1-3=0,380; p2-3=0,230
21	Щелочная фосфатаза, 60,0-275,0 Ед/л	206,1±19,4	153,8±19,5 p1-2=0,008	159,3±7,8 p1-3=0,013; p2-3=0,270
22	Гаммаглутамилтранс- пептидаза, до 50,0 Е/л	22,7±1,4	23,7±1,5 p1-2=0,028	25,3±1,0 p1-3=0,046; p2-3=0,180
23	Общий билирубин, 1,7-21,0 мкмоль/л	13,5±1,4	16,0±1,8 p1-2=0,030	12,0±1,1 p1-3=0,067; p2-3=0,059

него риска развития патологических изменений в сердечно – сосудистой системе. Выявленные в ходе всех исследований уровни ХС-ЛПНП, наоборот, были высокими и превышали верхнюю границу его нормальных значений. Уровни ТГ в ходе исследований – это единственные из полученных показателей липидного обмена, которые находились в зоне «благоприятных» значений референтного интервала этого показателя, хотя и достоверно снижались на 25% к концу сезона игр.

Значения практически всех показателей жирового обмена, полученных в ходе обследования хоккеистов в течение соревновательного периода (высокие уровни ХС и ХС-ЛПНП и недостаточно высокие уровни ХС-ЛПВП), демонстрируют признаки нарушения метаболизма липидов – дислипидемии, являющейся важнейшим фактором сердечно-сосудистого риска [8]. В литературе имеются данные о подобных нарушениях липидного обмена у спортсменов, но они касаются иных видов спорта [9]. Подобный дисбаланс в метаболизме жиров, по всей видимости, вызван тем, что повышенный уровень кортизола для усиления энергетических процессов вызывает мобилизацию липидов и жирных кислот, следствием чего может являться гиперхолестеринемия.

Изучение минерального обмена показало недостаточный уровень Mg в крови хоккеистов – он колебался на уровне нижней границы референтного интервала, установленного для этого показателя. Учитывая, что этот минерал является ко-фактором около 300 ферментов, регулирует проницаемость клеточных мембран, участвует в мышечном сокращении и работе синапсов [10] – все это свидетельствует, что низкий уровень Mg может являться неблагоприятным фактором для обеспечения оптимальной производительности спортсменов. Кроме недостатка Mg так же обнаружено снижение депо железа – уровень ФТ в конце

соревновательного периода понизился на 37%.

Биохимические показатели, характеризующие метаболизм в мышечной системе хоккеистов свидетельствуют о высокой степени их тренированности [5, 11], однако значения КК-МВ в ходе всего соревновательного периода превышают верхнюю границу референтного интервала, что свидетельствует о неблагоприятном состоянии сердечной мышцы. Есть мнение, что небольшое повышение значений креатинкиназы для спортсменов является нормальным [12], наряду с этим существует и иное мнение, что повышенные значения показателя являются ранними предвестниками миопатии [13].

Обнаруженная тенденция к повышению значений АлАТ так же свидетельствует о повреждении мышечных волокон в ходе спортивной деятельности [12].

Из ряда показателей, обычно используемых для оценки функционирования гепатобилиарной системы выявлено лишь снижение концентрации в крови ЩФ (на 23% от исходного уровня). Снижение концентрации ЩФ в ходе сезона игр, на наш взгляд, объясняется выявленным недостаточным количеством Mg в организме хоккеистов [10].

Заключение

Таким образом, проведенные биохимические исследования позволяют констатировать, что функционирование организма хоккеистов во время соревновательного периода осуществляется на фоне ряда неблагоприятных изменений метаболизма. Состояние перетренированности отмечалось на протяжении большей части исследуемого периода. Для организма спортсменов в этом состоянии характерны катаболические процессы, способствующие максимальной оптимизации энергетических процессов в организме спортсменов. Об этом свидетельствует как снижение уровня ОБ, так и повышение концентрации продуктов

разрушения белка: М и МК до патологических значений, а так же разбалансировка нормальных метаболических механизмов обмена липидов. Высокие физические и моральные нагрузки способствуют утомлению сердечной мышцы. А недостаток магния может усугублять эти процессы и вызывать мышечную слабость и заболевания сердечно – сосудистой системы [10]. Следует особо отметить, что патологические значения показателей липидного обмена сами по себе являются факторами риска кардиоваскулярной патологии.

Выявленные неблагоприятные особенности метаболических процессов, наличие донозологических сдвигов показателей в организме хоккеистов высшей квалификации во время соревновательного периода требуют их коррекции посредством мероприятий, направленных на поддержание сердечной мышцы и оптимизацию ее работы, снижение процессов атерогенеза и коррекцию питания спортсменов, прежде всего за счет введения в рацион натуральных, нерафинированных продуктов, содержащих большое количество биологически активных веществ [14].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rohleder N., Beulen S.E., Chen E., Wolf J. M., Kirschbaum C. Stress on the dance floor: the cortisol stress response to social-evaluative threat in competitive ballroom dancers. *Personality and Social Psychology Bulletin*. 2007; 33(1): 69-84. DOI: 10.1177/014616720629386.
2. Карузин К.А., Бойцов В.И., Мартусевич А.К., Левушкин С.П. Влияние комплексной программы оптимизации метаболизма на работоспособность спортсменов. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016; 6: 80-88. [Karuzin K.A., Boytsov V.I., Martusevich A.K., Levushkin S.P. Vliyaniye kompleksnoy programmy optimizatsii metabolizma na rabotosposobnost' sportmenov. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vesnik*. 2016; 6: 80-88 (In Russ.)].
3. Siart B., Nimmerichter A., Vidotto C., Wallner B. Status, Stress and Performance in Track and Field Athletes during the European Games in Baku (Azerbaijan). *Sci. rep.* 2017; 7(1): 6076. Doi: 10.1038/s41598-017-06461-z.
4. Колесов С.А., Рахманов Р.С., Блинова Т.В., Страхова Л.А., Чумаков Н.В. Сывороточный оксид азота и адаптация к физическим нагрузкам на фоне приема продукта спортивного питания. *Медицина труда и экология человека*. 2017; 1: 84-92. [Kolesov S.A., Rakhmanov R.S., Blinova T.V., Strakhova L.A., Chumakov N.V. Serum nitric oxide and adaptation to physical loads during dietary administration of sport nutrition product. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*. 2017; 1: 84-92 (In Russ.)].
5. Muhsin H., Aynur O., İlhan O., Mehmet S., Ozan S. Effect of

Increasing Maximal Aerobic Exercise on Serum Muscles Enzymes in Professional Field Hockey Players. *Glob J Health Sci*. 2015; 7(3): 69-74. Doi: 10.5539/gjhs.v7n3p69.

6. Афанасьева И.А., Таймазов В.А. Синдром перетренированности у спортсменов: эндогенная интоксикация и факторы врожденного иммунитета. *Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта*. 2011; 82(12): 24-30. [Afanas'eva I.A., Taymazov V.A. Sindrom peretrenirovannosti u sportmenov: endogennaya intoksikatsiya i faktory vrozhdennogo immuniteta. *Uchenye zapiski universiteta im. P.F. Lesgafita*. 2011; 82(12): 24-30 (In Russ.)].

7. Ипатенко О.Н. Биохимический мониторинг работоспособности футболиста в тренировочных и игровых циклах. *Журнал практической спортивной медицины*. URL: https://sportdoktor.ru/genthemes/genthemes_712.html. [Ipatenko O.N. Biokhimicheskiy monitoring rabotosposobnosti futbolista v trenirovochnykh i igrovyykh tsiklakh. *Zhurnal prakticheskoy sportivnoy meditsiny*. URL: https://sportdoktor.ru/genthemes/genthemes_712.html (In Russ.)].

8. Куранов А.А., Балеев М.С., Митрофанова Н.Н., Мельников В.Л. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза и факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Фундаментальные исследования*. 2014; 10-6: 1234-1238. [Kuranov A.A., Baleev M.S., Mitrofanova N.N., Mel'nikov V.L. Nekotorye aspekty patogeneza ateroskleroza i faktory riska razvitiya serdechno-sosudistykh zabolevaniy. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014; 10-6:1234-1238 (In Russ.)].

9. Nasseu J.R., Ama Moor V.J., Takam R.D.M., Zing-Awona B., Azabji-Kenfack M., Tankeu F., Tchoula C.M., Moukette B.M., Ngogang J.Y. Cameroonian professional soccer players and risk of atherosclerosis. *BMC Res Notes*. 2017; 10(1): 186. Doi: 10.1186/s13104-017-2508-x.

10. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. М.: Издательский дом «ОНИКС 21 век»: Мир. 2004; 272 с. [Skal'nyy A.V., Rudakov I.A. Bioelementy v meditsine. М.: Izdatel'skiy dom «ONIKS 21 vek»: Mir. 2004; 272 s (In Russ.)].

11. Долгов В.В., Шевченко О.П. Лабораторная диагностика нарушений обмена белков. М.: ECO-MED-POLL. 1997; 68 с. [Dolgov V.V., Shevchenko O.P. Laboratornaya diagnostika narusheniy obmena belkov. М.: ECO-MED-POLL; 1997. 68 s (In Russ.)].

12. Baird M.F., Graham S.M., Baker J.S., Bickerstaff G.F. Creatine-Kinase- and Exercise-Related Muscle Damage Implications for Muscle Performance and Recovery. *J Nutr Metab*. 2012; 2012: 96036. Published online. Doi: 10.1155/2012/960363.

13. Brancaccio P., Maffulli N., Limongelli F.M. Creatine kinase monitoring in sport medicine. *Br Med Bull*. 2007; 81-82: 209-230.

14. Wadenaar F., Brinkmans N., Ceelen I., Van Rooij B., Mensink M., Witkamp R., De Vries J. Micronutrient Intakes in 553 Dutch Elite and Sub – Elite Athletes: Prevalence of Low and High Intakes in Users and Non – Users of Nutritional Supplements. *Nutrients*. 2017; 9(2): 142. Doi: 10.3390/nu9020142.

Поступила / Received 19.12.2017

Принята в печать / Accepted 30.01.2018

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

Контактная информация: Колесов Сергей Алексеевич; тел.: 8-904-058-60-18; e-mail: sakdom2@mail.ru; Россия, 603950, г. Нижний Новгород, ул. Семашко, д. 20.

Corresponding author: Sergey A. Kolesov; tel.: 8-903-058-60-18; e-mail: sakdom2@mail.ru; 20, Semashko str., Nizhny Novgorod, 603950, Russia.

Ж. З. ОТАРОВА¹, Л. Н. ЕЛИСЕЕВА¹, О. И. ЖДАМАРОВА¹, А. Ю. БЛЕДНОВА¹,
А. Ф. ДАВЫДОВА²

ОЦЕНКА ПОЧЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ С НАЛИЧИЕМ И БЕЗ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

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. Изучить особенности почечного артериального кровотока у пациентов с ревматоидным артритом, его взаимосвязь с визуальными маркерами атеросклероза в условиях коморбидности с артериальной гипертензией.

Материалы и методы. В настоящее исследование были включены 113 пациентов с ревматоидным артритом (РА). В зависимости от наличия артериальной гипертензии (АГ) пациенты были разделены на две группы: без нее (n=53) и с АГ (n=60). Группу сравнения составил 41 пациент с АГ без РА. Всем больным проведено общеклиническое и лабораторное обследования. Определение индексов резистентности (RI) почечных артерий, исследование сонных артерий на предмет наличия атеросклеротических бляшек (АСБ) проводились с помощью ультразвукового сканирования.

Результаты. Установлено, что при РА имеется повышение RI почечных артерий, которое ассоциируется с возрастом больных, началом заболевания в более позднем возрасте, наличием АСБ в сонных артериях и АГ. Кроме того, у больных РА зарегистрирована высокая частота двустороннего повышения RI – более 0,7 (64%), которая сопровождалась двукратным увеличением частоты регистрации АСБ в группах больных РА.

Заключение. Повышение RI почечных артерий у больных РА является фактором, ассоциирующимся с наличием АГ и сопровождающимся более выраженными атеросклеротическими изменениями в сонных артериях в виде увеличения частоты регистрации атеросклеротических бляшек.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, индексы резистентности почечных артерий, артериальная гипертензия

Для цитирования: Отарова Ж.З., Елисеева Л.Н., Ждамарова О.И. и др. Оценка почечной гемодинамики у больных ревматоидным артритом с наличием и без артериальной гипертензии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(1): 88-93. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-88-93

For citation: Otarova Zh.Z., Yeliseyeva L.N., Zhdamarova O.I., Blednova A.U., Davydova A.F. Renal hemodynamics evaluation in patients suffering from rheumatoid arthritis with and without comorbid hypertension. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(1): 88-93. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-88-93

ZH. Z. OTAROVA¹, L. N. YELISEYEVA¹, O. I. ZHDAMAROVA¹, A. U. BLEDNAVA¹, A. F. DAVYDOVA²

RENAL HEMODYNAMICS EVALUATION IN PATIENTS SUFFERING FROM RHEUMATOID ARTHRITIS WITH AND WITHOUT COMORBID HYPERTENSION

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 study the features of renal arterial blood flow in patients suffering from rheumatoid arthritis, its interaction with visual markers of atherosclerosis in the presence of comorbid hypertension.

Materials and methods. 113 patients with rheumatoid arthritis (RA) were enrolled into this study. Depending on the comorbidity of hypertension the patients were divided into two groups: without (n=53) and with hypertension (n=60). The comparison group consisted of 41 patients with arterial hypertension without RA. Clinical characteristics and blood

biochemistry of all the patients were measured. Renal arterial resistance index (RI), presence of atherosclerotic plaques (ASP) in the carotid arteries were assessed by ultrasound scan.

Results. In this investigation we report the correlation of the of renal resistive index (RI) and ultrasound signs of carotid atherosclerosis with hypertension in patients with RA. It was found out that there is the increase of RI in RA associated with the age of patients, the onset of the disease at a later age, the presence of atherosclerotic plaques in the carotid arteries and hypertension. In addition, patients with RA had a high frequency of bilateral RI increase by more than 0.7 (64%). Patients with bilateral high RI had a two-fold increase in the registration rate of atherosclerotic plaques in both group of patients with RA.

Conclusion. Increased renal arteries RI in patients with RA is a factor associated with the comorbid hypertension and accompanied by more significant atherosclerotic changes in the carotid arteries in the form of an increased incidence of atherosclerotic plaques.

Keywords: rheumatoid arthritis, renal resistive index, hypertension

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – это системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, проявляющееся хроническим воспалением синовиальных суставов, прогрессирующей деструкцией костно-хрящевой ткани и широким спектром внесуставных (системных) проявлений [1]. Несмотря на широкий спектр современных подходов к терапии, РА остается одним из наиболее распространенных аутоиммунных заболеваний с неблагоприятным прогнозом [2, 3]. Широко обсуждаемые в последнее десятилетие проблемы кардиоренальных взаимоотношений особенно актуальны в данной когорте больных ввиду значимого вклада сердечно-сосудистых нарушений, обусловленных ранним и быстрым развитием атеросклероза при РА с многогранным поражением почек [4]. На данный момент накоплено достаточное количество клинико-экспериментальных данных, указывающих на причинно-следственную связь между активностью воспаления при РА и прогрессивным течением атеросклероза [5]. Субклиническое и клинически выраженное воспаление в сосудистой стенке, наблюдаемые при РА, выступают в роли триггера для раннего развития атеросклероза [6], а наслаивание и кумуляция традиционных факторов риска приводят к его быстрому прогрессированию и дебюту клинических проявлений [7].

Учитывая неразрывность функционирования сердечно-сосудистой системы и почек, реализующуюся через разнообразные механизмы, в том числе и гемодинамические, важное значение приобретает ультразвуковое исследование почечной гемодинамики, являющееся неинвазивным диагностическим методом, который в силу своей безопасности, доступности и информативности все чаще используется не только в нефрологии, но и в других областях медицины. Основным доплерографическим параметром при оценке почечной гемодинамики считается индекс резистентности (RI) почечных артерий, характеризующий резистивные свойства артериального русла [8]. Если в недавнем прошлом RI оценивался только как показатель, отражающий внутривисцеральную гемодинамику, то в настоящее время он оценивается как интегративный параметр сложного взаимодействия нару-

шений эластических свойств сосудистой стенки и системных гемодинамических факторов [8]. На сегодняшний момент в литературе имеются данные, подтверждающие наличие тесной связи между увеличением RI и тяжестью атеросклероза сонных артерий у лиц с АГ, сахарным диабетом, а также с гистологическими изменениями у пациентов с морфологически подтвержденным гломерулонефритом, хронической болезнью почек. Также в литературе имеются указания на наличие взаимосвязи RI с возрастом, индексом массы левого желудочка, гемодинамическими доплерографическими показателями сердца, толщиной комплекса интима-медиа (ТИМ), скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) [9, 10, 11]. Анализ литературных источников показал, что исследований, оценивающих параметры и особенности почечной гемодинамики и ее взаимосвязь с атеросклеротическими изменениями сонных артерий у больных РА на сегодняшний день недостаточно, что послужило основанием для выполнения данного исследования.

Материалы и методы

В исследование включены 113 пациентов с достоверным РА по критериям ACR/EULAR 2010, находившихся на стационарном лечении в ревматологическом отделении ГБУЗ «НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского» (г. Краснодар) в период с 2014 по 2017 гг. Возрастной состав обследованных колебался в диапазоне 21-77 лет, средний возраст составил $52,3 \pm 11,2$ года. Среди исследуемых большую часть составили женщины – 93 (82%), число мужчин – 20 (18%). Длительность РА на момент включения в исследование была $8,4 \pm 7,1$ года. Преобладали пациенты с высокой активностью заболевания (74%), средние значения DAS28 $5,7 \pm 1,1$ (85%) были серопозитивны по ревматоидному фактору (РФ). Базисную терапию получали все пациенты. В качестве самого назначаемого базисного противовоспалительного препарата выступал метотрексат (79%), остальные 21% принимали лефлуномид ($n=16$) или сульфасалазин ($n=8$). На момент госпитализации дозы метотрексата колебались от 10 до 25 мг в неделю. Дополнительно все пациенты принимали НПВП в индивидуальных дозах, а также 41 (36,2%) боль-

Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов Clinical and laboratory characteristics of the examined patients.

	Группа сравнения (n=41)	РА без АГ (n=53)	РА с АГ (n=60)
Средний возраст, лет	54,3±7,6	48,1±12,7*	56,1±8,09
Женщины, чел.	33 (80,4%)	42 (79,2%)	51 (85%)
Мужчины, чел.	8 (19,6%)	11 (20,8%)	9 (15%)
ИМТ, кг/м ²	29,6±4,2	24,5±4,6*§	28,0±4,6
Общий холестерин, ммоль/л	5,7±0,9	5,1±1,2	5,6±1,7
Глюкоза, моль/л	5,66±0,6	4,8±0,9*	4,9±1,0*
СОЭ, мм/ч	20,1±8,1	34,2±16,5*	34,4±17,8*

Примечание: Данные представлены в виде среднего значения (M), стандартного отклонения (SD). Статистическая значимость различий: * – $p < 0,05$ – сопоставление с группой сравнения, § – между подгруппами пациентов РА без АГ и с АГ (критерий).

Note: Data are presented as mean (M), standard deviation (SD). Statistical significance of the differences: * – $p < 0,05$ – comparison with the comparison group, § – between subgroups of RA patients without hypertension and with it (criterion).

ному была назначена глюкокортикостероидная терапия в суточной дозе от 5 до 20 мг в пересчете на преднизолон.

Критерием включения в исследование являлось наличие достоверного РА, возраст старше 18 лет и подписанное информированное согласие.

Из исследования исключались пациенты с инфекционными, онкологическими заболеваниями, острой коронарной патологией, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью III-IV функциональных классов по классификации NYHA, первичной почечной патологией, любыми хроническими заболеваниями в стадию декомпенсации, верифицированной АГ вторичного генеза, первичной АГ 3-й степени, а также АГ с наличием ассоциированных клинических состояний.

Далее в зависимости от наличия или отсутствия АГ пациенты были разделены на 2 группы: первую составили больные РА без АГ (n=53), вторую – с АГ (n=60). Группы были сопоставимы по длительности РА и по степени его активности.

Группу сравнения составили 41 сопоставимый по возрасту, полу, индексу массы тела пациент с АГ без РА.

Всем больным проведены общеклиническое, лабораторное и инструментальное обследования.

Объем лабораторных исследований определялся согласно стандартам оказания медицинской помощи больным РА и включал клинический и общетерапевтический биохимический анализ крови, а также определение в сыворотке концентрации общего холестерина, С-реактивного белка, РФ и антител к циклическому цитруллинированному пептиду. Оценка состояния сердечно-сосудистой системы включала измерение артериального давления методом Короткова, ультразвуковое исследование сердца, общих и доступных для осмотра участков внутренних и наружных сонных артерий с оценкой величины просвета, толщины КИМ, прямолинейности хода, наличия атеросклеротических бляшек (АСБ), брюшного отдела аорты с оценкой наличия

АСБ в его проекции; оценка почечного кровотока (в триплексном режиме изучали индексы резистентности (RI) в магистральных почечных артериях (ПА) вблизи ворот почек). Сонографическое исследование проводилось на диагностическом ультразвуковом сканере «EDAN» U50 (Китай). Ссылаясь на более ранние исследования, за норму RI было принято значение менее 0,7 [12].

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием пакета лицензионных статистических программ STATISTICA 10,0 (StatsoftInc., USA), и включает расчет среднего значения показателя и стандартного отклонения ($M \pm SD$), критерия t Стьюдента для несвязанных переменных. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Связь между переменными оценивалась с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Связь считалась сильной при $r > 0,7$, средней силы при $0,3 < r < 0,7$, слабой при $r < 0,3$.

Результаты и обсуждение

Характеристика основных клинико-лабораторных параметров в группах приведена в таблице 1.

Изучив основные доплерографические показатели почечного кровотока у больных РА, мы установили, что средние значения RI справа и слева превышали верхний порог, за который многими исследователями принято значение 0,7, составляя соответственно $0,711 \pm 0,03$ и $0,717 \pm 0,03$. Одновременно с этим, частота двустороннего повышения $RI \geq 0,7$ составила 64% (n=72), у 7% (n=8) имелось одностороннее повышение резистивных показателей и только у 29% (n=33) RI оказались в пределах нормальных значений как справа, так и слева. Вместе с тем в группе сравнения значения $RI \geq 0,7$ с двух сторон зарегистрировано лишь у 17%, одностороннее – у 2,4%, а у большинства (80,6%) показатели RI справа и слева укладывались в пределы нормальных значений (рис. 1).

Корреляционный анализ показал, что значения

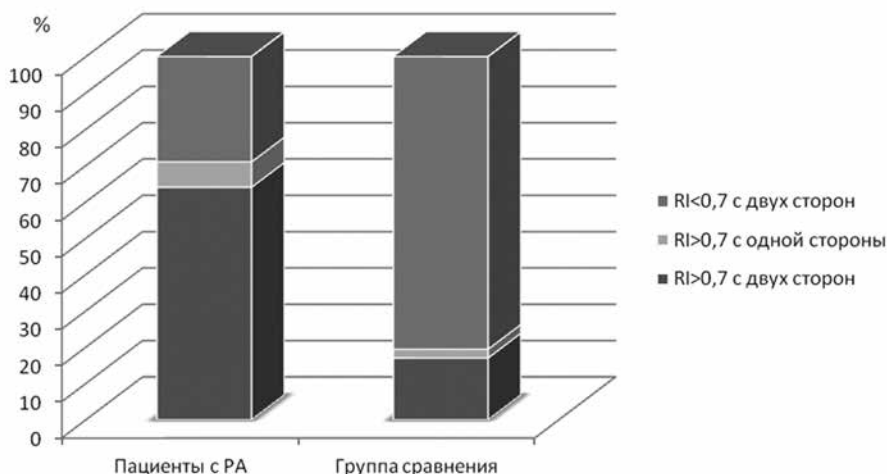


Рис. 1. Частота встречаемости нарушений резистентности почечных артерий у обследованных пациентов.
Fig. 1. Frequency of renal artery resistance disorders in the examined patients.

RI справа и слева напрямую были связаны с возрастом пациентов и возрастом дебюта РА ($r=0,56$ и $r=0,43$ соответственно). Анализ частоты регистрации $RI \geq 0,7$ с двух сторон в возрастных группах до 45 лет, от 45 до 60 лет и старше 60 лет установил ее нарастание по мере увеличения возраста, составив в первой группе 12,5%, во второй – 69%, а в третьей – 100%, отличия долей между всеми группами оказались статистически значимыми ($p < 0,05$). Среди пациентов, у которых дебют РА приходился на возраст до 45 лет, RI справа составил $0,7 \pm 0,03$, слева – $0,7 \pm 0,04$, а с дебютом старше 45 лет справа – $0,71 \pm 0,02$, слева – $0,72 \pm 0,03$, отличия достигали статистической значимости ($p < 0,05$). Исходя из полученных результатов, мы сделали заключение, что по мере увеличения возраста пациентов и возраста начала РА отмечается тенденция к повышению резистивных показателей артериального почечного кровотока, а также к нарастанию частоты двустороннего увеличения $RI > 0,7$.

Анализ взаимосвязи RI почечных артерий и визуальных маркеров атеросклероза показал, что

в группе пациентов с двусторонним повышением значений RI более 0,7 при сравнении с группой больных с RI менее 0,7 ТИМ (отношение толщины интимы к меди) оказался статистически значимо больше: $0,78 \pm 0,08$ и $0,69 \pm 0,1$ мм соответственно ($p = 0,0012$). Одновременно с этим значения RI у больных с наличием АСБ оказался значимо выше. Так, в группе больных с диагностированными АСБ он составил справа – $0,72 \pm 0,03$, слева – $0,73 \pm 0,03$; без АСБ справа – $0,69 \pm 0,02$, слева – $0,69 \pm 0,03$ ($p = 0,0021$ и $p = 0,0015$ соответственно).

Также мы изучили частоту встречаемости АСБ в зависимости от значений RI (более и менее 0,7) в группе сравнения и в группах больных РА с АГ и без нее (рис. 2).

Установлено (рис. 2), что у больных группы сравнения и у пациентов с РА без АГ частота АСБ при $RI < 0,7$ была сопоставима, а у пациентов с РА и сопутствующей АГ – в 1,5 раза выше в сравнении с обеими группами. Среди больных с RI более 0,7 в обеих группах больных РА частота регистрации АСБ при сопоставлении с группой сравнения была почти в 2 раза выше. Таким образом, мы

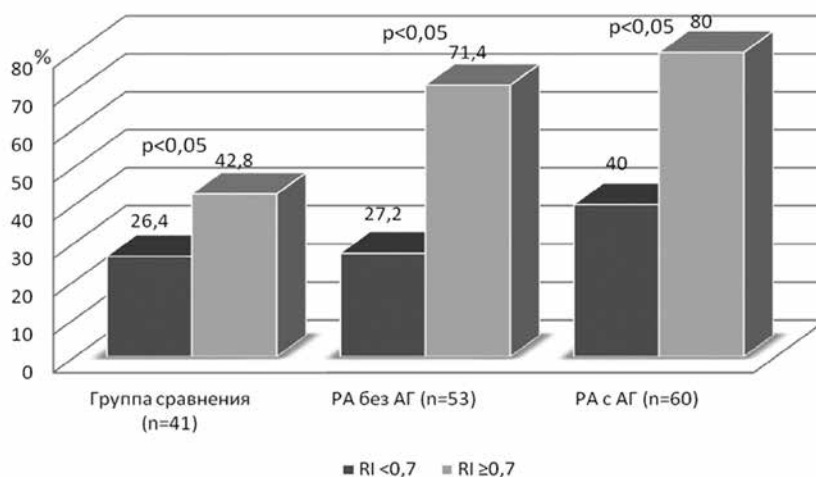


Рис. 2. Частота выявления АСБ среди больных с $RI < 0,7$ и $RI \geq 0,7$ в группах.
Fig. 2. The incidence of atherosclerotic plaques among patients with $RI < 0,7$ and $RI \geq 0,7$ in the groups.

Характеристика показателей почечной гемодинамики у больных группы сравнения, с ревматоидным артритом без артериальной гипертензии и с ревматоидным артритом с артериальной гипертензией

Characteristics of renal hemodynamics in patients of the comparison group, with rheumatoid arthritis without hypertension and with rheumatoid arthritis with hypertension

	Показатели	Группа контроля (n=44)	РА без АГ (n=53)	РА с АГ (n=60)
ПП	Va max, см/с	77,9±7,5	82,8±16,9	78,2±12,7
	Va min, см/с	26,4±4,0	24,5±6,1	22,1±3,9*
	RI	0,66±0,03	0,70±0,03*	0,71±0,02*
ЛП	Va max, см/с	77,6±7,9	84,0±18,2	79,7±14,8
	Va min, см/с	25,4±4,4	24,3±6,7	21,9±4,7*
	RI	0,67±0,03	0,71±0,03*	0,72±0,03*

Примечание: Данные представлены в виде среднего значения (M), стандартного отклонения (SD). Статистическая значимость различий: * – $p < 0,05$ – сопоставление с группой сравнения.

Note: Data are presented as mean (M), standard deviation (SD). Statistical significance of the differences: * – $p < 0,05$ – comparison with the comparison group.

установили, что при нормальных значениях RI у больных в группе с изолированной АГ и с РА без АГ атеросклеротические бляшки встречаются одинаково часто, а у коморбидных пациентов негативный вклад как АГ, так и РА, суммируясь, приводит к увеличению частоты встречаемости АСБ в 1,5 раза. Наличие двустороннего $RI \geq 0,7$ ассоциируется с более выраженными атеросклеротическими изменениями сонных артерий.

По результатам исследований последних лет доказано, что АГ приводит к повышению RI почечных артерий [7, 8].

Принимая во внимание этот факт, нами были изучены особенности резистивных показателей артериального кровотока почек у больных РА в условиях коморбидности с АГ (табл. 2).

В нашем исследовании значения RI как справа, так и слева в обеих группах пациентов с РА оказались статистически значимо выше, чем в группе сравнения. Между группами больных РА достоверных отличий по этому показателю обнаружено не было. Особенно примечательным нам представляется тот факт, что у больных РА даже без сопутствующей АГ значения RI оказались достоверно выше, чем в группе сравнения. Анализ частоты регистрации RI более 0,7 с двух сторон показал, что в группе сравнения она оказалась самой низкой, составив 17% (n=7), у больных РА без АГ нарастала до 56,6% (n=30), а в группе РА с АГ достигала 75% (n=45). Отличия между группами были статистически значимы.

Резюмируя вышеизложенное, можно отметить, что у больных РА независимо от наличия АГ индексы резистентности почечных артерий были значимо выше, чем в группе сравнения. Также у больных РА как с АГ, так и без нее двустороннее повышение RI более 0,7 встречалось почти в 2,5 раза чаще, чем в группе сравнения, вместе с тем у коморбидных по АГ больных РА при сравнении

с пациентами без АГ частота двустороннего $R \geq 0,7$ была на 20% выше. Таким образом, нами было показано, что при РА отмечается значимое повышение индексов резистентности ПА, а наличие сопутствующей АГ выступает в роли фактора, дополнительно ухудшающего эти показатели.

Заключение

У больных ревматоидным артритом имеется нарушение почечного кровотока, сопровождающееся повышением резистивности почечных артерий. Двустороннее увеличение индексов резистентности почечных артерий встречается у 64% пациентов с РА и имеет прямую средней силы корреляционную связь с биологическим возрастом пациентов и возрастом дебюта ревматоидного артрита.

Наличие атеросклеротических изменений в сонных артериях ассоциировано с достоверным повышением резистивных показателей ренальной гемодинамики, а двустороннее увеличение значений $RI \geq 0,7$ – с нарастанием частоты регистрации атеросклеротических бляшек в сонных артериях.

Частота встречаемости атеросклеротических бляшек в сонных артериях у пациентов с ревматоидным артритом без нарушения почечного кровотока и без признаков артериальной гипертензии сопоставима с таковой у пациентов с артериальной гипертензией как самостоятельным заболеванием.

Наличие артериальной гипертензии у больных ревматоидным артритом является дополнительным фактором, ухудшающим резистивные показатели артериального кровотока в почках.

Полученные в нашем исследовании результаты показывают неразрывность связи между атеросклеротическими изменениями в сосудах, наличием артериальной гипертензии и нарушением почечной артериальной гемодинамики у больных

с ревматоидным артритом. Эта связь указывает на необходимость повышения внимания в реальной клинической практике к пациентам с наличием вышеуказанных изменений для своевременного подключения всего арсенала лечебных мероприятий с целью профилактики осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клиппел Дж.Л., Стоун Дж.Х., Насонова Е.Л. Ревматические заболевания. Том 2. Заболевания костей и суставов. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 134 с. [Klippel Dzh.L., Stoun Dzh.H., Nasonova E.L. Revmaticheskie zabolevaniya. Tom 2. Zabolevaniya kostej i sustavov. Moskva: GJeOTAR-Media; 2012. 134 s.].
2. Gabriel S.E., Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res. Ther.* 2009; 11(3): 229-235. DOI: 10.1186/ar2669.
3. Hodkinson B., Tikly M., Adebajo A. Rheumatoid arthritis in the developing world: stepping up to the challenge. *Clin. Rheumatol.* 2014; 33(9): 1195-1196. DOI: 10.1007/s10067-014-2690-3.
4. Dougados M., Soubrier M., Antunez A. et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73(1): 62-68. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204223.
5. Peters M.J., Symmons D.P., Carey D.Mc et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(2): 325-31. DOI:10.1136/ard.2009.113696.
6. Sattar N., McCarey D.W., Capell H. et al. Explaining how «high-grade» systemic inflammation accelerates vascular risk

in rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2003; 108: 2957-63. DOI: 10.1161/01.CIR.0000099844.31524.05.

7. Van Halm V.P., Nielen M.M., Nurmohamed M.T. et al. Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66:184-8. DOI: 10.1136/ard.2006.051672.

8. Tublin M.E., Bude R.O., Platt J.F. The resistive index in renal doppler sonography: where do we stand? *Am J Roentgenol.* 2003; 180(4): 885-892. DOI: 10.2214/ajr.180.4.1800885.

9. Kimura N., Kimura H., Takahashi N. et al. Renal resistive index correlates with peritubular capillary loss and arteriosclerosis in biopsy tissues from patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2015; 19(6): 1114-1119.

10. Geraci G., Mulè G., Mogavero M. et al. Renal haemodynamics and severity of carotid atherosclerosis in hypertensive patients with and without impaired renal function. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015; 25(2): 160-166. DOI: 10.1016/j.numecd.2014.10.008.

11. Елисеева Л.Н., Ждмарова О.И. Допплерографические показатели артериального и венозного кровотока в почках при гипертонической болезни. *Российские Медицинские Вести.* 2013; 18(3): 63-69. [Eliseeva L.N., Zhdamarova O.I. Dopplerograficheskie pokazateli arterial'nogo i venoznogo krovotoka v pochkah pri gipertonicheskoj bolezni. *Rossijskie Medicinskie Vesti.* 2013; 18(3): 63-69 (In Russ.).]

12. Taori K.B., Chaudhary R.S., Attarde V. et al. Renal Doppler indices in sickle cell disease: early radiologic predictors of renovascular changes. *AJR Am J Roentgenol.* 2008; 191(1): 239-42. DOI: 10.2214/ajr.07.3125.

Поступила / Received 14.09.2018
Принята в печать / Accepted 21.12.2017

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

Контактная информация: Отарова Жанна Залкуфовна; тел.: +7 (928) 257-27-33; e-mail: zhanna-otarova@mail.ru; Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4.

Corresponding author: Zhanna Z. Otarova; tel.: +7 (928) 257-27-33; e-mail: zhanna-otarova@mail.ru; 4, Sedina str., Krasnodar, Russia, 350063.

И. И. ПАВЛЮЧЕНКО, Н. М. БАТ

СТРУКТУРНО-ЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ АНТИОКСИДАНТНОГО И АНТИГИПОКСАНТНОГО ДЕЙСТВИЯ

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

АННОТАЦИЯ

Цель. Установить степень насыщения фармацевтического рынка Краснодарского края лекарственными препаратами антиоксидантного и антигипоксанта действия и определение заводов-изготовителей фармацевтических субстанций для их производства.

Материалы и методы. В процессе выполнения исследования использованы контент-анализ, сравнительный и ассортиментный анализ.

Результаты. Маркетинговые исследования проведенные на базе 8 оптовых и 181 аптечных организаций показали, что на фармацевтическом рынке Краснодарского края присутствуют 66,7% международных непатентованных наименований лекарственных препаратов антиоксидантного и антигипоксанта действия от зарегистрированных в России. Для их производства используются фармацевтические субстанции 21 отечественных и 18 зарубежных заводов-изготовителей.

Заключение. Ассортиментная насыщенность антиоксидантов и антигипоксанта на фармацевтическом рынке Краснодарского края не полная. Используемые для производства лекарственных препаратов фармацевтические субстанции на 53,8% являются отечественными.

Ключевые слова: фармацевтический рынок, антиоксидантные и антигипоксанта лекарственные препараты, маркетинговые исследования

Для цитирования: Павлюченко И.И., Бат Н.М. Структурно-логический анализ лекарственных препаратов антиоксидантного и антигипоксанта действия. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(1): 94-99. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-94-99

For citation: Pavlyuchenko I.I., Bat N.M. Structural and logic analysis of antioxidants and antihypoxic drugs. *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik*. 2018; 25(1): 94-99. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-94-99

I. I. PAVLYUCHENKO, N. M. BAT

STRUCTURAL AND LOGIC ANALYSIS OF ANTIOXIDANTS AND ANTIHYPOXIC DRUGS

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

ABSTRACT

Aim. The aim of this investigation was to establish the degree of saturation of the pharmaceutical market of Krasnodar Krai with antioxidants and antihypoxic drugs and to determine manufacturers of pharmaceutical substances for their production.

Materials and methods. In the process of the study, a content analysis, comparative and assortment analyzes were used.

Results. Marketing research conducted on the basis of 8 wholesale and 181 pharmacy organizations showed that 66.7% of international non-proprietary names of antioxidants and antihypoxic drugs from those registered in Russia are available on the pharmaceutical market of Krasnodar Krai. For their production, pharmaceutical substances of 21 domestic and 18 foreign factories of manufacturers are used.

Conclusion. Assortment saturation of antioxidants and antihypoxants in the pharmaceutical market of Krasnodar Krai is incomplete. Pharmaceutical substances used for the production of pharmaceuticals are 53.8% domestic.

Keywords: pharmaceutical market, antioxidant and antihypoxic drugs, marketing research

Введение

В настоящее время значимость и актуальность применения лекарственных препаратов (ЛП) антиоксидантного и антигипоксанта действия объ-

ясняется чрезвычайно широким распространением состояний гипоксии и окислительного стресса, возникающих как в условиях дефицита кислорода во внешней среде, так и за счет нарушения нор-

Структура АТХ и АТС групп лекарственных препаратов антиоксидантного и антигипоксантажного действия зарегистрированных в Российской Федерации
Structure of АТС-С groups of antioxidants and antihypoxic drugs administered in the Russian Federation

Код АТХ	АТС
Антиоксидантного действия	
A16AA	Аминокислоты и их производные
A11AA04	Поливитамины, в комбинации с минеральными веществами
A01AD11	Прочие ЛП для местного применения при заболеваниях полости рта
A16AX01	Прочие ЛП для лечения заболеваний ЖКТ и нарушений обмена веществ.
A05BA	ЛП для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей
A11EX	Комплекс витаминов группы В, в комбинации с другими ЛС
B01AC24	Ингибиторы агрегации тромбоцитов (исключая гепарин)
C01	ЛП для лечения заболеваний сердца
C01EB	Прочие ЛП для лечения заболеваний сердца
C05CX	ЛП, снижающие проницаемость капилляров
L03AX	Прочие иммуностимуляторы
M09AX	Прочие ЛП для лечения заболеваний костно-мышечной системы
N07BX	Психостимуляторы и ноотропы другие
N07XX	Прочие ЛП для лечения заболеваний нервной системы
S03D	ЛП для лечения офтальмологических и отоларингологических заболеваний
S01XA	Прочие ЛП для лечения заболеваний глаз
V03AB32	Прочие разные ЛП, антитоды
V03AX	Прочие ЛП
Антигипоксантажного действия	
A13A	Общетонизирующие ЛП
A16AA	Аминокислоты и их производные
B05CB	Солевые растворы
B06AB	Прочие гематологические ЛП
C01EB15	Прочие ЛП для лечения заболеваний сердца
C01CX	Прочие комбинированные ЛП для лечения заболеваний сердца
D11AX	Прочие ЛП для лечения заболеваний кожи
N01AX	Другие ЛП для общей анестезии
N07XX	Прочие ЛП для лечения заболеваний нервной системы
S01XA	Прочие ЛП для лечения заболеваний глаз
Метаболики (антиоксидантного и антигипоксантажного действия)	
A15	Стимуляторы аппетита
N07XX	Прочие препараты для лечения заболеваний нервной системы
A11JC	Витамины в комбинации с другими ЛП

мального течения окислительно-восстановительных процессов в организме человека, что имеет место при некоторых физиологических и при многих патологических состояниях [1, 2, 3]. Широкое применение ЛП, обладающих антиоксидантной и антигипоксантажной активностью, связано с их особыми свойствами воздействия на организм. Антиоксиданты способны блокировать активацию свободнорадикальных процессов и перекисного окисления липидов клеточных мембран, восстанавливая свободные радикалы и/или блокируя их образование [4, 5]. Антигипоксантаны способствуют оптимизации использования кислорода в организме и, как следствие, снижают потребность в нем различных органов и тканей, суммарно повышая устойчивость к гипоксии [6]. В справочнике М.Д. Машковского «Лекарственные средства» антиоксиданты и антигипоксантаны выделены в самостоятельную фармакотерапевтическую группу с 1993 года [7].

Рациональное использование ЛП данной группы обуславливает своевременность обеспечения качественного лечебного процесса, повышение эффективности комплексной терапии, профилактики многих заболеваний. Своевременное назначение ЛП с антиоксидантными и антигипоксантажными свойствами способствует улучшению качества жизни населения и более высокому уровню оказания фармацевтических услуг. Управление ассортиментом ЛП в аптечных организациях сложный производственный процесс, влияющий на своевременность и качество профилактики и лечения болезни, а также определяющий экономические результаты работы.

Антиоксиданты и антигипоксантаны в соответствии с анатомо-терапевтической химической

Структура ассортимента лекарственных препаратов антиоксидантного и антигипоксантажного действия представленных на российском и региональном (Краснодарского края) фармацевтическом рынках

Structure of the assortment of antioxidants and antihypoxic drugs available in the Russian and regional (Krasnodar Krai) pharmaceutical markets

№ пп	Международное непатентованное наименование / Торговое наименование (ТН)	Количество ТН ЛП на фармацевтическом рынке		
		РФ	КК	%
Антиоксидантного действия				
1	Ацетиламиноянтарная кислота / Когитум	1	1	100
2	Витанам / Витанам	1	–	0
3	Глутатион / Глатион	1	–	0
4	Диметилноксобутилфосфонилдиметилат / Димефосфон	1	1	100
5	Карнитин / Карнитин	1	1	100
6	Лапрот / Лапрот	1	–	0
7	Метилэтилпиридинол / Вискипин, Кардиоксипин, Метилэтил-пиридинол, Метилэтилпиридинол-Эском, Эмоксипин-Акти, Эмоксибел, Эмоксипин, Эмокси-оптик	8	5	62,5
8	Морфолиний-метил-триазолил-тиоацетат / Тиотриазолин	1	1	100
9	Пентагидроксиэтилнафтохинон / Гистохром	1	–	0
10	Солкосерил / Солкосерил	1	1	100
11	Супероксиддисмутаза / Рексод, Рексод ОФ	2	–	0
12	Тиоктовая кислота / Берлитион 300, Берлитион® 600, Био-Макс, Компливит, Корилип, Корилип-Нео, Липовая кислота, Липотиоксон, Нейролипон, Октолипен, Политион, Селмевит, Тиогама, Тиоктацид БВ, Тиоктацид 600, Тиоктовая кислота-Виал, Тиоктовая кислота, Тиолепта, Тиолипон, Эспа-Липон	20	16	80
13	Убидекаренон / Кудесан, Кудесан-форте	2	2	100
14	Этилметилгидроксипиридина малат / Этоксидол	1	1	100
15	Этилметилгидроксипиридина сукцинат / Астрокс, МексигВ 6, Медомекси, Мексидант, Мексидол, Мексикор, Мексипридол, Мексиприм, Мексифин, Метостабил, Нейрокс, Церекард	12	9	75
16	Янтарная кислота / Ремаксол	1	1	100
Антигипоксантажного действия				
1	Актовегин / Актовегин	1	1	100
2	Карнитин / Карнитина гидрохлорид	1	–	0
3	Натрия оксибутират / Натрия оксибат	1	–	0
4	Натрия фумарат / Конфумин	1	–	0
5	Оксиэтиламония метилфеноксиацетат / Трекрезан	1	1	100
6	Полидигидроксибензилентиосульфат натрия / Гипоксен	1	–	0
7	Триметазидин / Ангиозил ретард, Антистен, Антистен МВ, Депренорм МВ, Кардитрим, Мегакард, Медарум 20, Прекард, Предизин, Тридукард, Тримектал, Тримектал МВ, Тримет, Триметазид, Триметазид Биоком МВ, Триметазидин, Веро-Триметазидин, Триметазидин МВ, Триметазидин Ремикор, Триметазидин Ремикор МВ, Триметазидин – Тева, Триметазидин МВ Тева, Триметазидин-ратиофарм, Тримитард МВ.	25	16	64
8	Цитохром С / Цитохром С, Офтан-Катахром	2	2	100
Метаболического (антиоксидантного и антигипоксантажного) действия				
1	Янтарная кислота + [Лимонная кислота] Лимонтар	1	1	100
2	Инозин + Никотинамид + Рибофлавин + Янтарная кислота / Цитофлавин 2	1	1	100
3	Янтарная кислота + [Рибоксин (инозин) + Рибофлавин + Никотинамид] / Церебронорм	1	1	100

АТС-классификацией входят в АТХ группы. Группа ЛП антиоксидантного и антигипоксантажного действия не однородна. По фармакологической классификации они относятся к препаратам антиоксиданты, антигипоксанты и метаболики – подгруппа антиоксиданты и антигипоксанты. Поэтому

целесообразно было проанализировать ассортимент ЛП антиоксидантного и антигипоксантажного действия в рамках основных международных непатентованных наименований (МНН) или группировочных (химических) наименований.

Цель исследования: изучить насыщение фар-

Фармацевтические субстанции, используемые для производства лекарственных препаратов антиоксидантного и антигипоксического действия
Pharmaceutical substances used for the production of antioxidants and antihypoxic drugs

Наименование фармацевтической субстанции	Наименование завода-производителя фармацевтической субстанции / Страна
Актовегин	Никомед Австрия ГмБХ / Австрия
Ацетиламино янтарная кислота	Селок Франс / Франция
Витанам	ЗАО «Анапо-2000» / Московская область, г. Сергиев Посад-6 / Россия
Глутатион	Киова Хакко Байо Ко.Лтд / 1-1 Kyowa-cho, Hofu-shi, Yamaguchi, 7478522, Japan / Япония
Димефосфон	ОАО «Татхимфармпрепараты» / Татарстан Республика, Казань / Россия
Карнитин	ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» / г. Москва / Россия
Лапрот	ФГБУ «ФНИЦ М им. Н.Ф. Гамалеи» / г. Москва / Россия
Метилэтилпиридинола гидрохлорид	ООО «БИОН» / Калужская обл., г. Обнинск / Россия
	ООО «НПФ «КЕМ» / Ленинградская обл., Всеволожский район, п. Кузьмоловский / Россия
	ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания» / Калужская область, г. Обнинск / Россия
Морфолиний-метил-триазолил-тиоацетат	ГП «Завод химических реактивов НТК «Институт монокристаллов» / г. Харьков / Украина
Натрия оксипутират	ПАО «Фармак» / г. Киев / Украина
Натрия фумарат	ПАО «Фармсинтез» / Ленинградская область, Всеволожский район, поселок Кузьмоловский / Россия
Оксиэтиламмония метилфеноксиацетат	ОАО «Усолье-Сибирский химико-фармацевтический завод» / Иркутская обл., г. Усолье-Сибирское / Россия
Солкосерил	Легаси Фармасьютикалс Швейцария ГмБХ / Швейцария
Супероксиддисмутаза	ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России / г. Санкт-Петербург / Россия
Пентагидроксиэтилнафтохинон	ФГБУ науки Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова / г.Москва / Россия
Полидигидроксибензилтиосульфат натрия	ЗАО «Корпорация «Олифен» / г. Москва / Россия
Триметазидина дигидрохлорид	ЗАО «Активный Компонент» / Санкт-Петербург, пос. Металлострой / Россия
	Иногент Лабораториз Прайват Лимитед / Индия
	Шарон Био-Медисин Лтд / Индия
	Via Vadisi, 5 – Patrica (Fr) / Италия
	Алкон Биосайенсиз Прайвет Лтд / Индия
	Ультратек Индия Лтд / Индия
	Ниведита Кемикалз Пвт.Лтд / Индия
	Ухань Уяо Фармасьютикал Ко.Лтд / Китай
Сохиназ С.А. / Швейцария	
Липоевая кислота	ОАО «Марбиофарм» / Республика Марий Эл, г. Йошкар-Ола / Россия
Альфа-липоевая кислота	Шанхай Шиндек Фармасьютикал Ко., Лтд. / Китай
	Лабораторио Кимико Интернасьонале С.п.А. / Италия
Убидекаренол	ДСМ Нутришнл Продактс Лтд / Швейцария
Цитохром С	Фриса Фригорифико Рио Досе С/А / Бразилия
Этоксидол	ООО «БИОН» / Калужская обл., г. Обнинск / Россия
	ОАО «Синтез» / Курганская обл., г. Курган / Россия
Этилметилгидроксипиридина сукцинат	ООО «БИОН» / Калужская обл., г. Обнинск / Россия
	ООО «Фармамед» / г.Санкт-Петербург / Россия
	ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания» / Калужская область, г. Обнинск / Россия
Янтарная кислота	ООО «Полисинтез» / г. Белгород / Россия
	ОАО «Марбиофарм» / Республика Марий Эл, г. Йошкар-Ола / Россия

мацевтического рынка Краснодарского края ЛП антиоксидантного и антигипоксического действия для оптимизации формирования номенклатурно-

го набора ЛП в рамках ассортиментной политики аптечных организаций и обеспечения качества лечебного процесса в медицинских организациях, а

также позиционирование заводов-изготовителей фармацевтических субстанций для их производства в рамках импортозамещения.

Материалы и методы

Объектами исследования явились отчетные документы фармацевтических организаций: 8 оптовых, 30 аптек, 15 аптечных сетей, насчитывающих 151 аптеку. Методологическую основу исследований составили: теория маркетингового исследования и анализа, положения действующего законодательства в области лекарственного обеспечения. В процессе выполнения исследования использовались методы: контент-анализа; ситуационного, сравнительного и ассортиментного анализа.

Результаты и обсуждение

Для проведения маркетинговых исследований ассортимента ЛП антиоксидантного и антигипоксанта действия и определения заводов-изготовителей фармацевтических субстанций для их производства использовали Государственный реестр ЛП, разрешенных к применению в Российской Федерации (РФ) [8].

Данные проведенного анализа структуры АТХ и АТС ассортимента ЛП антиоксидантного, антигипоксанта и метаболического (комплексного антиоксидантного и антигипоксанта) действия зарегистрированных в РФ в Государственном реестре ЛП приведены в таблице 1.

Из данных представленных в таблице следует, что ассортимент зарегистрированных в РФ в Государственном реестре ЛП, включает: ЛП антиоксидантного действия, кодов АТХ – 19; АТС – 18; МНН – 16; фармакотерапевтических групп – 9; ЛП антигипоксанта действия, кодов АТХ – 10; АТС – 10; МНН – 8; фармакотерапевтических групп – 5; ЛП метаболики (антиоксидантного и антигипоксанта действия), кодов АТХ – 3; АТС – 3; МНН – 3; фармакотерапевтическая группа – 1.

Учитывая цель исследования проведены маркетинговые исследования структуры ассортимента ЛП антиоксидантного и антигипоксанта действия, представленных на российском и региональном фармацевтических рынках (оптовых и аптечных организациях Краснодарского края) на 01.01.2017 г., без учета лекарственных форм и дозировок. Полученные данные представлены в таблице 2.

Установлено, что из 16 МНН антиоксидантного действия, зарегистрированных в РФ, присутствует на внутреннем рынке 15 единиц. Наиболее представлена группа МНН Тиоктовая кислота – 20 торговых наименований (ТН). Из 8 МНН антигипоксанта действия, зарегистрированных в РФ, присутствует на внутреннем рынке только 4 единицы. Наиболее представлена группа МНН Триметазида – 25 торговых наименований (ТН). Анализ перечня ЛП, входящих в группу метаболики

(антиоксидантного и антигипоксанта действия) выявил, что из 3 ТН, зарегистрированных в РФ в Государственном реестре, на фармацевтическом рынке Краснодарского края присутствуют все. Данный факт позволяет судить о достаточной ассортиментной насыщенности ЛП анализируемой фармакотерапевтической группы в регионе.

Для установления источников поступления фармацевтических субстанций, используемых для производства ЛП антиоксидантного и антигипоксанта действия, нами проведены маркетинговые исследования и анализ. Установлено, что производство фармацевтических субстанций осуществляется как отечественными, так и зарубежными заводами-производителями. Структурная характеристика фармацевтических субстанций, используемых для производства ЛП приведена в таблице 3.

Проведенный анализ ассортимента фармацевтических субстанций показал, что для производства ЛП антиоксидантного и антигипоксанта действия используются фармацевтические субстанции 39 заводов-производителей, в том числе, 18 (46,2%) зарубежные: Австрия; Бразилия; Индия – 5 заводов; Италия – 2 заводов; Китай – 2 заводов; Украина – 2 заводов; Франция; Швейцария – 3 заводов; Япония; отечественные, Россия – 21 (53,8%).

Заключение

Таким образом проведенные исследования и анализ показали, что разрешены к применению в РФ и в Государственном реестре ЛП зарегистрированы 27 МНН, в том числе: 16 – антиоксидантного, 8 – антигипоксанта, 3 – метаболического (антиоксидантного и антигипоксанта) действия. Фармацевтический рынок РФ представлен 91 ТН ЛП (55 – антиоксидантного, 33 – антигипоксанта, 3 – метаболического (антиоксидантного и антигипоксанта) действия). Выявлено, что не все ЛП антиоксидантного и антигипоксанта действия имеются в наличии на фармацевтическом рынке Краснодарского края, и это позволяет судить о недостаточной ассортиментной насыщенности данной фармакотерапевтической группы в регионе. Производство фармацевтических субстанций осуществляется как отечественными, так и зарубежными заводами-производителями. Для производства ЛП антиоксидантного и антигипоксанта действия используются фармацевтические субстанции 39 заводов-производителей, в том числе 18 (46,2%) зарубежных и 21 (53,8%) отечественного.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алексеенко Е.А., Быков И.М., Луконин И.А. Нарушения окислительного метаболизма у больных с сахарным диабетом 2-го типа и заболеваниями органов дыхания. Кубанский научный медицинский вестник. 2017; 1: 7-11. [Alekseenko E.A., Bykov I.M., Lukonin I.A. The oxidative metabolism disorders in patients suffering from type ii diabetes mellitus and diseases of the respiratory apparatus. Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik. 2017; 1: 7-11. (In Russ., English abstract)].

2. Меньщикова, Е.Б. Зенков Н.К., Ланкин В.З. и др. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания. Новосибирск: АРТА; 2008. 284 с. [Menshhikova E.B. Zenkov N.K., Lankin V.Z. i dr. Okislitelnyj stress: patologicheskie sostojaniya i zabojevanija. Novosibirsk: ARTA; 2008. 284 p. (In Russ.)].

3. Панасенкова Ю.С., Павлюченко И.И., Коков Е.А., Охременко О.С. Показатели окислительного стресса у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких различной степени тяжести в стадии обострения. Кубанский научный медицинский вестник. 2015; 4(153): 106-108. [Panasenkov Ju.S., Pavljuchenko I.I., Kokov E.A., Ohremenko O.S. Pokazateli oksislitel'nogo stressa u pacientov s hronicheskoj obstruktivnoj boleznju l'jogkih razlichnoj stepeni tjazhesti v stadii obostrenija. Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. 2015; 4(153): 106-108. (In Russ.)].

4. Бурлакова Е.Б. Блеск и нищета антиоксидантов. Наука и жизнь. 2013; 3: 27-34. [Burlakova E.B. Blesk i nisheta antioksidantov. Nauka i zhizn'. 2013; 3: 27-34. (In Russ.)].

5. Соодаева С.К., Никитина Л.Ю., Климанов И.А. Механизмы развития оксидативного стресса под воздействием аэрополлютантов окружающей среды: потенциал средств антиоксидантной защиты. Пульмонология. 2015; 6: 736-742. [Soodaeva S.K., Nikitina L.Ju., Klimanov I.A.

Mehanizmy razvitija oksidativnogo stressa pod vozdejstviem ajeropolljutantov okruzhajushhej sredy: potencial sredstv antioksidantnoj zashhity. Pulmonologija. 2015; 6: 736-742. (In Russ.)].

6. Алькевич Е.Л., Стаценко Е.А., Трухачева Т.В. Первичная антиоксидантная активность лекарственных средств, обладающих антигипоксантами. Медицинский журнал. 2009; 1(27): 23-25. [Al'kevich E.L., Stacenko E.A., Truhacheva T.V. Pervichnaja antioksidantnaja aktivnost' lekarstvennyh sredstv, obladajushhih antigipoksantnoj aktivnost'ju. Medicinskij zhurnal. 2009; 1(27): 23-25. (In Russ.)].

7. Абрамченко В.В. Антиоксиданты и антигипоксантами в акушерстве. СПб.: Издательство ДЕАН; 2001. 400с. [Abramchenko V.V. Antioksidanty i antigipoksanty v akusherstve. SPb.: Izdatel'stvo DEAN; 2001. 400 p. (In Russ.)].

8. Государственный реестр лекарственных средств России. [http:// www.grls.rosminzdrav.ru](http://www.grls.rosminzdrav.ru). [Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv Rossii. <http:// www.grls.rosminzdrav.ru> (In Russ.)].

Поступила / Received 18.10.2017

Принята в печать / Accepted 25.12.2017

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

Контактная информация: Павлюченко Иван Иванович; тел.: +7 (905) 407-88-95; e-mail: pavluchenko60@gmail.com; Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4.

Corresponding author: Ivan I. Pavlyuchenko; tel.: +7 (905) 407-88-95; e-mail: pavluchenko60@gmail.com; 4, Sedina str., Krasnodar, Russia, 350063.

А. Г. ПЕНЖОЯН

ПАРАМЕТРЫ СЕРДЕЧНО-ДЫХАТЕЛЬНОГО СИНХРОНИЗМА И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ В ОЦЕНКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПРИ ВОССТАНОВЛЕНИИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У МУЖЧИН ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ МЕТОДОМ HIFU

Урологическое отделение №2 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница №2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. Красных Партизан 6/2, Краснодар, Россия, 350012.

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценить функциональное состояние при восстановлении эректильной функции у мужчин после лечения рака методом HIFU, по параметрам сердечно-дыхательного синхронизма и их производных.

Материалы и методы. Наблюдения были выполнены на 24 пациентах 45-56-ти лет, направленных в связи с повышением уровня простатического специфического антигена на стационарное лечение в урологическое отделение. При их обследовании был поставлен диагноз – рак предстательной железы I-II стадии. У пациентов проводили пробу сердечно-дыхательного синхронизма и по ее параметрам определяли индекс регуляторно-адаптивного статуса и регуляторно-адаптивные возможности. После постановки диагноза пациентам было назначено разрушение опухоли методом трансректальной высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой абляции. После операции больные были выписаны из стационара на следующий день, и дальнейшее наблюдение проводилось в амбулаторном режиме с посещением стационара через 1, 3, 6, 12 месяцев. Через 6 месяцев пробу сердечно-дыхательного синхронизма повторяли. По анкетам-опросникам субъективно оценивали международный индекс эректильной функции МИЭФ-5, по индексу QOL – качество жизни. Статистический анализ результатов исследования был проведен с использованием программ: «STATISTIKA 6,0 for Windows». После установления нормальности распределения вариантов использовали достоверные различия в сравнении средних величин, в парных сравнениях брали t-критерий Стьюдента при $p < 0,05$.

Результаты. До лечения в группе из 24 пациентов регуляторно-адаптивные возможности оценивались как удовлетворительные. После лечения рака предстательной железы методом трансректальной высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой абляции происходило резкое уменьшение уровня простатического специфического антигена с $6,81 \pm 0,32$ нг/мл до $0,70 \pm 0,01$ нг/мл ($p < 0,001$), объема опухоли с $39,8 \pm 0,4$ см³ до $8,5 \pm 0,3$ см³ ($p < 0,001$). Через 6 месяцев после лечения рака предстательной железы диапазон синхронизации увеличился на 22,5%. Длительность развития синхронизации уменьшалась на 39,1%. Это приводило к увеличению индекса регуляторно-адаптивного статуса на 100,6%. Регуляторно-адаптивные возможности изменялись от уровня «удовлетворительно» до уровня «хорошо». Через 6 месяцев после лечения рака предстательной железы у больных часть предстательной железы сохранялась, и семяизвержение было возможным. Эректильная функция возобновлялась через 6 месяцев после операции, когда восстанавливались регуляторно-адаптивные возможности. Причем у 16 человек, индекс регуляторно-адаптивного статуса которых составил $77,9 \pm 0,4$, международный индекс эректильной функции был равен $23,8 \pm 0,1$ баллов. Это свидетельствует о том, что состояние эрекции соответствует норме. Индекс оценки качества жизни QOL у них составил $0,9 \pm 0,1$ баллов, что соответствует показателю хорошего качества жизни. У 8 пациентов, у которых индекс регуляторно-адаптивного статуса был $44,6 \pm 0,4$, международный индекс эректильной функции составил $18,2 \pm 0,3$ баллов, что указывает на эректильную дисфункцию легкой степени. Индекс оценки качества жизни QOL составил $2,1 \pm 0,2$ баллов, что соответствует удовлетворительному качеству жизни.

Заключение. Положительная динамика диапазона сердечно-дыхательного синхронизма, уменьшение длительности развития синхронизации на минимальной границе, увеличение индекса регуляторно-адаптивного статуса и регуляторно-адаптивных возможностей интегративно отражают последствия эффективного лечения рака предстательной железы и, вследствие этого, сохранения эректильной функции.

Ключевые слова: регуляторно-адаптивный статус, рак предстательной железы, метод трансректальной высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой абляции

Для цитирования: Пенжоян А.Г. Параметры сердечно-дыхательного синхронизма и их производные в оценке функционального состояния при восстановлении эректильной функции у мужчин после лечения рака предстательной железы методом HIFU. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(1): 100-102. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-100-102

For citation: Penzhoyan A.G. Parameters of cardiorespiratory synchronism and their derivatives in the assessment of the functional state when restoring erectile function in men after prostate cancer treatment method HIFU. *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik*. 2018; 25(1): 100-102. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-100-102.

PARAMETERS OF CARDIORESPIRATORY SYNCHRONISM AND THEIR DERIVATIVES IN THE ASSESSMENT OF THE FUNCTIONAL STATE WHEN RESTORING ERECTILE FUNCTION IN MEN AFTER PROSTATE CANCER TREATMENT METHOD HIFU

Urological department No. 2 of the state budgetary health care institution Regional Clinical Hospital No. 2 of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Krasnykh Partizan str., 6/2, Krasnodar, Russia, 350012.

ABSTRACT

Aim. To assess the functional state in the recovery of erectile function in men after the treatment of cancer by HIFU, the parameters of cardiopulmonary synchronism and their derivatives.

Materials and methods. Observations were performed on 24 patients aged 45-56 years, who were referred to the increase in the level of the prostatic specific antigen for inpatient treatment in the urological department. At their inspection the cancer of a prostate of I-II stage has been diagnosed. Patients underwent a cardiac-respiratory synchronism test and determined the regulatory-adaptive status index and regulatory-adaptive capabilities by its parameters. After diagnosis, patients were assigned tumor destruction by transrectal high-intensity focused ultrasound ablation. After the operation, the patients were discharged from the hospital the next day and further follow-up was conducted in an outpatient setting with a visit to the hospital at 1, 3, 6, 12 months. After 6 months, the sample of the cardiopulmonary synchronism was repeated. According to questionnaires subjective assessment of the international index of erectile function ICEF-5, the QOL index assessment of quality of life. Statistical analysis of the results of the study was carried out using the programs: "STATISTIKA 6.0 for Windows". After establishing the normal distribution of the variant, significant differences were used in comparing the mean values in paired comparisons, taking the t-test of Student for $p < 0,05$.

Results. Before treatment in a group of 24 patients, regulatory-adaptive capabilities were assessed as satisfactory. After treatment of prostate cancer with the method of transrectal high-intensity focused ultrasound ablation, the level of the prostatic specific antigen was sharply reduced from $6,81 \pm 0,32$ to $0,70 \pm 0,01$ ng/ml ($p < 0,001$), the tumor volume from $39,8 \pm 0,4$ to $8,5 \pm 0,3$ cm³ ($p < 0,001$). Six months after the treatment of prostate cancer, the synchronization range increased by 22,5%. The duration of synchronization development decreased by 39,1%. This led to an increase in the regulatory-adaptive status index by 100,6%. Regulatory adaptive capabilities varied from "satisfactory" to "good". Six months after the treatment of prostate cancer in patients, part of the prostate gland was preserved and ejaculation was possible. Erectile function resumed 6 months after surgery, when regulatory and adaptive capacities were restored. And in 16 people, whose index of regulatory-adaptive status was $77,9 \pm 0,4$, the international index of erectile function was $23,8 \pm 0,1$ points. This indicates that the state of erection is normal. The index of quality of life assessment QOL they had $0,9 \pm 0,1$ points, which corresponds to a good quality of life. In 8 patients with a regulatory-adaptive status index of $44,6 \pm 0,4$, the international index of erectile function was $18,2 \pm 0,3$, indicating mild erectile dysfunction. The index of QOL quality of life was $2,1 \pm 0,2$ points, which corresponds to a satisfactory quality of life.

Conclusion. The positive dynamics of the range of cardiopulmonary synchronism, a decrease in the duration of synchronization at the minimal border, an increase in the index of regulatory-adaptive status and regulatory-adaptive capabilities integrally reflect the consequences of effective treatment of prostate cancer and, consequently, the preservation of erectile function.

Keywords: regulatory-adaptive status, prostate cancer, transrectal high-intensity focused ultrasound ablation method

Доля бесплодных браков на территории России колеблется от 8 до 21% и в настоящее время не имеет тенденции к снижению. В 42,6-65,3% случаев бесплодие в браке обусловлено нарушениями репродуктивной функции женщины, до 30-50% – мужчины, в 27,7-48,4% – нарушениями у обоих супругов [1]. Одной из причин эректильной дисфункции является простатэктомия при раке предстательной железы [2].

Альтернативным методом лечения рака предстательной железы I-II стадии, объемом до 40 см³, с сохранением ее части является трансректальная высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция простаты (HIFU), при которой происходит разрушение раковых клеток. Однако на восстановлении эректильной функции сказывается общее состояние организма, механизмов регуляции.

Цель исследования: оценить функциональ-

ное состояние организма при восстановлении эректильной функции у мужчин после лечения рака методом HIFU по параметрам сердечно-дыхательного синхронизма и их производным.

Материалы и методы

У 24 пациентов 45-56-ти лет, направленных в связи с повышением уровня простатического специфического антигена (ПСА) на стационарное лечение в урологическое отделение №2 Краевой клинической больницы №2 города Краснодара было проведено ректальное пальцевое исследование, УЗИ предстательной железы и органов таза, биопсия предстательной железы с последующим гистологическим анализом, компьютерная томография, по результатам проведенных исследований был поставлен диагноз – рак предстательной железы I-II стадии. У пациентов по методике В.М. Покровского [3] проводили пробу сердечно-дыха-

тельного синхронизма (СДС), и по ее параметрам: диапазону синхронизации (ДС), длительности развития синхронизации на минимальной границе диапазона (ДлР мин. гр.) – определяли индекс регуляторно-адаптивного статуса (ИРАС) и регуляторно-адаптивные возможности (РАВ) пациентов. После постановки диагноза пациентам было назначено удаление опухоли методом HIFU. После операции больные были выписаны из стационара на следующий день и дальнейшее наблюдение проводилось в амбулаторном режиме с посещением стационара через 1, 3, 6, 12 месяцев. Через 6 месяцев повторяли пробу СДС. По параметрам СДС вычисляли ИРАС и РАВ. По анкетам-опросникам субъективно оценивали международный индекс эректильной функции (МИЭФ-5), по индексу QOL проводили оценку качества жизни.

Статистический анализ результатов исследования был проведен с использованием программ: «STATISTIKA 6,0 for Windows». Определяли M – среднюю арифметическую, SD – среднее квадратичное отклонение. За достоверные различия брали t-критерий Стьюдента при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

До лечения в группе из 24 пациентов ДС был равен $8,0 \pm 0,5$ синхронных кардиореспираторных циклов в минуту; ДлР мин. гр. составляла $25,6 \pm 2,0$ кардиоциклов; ИРАС – $31,3 \pm 2,5$; РАВ оценивались как удовлетворительные. Пациенты были разделены на три подгруппы.

В первой подгруппе ДС составил $7,0 \pm 1,4$ синхронных кардиореспираторных циклов в минуту; ДлР мин. гр. – $33,4 \pm 1,4$ кардиоциклов; ИРАС – $21,0 \pm 0,5$; РАВ – низкие.

Во второй подгруппе ДС составил $8,3 \pm 0,8$ синхронных кардиореспираторных циклов в минуту; ДлР мин. гр. – $25,3 \pm 1,8$ кардиоциклов; ИРАС – $32,0 \pm 0,6$; РАВ – удовлетворительные.

В третьей подгруппе ДС составил $9,0 \pm 0,5$ синхронных кардиореспираторных циклов в минуту; ДлР мин. гр. – $17,0 \pm 1,0$ кардиоциклов; ИРАС – $53,4 \pm 2,1$; РАВ – хорошие.

После лечения рака предстательной железы методом HIFU происходило резкое уменьшение ПСА с $6,81 \pm 0,32$ нг/мл до $0,70 \pm 0,01$ нг/мл ($p < 0,001$), объема опухоли – с $39,8 \pm 0,4$ см³ до $8,5 \pm 0,3$ см³ ($p < 0,001$).

Через 6 месяцев после лечения рака предстательной железы методом HIFU ДС увеличивался ($p < 0,001$) на 22,5% и составлял $9,8 \pm 0,5$ синхронных кардиореспираторных циклов в минуту. ДлР мин. гр. уменьшалась ($p < 0,001$) на 39,1% и составляла $15,6 \pm 1,6$ кардиоциклов. Это приводило к увеличению ИРАС на 100,6% ($p < 0,001$) – до $62,8 \pm 1,6$. РАВ изменялись от уровня «удовлетворительно» до уровня «хорошо».

После лечения по значениям ИРАС выделяли подгруппу лиц с хорошими РАВ и подгруппу лиц с удовлетворительными РАВ.

В подгруппе лиц с хорошими РАВ ДС составил $10,0 \pm 0,8$ синхронных кардиореспираторных циклов в минуту; ДлР мин. гр. – $12,8 \pm 1,2$ кардиоциклов; ИРАС – $77,9 \pm 1,6$.

В подгруппе лиц с удовлетворительными РАВ ДС составил $9,5 \pm 0,8$ синхронных кардиореспираторных циклов в минуту; ДлР мин. гр. – $21,3 \pm 1,4$ кардиоциклов; ИРАС – $44,6 \pm 1,1$.

После лечения рака предстательной железы методом HIFU у больных часть предстательной железы сохранялась, и семяизвержение было возможным. Эректильная функция возобновлялась через 6 месяцев после операции, когда восстанавливались РАВ.

Причем у 16 человек, ИРАС которых равнялся $77,9 \pm 0,4$, МИЭФ-5 составил $23,8 \pm 0,1$ баллов. Это свидетельствует о том, что состояние эрекции соответствует норме. Индекс QOL у них составил $0,9 \pm 0,1$ баллов, что соответствует показателю хорошего качества жизни.

У 8 пациентов, у которых ИРАС был $44,6 \pm 0,4$, МИЭФ-5 составил $18,2 \pm 0,3$ баллов, что указывает на эректильную дисфункцию легкой степени. Индекс QOL составил $2,1 \pm 0,2$ баллов, что соответствует удовлетворительному качеству жизни.

Таким образом, положительная динамика индекса регуляторно-адаптивного статуса и регуляторно-адаптивных возможностей интегративно отражает эффективность лечения рака предстательной железы и, вследствие этого, сохранение эректильной функции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кондратьева Т.А., Артымук Н.В. Современные подходы к диагностике и лечению бесплодия. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2009. 3-7. [Kondrat'eva T. A., Artymuk N. V. Sovremennye podhody k diagnostike i lecheniyu besplodiya. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2009. 3-7. (In Russ.)].
2. Павлов В.Н., Загитов А.Р., Мустафин А.Т., Измайлов А.А., Коржавин В.Г. Сахавудинов Д.Р. Результаты комплексной реабилитации больных после радикальной простатэктомии. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2012; 7(4): 32-36. [Pavlov V.N., Zagitov A.R., Mustafin A.T., Izmajlov A.A., Korzhavin V.G., Sahautdinov D.R. Rezul'taty kompleksnoj rehabilitacii bol'nyh posle radikal'noj prostataektomii. *Medicinskij vestnik Bashkortostana*. 2012; 7(4): 32-36. (In Russ.)].
3. Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивного статуса организма. Краснодар, 2010. 243 с. Pokrovskij V.M. Serdechno-dyhatel'nyj sinhronizm v ocenke reguljatorno-adaptivnogo statusa organizma. Krasnodar, 2010. 243 s. (In Russ.)].

Поступила / Received 28.11.2017

Принята в печать / Accepted 01.02.2018

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов / The author declare no conflict of interest

Контактная информация: Пенжоян Артем Григорьевич; тел.: 8(988) 242-86-62; e-mail: penjoan@yandex.ru; Россия, 350012, г. Краснодар, ул. Красных партизан, 6/2.

Corresponding author: Artem G. Penzhoyan; tel.: 8(988) 242-86-62; e-mail: penjoan@yandex.ru; 6/2, Krasnykh partizan str., Krasnodar, Russia, 350012.

А. А. ПЕРЕСЫПКИНА, М. В. ПОКРОВСКИЙ, В. О. ГУБАРЕВА, Е. А. ЛЕВКОВА

КОРРЕКЦИЯ ГИПЕРТЕНЗИВНОЙ НЕЙРОРЕТИНОПАТИИ ПРОИЗВОДНЫМ ДИМЕТИЛАМИНОЭТАНОЛА 7-16 В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, д. 85, Белгород, Россия, 308015.

АННОТАЦИЯ

Цель. Повышение эффективности фармакологической коррекции гипертензивной нейроретинопатии с использованием нового производного диметиламиноэтанола (ДМАЭ) 7-16.

Материалы и методы. Моделирование гипертензивной нейроретинопатии проводили путем введения неселективного ингибитора NO-синтазы N-нитро-L-аргинин-метилового эфира в дозе 12,5 мг/кг в течение 28 суток и повышения внутриглазного давления до 110 мм рт. ст. при оказании механического давления на переднюю камеру глаза. Для исследования глазного дна у экспериментальных животных применена прямая офтальмоскопия (офтальмоскоп Вх а Neitz, Япония). Для увеличения применяли линзу Osher MaxField 78D модель OI-78M. Электроретинографию (ЭРГ) проводили сразу после офтальмоскопии. Регистрацию ЭРГ проводили в ответ на одиночную стимуляцию. Вызванные биопотенциалы усиливались, усреднялись и представлялись графически на экране при помощи Biopac-systems MP-150 с программой AcqKnowledge 4.2 (США). Для оценки степени развития функциональных повреждений сетчатки оценивали соотношение амплитуд b- и a- волн ЭРГ – коэффициент b/a.

Результаты. Обнаружены выраженные протективные свойства производного ДМАЭ 7-16 в дозе 25 мг/кг/сут, превосходящие его действие в дозе 12,5 мг/кг/сут, заключающиеся в уменьшении развития нейрональных повреждений и сосудистых изменений сетчатки на фоне артериальной гипертензии, которые отмечались в контрольной группе; увеличении коэффициента b/a в группах с коррекцией патологии, что обусловлено восстановлением позитивной волны b на ЭРГ и говорит о сохранении электрофизиологической функции биполярных и мюллеровских клеток.

Заключение. Поиск новых путей снижения повреждающего действия ишемии в эксперименте, формирующейся при гипертензивной нейроретинопатии, является актуальной задачей фармакологии, которую можно решить применением нового производного ДМАЭ 7-16.

Ключевые слова: диметиламиноэтанол, гипертензивная нейроретинопатия, электроретинография

Для цитирования: Пересыпкина А.А., Покровский М.В., Губарева В.О. и др. Коррекция гипертензивной нейроретинопатии производным диметиламиноэтанола 7-16 в эксперименте. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(1): 103-107. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-103-107

For citation: Peresyapkina A. A., Pokrovskii M. V., Gubareva V. O., Levkova E. A. Correction of hypertensive neuroretinopathy by dimethylaminoethanol derivative 7-16 in experiment. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(1): 103-107. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-103-107

A. A. PERESYPKINA, M. V. POKROVSKII, V. O. GUBAREVA, E. A. LEVKOVA

CORRECTION OF HYPERTENSIVE NEURORETINOPATHY BY DIMETHYLAMINOETHANOL DERIVATIVE 7-16 IN EXPERIMENT

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Belgorod State National Research University, Pobedy str., 85, Belgorod, Russia, 308015.

ABSTRACT

Aim. Increase of efficiency of pharmacological correction of hypertensive neuroretinopathy using a new dimethylaminoethanol (DMAE) derivative 7-16.

Materials and methods. Modeling of hypertensive neuroretinopathy was carried out by introducing a nonselective inhibitor of NO-synthase N-nitro-L-arginine-methyl ester in a dose 12.5 mg/kg within 28 days and increasing intraocular pressure to 110 mm Hg by exerting mechanical pressure on the anterior chamber of the eye. To study the fundus of experimental animals, direct ophthalmoscopy (ophthalmoscope Bx a Neitz, Japan) was used. To zoom a lens Osher MaxField 78D model OI-78M has been used. Electroretinography was performed immediately after ophthalmoscopy. The ERG was recorded in response to a single stimulation. The induced biopotentials were amplified, averaged and presented graphically on

the screen with the help of Biopac-systems MP-150 with the program AcqKnowledge 4.2 (USA). To assess the degree of development of functional damage to the retina, the ratio of the amplitudes of the b- and a-waves of the ERG, the coefficient b/a, was estimated.

Results. The expressed protective properties of the DMAE derivative 7-16 in a dose 25 mg/kg/day, exceeding its effect in a dose 12.5 mg/kg/day, were found, which resulted in a decrease of development of neuronal damage and vascular changes in the retina on the background of hypertension, which were noted in control group; an increase in the coefficient b/a in groups with the correction of pathology, which is caused by the restoration of the positive wave b on the ERG and indicates the preservation of the electrophysiological function of the bipolar and Müllerian cells.

Conclusion. The search of new ways to reduce the damaging effect of ischemia formed in hypertensive neuroretinopathy in the experiment is a vital task of pharmacology, which can be solved by using a new DMAE derivative 7-16.

Keywords: dimethylaminoethanol, hypertensive neuroretinopathy, electroretinography

Введение

В связи с ростом распространенности сердечно-сосудистых заболеваний, коморбидности и осложнений острее встает вопрос о патогенезе и подходах фармакологической коррекции ишемически-реперфузионных повреждений сетчатки [1]. Состояние сосудов сетчатки может быть непосредственно оценено, предоставляя важную информацию о риске возникновения гипертонии [2].

Изменения органа зрения при повышенном артериальном давлении (АД) занимают особое место [3]. Гипертензивная нейроретинопатия представляет собой сочетание признаков гипертензивной ретинопатии и изменений диска зрительного нерва (ДЗН) (отек диска, увеличение размера, нечеткий край). Гипертензивная нейроретинопатия наблюдается при III-А и III-Б стадиях гипертонической болезни. На глазном дне, кроме изменений сосудов, появляются геморрагии, очаги экссудации и отек. Геморрагии наиболее часто появляются в слое нервных волокон около ДЗН, в этом случае они имеют вид радиально расположенных штрихов, полосок или языков пламени, реже – в наружном и внутреннем плексиформных слоях и имеют вид пятен неправильной формы. Экссудативные очаги могут быть твердые и мягкие.

При злокачественной гипертонии склеротические процессы в сетчатке развиваются крайне быстро. На глазном дне возникают изменения, характерные для гипертензивной ретинопатии, хориопатии и нейропатии зрительного нерва [4].

В настоящее время за рубежом активно проводятся исследования гипертензивной ретинопатии как детерминанты повреждения органов-мишеней при артериальной гипертонии [5, 6, 7].

Производные диметиламиноэтанола (предшественники ацетилхолина) относят к ноотропным средствам. В офтальмологии в составе комплексной терапии сосудистых заболеваниях сетчатки применяют ноотропные препараты, например, никотиноил-ГАМК, гинкго билоба, винпоцетин. В терапии гипертензивной нейроретинопатии применяют антигипертензивные средства, симптоматическое лечение, что не всегда позволяет достичь желаемого результата. Поэтому повышение эффективности фармакологической коррекции ги-

пертензивной нейроретинопатии является важной задачей фармакологии и офтальмологии.

В связи с вышесказанным следует отметить актуальность изучения протективных свойств нового производного ДМАЭ 7-16 на модели гипертензивной нейроретинопатии в эксперименте.

Цель исследования: повышение эффективности фармакологической коррекции гипертензивной нейроретинопатии с использованием нового производного ДМАЭ 7-16.

Материалы и методы

Эксперименты проведены на крысах-самцах линии Wistar массой 225-275 г. Этические принципы обращения с лабораторными животными соблюдаются в соответствии с «European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS No. 123». Операции и другие манипуляции на крысах проводились в условиях общего обезболивания при внутривенном (в/в) введении водного раствора хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг массы крысы.

Для изучения протективного действия производного ДМАЭ 7-16 на модели гипертензивной нейроретинопатии в эксперимент вошли следующие группы: первая группа (n=10) – группа интактных животных; вторая (n=10) – группа с моделированием гипертензивной нейроретинопатии (контроль); третья (n=10) – с коррекцией патологии производным ДМАЭ 7-16 в дозе 12,5 мг/кг/сут; четвертая (n=10) – с коррекцией патологии производным ДМАЭ 7-16 в дозе 25 мг/кг/сут. После однократного повышения ВГД через 72 ч реперфузии [8], на 29-е сутки эксперимента, проводили офтальмоскопию, определяли функциональное состояние сетчатки методом ЭРГ.

Моделирование гипертензивной нейроретинопатии проводили путем ежедневного в/в введения неселективного ингибитора NO-синтаз L-NAME в дозе 12,5 мг/кг в течение 28 суток [9] и повышения ВГД до 110 мм рт. ст. [10] в течение 5 мин на 26-е сутки эксперимента при оказании механического давления на переднюю камеру глаза.

Производное ДМАЭ 7-16 вводили крысам в виде раствора в дозах 12,5 мг/кг/сут, 25 мг/кг/сут

внутрижелудочно (в/ж) за 60 мин до введения L-NAME ежедневно в течение 28 сут.

После наркотизации в/б введением раствора хлоралгидрата на 26-е сутки эксперимента животных фиксировали в положении на боку, после чего осуществляли повышение ВГД.

Для измерения кровяного давления у крыс (на хвосте) на 29-е сутки эксперимента применена система неинвазивного измерения кровяного давления у небольших животных NIBP200 в составе комплекса Biopac-systems MP-150.

Для исследования глазного дна у экспериментальных животных применена прямая офтальмоскопия на 29-е сутки эксперимента (офтальмоскоп Vx a Neitz, Япония). Для расширения зрачка использовали глазные капли Ирифрин 2,5%. Офтальмоскоп приближали к глазу крысы и направляли в него пучок света с расстояния 0,5-2 см для получения четкого изображения картины глазного дна. Для увеличения применяли линзу Osher MaxField 78D модель OI-78M.

ЭРГ проводили сразу после офтальмоскопии. Для этого животных выдерживали в темноте 30 мин [11], далее наркотизировали и фиксировали на столике. Роговичный серебряный электрод помещали на роговицу, референтный игольчатый электрод EL452 помещали подкожно (п/к) в области черепа, заземляющий игольчатый электрод EL450 помещали п/к в области основания хвоста. Стробоскоп со вспышкой белого света, подключенный к стимулятору STM200 фирмы Biopac System, Inc. (США) размещали за спиной животного, регистрацию ЭРГ проводили в ответ на одиночную стимуляцию. Вызванные биопотенциалы усиливались, усреднялись и представлялись графически на экране при помощи Biopac-systems MP-150 с программой AcqKnowledge 4.2 (США). Для оценки степени развития функциональных повреждений сетчатки оценивали соотношение амплитуд b- и a- волн ЭРГ – коэффициент b/a [8]. Из полученных десяти значений в каждой группе выводили среднее, которое вносили в протокол.

Для всех данных была применена описательная статистика: данные проверены на нормальность распределения. Тип распределения определялся критерием Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения были подсчитаны среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (m). В случаях ненормального распределения были рассчитаны медиана (Me) и квартильный размах (QR). Межгрупповые различия анализировались параметрическими (t-критерий Стьюдента) или непараметрическими (критерий Манна-Уитни) методами, в зависимости от типа распределения. Различия были определены при 0,05 уровне значимости. Статистический анализ выполнен с помощью программного обеспечения Statistica 10.0.

Результаты и обсуждение

В основе патогенеза гипертензивной нейроретинопатии лежит развитие артериальной гипертензии у крыс на 29-е сутки эксперимента (САД 204,8 мм рт.ст., ДАД 164,2 мм рт.ст. в группе с патологией; САД 139,2 мм рт.ст., ДАД 104,2 мм рт.ст. в группе интактных, $p < 0,05$).

В соответствии с протоколом исследования после повышения ВГД через 72 ч реперфузии, на 29-е сутки эксперимента, проводили наркотизацию животных. Далее проводили офтальмоскопию, оценку электрофизиологического состояния сетчатки.

Пример офтальмоскопии у интактной крысы представлен на рис. 1.

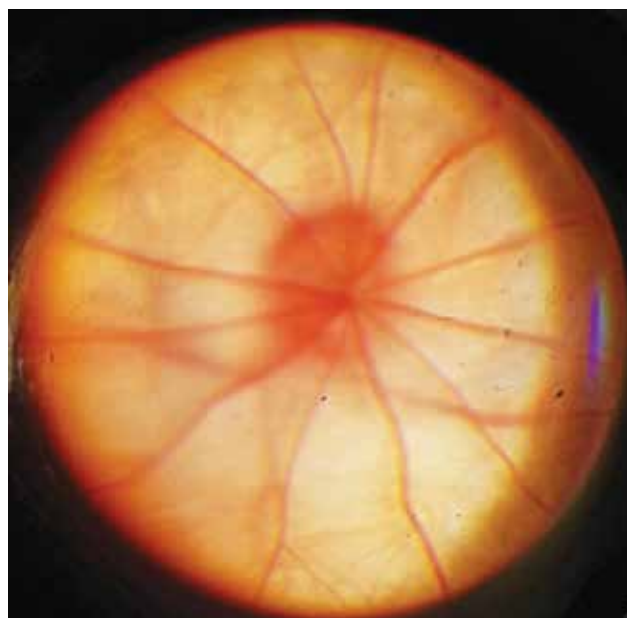


Рис. 1. Пример офтальмоскопии у интактной крысы Wistar. ДЗН круглой или овальной формы и выделяется на фоне глазного дна бледно – розовым цветом. Границы ДЗН четкие. Он лежит в плоскости сетчатой оболочки. Из середины ДЗН выходят центральные сосуды сетчатой оболочки. Анастомозов сосудов сетчатой оболочки не имеют. Вены и артерии прямолинейны, калибр равномерный, извитости нет. Общий фон розовый.

Fig. 1. An example of ophthalmoscopy on intact Wistar rat. The disc of the optic nerve is round or oval and stands out against the background of the eye bottom with a pale pink color. The boundaries of the disc are clear. It lies in the plane of the retina. The central vessels of the retina emerge from the middle of the optic nerve disk. There are no anastomoses of retinal vessels. The veins and arteries are straight, the caliber is uniform, and there is no crimp. Common background is pink.

Примеры офтальмоскопии у крыс Wistar с моделированием гипертензивной нейроретинопатии представлены на рис. 2.

В группе с коррекцией производным ДМАЭ 7-16 в дозе 12,5 мг/кг/сут при офтальмоскопии обнаружено: ДЗН отечный, немного увеличен в размерах, границы четкие. Вены и артерии прямолинейны, калибр равномерный, извитости нет. В единичных случаях наблюдались артерио-венозные перекресты. Общий фон розовый.

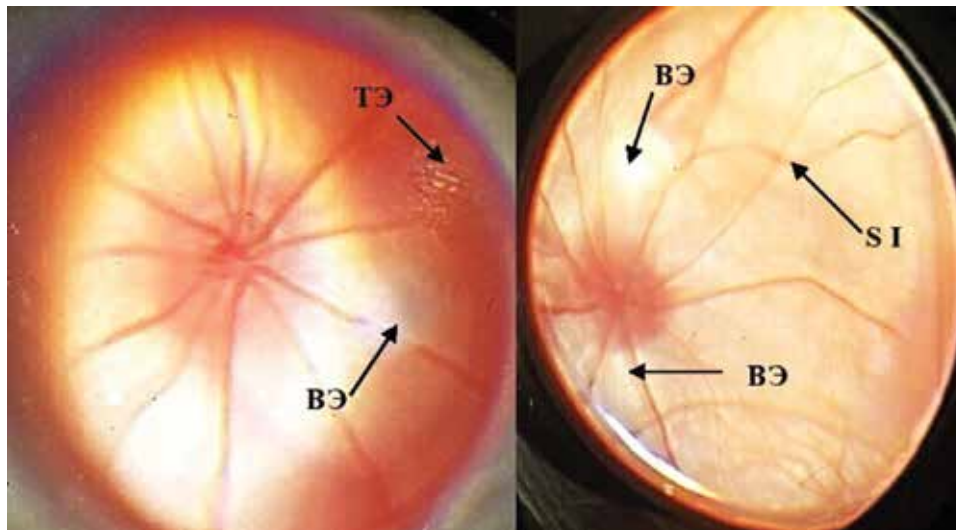


Рис. 2. Примеры офтальмоскопии у крыс Wistar с моделированием гипертензивной нейроретинопатии. ДЗН отечный, увеличен в размерах, отек распространяется на сетчатку. Незначительная ступенчатость границ ДЗН. Наблюдаются очаги «ватного» экссудата (показаны стрелкой ВЭ), свидетельствующие о нарастании ишемии. Вены полнокровны, извиты на периферии. Артерии сужены. Сосуды неравномерного калибра. Сетчатка бледновата (ишемизирована). Симптом Салюса-Гунна I (показан стрелкой S I). В единичных случаях наблюдались очаги твердого экссудата (показан стрелкой ТЭ).

Fig. 2. Examples of ophthalmoscopy on Wistar rats with modeling of hypertensive neuroretinopathy. Optic disc is edematous, increased in size, edema extends to the retina. Slight blurring boundaries of disc. There are pockets of "cotton" exudate (arrow ВЭ), indicating the growing ischemia. Veins are congested, crimped at the periphery. Arteries are narrowed. Vessel caliber is uneven. Retina is pale (ischemic). Symptom Salus-Hun I (arrow S I). In rare cases, the solid exudate deposits were observed (arrow ТЭ).

В группе с коррекцией производным ДМАЭ 7-16 в дозе 25 мг/кг/сут наблюдалась следующая картина: ДЗН круглой формы, бледно – розовый, лежит в плоскости сетчатой оболочки, границы четкие. Вены и артерии прямолинейны, калибр равномерный, извитости нет. Общий фон розовый.

Результаты оценки электрофизиологической активности сетчатки крыс на 29-е сутки эксперимента представлены в таблице.

Заклучение

Исходя из того, что данные электрофизиологических исследований часто имеют определяющее значение в ранней и дифференциальной диагностике ретинальных нарушений, для изучения коррекции функциональных изменений в сетчатке, необходимо проведение комплексного анализа, включающего офтальмоскопические, электроретинографические, микроциркуляторные исследования. Анализ динамики ретинального электрогенеза позволяет оценить характер и топографию

ретиальных нарушений, а также выявить наиболее лабильные к гипоксии структуры сетчатки, их реакцию на коррекцию исследуемыми препаратами.

Результаты исследований глазного дна и ЭРГ в экспериментальных группах обнаружили выраженные протективные свойства производного ДМАЭ 7-16 в дозе 25 мг/кг/сут, превосходящее его действие в дозе 12,5 мг/кг/сут, заключающееся в уменьшении развития нейрональных повреждений и сосудистых изменений сетчатки на фоне артериальной гипертензии, которые отмечались в контрольной группе; увеличении коэффициента b/a в группах с коррекцией патологии, что обусловлено восстановлением позитивной волны b на ЭРГ и говорит о сохранении электрофизиологической функции биполярных и мюллеровских клеток.

Таким образом, очевидными становятся перспективы оптимизации фармакотерапии состояний, сопровождающихся ишемией сетчатки, которые тесно связаны с задачей формирования ме-

Таблица / Table

Результаты электроретинографии на 29 сутки эксперимента (M±m), усл.ед.

Results of electroretinography on day 29 of the experiment (M±m; n=10), cu.

№ п/п	Экспериментальные группы	b/a
1	Интактные (n=10)	2,6±0,07y
2	Контроль (n=10)	1,9±0,08*
3	Коррекция производным ДМАЭ 7-16, 12,5 мг/кг/сут (n=10)	2,2±0,11*y
4	Коррекция производным ДМАЭ 7-16, 25 мг/кг/сут (n=10)	2,4±0,06 y

Примечание: * – p<0,05 в сравнении с группой интактных животных;

y – p<0,05 в сравнении с группой контроля

тодологии изучения противоишемической активности фармакологических агентов, основанной на адекватной оценке функционального состояния сетчатки инструментальными методами исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ragulina V.A., Kostina D.A., Dovgan A.P., Burda Y.E., Nadezhdin S.V. Nuclear factor kappa B as a potential target for pharmacological correction endothelium-associated pathology. *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. 2017; 3(1): 114-124. DOI: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-114-124
2. Konstantinidis L., Guex-Crosier Y. Hypertension and the eye. *Curr Opin Ophthalmol*. 2016; 27(6): 514-521. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000307
3. Wong T.Y., Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med*. 2004; 351: 2310–2317. DOI: 10.1056/NEJMr032865
4. Khurana A.R., Khurana B., Chauhan S., et al. Hypertensive retinopathy an overview. *Haryana J. Ophthalmol*. 2014; 7: 64-66.
5. Cuspidi C., Macca G., Salerno M., et al. Evaluation of target organ damage in arterial hypertension: which role for qualitative funduscopy examination? *Ital Heart J*. 2001; 2(9): 702-706.
6. Cuspidi C., Meani S., Valerio C., et al. Prevalence and correlates of advanced retinopathy in a large selected hypertensive population. The Evaluation of Target Organ Damage in Hypertension (ETODH) study. *Blood Press*. 2005; 14(1): 25-31. DOI: 10.1080/08037050510008805
7. Kolman S.A., van Sijl A.M., van der Sluijs F.A., van de Ree M.A. Consideration of hypertensive retinopathy as an important end-organ damage in patients with hypertension. *J Hum Hypertens*. 2017; 31(2): 121-125. DOI: 10.1038/jhh.2016.49
8. Shabelnikova A.S. Correction of ischemic damage to the retina on application of pharmacological preconditioning of recombinant erythropoietin. *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. 2016; 2(2): 67-90. DOI: 10.18413/2313-8971-2016-2-2-67-90
9. Peresyapkina A.A., Gubareva V.O., Levkova E.A., Shabelnikova A.S. Correction of retinal angiopathy of hypertensive type by minoxidil, sildenafil in experiment. *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. 2016; 2(4): 34-44. DOI: 10.18413/2500-235X-2016-2-4-34-44
10. Shabelnikova A.S., Lutsenko V.D., Pokrovskii M.V., Peresyapkina A.A., Korokin M.V., Gudyrev O.S., Pokrovskaja T.G., Beskhnelnitsyna E.A., Hoshenko Y.A. Protective effects of recombinant erythropoietin in ischemia of the retina: the role of mechanisms of preconditioning. *Research Journal of Medical Sciences*. 2015; 9(4): 200-203. DOI: 10.3923/rjmsci.2015.200.203
11. Zahng, L., Gu, Y.-h., An, J., et al. Effects of the duration of dark adaptation on the retinal function of normal SD rats. *Chinese journal of optometry ophthalmology and visual science*. 2013; 15(6): 323-326.

Поступила / Received 27.11.2017
Принята в печать / Accepted 09.01.2018

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

Контактная информация: Пересыпкина Анна Александровна; тел.: +7 903 885 86 19; e-mail: peresyapkina_a@bsu.edu.ru; anny_87_@mail.ru; Россия, 308036, г. Белгород, ул. Конеева, 7, кв.37.

Corresponding author: Anna A. Peresyapkina; tel.: +7 903 885 86 19; e-mail: peresyapkina_a@bsu.edu.ru; anny_87_@mail.ru; Apt. 37, 7, Konev str., Belgorod, Russia, 308036.

Г. М. ПЕРЦЕВА, А. А. БОРЩЕВА, И. С. ЯН-ЧОБАНЯН

БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ ПРИ МИОПИИ

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

АННОТАЦИЯ

Цель. Изучить течение беременности и родов у женщин с миопией.

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ исходов беременности у 100 женщин с миопией. В исследуемую группу вошли 48 женщин, кому во время беременности была проведена лазерная коррекция сетчатки. Контрольная группа представлена 52 женщинами, которым данная коррекция не проводилась.

Результаты. Нами было отмечено, что проведение периферической лазерной ретинопексии позволило родоразрешить женщин исследуемой группы через естественные родовые пути. В то время как у женщин контрольной группы было проведено абдоминальное родоразрешение.

Заключение. Проблема миопии при беременности остается в центре внимания акушеров и офтальмологов, поскольку очень важно выбрать оптимальный метод родоразрешения. При этом необходимо учитывать не только степень миопии, но и состояние сетчатки. Периферические витреохориоретинальные дистрофические (ПВХРД) изменения являются показанием для выключения потужного периода, в частности путем операции кесарева сечения. Было установлено, что своевременное применение периферической профилактической лазерной ретинопексии (ППЛРП) сетчатки позволяет снизить процент оперативного родоразрешения, а тем самым уменьшить риск послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: беременность, роды, миопия, лазерная коррекция сетчатки

Для цитирования: Перцева Г.М., Борщева А.А., Ян-Чобанян И.С. Беременность и роды при миопии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(1): 108-110. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-108-110

For citation: Pertseva G.M., Borshcheva A.A., Yan-Chebonyan I.S. Management of pregnancy and labor in myopic patients. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(1): 108-110. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-108-110

G. M. PERTSEVA, A. A. BORSHCHEVA, I. S. YAN-CHOBANYAN

MANAGEMENT OF PREGNANCY AND LABOR IN MYOPIC PATIENTS

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

ABSTRACT

Aim. To study the course of pregnancy and labor in women suffering from myopia.

Materials and methods. A comparative analysis of pregnancy outcomes among 100 women with myopia was held. There were 48 women in the study group who had a retinal laser correction within the period of pregnancy. The control group was represented by 52 women who did not undergo the correction.

Results. We noted that the peripheral laser retinopexy made possible labor through natural birth canals for women of the study group. While the control group of women underwent abdominal delivery.

Conclusion. The problem of myopia during pregnancy remains the focus of attention of obstetricians and ophthalmologists, since it is very important to choose the optimal method of delivery. In this case it is necessary to take into account not only the degree of myopia, but also the state of the retina. Peripheral vitreochorioretinal dystrophic changes (PVDC) are indication for cesarean section. It was found that the timely use of LRP for retina makes possible reducing the percentage of surgical delivery, and thereby reduces the risk of post-surgery complications.

Keywords: pregnancy, labor, myopia, laser retina correction

Введение

Миопия (близорукость) среди патологических процессов глаз занимает второе место. В репродуктивном возрасте уже 23-30% женщин страдает ми-

опией средней степени, а 7-11% имеют миопию высокой степени [1, 2, 3]. В структуре экстрагенитальных заболеваний у беременных миопия составляет 18-20% [1, 4]. Данное заболевание глаз передается

не только по наследству, а также может возникнуть в процессе жизни человека. Различные патологические факторы, а именно патология головного мозга, инфекционные заболевания, повышенная нагрузка на орган зрения и многие другие могут послужить пусковым моментом для развития миопии (близорукости). Одними из грозных осложнений при миопии являются дистрофические изменения сетчатки, для которых характерно прогрессивное снижение остроты зрения и самое тяжелое осложнение – отслойка сетчатки глаза. Из жалоб следует отметить: мелькание мушек перед глазами, появление вспышек, быструю утомляемость глаз. По клинической картине миопию различают по степеням: слабая, средняя, высокая. Однако следует учитывать, что не степень миопии определяет тактику лечения, а периферические витреохориоретинальные дистрофические изменения (ПВХРД) сетчатки. Данное осложнение при миопии достигает 40% [3, 5]. Беременность – самый ответственный период в жизни женщины. И хотя, как известно, это физиологическое состояние, тем не менее, при беременности каждый орган, каждая система подвергается изменениям. И орган зрения не является исключением. В связи с этим проблема миопии у беременных актуальна и находится в центре внимания как акушеров, так и офтальмологов. Ведь именно состояние сетчатки глаз является важным фактором для решения вопроса о тактике беременности и выборе метода родоразрешения. По мнению офтальмологов, миопия, при которой не возникают дистрофические изменения сетчатки, не представляет опасности для беременности и роды возможны через естественные родовые пути [4, 6]. В то время как при угрозе возможной отслойки сетчатки, которая является следствием миопии, не только высокой степени, но и слабой и средней степени, показано выключение потужного периода родов. Многие исследователи отмечают, что патологические процессы, которые возникают при беременности, являются неблагоприятным моментом для клинического течения миопии, так как на фоне нарушения сердечнососудистой системы снижается кровообращение глаз, ухудшается кровоток в цилиарном теле, возникает отек зрительного нерва, происходит кровоизлияние в сетчатку, что приводит к ее отслойке [4, 5, 7]. Считают, что наиболее опасным моментом является потужной период, когда происходят выраженные изменения гемодинамики и присоединяется физическая нагрузка за счет сократительной деятельности матки, что негативно влияет на орган зрения. В связи с этим, с целью предупреждения этих осложнений для органа зрения, многие авторы [4, 5] считают необходимым выключать потужной период родов: либо применением акушерских щипцов, либо операцией кесарева сечения. До недавнего времени процент данных операций при миопии составлял 18-30% [1, 7]. На сегодняшний день тактика родоразрешения при миопии изменилась в пользу консервативного ведения родов. Появление эффективного метода коррекции миопии, а именно применение

периферической профилактической лазерной ретинопексии при беременности [7, 8], позволило проводить роды через естественные родовые пути. Считают, что ограниченная лазерная коагуляция сетчатки у беременных является наиболее эффективным и безопасным методом профилактики такого грозного осложнения, как отслойка сетчатки. Несмотря на то, что по данной проблеме имеется много публикаций, тем не менее некоторые аспекты данной патологии представляют определенный интерес для дальнейшего изучения.

Цель исследования: провести анализ исхода беременности и родов у женщин с миопией.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ беременности и родов у 100 женщин с миопией по материалам родильного отделения городской больницы № 1 города Ростова-на-Дону. Были сформированы две клинические группы. В первую группу вошли 48 женщин, которым во время беременности была проведена периферическая профилактическая лазерная ретинопексия. Вторая группа представлена 52 женщинами, у которых, по различным причинам, данная операция не применялась. У всех женщин двух групп проводились клинические исследования, УЗИ, ДГМ и КТГ плода, динамическое наблюдение офтальмолога.

Результаты и обсуждение

У женщин и первой, и второй клинических групп данная беременность была первой. По возрасту, социальному статусу группы были сопоставимы. Экстрагенитальная патология у этих женщин отсутствовала. Из 48 женщин первой группы в анамнезе у 11 (22,91%) была миопия слабой степени, у 20 (41,67%) – миопия средней степени, у 17 (35,42%) – высокой степени. Из 52 женщин второй группы у 12 (23,08%) выявлена миопия слабой степени, у 19 (36,54%) – средней степени, у 21 (40,38%) – высокой степени. Как видно, в обеих группах соотношение слабой, средней и высокой степени миопии были сопоставимы. Из 48 женщин первой группы во время беременности у 5 (10,42%) был ранний гестоз, у 8 (16,67%) – анемия средней степени, у 6 (12,50%) была угроза прерывания беременности в 12-14 недель, у 10 (20,83%) – фетоплацентарная недостаточность (ФПН). У 19 (39,58%) женщин беременность протекала благоприятно. Из 52 женщин второй группы у 7 (13,47%) был ранний гестоз, у 11 (21,15%) – ФПН, у 9 (17,30%) – анемия легкой степени, у 4 (7,69%) – угрожающие преждевременные роды в 32-34 недели. У 21 (40,39%) женщины беременность протекала без осложнений. Следует заметить, что наличие миопии не влияет на течение беременности, поскольку такие осложнения встречаются у женщин и при другой патологии. Согласно нашим данным физиологически протекающая беременность не оказывает отрицательное влияние на миопию. Наше мнение согласуется с

данными других авторов [3, 5]. В то же время существуют сведения, что акушерская патология, в частности преэклампсия (легкой, средней, тяжелой степени), без сомнения приводит к патологическим изменениям органа зрения [4, 5, 6]. Поскольку при преэклампсии, особенно при тяжелой степени, происходит спазм артерий, тромбозы ветвей сетчатки, кровоизлияние, отек, все это создает предпосылки для отслойки сетчатки. В течение беременности все женщины наблюдались у офтальмолога в сроках 10-12 недель, 28-30 недель, 34-36 недель. И в зависимости от степени тяжести миопии решался вопрос о методе родоразрешения. Всем 48 женщинам первой группы, с целью профилактики отслойки сетчатки, была проведена периферическая профилактическая лазерная ретинопексия в сроке 28-30 недель беременности. Все 48 женщин первой группы родили через естественные родовые пути доношенных детей, с оценкой по шкале Апгар 8-9 баллов. У 52 женщин второй клинической группы во время беременности тоже были диагностированы дистрофические изменения сетчатки, однако в силу ряда причин, им не проводилась лазерная ретинопексия. Этой категории женщин, по рекомендации офтальмолога, было показано выключение потужного периода родов. С этой целью, для уменьшения перинатального риска, предпочтение было отдано абдоминальному родоразрешению. Всем 52 женщинам второй клинической группы была проведена плановая операция кесарева сечения. Состояние рожденных детей у этой категории женщин оценивалось по шкале Апгар на 8-9 баллов. После родоразрешения женщинам как первой, так и второй клинической группы, было проведено офтальмологическое исследование. В обеих группах не было выявлено ухудшения зрения.

Заключение

Из вышеизложенного следует, что женщины с миопией во время беременности должны наблюдаться не только акушером, но и офтальмологом, чтобы совместно выработать тактику ведения беременности и родов. У пациентов с периферической витреохориоретинальной дистрофией сетчатки целесообразно проводить периферическую профилактическую лазерную ретинопексию в сроке 28-30 недель, а именно за 6-8 недель до родоразрешения. Применение лазерной коррекции сетчатки позволило снизить процент абдоминального родоразрешения, а следовательно, уменьшить риск осложнений при операции кесарева сечения.

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

Контактная информация: Перцева Галина Маргосовна; тел.: +7 (928) 623-39-77; e-mail: Galina.pertsewa2016@yandex.ru; Россия, 344029, г. Ростов-на-Дону, пр. Сельмаш, д. 98/11, кв. 173.

Corresponding author: Galina M. Pertseva; tel.: +7 (928) 623-39-77; e-mail: Galina.pertsewa2016@yandex.ru; apt. 173, 98/11, Selmash pr., Rostov-on-don, Russia, 344029.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES.

1. Астахов Ю.С., Ангелопуло Г.В., Джалишвили О.А. *Глазные болезни: Для врачей общей практики: Справочное пособие*. СПб.: СпецЛит; 2001. 240 с: [Astachov Y.S, Angelopulo G.V., Dzhalishvili O.A. *Eye diseases for general practitioners*. Spb.: SpecLit; 2001. 240 p.]
2. Безденежных В.Н. Миопия – проблема XXI века. Молодой ученый. 2015; 24: 253-255. <https://moluch.ru/archive/104/24236/> [Bezdenezhnyh V.N. Myopia – problem of the 21st century. The young scientist. 2015; 24: 253-255. (In Russ.) <https://moluch.ru/archive/104/24236/>].
3. Магогон А.С. Изменение органа зрения при нормальной и патологически протекающей беременности. *Вестник Сибирской офтальмологии*. 2012; 1: 43-45. [Magogon A.S. Change in the visual organ in normal and pathologically pregnancy. *Bulletin of Siberian ophthalmology*. 2012; 1: 43-45. (In Russ.)].
4. Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Егоров В.В. Влияние преэклампсии на параметры макулярной сетчатки. *Современные технологии в офтальмологии*. 2015; 2: 202-206. http://www.eyepress.ru/0003240/sto_0215_s.pdf [Kolenko O.V., Sorokin E.L., Egorov V.V. Effect of pre-eclampsia on the parameters of the macular retina. *Modern technologies in ophthalmology*. 2015; 2: 202-206. (In Russ.) http://www.eyepress.ru/0003240/sto_0215_s.pdf].
5. Коленко О.В., Сорокин Е.Л. Родоразрешение при миопии у беременных женщин, выбор тактики. *Офтальмохирургия*. 2016; 3: 64-68. <http://www.eyepress.ru/article.aspx?21846> [Kolenko O.V., Sorokin E.L., Delivery of pregnant women with myopia, a choice of tactics. *Ophthalmic surgery*. 2016; 3: 64-68. (In Russ.) <http://www.eyepress.ru/article.aspx?21846>].
6. Синчихин С.П., Степанян Л.В., Рамазанова Л.Ш., Мамиев О.Б., Напылова О.А. *Проблемы женского здоровья*. 2016; 11(2): 36-45. [Sinchihin S.P., Stepanyan L.V., Ramazanova L.Sh., Mamiev O.B., Napylova O.A. Pregnancy and childbirth in women with pathology of organs of vision. *Problems of women's health*. 2016; 11(2): 36-45. (In Russ.)].
7. Иомдина Е.Н., Тарутта Е.П. Современные направления фундаментальных исследований патогенеза прогрессирующей миопии. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2014; 69(3-4): 44-49. [Iomdina E.N., Tarutta E.P. Modern directions of fundamental studies of the pathogenesis of progressive myopia. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2014; 69(3-4): 44-49. (In Russ.)].
8. Рочева С.Л. Выбор метода родоразрешения у женщин с миопией различной степени. *Вести офтальмологии*. 2006; 3: 47-51. https://elibrary.ru/download/elibrary_23836409_20977761.pdf [Rocheva C.L. The choice of the method of delivery of women with varying degrees of myopia. *News of ophthalmology*. 2006; 3: 47-51. (In Russ.) https://elibrary.ru/download/elibrary_23836409_20977761.pdf].

Поступила / Received 21.12.2017

Принята в печать / Accepted 23.01.2018

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

АКТУАЛЬНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФИЛАТОВСКОГО СТЕБЛЯ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С РАНАМИ И РУБЦОВЫМИ ДЕФОРМАЦИЯМИ КОЖИ

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

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

АННОТАЦИЯ

Цель. Изучение особенностей и результатов хирургического лечения пациентов с ранами и рубцовыми деформациями кожи, которым использовали пластику филатовским стеблем.

Материалы и методы. Был произведен анализ лечения 15 пациентов в возрасте от 9 до 58 лет, находившихся на лечении в ожоговом отделении ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского» министерства здравоохранения Краснодарского края с термическими, электрическими и механическими травмами и их последствиями в 2005-2017 гг.

Результаты. Средняя частота использования данного метода составила 1 раз в год. Удаленность пораженного участка от места заготовки стебля определяла количество миграций и сроки лечения пациентов. При локализации реципиентной зоны на верхних конечностях миграцию одной из питающих ножек сразу сочетали с частичным распластыванием стебля, а общее количество миграций было две. Продолжительность лечения больных с момента заготовки стебля до завершения пластики составляла в среднем 134±36 дней. В тех случаях, когда требовалось перемещать заготовленный на туловище стебель на голову или нижние конечности, миграций было 3-4, а сроки лечения составляли от 312 до 644 дней, в среднем 481±86 дней. Общая площадь замещенного дефекта была от 40 до 220 см². Из 15 прооперированных больных в 3 (20%) случаях при миграции заготовленного стебля имели место осложнения. При осмотре пациентов в ближайшем периоде (до 1 года) ткани стебля были жизнеспособны, адаптированы, без трофических нарушений. В отдаленном периоде (от 1 до 6 лет) кожа в области пластики была эластичной, хорошо бралась в складку, имелись незначительные отличия пигментации перемещенных лоскутов от окружающих тканей. Рубцовых деформаций, связанных с заготовкой, перемещением и распластыванием стебля, не наблюдали.

Заключение. Филатовский стебель, предложенный более одного века тому назад, имеет преимущественно историческое значение и в современной клинической практике используется достаточно редко, однако иногда является методом выбора при восстановлении утраченного или рубцово-измененного кожного покрова.

Ключевые слова: кожная пластика, круглый стебель, рана, рубец кожи, рубцовая деформация, хирургическое лечение

Для цитирования: Поляков А.В., Богданов С.Б., Савченко Ю.П., Фоменко О.М. Актуальность использования филатовского стебля в хирургическом лечении пациентов с ранами и рубцовыми деформациями кожи. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(1): 111-116. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-111-116

For citation: Polyakov A.V., Bogdanov S.B., Savchenko Y.P., Fomenko O.M. Relevance of the tube flap use in the surgical treatment of patients with wounds and cicatricial deformities of skin. *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik*. 2018; 25(1): 111-116. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-111-116

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

RELEVANCE OF THE TUBE FLAP USE IN THE SURGICAL TREATMENT
OF PATIENTS WITH WOUNDS AND CICATRICIAL DEFORMITIES OF SKIN

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

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Department of General Surgery,
Sedina str., 4, Krasnodar, Russia, 350063.

ABSTRACT

Aim. The aim of our work was to study characteristics and results of surgical treatment of patients with wounds and cicatricial deformities who underwent tube flaps grafting.

Materials and methods. The analysis of the treatment of 15 patients aged 9 to 58 was made. All patients were treated in the Burn Unit of the Scientific Research Institute – S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital №1 with thermal, electrical and mechanical injuries and their consequences in 2005-2017 years.

Results. The average frequency of this method use was 1 time per year. Remoteness of the affected area from the site of tube flap preparation determined the number of migrations and the terms of treatment of patients. With the localization of the recipient zone on the upper extremities, migration of one of the supply legs was immediately combined with partial grafting, and the total number of migrations was two. The duration of treatment of patients from the moment of tube flap preparation to the completion of plastics averaged 134±36 days. In those cases when it was required to move a tube flap prepared on the trunk to the head or lower extremities, there were 3-4 migrations, and the treatment time was 312 to 644 days, on average 481±86 days. The total area of the replaced defect was from 40 to 220 cm². Out of 15 operated patients, complications occurred in 3 (20%) cases when the tube flap was migrating. At the control examinations during the first year after grafting flap tissues were viable, adapted, without trophic disorders. In term from 1 to 6 years after grafting skin was elastic and well taken into the fold. There were insignificant differences in the pigmentation of displaced flaps from the surrounding tissue. Cicatricial deformities associated with the harvesting, transport of the flap and grafting, were not observed.

Conclusion. Tube flap proposed more than one century ago is primarily of historical significance and is rather rare in modern clinical practice, but sometimes it is the optimal method for recovering lost or scarred skin.

Keywords: skin grafting, tube flap, wound, scar, cicatricial deformity, surgical treatment

Введение

В 2017 году исполнилось 100 лет с момента первой публикации профессором В.П. Филатовым статьи об использовании кожной пластики круглым стеблем [1], в последствии названным филатовским. Данная методика, впервые примененная для закрытия дефекта после удаления нижнего века, оказала значительное влияние на развитие различных областей хирургии. Заготовка стебля была модифицирована, были предложены различные донорские зоны для его формирования, описаны новые способы его миграции [2-6]. Получив название «русская пластика», филатовский стебель нашел свое применение не только в офтальмологии, но и в травматологии, челюстно-лицевой и ожоговой хирургии как в России, так и за её пределами.

Несмотря на вековую историю, многоэтапность, внедрение других более современных способов восстановления дефектов кожного покрова, данный вид пластики продолжают использовать в клинической практике [4, 7, 8, 9]. Наиболее актуально это бывает в тех случаях, когда ресурсов местных тканей недостаточно (в том числе при выполнении экспандерной дерматензии), пластика лоскутами на микрососудистых анастомозах технически не выполняема, а размеров лоскута при итальянской пластике не хватает для радикального замещения утраченных или рубцово-измененных кожных покровов (рис. 1).

Цель исследования: изучить особенности и результаты хирургического лечения пациентов с ранами и рубцовыми деформациями кожи, которым использовали пластику филатовским стеблем.

Материалы и методы

В ожоговом отделении ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. С.В. Очаповского» министерства здравоохранения Краснодарского края в 2005-2017 гг. пластика филатовским стеблем была выполнена 15 пациентам. Пациентов детского возраста (от 9 до 17 лет, средний возраст 13±3 года) было 4 (26,7%), взрослых (от 18 до 58 лет, средний возраст 36±10 лет) было 11 (73,3%). Больных мужского пола было 12 (80%), женского пола – 3 (20%).

Показания для пластики филатовским стеблем были следующие: послеожоговые рубцово-язвенные дефекты и деформации – 7 (46,7%) больных, посттравматические деформирующие рубцы – 4 (26,7%), посттравматические раны – 2 (13,3%), послеоперационная рубцовая деформация – 1 (6,7%), лучевая язва – 1 (6,7%).

У всех пациентов решение о пластике филатовским стеблем принимали после исключения возможности применения или при неэффективности других способов пластического закрытия. Участки поражения были расположены на верхних конечностях – 5 (33,3%) пациентов, нижних конечностях – 4 (26,7%), на волосистой части головы – 4 (26,7%), на лице – 2 (13,3%). Формировали стебель в основном на туловище (торакоабдоминальный филатовский стебель) – 14 (93,3%) больных. Одному пациенту (6,7%) была произведена пластика стеблем, заготовленным на плече.

В 2 (13,3%) наблюдениях при восстановлении кожных покровов на кисти выполняли пластику «острым» торакоабдоминальным стеблем. Пластика острым филатовским стеблем была идентична итальянской пластике с той лишь разницей, что временная питающая ножка была ушита в форме трубки. Это позволяло предотвратить ин-



Рис. 1. Пациенту с посттравматическим рубцовым дефектом левой нижней конечности, повреждением магистральных сосудов с целью создания полноценного кожного покрова для последующего эндопротезирования коленного сустава показана пластика филатовским стеблем.

Fig. 1. The patient with cicatricial post-traumatic defect of the left lower extremity and damage of main vessels has indications for grafting by tube flap to create a full skin for subsequent knee endoprosthesis replacement.



Рис. 2. Торакоабдоминальный филатовский стебель, заготовленный на туловище слева, мигрирован на правую верхнюю конечность.

Fig. 2. Thoracoabdominal tube flap prepared on the left part of the trunk, migrated to the right upper limb.

фицирование мягких тканей в области оперативного вмешательства со стороны жирового слоя питающей ножки. После приживления кожно-жирового лоскута через 1-1,5 месяца производили пересечение временной питающей ножки и моделирование кожно-жирового лоскута.

В 13 (86,7%) случаях стебель заготавливали планоно, используя методику Е.М. Жак [2]. При выкраивании кожно-жировой ленты длина не превышала ширину более чем в 2,5 раза, составляя, как правило, пропорцию 2:1. После заготовки стебля производили тренировку одной из питающих ножек путем пережатия на 5 минут с последующим постепенным увеличением времени пережатия на 5 минут. По достижении 2 часов при отсутствии сосудистой реакции стебля (отечность, бледность, цианоз) тренированную питающую ножку пересече-

кали и стебель мигрировали непосредственно к месту пластики или промежуточно через конечности (рис. 2).

Количество миграций зависело от удаленности участка поражения от места заготовки стебля. После миграции одной из ножек стебля в область поражения производили частичное распластывание стебля (рис. 3), а после приживления распластанной части выполняли заключительный этап пластики – распластывание другой ножки и окончательное моделирование (рис. 4).

Результаты и обсуждение

Всего плановых заготовок филатовских стеблей (т.е. исключая «острые») за анализируемый промежуток времени было 13, таким образом средняя частота использования данного метода



Рис. 3. Пациенту выполнена пластика филатовским стеблем посттравматического рубцового дефекта области левой нижней конечности (промежуточный этап)

Fig. 3. The patient underwent tube flap grafting of post-traumatic scar defect of the left lower extremity (intermediate stage).



Рис. 4. Пациенту выполнена пластика филатовским стеблем посттравматического рубцового дефекта левой нижней конечности (заключительный этап).

Fig. 4. The patient underwent tube flap grafting of post-traumatic scar defect of the left lower extremity (final stage).

составила 1 раз в год. На фоне других способов пластического закрытия, используемых в нашей клинике, пластика филатовским стеблем используется наиболее редко.

Удаленность пораженного участка от места заготовки стебля определяла количество миграций и, соответственно, сроки лечения пациентов. При локализации реципиентной зоны на верхних конечностях миграцию одной из питающих ножек сразу сочетали с частичным распластыванием стебля, а общее количество миграций было две. Продолжительность лечения больных с момента заготовки стебля до завершения пластики составляла от 91 до 190 дней, в среднем составляла 134 ± 36 дней. В тех случаях, когда требовалось перемещать заготовленный на туловище стебель на голову или нижние конечности, миграций было 3-4, а сроки лечения составляли от 312 до 644 дней, в среднем 481 ± 86 дней.

Непосредственные результаты лечения оценивали на момент выписки пациентов из стационара после полного распластывания филатовского стебля. Общая площадь замещенного дефекта

составляла от 40 до 220 см² в зависимости от локализации. Мягкие ткани в области пластики были без признаков ишемии и воспаления у всех больных. Швы снимали на 12-14 сутки после операции. С целью профилактики грубого рубцевания по линии швов всем пациентам назначали противорубцовую терапию, включавшую использование увлажняющих гелей и кремов, препаратов силикона, физиопроцедуры (фонофорез, электрофорез), рекомендовали избегать воздействия солнечных лучей на область оперативного вмешательства.

Из 15 прооперированных больных в 3 (20%) случаях при миграции заготовленного стебля имели место осложнения. У 46-летней пациентки после миграции одной ножки на верхнюю конечность после начала тренировки другой ножки наблюдали клинические признаки сосудистой недостаточности стебля, в связи с чем была выполнена ремиграция стебля обратно на туловище. В дальнейшем сосудистых нарушений отмечено не было, стебель был перемещен на волосистую часть головы, однако общее количество миграций было 5, а длительность лечения составила 595 дней. У



Рис. 5. Результат пластики области левого ахиллова сухожилия филатовским стеблем через 2 года.
Fig. 5. The result of grafting by tube flap of the left achilles tendon region after 2 years.

одного 43-летнего больного наблюдали частичный некроз брюшка стебля по линии швов, который потребовал дополнительного местного лечения (перевязки до полной эпителизации ран), однако в целом не повлиял на результат лечения. Еще у одного пациента (возраст 58 лет) после миграции стебля с верхней конечности на голову произошел частичный некроз стебля и потребовалось выполнение аутодермопластики свободным кожным трансплантатом на участке 30 см².

Ближайшие результаты оценивали при амбулаторном осмотре прооперированных больных через 1-11 месяцев после завершающего этапа пластики стеблем. Всего было осмотрено 9 (60%) пациентов. Стебель был жизнеспособен, адаптирован, без трофических нарушений. По границе перемещенного стебля и окружающих тканей отмечали развитие нормотрофической рубцовой ткани, без функциональных нарушений. В течение 6-8 месяцев после заключительного этапа пластики отмечали восстановление сенсорной иннервации в тканях стебля.

Отдаленные результаты (рис. 5, 6) в сроки от 1 до 6 лет прослежены у 6 (40%) больных. Имелись незначительные отличия пигментации перемещенных лоскутов от окружающих тканей. Кожа филатовских стеблей была эластичной, хорошо бралась в складку. Рубцовых деформаций, связанных с заготовкой, перемещением и распластыванием стебля, не наблюдали. В 2 наблюдениях отмечено избыточное развитие подкожно-жировой клетчатки в области пластики, что было связано с общим увеличением количества жировой клетчатки на фоне развивающегося ожирения. У 1 пациента это потребовало оперативного вмешательства по эстетическим показаниям – было выполнено моделирование перемещенного кожно-жирового лоскута. В отдаленном периоде через ткани пересаженного филатовского стебля 3



Рис. 6. Результат пластики лица филатовским стеблем через 3 года.

Fig. 6. The result of grafting by tube flap of the face after 3 years.

больным был выполнен доступ при оперативном вмешательстве на подлежащих глубоких анатомических структурах (кости, суставы, сухожилия). Осложнений со стороны тканей стебля при этом не наблюдали.

Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы:

- 1). в настоящее время необходимость выполнять пластику филатовским стеблем пациентам с ранами и рубцовыми деформациями кожи по данным нашей клиники составляет около 1 раза в год, при невозможности применения или неэффективности других способов пластического закрытия;
- 2) в качестве донорского участка в основном

используют передне-боковую поверхность туловища. Это связано с возможностью получения достаточно большого кожно-жирового лоскута при создании минимально возможного косметического дефекта и отсутствии риска функциональных нарушений;

3) продолжительность лечения пациента при использовании филатовского стебля определяет в первую очередь удаленность участка, на котором требуется восстановление кожного покрова, от места заготовки стебля. При пластике дефектов на нижних конечностях или голове стеблем, заготовленным на туловище, при неосложненном течении требуется 3-4 миграции, а сроки от формирования до заключительного этапа пластики составляют в среднем 481 ± 86 дней;

4) высокая частота осложнений (до 20%) при миграции стебля может привести к потере части заготовленного пластического материала, а также потребовать дополнительных этапов оперативного лечения;

5) восстановленный при помощи филатовского стебля кожный покров позволяет выполнять оперативные вмешательства на подлежащих глубоких анатомических структурах, является косметически и функционально полноценным. Однако при общем увеличении жировой клетчатки в организме отмечается увеличение её количества в области стебля, что может определить показания к хирургической коррекции (липосакция, моделирование перемещенного кожно-жирового лоскута).

Заключение

Таким образом, филатовский стебель, предложенный более одного века тому назад, имеет преимущественно историческое значение и в современной клинической практике используется достаточно редко. Данный метод является трудоемким, многоэтапным, требующим дисциплинированности со стороны больного и сопряжен с рисками осложнений. В то же время для некоторых пациентов он является единственной технической возможностью восстановления утраченного или рубцово-измененного кожного покрова, что за-

ставляет практикующего хирурга помнить особенности всех этапов и быть готовым по показаниям его использовать.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Филатов В.П. Пластика на круглом стебле. *Вестник офтальмологии*. 1917; 1(34): 149-158. [Filatov V.P. Plastika na kruglom steble. *Vestnik oftalmologii*. 1917; 1(34): 149-158. (In Russ.)].
2. Жак Е.М. *Новая методика образования стебельчатого лоскута Филатова*. Челябинск: ОГИЗ; 1948. 69 с. [Zhak E.M. *Novaya metodika obrazovaniya stebelchatogo loskuta Filatova*. Chelyabinsk: OGIZ; 1948. 69 p. (In Russ.)].
3. Тучинкина А.К. *Кожно-пластические операции*. М.: Медицина; 1972. 152 с. [Tuchinkina A.K. *Kozhno-plasticheskie operatsii*. M.: Medicina; 1972. 152 p. (In Russ.)].
4. Казарезов М.В., Королева А.М., Домников А.В. *Пластическая хирургия: Практическое руководство*. Новосибирск: ЛОНЦ; 2009. 380 с. [Kazarezov M.V., Koroleva A.M., Domnikov A.V. *Plasticheskaya hirurgiya: prakticheskoe rukovodstvo*. Novosibirsk: LONTs; 2009. 380 p. (In Russ.)].
5. Азолов В.В., Дмитриев Г.И. *Хирургическое лечение последствий ожогов*. Н.Новгород: ОАО «Дзержинская типография»; 1995. 183 с. [Azolov V.V., Dmitriev G.I. *Hirurgicheskoe lechenie posledstviy ozhgov*. N.Novgorod: ОАО «Dzerzhinskaya tipografiya»; 1995. 183 p. (In Russ.)].
6. Fan J. Tissue expansion of tube flap during the last transferring stage in reconstructions of the face and neck. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg*. 1998; 32: 229-232.
7. Кошельков Я.Я. Пластика филатовским лоскутом обширных послеожоговых дефектов тканей лица. *Вестник Российской военно-медицинской академии. Приложение*. 2010; 1(29): 61-62. [Koshelkov Ya.Ya. Plastika filatovskim loskutom obshirnykh posleozhogovykh defektov tkanej litsa. *Vestnik Rossiyskoj voenno-meditsinskoj akademii. Prilozhenie*. 2010; 1(29): 61-62. (In Russ.)].
8. Fan J., Liu L., Gan C. *Nasal Reconstruction*. In: Hyakusoku H et al., editors. *Color Atlas of Burn Reconstructive Surgery*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010. 260-269. DOI: 10.1007/978-3-642-05070-1.
9. Antohi N., Stan V. Unusual coverage of postburn sequela of the scalp using a combined free forearm and tubed abdominal flap. *Burns*. 2012; 38 (4): e13-e16. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2011.11.008>.

Поступила / Received 20.10.2017
Принята в печать / Accepted 08.12.2017

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

Контактная информация: Поляков Андрей Владимирович; тел.: (861) 215-35-23, +7-906-43-654-03; e-mail: 350000@mail.ru; Россия, 350086, г. Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167.

Corresponding author: Andrey V. Polyakov; tel.: (861) 215-35-23; e-mail: 350000@mail.ru; 167, 1 Maya str., Krasnodar, Russia, 350086.

В. А. ПРОХОДНАЯ¹, С. О. СУРМЕНЕВА¹, Е. Х. ЧИБИЧЯН¹,
Я. В. БОЛОЦКИХ¹, А. А. ОВСЯННИКОВА²

ОСОБЕННОСТИ СТЕРОИДНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ВРОЖДЕННЫХ ЗАЩИТНЫХ ФАКТОРОВ И ОСТЕОТРОПНЫХ МЕДИАТОРОВ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМ ПАРОДОНТА

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

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

АННОТАЦИЯ

Цель. Изучить изменения антимикробных и остеотропных медиаторов ротовой жидкости в течение беременности у женщин с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) легкой и средней степени тяжести с учетом фактора стероидной регуляции кортизолом.

Материалы и методы. Среди 62 беременных (возраст от 18 до 35 лет) в зависимости от наличия или отсутствия воспалительных заболеваний пародонта формировали основную группу (n=31), страдающих ХГП легкой и средней степени тяжести и контрольную группу (n=31) с отсутствием заболевания. Кроме того, у 32 здоровых небеременных женщин (возраст от 18 до 30 лет) исследовали ротовую жидкость в сходном объеме. В ротовой жидкости с помощью твердофазного иммуноферментного метода определяли количество кателицидина LL-37, остеопротегерина и кортизола. Лабораторные исследования проводили в I (8-12 нед.), II (13-27 нед.) и III (28-40 нед.) триместр беременности.

Результаты. У беременных женщин контрольной группы в ротовой жидкости при последовательном повышении концентрации кортизола наблюдалось снижение содержания кателицидина LL-37 в 1-ом триместре с последующим ростом во 2-ом и 3-ем триместрах антимикробного потенциала биологической среды ротовой полости, повышение концентрации остеопротегерина, сдерживающего активность остеорезорбции в альвеолярной кости. У беременных женщин при ХГП легкой и средней степени тяжести выраженное возрастание концентрации кортизола в ротовой жидкости сопровождалось в первые два триместра повышенным содержанием кателицидина LL-37 и активацией антимикробных врожденных механизмов резистентности к патогенным бактериям с последующим снижением антимикробного фактора к 3-ему триместру гестационного периода, последовательным снижением содержания остеопротегерина в смешанной слюне.

Заключение. Наличие ХГП легкой и средней степени тяжести у беременных женщин приводит к разобщению связи между кортизолом смешанной слюны и иммунными факторами защиты, остеотропными медиаторами в отличие от женщин, не страдающих стоматологической патологией во время гестационного периода.

Ключевые слова: беременность, ротовая жидкость, кортизол, кателицидин, остеопротегерин, хронический генерализованный пародонтит

Для цитирования: Проходная В.А., Сурменева С.О., Чибичян Е.Х., Болоцких Я.В., Овсянникова А.А. Особенности стероидной регуляции врожденных защитных факторов и остеотропных медиаторов ротовой жидкости у беременных женщин с воспалительными заболеваниями пародонта. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(1): 117-122. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-117-122

For citation: Prohodnaja V.A., Surmeneva S.O., Chibichjan E.H., Bolockikh Y.V., Ovsyannikova A.A. Features of steroid regulation of congenital protective factors and osteotropic mediators of oral fluid in pregnant women with inflammatory periodontal diseases *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(1): 117-122. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-117-122

V. A. PROHODNAJA¹, S. O. SURMENEVA¹, E. H. CHIBICHJAN¹, Y. V. BOLOCKIKH¹,
A. A. OVSYANNIKOVA²

FEATURES OF STEROID REGULATION OF CONGENITAL PROTECTIVE FACTORS AND OSTEOTROPIC
MEDIATORS OF ORAL FLUID IN PREGNANT WOMEN WITH INFLAMMATORY PERIODONTAL
DISEASES

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Rostov State Medical University of the
Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Nakhichevan str., 29, Rostov-on-Don, Russia, 344022.

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University of the
Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Sedina str., 4, Krasnodar, Russia, 350063.

ABSTRACT

Aim. To study changes in antimicrobial and osteotropic oral fluid mediators during pregnancy in women with chronic generalized periodontitis (CGP) of mild and moderate severity, taking into account the factor of steroid regulation by cortisol.

Materials and methods. Among the 62 pregnant women (age 18 to 35 years), depending on the presence or absence of inflammatory periodontal diseases, the main group (n=31) with moderate and moderate CGP and control group (n=31) with no disease were formed. In addition, 32 healthy non-pregnant women (age 18 to 30 years) examined the oral fluid in the same diagnostic volume. In the oral liquid, the amount of catelicidin LL-37, osteoprotegerin and cortisol was determined using a solid-phase immunoassay method. Laboratory studies were conducted in I (8-12 weeks), II (13-27 weeks) and III (28-40 weeks) trimester of pregnancy.

Results. In pregnant women with a physiologically pregnant pregnancy and in the absence of dental diseases in the oral fluid with a consequent increase in the concentration of cortisol, there was a decrease in the content of catelicidin LL-37 1 trimester followed by an increase in the 2nd and 3rd trimesters of the antimicrobial potential of the oral biological environment, an increase in the concentration of osteoprotegerin that inhibits the activity of osteoresorption in the alveolar bone. In pregnant women with CGP of mild and moderate severity, a marked increase in the concentration of cortisol in the oral fluid was accompanied in the first two terms by an increased content of cathelicidin LL-37 and activation of antimicrobial congenital mechanisms of resistance to pathogenic bacteria, followed by a decrease in the antimicrobial factor to the third trimester of the gestation period, a consistent decrease in the content of osteoprotegerin in mixed saliva.

Conclusion. The presence of CGP of mild and moderate severity in pregnant women leads to a dissociation of the connection between cortisol mixed saliva and immune defense factors, osteotropic mediators in contrast to women who do not suffer from dental pathology during the gestational period.

Keywords: pregnancy, oral fluid, cortisol, catelicidin, osteoprotegerin, chronic generalized periodontitis

Введение

Высокая частота и выраженная клиническая манифестация воспалительных заболеваний пародонта у женщин во время беременности представляют собой социальную проблему, поскольку осложняют физиологическое состояние всего организма и ведут к ослаблению иммунной защиты ротовой полости. При контакте с антигенными внешними раздражителями у беременных ввиду сочетанных изменений эндокринно-иммунных механизмов формирование мукозо-ассоциированного защитного ответа в ротовой полости может протекать с отличительными особенностями [1]. Вследствие этого исследование индуцированных беременностью изменений защитных факторов ротовой жидкости, носящее неинвазивный характер, может способствовать выявлению диагностически значимых особенностей врожденного иммунитета при воспалительных заболеваниях пародонта в гестационный период.

Ротовая жидкость человека играет важную роль в защите ротовой полости от патогенных микроорганизмов. Она формирует защитную пленку на поверхности зубов, имеет за счет, в основном,

пептидных и белковых факторов собственную антимикробную активность, способствует агглютинации микробов, создает необходимые физико-химические условия для эффективного протекания иммунных реакций. При стабильной и достаточной саливации происходит связывание мягких и твердых тканей в полости рта в единое целое, поддерживаются необходимые гомеостатические механизмы ротовой полости, происходит удаление микробов и продуктов их жизнедеятельности как механически, так и за счет различных врожденных и адаптивных антимикробных факторов [2, 3]. Физиологическая значимость смешанной слюны и саливации приводит к активному ее использованию как субстрата при лабораторном исследовании биологических жидкостей для оценки интенсивности протекания стоматологических заболеваний.

При развитии и прогрессивном течении патологических процессов в полости рта в ротовой жидкости повышается уровень белков-реактантов острой фазы воспаления [4]. При беременности за счет изменения активности парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нерв-

ной системы реакционная способность смешанной слюны изменяется за счет объема и состава ротовой жидкости. Имеются сведения о влиянии стероидных гормонов на уровень белков острой фазы воспаления [5]. В гестационный период содержание глюкокортикостероидов в крови последовательно повышается [5], что может сказаться и на их концентрации в смешанной слюне, изменить секрецию антимикробных пептидов в ротовой полости. Кроме того, к колебаниям стероидных гормонов в крови чувствительны медиаторы, регулирующие процессы остеорезорбции при формировании пародонтальных карманов [6, 7]. На современном этапе не исследованы взаимоотношения между активностью антимикробной защиты ротовой полости, уровнем концентрации остеотропных медиаторов с учетом стероидного гормонального статуса в динамике гестационного периода. Таким образом, сформировалась потребность в изучении особенностей регуляции содержания противовоспалительных и остеотропных медиаторов в ротовой жидкости по ходу беременности на фоне воспалительных заболеваний пародонта.

Цель исследования: явилось изучить изменения антимикробных и остеотропных медиаторов ротовой жидкости в течение беременности у женщин с хроническим генерализованным пародонтизом (ХГП) легкой и средней степени тяжести с учетом фактора стероидной регуляции кортизолом.

Материалы и методы

Среди 62 беременных (возраст от 18 до 35 лет) в зависимости от наличия или отсутствия воспалительных заболеваний пародонта формировали основную группу (n=31), страдающих ХГП легкой и средней степени тяжести и контрольную группу (n=31) с отсутствием заболевания. Кроме того, у 32 здоровых небеременных женщин (возраст от 18 до 30 лет) исследовали ротовую жидкость в сходном объеме.

Возраст пациенток колебался от 18 до 35 лет, в среднем составив в основной группе 29,4±1,2 лет и в контрольной группе – 27,1±1,3 лет. Число первобеременных в основной и контрольной группах

было 54,8% (n=17) и 45,2% (n=14), а повторнобеременных – 45,2% (n=14) и 54,8% (n=17), соответственно.

ХГП легкой и средней степени тяжести диагностировали с учетом Международной классификации стоматологических болезней на основе МКБ-10.

В основной группе в 1-ом триместре легкая степень тяжести ХГП встречалась в 61,3% (n=19), средняя в 38,7% (n=12), во 2-ом триместре – в 45,2% (n=14) и 54,8% (n=17), а в 3-ем триместре в 35,5% (n=11) и 64,5% (n=20), соответственно.

У женщин для обследования ротовую жидкость собирали натощак, утром с 9 до 11 часов, когда наблюдается максимальная интенсивность слюноотделения, в течение 5 минут путём сплёвывания в стерильную стеклянную пробирку. Предварительная стимуляция секреции слюны отсутствовала. Необходимый объем ротовой жидкости составлял 20 мл и более. Далее в течение 15 минут содержимое пробирки центрифугировали (8000 об/мин) и отделяли супернатант как надосадочную жидкость. Переливали супернатант в пластиковые пробирки с последующим хранением при температуре – 30°C. С помощью твердофазного иммуноферментного метода в ротовой жидкости пациенток определяли концентрацию кателицидина LL-37 наборами Hycult Biotech human LL-37 ELISA (Нидерланды), кортизола наборами Salivary Cortisol ELISA Kit SLV-2930 (DRG International Inc.) и остеопротегерина наборами Osteoprotegerin Biomedica (Австрия). Количественную оценку содержания веществ в жидкости осуществляли на фотометре Multilabel Counter 1420 Victor (Финляндия). Лабораторные исследования проводили в 1-й (8-12 нед.), 2-й (13-27 нед.) и 3-й (28-40 нед.) триместр беременности.

Статистический анализ полученных результатов проводили при использовании программы STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты и обсуждение

Содержание антимикробного пептида кателицидина LL-37 в ротовой жидкости в группах обследуемых представлено в таблице 1.

Таблица 1 / Table 1

Содержание кателицидина LL-37 (мкг/мл) в ротовой жидкости в группах обследуемых (M±m)

The content of cathelicidin LL-37 (µg/ml) in oral fluid in groups of subjects (M±m)

Группа	Этап гестационного периода		
	8-12 нед. (1 триместр)	13-27 нед. (2 триместр)	28-40 нед. (3 триместр)
Основная группа, n=31	38,6±3,2*°	65,3±3,8*°	21,4±1,1*°
Контрольная группа, n=31	20,4±1,2*	23,4±1,5	27,4±1,9
Здоровые доноры, n=32	25,1±1,6		

Примечание: * – статистически значимые отличия при p<0,05 по сравнению со здоровыми донорами, ° – по сравнению с контрольной группой/

Антимикробные пептиды в настоящее время выступают маркерами активации воспалительного процесса любой этиологии [8]. Кателицидины, как представители антимикробных пептидов, проявляют выраженную противомикробную активность, включая грамотрицательных и грамположительных бактерий, грибов, некоторых вирусов. Кателицидины, выступая фактором хемотаксиса, привлекают в очаг воспаления нейтрофилы, моноциты, тучные клетки, регулируют экспрессию провоспалительных цитокинов, участвуют в нейтрализации продуктов жизнедеятельности микробов – эндотоксинов [8, 9]. Так, кателицидин LL-37 оказывает прямое воздействие и способствует снижению выработки провоспалительного фактора некроза опухоли- α [10].

У беременных женщин контрольной группы по сравнению со здоровыми донорами в 1-ом триместре беременности наблюдалось статистически значимое снижение содержания кателицидина LL-37 в ротовой жидкости на 18,7% ($p < 0,05$). Затем во 2-ом и 3-ем триместрах содержание данного антимикробного пептида не отличалось ($p > 0,05$) от уровня у здоровых доноров. Следовательно, депрессия изучаемого антимикробного фактора врожденной иммунной защиты ротовой полости в первом триместре беременности была характерна и при отсутствии стоматологических болезней.

Повышение содержания кателицидина LL-37 в ротовой жидкости у беременных пациенток с ХГП легкой и средней степени тяжести в 1-й и 2-й триместры беременности можно рассматривать как активацию врожденного антимикробного фактора, направленную на ограничение патогенного потенциала этиологически значимых микробных возбудителей. У пациенток основной группы содержание кателицидина LL-37 в ротовой жидкости по сравнению со здоровыми беременными женщинами было выше в 1-й триместр на 89,2% ($p < 0,001$), а во 2-й триместр в 2,8 раза ($p < 0,001$). Однако, в 3-й триместр беременности содержание кателицидина LL-37 в ротовой жидкости у беременных пациенток основной группы снижалось до $21,4 \pm 1,1$ мкг/мл и было статистически значимо ниже ($p < 0,001$) аналогичного показателя здоровых беременных женщин в 3-ем триместре беременности ($27,4 \pm 1,9$

мкг/мл), а также по отношению к здоровым волонтерам ($25,1 \pm 1,6$ мкг/мл). Итак, если у беременных женщин с физиологически протекающей беременностью и без стоматологической патологии в динамике гестационного периода содержание кателицидина LL-37 в ротовой жидкости повышалось, то при ХГП легкой и средней степени тяжести наблюдалась иная картина. Ко 2-ому триместру беременности содержание кателицидина LL-37 в слюне в основной группе повышалось, а к 3-ему триместру прогрессивно снижалось, являясь признаком иммунодефицита.

Таким образом, у беременных женщин с ХГП средней степени тяжести в 3-ем триместре беременности антимикробный потенциал кателицидина LL-37 в ротовой полости снижался. Этот факт является обоснованием для поиска маркеров индукции антимикробных пептидов с целью сдерживания воспалительных изменений в пародонте и основанием для активизации профессиональных гигиенических мероприятий в ротовой полости при беременности.

В течение беременности к синтезу кортизола надпочечниками присоединяется его секреция за счет фетоплацентарного комплекса. Усиление выделения кортизола является физиологичным для беременности ввиду обеспечения более высоких метаболических потребностей организма беременной и растущего плода [11]. Содержание кортизола в ротовой жидкости в группах обследуемых представлено в таблице 2.

В смешенной слюне у здоровых доноров концентрация кортизола составила $3,36 \pm 0,39$ нмоль/л. По сравнению со здоровыми донорами в контрольной группе имело место выраженное повышение уровня кортизола ротовой жидкости в 3-ем триместре, что, очевидно, явилось следствием повышения при беременности гормона в крови. В основной группе концентрация кортизола в смешанной слюне в I, II, III триместры беременности была достоверно выше по сравнению с контрольной группой и здоровыми донорами (табл. 2).

Следовательно, в основной группе у пациенток уровень кортизола в ротовой жидкости значительно повышался. Физиологическая значимость кортизола определяется ограничением воспаления

Таблица 2 / Table 2

Содержание кортизола (нмоль/л) в ротовой жидкости в группах обследуемых ($M \pm m$)

The content of cortisol (nmol/L) in the oral fluid in the groups of subjects ($M \pm m$)

Группа	Этап гестационного периода		
	8-12 нед. (1-й триместр)	13-27 нед. (2-й триместр)	28-40 нед. (3-й триместр)
Основная группа, n=31	$7,85 \pm 0,46^{* \circ}$	$10,24 \pm 0,72^{* \circ}$	$21,25 \pm 1,48^{* \circ}$
Контрольная группа, n=31	$5,5 \pm 0,34$	$4,88 \pm 0,33$	$11,18 \pm 0,96$
Здоровые доноры, n=32	$3,36 \pm 0,39$	–	–

Примечание: * – статистически значимые отличия при $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми донорами, \circ – по сравнению с контрольной группой.

**Содержание остеопротегерина (пг/мл) в ротовой жидкости
в группах обследуемых (M±m)**

The content of osteoprotegerin (pg/ml) in oral fluid in groups of subjects (M±m)

Группа	Этап гестационного периода		
	8-12 нед. (1-й триместр)	13-27 нед. (2-й триместр)	28-40 нед. (3-й триместр)
Основная группа, n=31	93,5±1,1*	90,6±1,4°	72,1±1,9*°
Контрольная группа, n=31	91,3±1,6	101,5±1,8*	115,6±1,4*°
Здоровые доноры, n=32	85,4±1,7	–	–

Примечание: * – статистически значимые отличия при $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми донорами, ° – по сравнению с контрольной группой.

за счет стабилизирующего влияния на мембраны лизосом, ограничения проницаемости стенки капилляров, миграции лейкоцитов, фагоцитоза поврежденных клеток. Усиленная секреция кортизола способствует снижению числа Т-лимфоцитов и уровня антител в очаге воспаления, снижается интенсивность тканевого реагирования на воспалительный процесс [10]. В связи с этим, при воспалительных заболеваниях пародонта возрастание концентрации кортизола в ротовой жидкости имеет физиологическое значение.

Физиологическое и патофизиологическое ремоделирование костной ткани является следствием двух скоординированных процессов – синтеза остеобластами костного матрикса и его одновременной резорбции остеокластами. Остеопротегерин, также известный как остеокласт-ингибирующий фактор или остеокласт-связывающий фактор, ограничивает активацию и дифференциацию остеокластов и поэтому имеет большое значение в процессе регуляции резорбции костной ткани. Остеопротегерин вырабатывают остеокласты, который затем связывает RANK-лиганд (рецептор активации и дифференцировки остеокластов) и, тем самым, предотвращает активацию остеокластов, тормозит остеокластогенезис [12].

В течение беременности в контрольной группе содержание остеопротегерина в ротовой жидкости было достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению со здоровыми донорами (85,4±1,7 пг/мл) во 2 (101,5±1,8 пг/мл) и 3 (115,6±1,4 пг/мл) триместрах, соответственно, на 18,9% и 35,4% (табл. 3).

В динамике гестационного периода остеопротегерин ротовой жидкости статистически значимо повышался к 3-ему триместру по сравнению с 1-ым триместром на 26,6%. Следовательно, при отсутствии соматической и стоматологической патологии усиление секреции остеопротегерина в полости рта можно расценивать как компенсаторный механизм, ограничивающий остерезорбцию альвеолярных отростков и эмали зубов. В основной группе концентрация остеопротегерина ротовой жидкости снижалась ($p < 0,05$) от 1-ого к 3-ему триместру беременности, что свидетельствовало о высокой активности остеокластов и активизации

процессов остерезорбции в ротовой полости.

В контрольной группе корреляционный анализ зависимости между уровнями кортизола и кателицидина LL37 в ротовой жидкости при беременности позволил выявить прямую достоверную связь ($R=0,57$ при $p < 0,05$). Также в контрольной группе зависимость между кортизолом и остеопротегерином ротовой жидкости была прямой и тесной (коэффициент корреляции 0,68 при $p < 0,05$). В основной группе наличие ХГП легкой и средней степени тяжести внесло разобщающее влияние на связь между кортизолом смешанной слюны и иммунным фактором защиты, а также остеотропным медиатором. Сила связи между кортизолом и кателицидином LL37 в ротовой жидкости в основной группе была слабой и недостоверной (коэффициент корреляции 0,19 при $p > 0,05$), а между кортизолом и остеопротегерином обратной и статистически значимой (коэффициент корреляции $-0,57$ при $p < 0,05$).

Таким образом, регулирующее влияние кортизола, направленное на активацию врожденного антимикробного иммунитета и медиаторов, сдерживающих активность остерезорбции, в полной мере реализуется в 3-ем триместре физиологически протекающей беременности без стоматологической патологии. Наличие ХГП легкой и средней степени тяжести при беременности приводит к разобщению связи между кортизолом смешанной слюны и иммунными факторами защиты, а также формированию обратной зависимости между стероидами ротовой жидкости и остеотропными медиаторами, сдерживающими остерезорбцию.

Заключение

У беременных женщин с физиологически протекающей беременностью и при отсутствии стоматологических заболеваний в ротовой жидкости при последовательном повышении концентрации кортизола наблюдается снижение содержания кателицидина LL-37 в 1-ом триместре с последующим ростом во 2-й и 3-й триместры антимикробного потенциала биологической среды ротовой полости, повышение концентрации остеопротегерина, сдерживающего активность остерезорбции в альвеолярной кости.

У беременных женщин при ХГП легкой и средней степени тяжести выраженное возрастание концентрации кортизола в ротовой жидкости сопровождается в первые два триместра повышенным содержанием кателицидина LL-37 и активацией антимикробных врожденных механизмов резистентности к патогенным бактериям с последующим снижением антимикробного фактора к 3-ему триместру гестационного периода, последовательным снижением содержания остеопротегерина в смешанной слюне.

Наличие ХГП легкой и средней степени тяжести у беременных женщин приводит к разобщению связи между кортизолом смешанной слюны и иммунными факторами защиты, остеотропными медиаторами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Нефедова Д.Д., Линде В.А., Левкович М.А. Иммунологические аспекты беременности (обзор литературы). *Медицинский вестник Юга России*. 2013; 4: 16-21. [Nefedova D.D., Linde V.A., Levkovich M.A. Immunological aspects of pregnancy (literature review). *Meditsinsky messenger of the South of Russia*. 2013; 4: 16-21. (In Russ., English abstract)].

2. Акопова В.А., Быков И.М., Лапина Н.В., Скорикова Л.А., Быкова Н.И. Влияние состояния локальной системы неспецифической защиты ротовой жидкости на клинические показатели пародонта. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2015; 1(150): 12-16. [Akopova V.A., Bykov I.M., Lapina N.V., Skorikova L.A., Bykova N.I. Influence of the state of the local system of non-specific protection of the oral fluid on the clinical parameters of periodontal disease. *Kuban scientific medical bulletin*. 2015; 1(150): 12-16. (In Russ., English abstract)].

3. Быков И.М., Лапина Н.В., Гайворонская Т.В., Старченко Т.П., Старченко В.И. Изменение показателей неспецифической защиты в ротовой жидкости при сахарном диабете 2-го типа и ишемической болезни сердца у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом. *Российский стоматологический журнал*. 2014; 3: 27-29. [Bykov I.M., Lapina N.V., Gayvoron-skaya T.V., Starchenko T.P., Starchenko V.I. Change in the indices of nonspecific protection in the oral fluid for diabetes mellitus type 2 and coronary heart disease in patients with chronic generalized parodontal dysfunction. *Russian Dental Journal*. 2014; 3: 27-29. (In Russ., English abstract)].

4. Бутюгин И.А., Долгушин И.И., Ронь Г.И. Клинико-иммунологическая характеристика пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом. *Уральский медицинский журнал*. 2014; 5: 34-38. [Butyugin I.A., Dolgushin I.I., Ron G.I. Clinico-immunological characteristics of patients with chronic generalized periodontitis. *The Urals Medical Journal*. 2014; 5: 34-38. (In Russ.,

English abstract)].

5. Довжикова И.В. Кортизол при беременности (обзор литературы). *Бюллетень ВШЦ СО РАМН*. 2010; 6(75),1: 231-233. [Dovzhikova I.V. Cortisol in pregnancy (review of literature). *Bulletin VSSC of the RAMS*. 2010; 6(75),1: 231-233. (In Russ., English abstract)].

6. Аганов Д.С., Тыренко В.В., Цыган Е.Н., Топорков М.М., Бологов С.Г. Роль цитокиновой системы RANKL/RANK/OPG в регуляции минерального обмена костной ткани. *Гены и клетки*. 2014; 4: 50-52. [Aganov D.S., Tyrenko V.V., Tsygan E.N., Toporkov M.M., Bologov S.G. The role of the RANKL / RANK / OPG cytokine system in regulating the mineral metabolism of bone tissue. *Genes and cells*. 2014; 4: 50-52. (In Russ., English abstract)].

7. Гринин В.М., Вавилова Т.П., Пашкова Г.С. Исследование растворимого остеокластактивирующего фактора и остеопротегерина в смешанной слюне пациентов с пародонтитом. *Российский стоматологический журнал*. 2010; 2: 11-14. [Grinin V.M., Vavilova T.P., Pashkova G.S. Study of the dissolving osteoclastactivating factor and osteoprotegerin in mixed saliva patients with periodontitis. *The Russian Dental Journal*. 2010; 2: 11-14. (In Russ., English abstract)].

8. Окороченков С.А., Желтухина Г.А., Небольсин В.Е. Антимикробные пептиды: механизмы действия и перспективы практического применения. *Биомедицинская химия*. 2012; 2: 131-143. [Okorochenkov S.A., Zheltukhina G.A., Nebolsin V.E. Antimicrobial peptides: mechanisms of action and perspectives of practical application. *Biomedical chemistry*. 2012; 2: 131-143. (In Russ., English abstract)].

9. Yount N.Y., Yeaman M.R. Immunoconsilium: perspectives in antimicrobial. Peptide mechanisms of action and resistance. *Protein and peptide letters*. 2005; 12: 49-67.

10. Dale B.V., Fredericks L.P. Antimicrobial peptides in oral environment: expression and function in Health and disease. *Curr. issues. mol. biol.* 2005; 2(7): 119-133.

11. Татарчук Т.Ф. Стресс и репродуктивная функция женщины. *Международный эндокринологический журнал*. 2006; 5(3): 2-9. [Tatarchuk T.F. Stress and reproductive function of women. *International Endocrine and Logic Journal*. 2006; 5(3): 2-9. (In Russ., English abstract)].

12. Горбунова И.Л., Маршалок О.И. Особенности структурно-метаболических нарушений процессов костного ремоделирования при хроническом генерализованном пародонтите. *Уральский медицинский журнал*. 2014; 3(117): 44-48. [Gorbunova I.L., Marshalok O.I. Features of structural and metabolic disturbances of bone remodeling processes in chronic generalized periodontitis. *The Urals Medical Journal*. 2014; 3(117): 44-48. (In Russ., English abstract)].

Поступила / Received 12.12.2017

Принята в печать / Accepted 29.01.2018

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

Контактная информация: Проходная Виктория Александровна; тел.: +7 (988) 555-74-44; e-mail: ms.victoria111@mail.ru; Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

Corresponding author: Viktorija A. Prohodnaja; tel.: +7 (988) 555-74-44; e-mail: ms.victoria111@mail.ru; 29, Nakhichevan str., Rostov-on-Don, Russia, 344022.

Т. М. ТИШКОВ¹, А. В. ПОГРЕБНЯК¹, А. А. ОЗЕРОВ²

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОЕДИНЕНИЯ VMU-2012-05 (1-[2-(2-БЕНЗОИЛФЕНОКСИ)ЭТИЛ]-6-МЕТИЛУРАЦИЛА) В ТАБЛЕТКАХ

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, проспект Калинина, д. 11, Пятигорск, Россия, 357534.

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, площадь Павших борцов, д. 1, Волгоград, Россия, 400131.

АННОТАЦИЯ

Цель. Разработать методику количественного определения VMU-2012-05 (1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацил) в таблетках.

Материалы и методы. Методом капиллярного электрофореза (КЭ) проведена разработка методики количественного определения VMU-2012-05 (1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацила) в форме таблеток. В работе показано, что при использовании в качестве ведущего электролита 10 мМ раствора натрия тетраборнокислого 10-водного с рН 11,0 удается обеспечить время анализа до 6 минут. Параметры эксперимента были следующие: кварцевый капилляр (диаметр 75 мкм, $L_{\text{общ}}/L_{\text{эф}} = 60/50$ см), напряжение +20 кВ, температура 25°C, детектирование при 256 нм, ввод пробы в режиме 150 мбар·с.

Результаты. Методом капиллярного электрофореза разработана методика количественного определения VMU-2012-05 в таблетках двух различных составов. С использованием разработанной методики проведено количественное определение VMU-2012-05 в таблетках двух различных составов.

Заключение. Разработанная экспрессная методика количественного определения VMU-2012-05 в таблетках позволит продолжить дальнейшее изучение вещества 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацил как перспективного в лечении ВИЧ-1.

Ключевые слова: VMU-2012-05 (1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацил), таблетки, капиллярный электрофорез, количественное определение

Для цитирования. Тишков Т.М., Погребняк А.В., Озеров А.А. Разработка и валидация методики количественного определения соединения VMU-2012-05 (1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацила) в таблетках. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(1): 123-128. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-123-128

For citation: Tishkov T.M., Pogrebnyak A.V., Ozerov A.A. Development and validation of the procedure for quantification of compound VMU-2012-05 (1-[2-(2-benzoylphenoxy)ethyl]-6-methyluracil) in tablets. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 25(1): 123-128. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-123-128

Т. М. ТИШКОВ¹, А. В. ПОГРЕБНЯК¹, А. А. ОЗЕРОВ²

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF THE PROCEDURE FOR QUANTIFICATION OF COMPOUND VMU-2012-05 (1-[2-(2-BENZOYLPHENOXY)ETHYL]-6-METHYLURACIL) IN TABLETS

¹Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute – branch of the Federal State Educational Institution for Higher Education Volgograd State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kalinina str., 11, Pyatigorsk, Russia, 357534.

²Federal State Educational Institution for Higher Education Volgograd State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Pavshikh Bortsov sq., 1, Volgograd, Russia, 400131.

ABSTRACT

Aim. To develop a methodology for quantification of compound VMU-2012-05 (1-[2-(2-benzoylphenoxy)ethyl]-6-methyluracil) in tablets.

Materials and methods. The method of capillary electrophoresis (CE) was used to develop and validate the procedure for the quantification of VMU-2012-05 (1-[2-(2-benzoylphenoxy)ethyl]-6-methyluracil) in the form of tablets.

It is shown that if 10 mM sodium borate is used as the leading electrolyte with a pH of 11.0, it is possible to assure an analysis time of up to 6 minutes. The experiment parameters were as follows: quartz capillary (diameter 75 μm , $W/L_{\text{ef}} = 60/50$ cm), voltage +20 kV, temperature 25°C, detection at 256 nm, sample entry at 150 mbar \times s.

Results. The validation assessment of the developed methodology for indicators specificity, analytical area, linearity, accuracy and precision indicates that the methodology is specific, and in terms of indicators, the analytical area and linearity meet the requirements of the GF XIII edition. In addition, it is shown that the technique yields results free of systematic error (the correctness of the technique), and the precision is at a sufficiently low level (RSD = 1,53%). Also, for the developed and validated methodology, the parameters of the system suitability for the parameters were determined by the number of theoretical plates of the VMU-2012-05 peak, the resolution of the VMU-2012-05 peak and the EOS signal and the VMU-2012-05 peak symmetry factor.

Conclusion. The developed rapid method of quantitative determination of VMU-2012-05 in tablets will allow further study of the substance 1-[2-(2-benzoylphenoxy)ethyl]-6-methyluracil as a promising in the treatment of HIV-1.

Keywords: VMU-2012-05 (1-[2-(2-benzoylphenoxy)ethyl]-6-methyluracil), tablets, capillary electrophoresis, quantitation

Введение

По разным оценкам ВИЧ-инфекция уже унесла от 40 до 50 млн жизней, фиксируется большое число заболевших. Синтезированное в Волгоградском государственном медицинском университете вещество VMU-2012-05 (1-[2-(2-бензоилфенокс)этил]-6-метилурацил), проявившее противовирусное действие в отношении вируса ВИЧ-1 *in vitro*, является перспективным для создания новых лекарственных препаратов.

Целью данного исследования явилась разработка методики количественного определения VMU-2012-05 (1-[2-(2-бензоилфенокс)этил]-6-метилурацил) в таблетках.

Разработка методики количественного определения позволит подготовить нормативную базу для дальнейшего исследования VMU-2012-05 и последующего внедрения на фармацевтический рынок.

Цель исследования: разработать методику количественного определения VMU-2012-05 (1-[2-(2-бензоилфенокс)этил]-6-метилурацил) в таблетках.

Материалы и методы

В качестве стандартного образца использовалась субстанция VMU-2012-05. Исследования выполнялись согласно требованиям ОФС.1.2.1.0022.15 «Капиллярный электрофорез», ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методов» государственной фармакопеи XIII издания [1].

Испытуемые образцы:

Таблетки, содержащие VMU-2012-05 (состав №1):

VMU-2012-05 – 0,1 г

Лактоза – 0,085 г

Плаздон К 29/32 – 0,005 г

Крахмал кукурузный – 0,008 г

Магния стеарат – 0,002 г

Итого: 0,2 грамма на одну таблетку.

Таблетки, содержащие VMU-2012-05 (состав №2):

VMU-2012-05 – 0,1 г

Кальций фосфат кислый двузамещенный – 0,085 г

Полиплаздон XL-10 – 0,008 г

Плаздон К 29/32 – 0,005 г

Магния стеарат – 0,002 г

Итого: 0,2 грамма на одну таблетку.

Таблетки состава №1, не содержащие VMU-2012-05 (плацебо №1).

Таблетки состава №2, не содержащие VMU-2012-05 (плацебо №2).

Соединение VMU-2012-05 представляет собой производное урацила, имеющее следующее химическое название: 1-[2-(2-бензоилфенокс)этил]-6-метилурацил. Структурная формула представлена на рисунке 1.

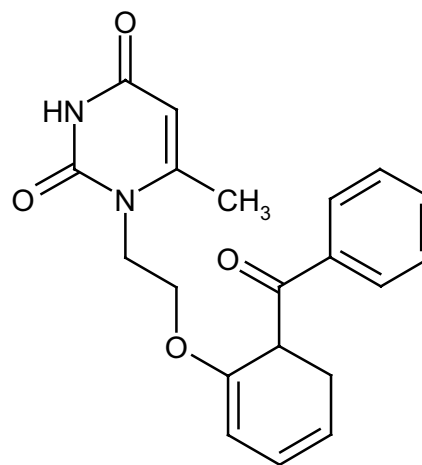


Рис. 1. Структурная формула VMU-2012-05.

Fig. 1. Structural formula VMU-2012-05.

Для VMU-2012-05 как производного урацила характерна лактам-лактимная таутомерия (за счет водорода имидной группы) (рис. 2).

Лактимная или аци-форма обуславливает кислотный характер данного химического соединения. В этой связи, в щелочной среде VMU-2012-05

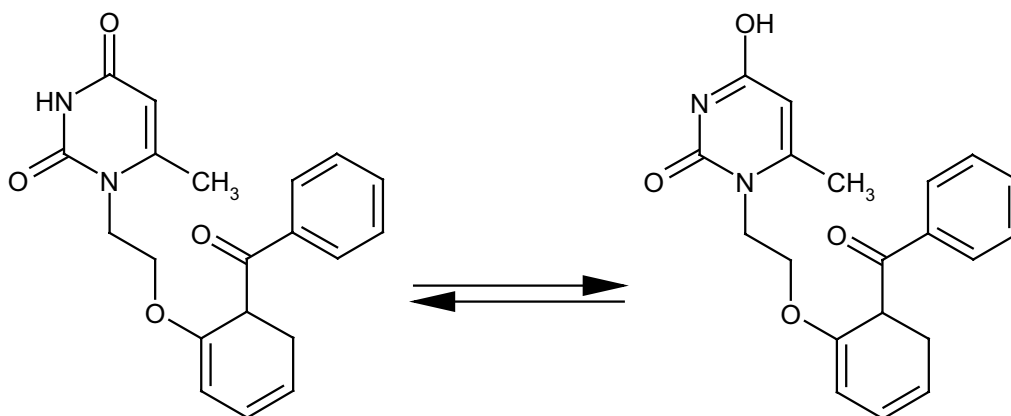


Рис. 2. Схема лактам-лактимной таутомерии VMU-2012-05.
Fig. 2. Scheme of lactam-lactimium tautomerism VMU-2012-05.

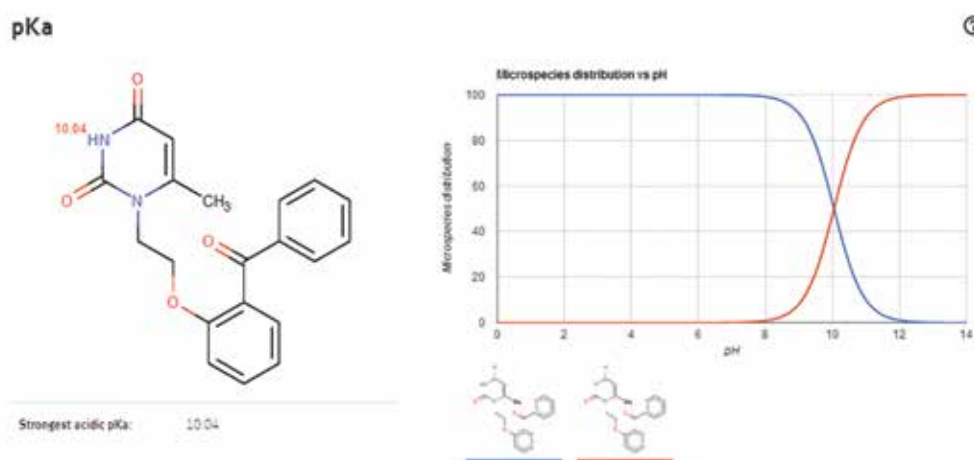


Рис. 3. Расчет значения pK_a для соединения VMU-2012-05 (по данным chemicalize.com).
Fig. 3. Calculation of the pK_a value for VMU-2012-05 compound (according to chemicalize.com).

диссоциирует как кислота, являясь анионом. Это, в свою очередь, позволяет реализовывать в анализе VMU-2012-05 методом капиллярного электрофореза вариант зонного электрофореза.

При выборе необходимого pH ведущего электролита следует ориентироваться на значения pK_a анализируемого соединения. Так как соединение VMU-2012-05 является новым, и значения его pK_a на сегодня не установлены, то для расчета данного показателя был применен программный продукт ChemAxon (chemicalize.com). Результаты расчета значения pK_a для химического соединения VMU-2012-05 по данным chemicalize.com представлены на рисунке 3.

Таким образом, учитывая, что значения pK_a химического соединения VMU-2012-05 составляет 10,04, то для его достаточной ионизации необходимо ориентироваться на ведущий электролит с $pH \geq 10$.

В капиллярном электрофорезе одним из наиболее популярных щелочных электролитов является боратный буферный раствор [3], что связано, прежде всего, с простотой его приготовления и достаточно широким диапазоном pH (7,6-11,0).

Поэтому при выборе необходимого pH ведуще-

го электролита использовались боратные буферные растворы с pH 10, 10,4 и 11,0. Концентрация всех буферных растворов составляла 10 мМ. Характеристики пика VMU-2012-05 на электрофореграммах раствора СО, полученных в ведущих электролитах с различным уровнем pH, представлены в таблице 1.

Полученные результаты свидетельствуют, что наилучшие значения параметров пика VMU-2012-05 достигаются при использовании боратного буферного раствора с pH 11, в связи с чем, он был выбран в качестве ведущего электролита при определении VMU-2012-05 в таблетках. Для выбора аналитической длины волны измеряли спектр поглощения раствора VMU-2012-05 на спектрофотометре СФ-2000. В качестве растворителя использовался раствор ведущего электролита. Спектр поглощения раствора VMU-2012-05 представлен на рисунке 4.

В результате, в данном растворителе максимум поглощения раствора VMU-2012-05 наблюдается при 199 и 256 нм. Но в качестве аналитической была выбрана длина волны 256 нм, как более селективная. Типичная электрофореграмма (ЭФГ) раствора СО VMU-2012-05, полученная в

Характеристики пика VMU-2012-05 в зависимости от pH ведущего электролита

Characteristics of the VMU-2012-05 peak depending on the pH of the lead electrolyte

pH электролита	Параметр		
	R_s	N	A_s
10,0	3,25	18293	1,29
10,4	5,47	198010	2,88
11,0	6,15	235784	1,83

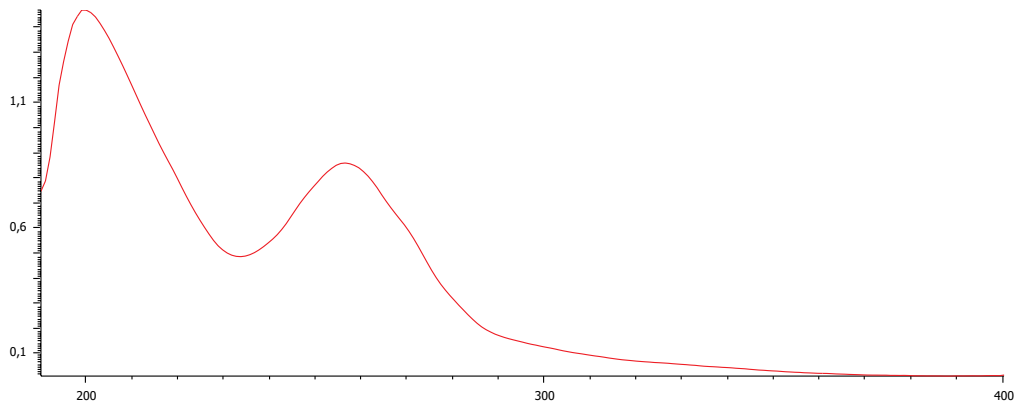


Рис. 4. Спектр поглощения раствора VMU-2012-05.

Fig. 4. Absorption spectrum of the VMU-2012-05 solution.

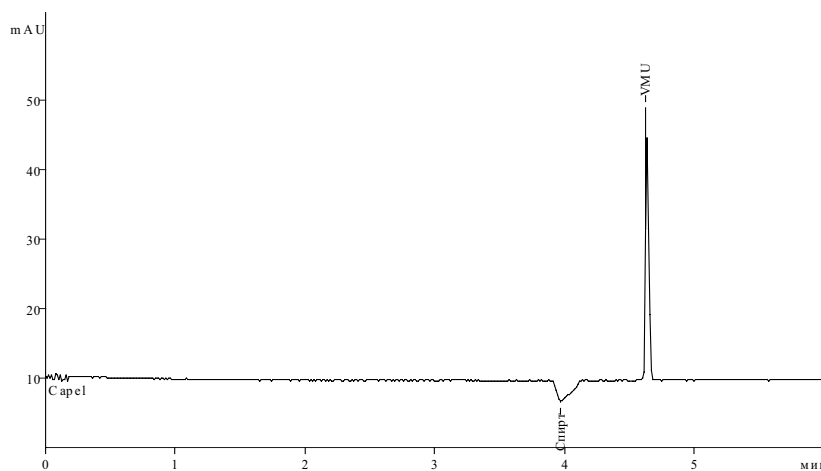


Рис. 5. ЭФГ раствора CO VMU-2012-05 с концентрацией 62,4 мкг/мл ($\lambda=256$ нм, $T=25^\circ\text{C}$, электролит: 10 мМ боратный буфер с pH 11,0).

Fig. 5. EPG of CO VMU-2012-05 solution with a concentration of 62.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ($\lambda = 256$ nm, $T=25^\circ\text{C}$, electrolyte: 10 mM borate buffer with pH 11.0).

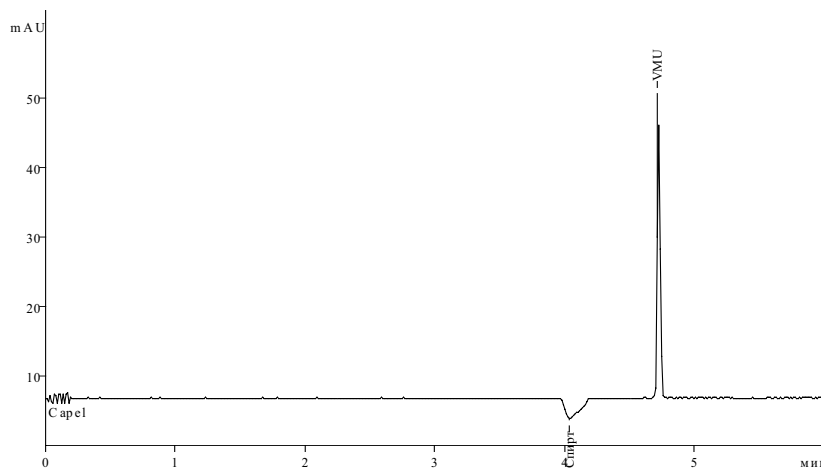


Рис. 6а. ЭФГ извлечения таблеток состава №1 (условия анализа см. рисунок 5)

Fig. 6a. EPG of tablets of composition No. 1 extraction (for analysis conditions see Fig. 5)

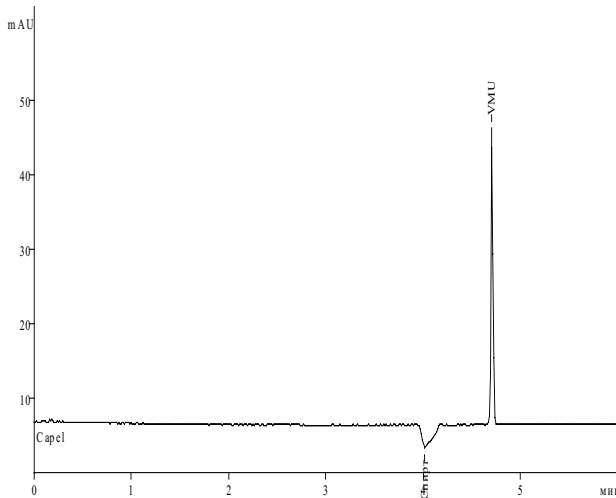


Рис. 6б. ЭФГ извлечения таблеток состава №2 (условия анализа на рис. 5).

Fig. 6б. EPG of tablets of composition No. 2 extraction (for analysis conditions see Fig. 5).

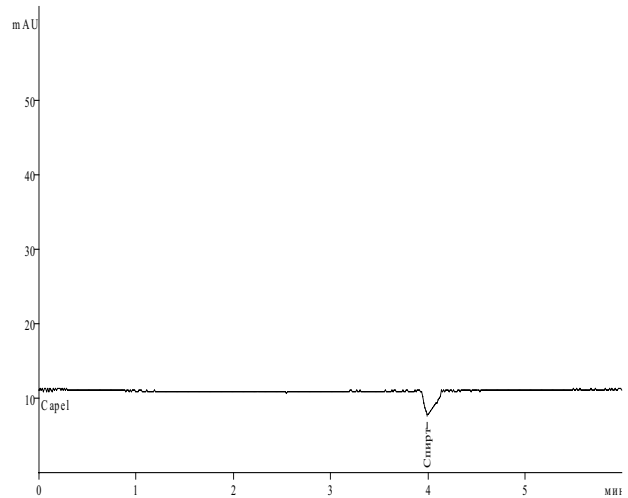


Рис. 7а. ЭФГ извлечения таблеток плацебо №1 (условия анализа на рис. 5).

Fig. 7а. EPG of placebo No. 1 tablets extraction (for analysis conditions see Fig. 5).

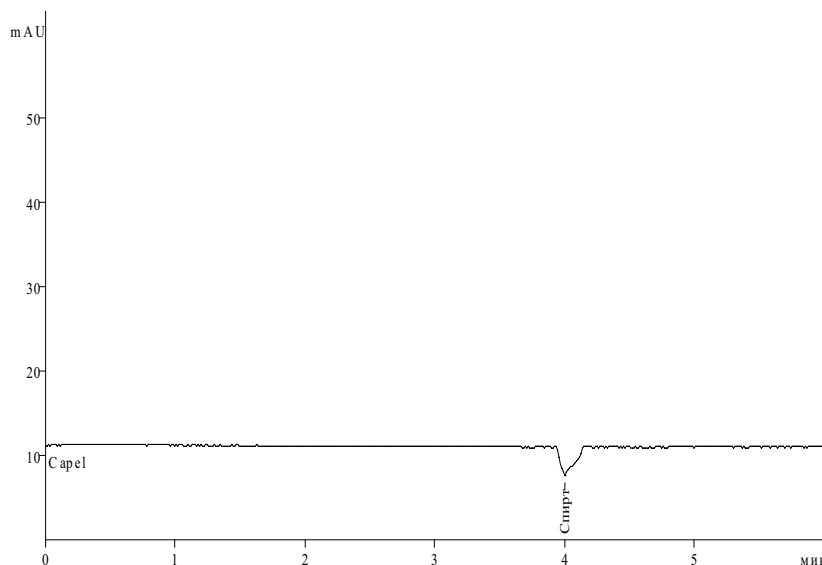


Рис. 7б. ЭФГ извлечения таблеток плацебо №2 (условия анализа на рис. 5).

Fig. 7б. EPG of placebo No. 2 tablets extraction (for analysis conditions see Fig. 5).

выбранных условиях, представлена на рисунке 5. Пробоподготовку выполняли по приведенной ранее схеме.

Таким образом, достигнутые характеристики пика VMU-2012-05 (таблица), а также продолжительность анализа не более 6 мин позволяют использовать выбранные условия для дальнейших исследований.

На следующем этапе для установления возможного влияния сопутствующих компонентов таблеток на определение VMU-2012-05 готовили извлечение, как из таблеток, содержащих VMU-2012-05 (использовались образцы состава №1 и №2), так и таблеток, не содержащих VMU-2012-05 (плацебо №1 и №2). В качестве экстрагента был выбран спирт этиловый, так как по данным разработчиков субстанции данное вещество является растворимым в нем. Предварительно, в опытах на СО было установлено, что указанная навеска вещества полностью растворяется в приведенном

в методике объеме спирта этилового в ходе обработки ультразвуком в течение 15-ти минут. Извлечение проводили согласно приведенной процедуре. ЭФГ извлечений таблеток состава №1 и №2 представлены на рисунках 6а и 6б, а также таблеток плацебо обоих составов – на рисунках 7а и 7б.

Результаты и обсуждение

В результате показано, что сопутствующие компоненты таблеток обоих составов не оказывают влияние на определение VMU-2012-05, при этом на ЭФГ извлечения таблеток, как состава №1, так и состава №2 обнаруживается только один пик, соответствующий, как по времени миграции, так и по эффективности и разрешению, пику VMU-2012-05 на ЭФГ раствора СО. Таким образом, выбранные условия позволяют вести определение VMU-2012-05 в таблетках состава №1 и №2.

Далее с использованием разработанной методики проведено количественное определение

VMU-2012-05 в таблетках состава №1 и состава №2. Эксперимент проводился в трех повторностях, для каждой пробы выполнялось два последовательных ввода. Расчет проводился по формуле:

$$X, \% = \frac{S_x \cdot a_0 \cdot W_x^1 \cdot W_x^2 \cdot V_0 \cdot P}{S_0 \cdot a_x \cdot W_0^1 \cdot W_0^2 \cdot V_x}$$

S_x и S_0 – площади пика VMU-2012-05 на электрофореграмме (ЭФГ) раствора испытуемого образца и СО, соответственно;

a_x – навеска порошка растертых таблеток, г;

a_0 – навеска СО VMU-2012-05, г;

W_x^1, W_x^2 и W_0^1, W_0^2 – объемы мерных колб, используемые для разведения извлечения из порошка растертых таблеток и СО VMU-2012-05, соответственно, мл;

V_0 и V_x – аликвоты, используемые для разведения извлечения из порошка растертых таблеток и СО VMU-2012-05, соответственно, мл;

P – Средняя масса таблеток, г.

Таблица 2 / Table 2

Результаты количественного определения VMU-2012-05 в таблетках состава №1 и состава №2 (n=3, P=95%)

Results of quantification of VMU-2012-05 in tablets of composition No. 1 and composition No. 2 (n=3, P=95%)

Номер состава таблеток	Содержание VMU-2012-05 в таблетках, г ($\bar{x} \pm \Delta \bar{x}$)
1	0,0979±0,0042
2	0,0972±0,0049

Результаты представлены в таблице 2.

Полученные данные свидетельствуют, что с учетом значений доверительного интервала содержание VMU-2012-05 в таблетках, в целом, соответствует заявленному (см. состав таблеток). Однако, для установления соответствующих норм содержания необходимо проведение дополнительных исследований по стандартизации с использованием нескольких серий данных составов таблеток.

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

Контактная информация: Тишков Тимур Михайлович; тел.: (918) 778-40-62; e-mail: timur.tishkov@yandex.ru; Россия, 357532, г. Пятигорск, проспект Калинина, 11.

Corresponding author: Timur M. Tishkov; tel.: (918) 778-40-62; e-mail: timur.tishkov@yandex.ru; 11, avenue Kalinina, Pyatigorsk, Russia, 357532.

Заключение

Методом капиллярного электрофореза разработана методика количественного определения VMU-2012-05 в таблетках двух различных составов. Установлено, что использование 10 мМ боратного буферного раствора с pH 11,0 позволяет провести анализ менее чем за 6 минут, при этом достигаются достаточно высокие параметры эффективности (более 200 000 т.т.) и необходимое разрешение ($R_s \geq 1,5$).

С использованием разработанной методики проведено количественное определение VMU-2012-05 в таблетках состава №1 и состава №2. Показано, что содержание VMU-2012-05 в составе №1 составило 0,0979±0,0042 г, а в составе №2 – 0,0972±0,0049 г.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. – 13 изд.: в 3 т. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2015. – Режим доступа: <http://www.femb.ru/feml>. [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. – 13th ed.: in 3 T. M.: Ministry of health of the Russian Federation, 2015. – Mode of access: <http://www.femb.ru/feml>].
2. ГОСТ 4919.2-77 Реактивы и особо чистые вещества. Методы приготовления растворов индикаторов и буферных растворов. М.: Стандартинформ; 2010. 34 с. [GOST 4919.2-77 Reagents and highly purified substances. Methods of preparing solutions of indicators and buffer solutions. Moscow: Standartinform; 2010. 34 p.].
3. Комарова Н.В., Каменцев Я.С. Практическое руководство по использованию систем капиллярного электрофореза "КАПЕЛЬ". СПб: Веда; 2006. 212 с. [Komarova N.In., Kamentsev J.S. A practical guide to the use of capillary electrophoresis "KAPEL". SPb: Veda; 2006. 212 p.].
4. Береговых В.В. Валидация аналитических методик для производителей лекарств: Типовое руководство предприятия по производству лекарственных средств. Под редакцией В.В. Береговых. М.: Литтерра; 2008. 132 с. [Beregovoy V.V. Validation of analytical methods for drug manufacturers: the Model management of the enterprise on manufacture of medicines / edited by Vladimir Beregovoy. Moscow: Litterra; 2008. 132 p.].
5. Guidelines for standard method performance requirements. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.aoac.org/imis15_prod/AOAC_Docs/StandardsDevelopment/eoma_appendix_f.pdf.

Поступила / Received 20.09.2017

Принята в печать / Accepted 10.12.2017

А. А. ФЕДОТОВА, А. Г. ЯЛКАЕВ, В. А. КАТАЕВ, Р. А. ХАЛИКОВ, Ф. Х. КИЛЬДИЯРОВ

ПОКАЗАТЕЛЬ «РАСТВОРЕНИЕ» В ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА ТАБЛЕТОК, СОДЕРЖАЩИХ 11-ДЕЗОКСИМИЗОПРОСТОЛ

ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Пушкина, 96/98, Уфа, Россия, 450008.

АННОТАЦИЯ

Цель. Разработка условий проведения теста «Растворение» для таблеток 11-дезоксимизопростола.

Материалы и методы. Испытания осуществляли на приборе типа «Лопастная мешалка». Температура среды растворения 37 ± 0.5 градусов, скорость перемешивания 50 оборотов/мин, время отбора проб – 45 мин, объем среды растворения – 500 мл. Методика количественного определения ДМП в растворе – ВЭЖХ с УФ-детекцией, обращенно-фазная хроматография. Хроматограф «Shimadzu Prominence LC-20» (Япония) с матричным фотодиодным детектором SPD-20, колонка Discovery C18 (5 мкм; 150 мм x 4,6 мм), подвижная фаза: вода-ацетонитрил (50:50), изократическое элюирование, детекция при длине волны 195 нм.

Результаты. Все испытанные серии отвечают требованиям ГФ по показателю «Растворение».

Заключение. Разработана методика выполнения теста «Растворение» для таблеток 11-дезоксимизопростола.

Ключевые слова: таблетки, ДМП, 11-дезоксимизопростол, тест «Растворение», высокоэффективная жидкостная хроматография, ацетонитрил

Для цитирования: Федотова А.А., Ялкаев А.Г., Катаев В.А., Халиков Р.А., Кильдияров Ф.Х. Показатель «Растворение» в оценке качества таблеток, содержащих 11-дезоксимизопростол. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(1): 129-132. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-129-132.

For citation: Fedotova A.A., Yalkaev A.G., Kataev V.A., Khalikov R.A., Kildiyarov F.Kh. Dissolution test in quality assessment of tablets containing 11-deoxymisoprostol. *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik*. 2018; 25(1): 129-132. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-129-132

A. A. FEDOTOVA, A. G. YALKAEV, V. A. KATAEV, R. A. KHALIKOV, F. KH. KILDIYAROV

DISSOLUTION TEST IN QUALITY ASSESSMENT OF TABLETS CONTAINING 11-DEOXYMISOPROSTOL

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Bashkir State Medical University",
Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Pushkin str., 96/98, Ufa, Russia, 450008.

ABSTRACT

Aim. Development of the dissolution test method of 11-deoxymisoprostol tablets.

Materials and methods. The research was carried out on a "paddle apparatus". The media dissolution temperature is 37 ± 0.5 degrees, the stirring rate is 50 rpm, the sampling time is 45 minutes, the dissolution media volume is 500 ml. The method of quantitative determination of 11-deoxymisoprostol in sample solution – HPLC with UV-detection, reverse phase chromatography. Chromatograph "Shimadzu Prominence LC-20" (Japan) with a matrix photodiode detector SPD-20, column Discovery C18 (5 μ m; 150 mm x 4.6 mm), mobile phase: water-acetonitrile (50:50), isocratic elution, detection at a wavelength of 195 nm.

Results. All tested tablet samples meet the requirements of the State Pharmacopoeia in terms of "Dissolution test".

Conclusion. A dissolution test method of 11-deoxymisoprostol tablets has been developed.

Keywords: pills, 11-deoxymisoprostol, dissolution test, high-performance liquid chromatography, acetonitrile

Введение

Для твердых дозированных лекарственных форм одним из важных критериев оценки качества является их биологическая доступность. Её можно охарактеризовать как сумму двух показате-

лей: 1) способность к растворению твердой лекарственной формы в средах ЖКТ с высвобождением действующего вещества, 2) проницаемость лекарственного вещества через ряд биологических мембран клеток с последующим проникновением

в системный кровоток в количестве, достаточном для проявления терапевтического эффекта [1]. Определение биологической доступности можно провести двумя способами: 1) методами «in vitro», в т. ч. с помощью теста «Растворение», 2) биологическими методами «in vivo». Первый дает приближенные, но тем не менее верные результаты, соответствующие результатам при определении «in vivo». По сравнению с тестом «Растворение» биологические методы определения биодоступности могут выполняться не во всех фармацевтических лабораториях и требуют больше времени на анализ. Оценка биологической доступности таблеток, гранул, капсул проводится в соответствии с ГФ XIII, ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных препаратов». Испытание по показателю «Растворение» предназначено для определения количества действующего вещества, которое в условиях, указанных в фармакопейной статье или нормативной документации, за определенный промежуток времени должно высвобождаться в среду растворения из лекарственной формы.

Статья посвящена разработке теста «Растворение» для таблеток 11-дезоксимизопростола (ДМП). ДМП представляет собой синтетический аналог простагландина E₁, обладающий утеротоническим действием [2]. При разработке таблеток на основе ДМП использовали экспериментальную субстанцию ДМП, синтезированную в лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов ИОХ УНЦ РАН (Уфа).

Цель исследования: разработка условий проведения теста «Растворение» для таблеток ДМП.

Материалы и методы

В качестве объектов исследования использовали: стандарт ДМП, синтезированный в УФИХ РАН, таблетки ДМП по 0,2 г. Для приготовления подвижной фазы использовали ацетонитрил марки supergradient производства Sigma-Aldrich, воду подготавливали в соответствии с ФС.2.2.0020.15 «Вода очищенная».

Тест «Растворение» проводили согласно ГФ XIII издания на приборе «PJ-3 Tablet Four-usage Tester» (Китай). Аликвоту раствора после фильтрования упаривали на вакуумно-ротаторном испарителе «IP-1 ЛТ Labtech» (Китай). Анализ перешедшего в раствор ДМП осуществляли на хроматографе фирмы «Shimadzu» марки «Prominence LC-20» (Япония), снабженном матричным фотодиодным детектором SPD-20. Результаты исследований обработаны статистически в программе Microsoft Excel с использованием t-критерия Стьюдента в соответствии с требованиями ГФ XIII, ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента».

Результаты и обсуждение

Объектом настоящего исследования является

таблетированная лекарственная форма ДМП. Субстанция синтезирована в ИОХ РАН (Уфа) [3], лекарственная форма разрабатывается в БГМУ (Уфа). Это – 2-дезметоксикарбонил-2-этоксикарбонил-11-дезоксимизопропростол, производное простагландина E₁. ДМП – вязкая прозрачная маслянистая жидкость желтоватого цвета без запаха, практически нерастворимая в воде, хорошо растворимая в спирте этиловом 95%, хлороформе.

Исследуемые таблетки получены влажным гранулированием [4], имеют среднюю массу 0,2 г и содержат 200 мкг ДМП. Вспомогательные вещества: ГПМЦ, МКЦ, натрия гликолят, аэросил, магния стеарат. Рабочий стандартный образец (PCO) готовили из образца ДМП, синтезированного в ИОХ РАН. Срок годности таблеток – 2 года [5]. Растворимость изучена на 2 сериях таблеток ДМП.

При разработке методики определения растворения исследуемой лекарственной формы за основу была взята стандартная методика, описанная в ГФ XIII издания ОФС «Растворение». Лекарственная форма по скорости высвобождения действующих веществ относится к 1 группе (таблетки). Испытания осуществляли на приборе типа «Лопастная мешалка». Температура среды растворения 37±0.5 градусов, скорость перемешивания 50 оборотов/мин. Время отбора проб – 45 мин. Объем среды растворения – 500 мл. В качестве среды растворения выбрана вода, но вследствие того, что ДМП практически не растворим в воде, для увеличения сигнала при детекции концентрировали определяемое вещество путем отгонки растворителя при пониженном давлении и последующем растворением в меньшем объеме подвижной фазы.

Методика количественного определения ДМП в растворе – ВЭЖХ с УФ-детекцией [6]. Выбран обращено-фазный вариант хроматографии в изократическом режиме. В качестве элюента была использована смесь ацетонитрил-вода (50:50), детекция при длине волны 195 нм.

Испытания проводились на 6 объединенных образцах из 10 таблеток. В сосуд для проведения испытания помещают 10 таблеток. Через 45 мин отбирают 50 мл раствора, фильтруют через фильтр (PTFE) с диаметром пор 45 мкм, отбрасывая первые 10 мл фильтрата.

20,0 мл полученного фильтрата отгоняют при пониженном давлении и температуре не выше 35°C досуха. Перемешивают с 10 мл подвижной фазы, смывая сухой остаток со стенок колбы в течение 15 минут, и фильтруют через фильтр с диаметром пор 45 мкм, отбрасывая первые 5 мл фильтрата.

Количественное определение высвободившегося ДМП проводят методом ВЭЖХ с УФ-детекцией на приборе Shimadzu Prominence LC-20. По 20 мкл испытуемого раствора и раствора В PCO ДМП последовательно хроматографируют на жидкостном хроматографе высокого давления с детекто-

ром по УФ поглощению, получая не менее 3 хроматограмм для каждого раствора.

Количество ДМП, перешедшего в раствор из таблетки, в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 1 \cdot 10 \cdot 10 \cdot 500 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot 25 \cdot 25 \cdot 50 \cdot 20 \cdot 0,2 \cdot n \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 0,4}{S_0 \cdot n}$$

где S_1 – площадь пика ДМП на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика ДМП на хроматограмме раствора В РСО;

a_0 – навеска РСО ДМП в миллиграммах;

P – содержание ДМП в РСО в процентах;

n – количество таблеток, взятых для анализа;

0,2 – номинальное содержание действующего вещества в миллиграммах в таблетке.

В раствор через 45 мин должно перейти не менее 75% (Q) ДМП.

Условия хроматографирования:

- колонка Discovery C18 (5мкм; 150 мм x 4,6 мм) и защитный картридж Phenomenex (3 мкм, 4мм x 3,0 мм), заполненные сорбентом с октадецилсилильными группами. Должен выполняться тест «Проверка пригодности хроматографической системы». Время удерживания ДМП – около 15 мин. Изократическое элюирование.

- подвижная фаза: смесь вода-ацетонитрил (50:50);

- скорость потока подвижной фазы – 1,5 мл/мин;

- детектирование при длине волны – 195 нм;

- температура колонки – $35 \pm 0,1^\circ\text{C}$.

Приготовление РСО ДМП.

Около 25 мг (точная навеска) ДМП помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 20 мл ацетонитрила, растворяют перемешиванием, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают (раствор А). 1мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем 75% раствором ацетонитрила до метки (раствор Б). 10 мл раствора Б помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем 75% раствором ацетонитрила до метки и перемешивают (раствор В). Концентрация раствора В РСО ДМП равна 8 мкг/мл.

Срок годности раствора А при температуре не выше 5°C 2 суток.

На рисунках 1 и 2 представлены хроматограммы раствора РСО и испытуемого раствора.

Количество ДМП (Q), которое должно высвободиться в среду растворения за нормируемое время, выраженное в процентах от заявленного содержания ДМП по требованиям ГФ XIII – не менее 75%.

При испытании методики на серийных образцах таблеток ДМП были получены результаты, представленные в таблице:

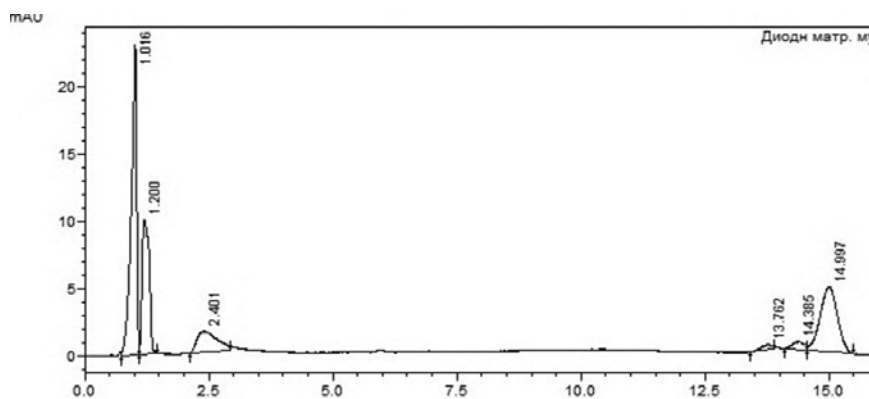


Рис. 1. Хроматограмма раствора рабочего стандартного образца ДМП.
Fig. 1. Chromatogram of the work standard solution of 11-deoxymisoprostol.

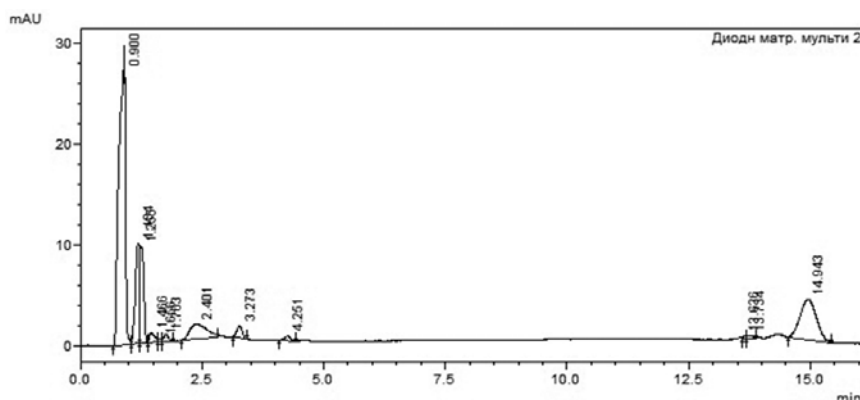


Рис. 2. Хроматограмма испытуемого раствора таблеток ДМП.
Fig. 2. Chromatogram of the test solution of 11-deoxymisoprostol pills.

Результаты испытания по показателю «Растворение» для таблеток 11-дезоксимизопростола

Dissolution test results for 11-deoxymisoprostol pills

№ серии	Степень высвобождения X, %	Среднее, степень высвобождения X _{ср} , %
3	86,16	86,24
	86,25	
	87,14	
	85,59	
	85,87	
	86,42	
5	87,34	87,94
	88,73	
	87,56	
	89,11	
	86,65	
	88,27	

Установлено, что все испытываемые серии отвечают требованиям ГФ по показателю «Растворение»: среднее количество действующего вещества, высвободившегося в раствор, должно быть не менее Q +10% от заявленного содержания действующего вещества в таблетке.

Заключение

Таким образом, разработаны условия проведения теста «Растворение» для таблеток ДМП. Разработанная методика позволяет достоверно определить высвобождение ДМП из разработанных таблеток и соответствует требованиям ОФС «Растворение».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Смехова И.Е., Перова Ю.М., Кондратьева И.А. и др. Тест «Растворение» и современные подходы к оценке эквивалентности лекарственных препаратов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2013; 2: 50-61.
- [Smekhova I.E., Perova Ju.M., Kondratieva I.A., Rodygina A.N., Turetskova N.N. Dissolution Studies and Modern Ways to Equivalence Evaluation of Drug Products. *Drug Development & Registration*. 2013; 2: 50-61. (In Russ., English abstract)].
- Габдрахманова С.Ф., Сапожникова Т.А., Басченко Н.Ж. и др. Влияние аналога мизопростола – 11-дезоксимизопростола на сократительную активность матки крыс и его abortивные свойства. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2010; 73 (3): 18-20. [Gabdrakhmanova S.F., Sapozhnikova T.A., Baschenko N. Zh., Zarudii F.S., Ivanova N.A. Effect of 11-deoxy-16-hydroxy-16-methylprostaglandin on the contractile activity of the rat uterus and its abortive properties. *Éksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2010; 73 (3): 18-20. (In Russ., English abstract)].
- Иванова Н.А., Шайнурова А.М., Мифтахов М.С. Простаноиды. LXIX. Синтез этилового эфира (±)-11,15-дидезокси-16-метил-16-гидроксипростагландина E₁. *Химико-фармацевтический журнал*. 1998; 32(6): 39-40. [Ivanova N.A.,

Shainurova A.M., Miftakhov M.S. Prostanoids. Part LXIX. Synthesis of (±)-11,15-dideoxy-16-methyl-16-hydroxyprostaglandin E₁ ethyl ester. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 1998; 32(6): 325-326].

5. Ялкаев А.Г., Кильдияров Ф.Х., Катаев В.А. и др. Экспериментальное исследование комбинаций вспомогательных веществ в технологии твердой дозированной лекарственной формы 11-дезоксимизопростола. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2016; 11(5): 102-105. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/eksperimentalnoe-issledovanie-kombinatsiy-vspomogatelnyh-veschestv-v-tehnologii-tverdoy-dozirovannoy-lekarstvennoy-formy-11>. [Yalkaev A.G., Kildiyarov F.Kh., Kataev V.A., Fedotova A.A., Ayupova G.V. A pilot study of combinations of excipients in the technology of solid dosage form of 11-deoxymisoprostol. *Bashkortostan Medical Journal*. 2016; 11(5): 102-105. (In Russ., English abstract). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/eksperimentalnoe-issledovanie-kombinatsiy-vspomogatelnyh-veschestv-v-tehnologii-tverdoy-dozirovannoy-lekarstvennoy-formy-11>].

6. Ялкаев А.Г., Кильдияров Ф.Х., Катаев В.А. и др. Исследование стабильности таблеток 11-дезоксимизопростола. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2017; 3: 109-112. DOI: 10.19163/1994-9480-2017-3(63)-109-112. [Yalkaev A.G., Kildiyarov F.Kh., Kataev V.A., Khalikov R.A., Fedotova A.A. 11-desoxymisoprostol tablets: investigation of tablet stability. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2017; 3: 109-112. (In Russ., English abstract). DOI: 10.19163/1994-9480-2017-3(63)-109-112].

7. Ялкаев А.Г., Кильдияров Ф.Х., Катаев В.А. и др. Разработка и валидация методики количественного определения таблеток 11-дезоксимизопростола. *Медицинский альманах*. 2017; 3: 198-202. DOI: 10.21145/2499-9954-2017-3-198-202. [Yalkaev A.G., Kildiyarov F.Kh., Karayev V.A., Khalikov R.A., Fedotova A.A. Development and validation of quantitative determination of 11-desoxymisoprostol pills. *Medical almanac*. 2017; 3: 198-202. (In Russ., English abstract). DOI: 10.21145/2499-9954-2017-3-198-202].

Поступила / Received 27.12.2017

Принята в печать / Accepted 02.02.2018

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

Контактная информация: Ялкаев Александр Георгиевич; e-mail: alexander-platz@mail.ru;

Россия, 450008, г. Уфа, ул. Пушкина, 96/98.

Corresponding author: Aleksandr G. Ialkaev; e-mail: alexander-platz@mail.ru; 96/98, Pushkina str., Ufa, Russia, 450008.

Е. Х. ЧИБИЧЯН, С. О. СУРМЕНЕВА, А. С. ЛОМОВА, Я. В. БОЛОЦКИХ

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ БЕЛКОВ ОСТРОЙ ФАЗЫ ВОСПАЛЕНИЯ В РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ПРИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

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. Определить диагностическую значимость белков острой фазы воспаления в динамике беременности при кариесе зубов и хроническом генерализованном пародонтите (ХГП) легкой и средней степени тяжести.

Материалы и методы. В работу включены результаты обследования 97 беременных женщин (возраст 18-35 лет). В зависимости от сопутствующих стоматологических заболеваний были сформированы три группы: 1-я группа (n=35) беременные, страдающие кариесом зубов, 2-я группа (n=31) беременные с ХГП легкой и средней степени тяжести и контрольная группа (n=31) – беременные без стоматологической, акушерской и соматической патологии. Кроме того, у 32 здоровых небеременных женщин (возраст от 18 до 30 лет) также исследовали смешанную слюну. В ротовой жидкости с помощью твердофазного иммуноферментного метода определяли концентрацию интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α). Уровень С-реактивного белка (СРБ) в смешанной слюне измеряли с помощью реакции преципитации с использованием диагностической сыворотки. Лабораторные исследования проводили в I (8-12 нед.), II (13-27 нед.) и III (28-40 нед.) триместры беременности.

Результаты. Из всех клинических групп уровень СРБ в ротовой жидкости в течение беременности повышался от 1-ого к 3-ему триместру только у беременных 2-й группы. У всех пациенток 2-й группы, вне зависимости от триместра беременности, уровень СРБ в ротовой жидкости при средней степени тяжести ХГП был выше по сравнению с пациентками с легкой степенью тяжести. У больных контрольной группы и 1-й группы в динамике беременности уровень ФНО- α в ротовой жидкости не изменялся, а ИЛ-6 последовательно возрастал. Во все периоды беременности уровень ФНО- α в ротовой жидкости был выше во 2-й группе по сравнению с контрольной группой и 1-й группой. Особенно выраженным это различие было в 3-ем триместре. По сравнению с контрольной группой у пациенток 2-й группы в ротовой жидкости ИЛ-6 повышался уже в 1-ом триместре в 3,5 раз ($p < 0,05$), во 2-ом триместре – в 4 раза ($p < 0,05$) и в 3-ем триместре – в 6 раз ($p < 0,05$). Проведение корреляционного анализа связи между концентрацией СРБ, ИЛ-6 и ФНО- α в ротовой жидкости у беременных женщин с ХГП легкой и средней степени тяжести, с одной стороны, и индексом РМА, с другой, выявило тесную прямую связь между показателями. В контрольной и 1-й группах связь между белками острой фазы воспаления, провоспалительными медиаторами и индексом КПУ, индексом РМА была слабой и статистически незначимой.

Заключение. При беременности от 1-ого к 3-ему триместру в ротовой жидкости повышается концентрация ИЛ-6. У беременных женщин с кариесом зубов определение в ротовой жидкости СРБ, ИЛ-6 и ФНО- α не имеет диагностической значимости для характеристики активности кариозного поражения зубов. Повышенное содержание СРБ, провоспалительных медиаторов ИЛ-6 и ФНО- α в ротовой жидкости у беременных женщин с ХГП отражает тяжесть стоматологического заболевания, что позволяет получить дополнительные оценочные критерии для характеристики заболевания.

Ключевые слова: беременность, ротовая жидкость, хронический генерализованный пародонтит, кариес зубов, С-реактивный белок, цитокины

Для цитирования: Чибичян Е.Х., Сурменева С.О., Ломова А.С., Болоцких Я.В. Диагностическая значимость белков острой фазы воспаления в ротовой жидкости у беременных женщин при стоматологических заболеваниях. Кубанский научный медицинский вестник. 2018; 25(1): 133-138. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-133-138

For citation: Chibichjan E.H., Surmeneva S.O., Lomova A.S., Bolockikh Y.V. Diagnostic significance of acute phase reactants in the oral fluid in pregnant women suffering from dental diseases. Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. 2018; 25(1): 133-138. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-133-138

E. H. CHIBICHJAN, S. O. SURMENEVA, A. S. LOMOVA, Y. V. BOLOCKIKH

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ACUTE PHASE REACTANTS IN THE ORAL FLUID IN PREGNANT WOMEN SUFFERING FROM DENTAL DISEASES

ABSTRACT

Aim. To determine the diagnostic significance of acute phase reactants in mild and moderate dental caries and chronic generalized periodontitis (CGP) in the course of pregnancy.

Materials and methods. 97 pregnant women aged from 18 to 35 were examined. Group 1 (n=35) consisted of pregnant women suffering from dental caries, group 2 (n=31) consisted of pregnant women suffering from mild and moderate CGP, and a control group (n=31) – pregnant women with physiological pregnancy and without dental pathology. The results of the laboratory assessment of oral fluid in 32 healthy nonpregnant female donors aged from 18 to 30 were taken into account. In the oral fluid, the concentration of interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) was evaluated using a solidphase immunoenzyme method. The content of C-reactive protein (CRP) in the oral fluid was characterized by a precipitation reaction with a diagnostic serum. Laboratory studies were performed in all the trimesters of pregnancy: I – 8-12 weeks, II – 13-27 weeks, III – 28-40 weeks of gestation.

Results. Only in pregnant women of the group 2, the content of CRP in the oral fluid systematically increased from the 1st to 3rd trimester in the dynamics of the gestational period. During all three trimesters the patients of the 2nd group suffering from moderate CGP demonstrated higher levels of CRP in the oral fluid than the patients with mild CGP. Patients of the control group and group 1 in the course of pregnancy, the level of TNF- α in the oral fluid did not change, and IL-6 consistently grew up. During all pregnancy periods, the level of TNF- α in the oral fluid was higher in group 2 than in the control group and group 1. Especially significant this difference was in the 3rd trimester. Compared to the control group, in patients of group 2 the content of IL-6 in the oral fluid increased 3,5 times in the first trimester ($p<0,05$), 4 times in the second trimester ($p<0,05$) and 6 times in the third trimester ($p<0,05$). Correlation analysis of the concentration of CRP, IL-6 and TNF- α in the oral fluid of pregnant women with mild and moderate CGP, on the one hand, and the PMA index, on the other, revealed a close direct relationship between the indices. In the control group and group 1, the association between the acute phase reactants, the proinflammatory mediators and the CFR index, the PMA index was weak and statistically insignificant.

Conclusion. During pregnancy the concentration of IL-6 in the oral fluid increases from the first to the third trimester. In pregnant women with dental caries, the determination of CRP, IL-6 and TNF- α in oral fluid is not of diagnostic significance for the characteristics of the activity of carious lesions of teeth. The increased content of CRP, proinflammatory mediators IL-6 and TNF- α in the oral fluid of pregnant women with CGP reflects the severity of the dental disease, which allows obtaining additional assessment criteria for characterizing the disease.

Keywords: pregnancy, oral fluid, chronic generalized periodontitis, dental caries, C-reactive protein, cytokines

Введение

Высокая распространенность и рост интенсивности кариеса зубов, тяжести воспалительных заболеваний пародонта у женщин при беременности при низкой мотивированности пациенток к лечению, представляет собой большую социальную проблему [1, 2, 3]. Белки, синтез которых неспецифически увеличивается в ответ на воспаление и повреждение, называются «белками (реактантами) острой фазы воспаления». Во время беременности синтез белков острой фазы воспаления повышается, что может изменить диагностическую значимость определения их концентрации в биологических средах при воспалительных стоматологических заболеваниях. Воспаление проявляется рядом местных и системных клинических, биохимических и клеточных изменений, называемых по совокупности «реакцией острой фазы». На течение воспалительной реакции оказывают влияние многие органы и ткани, главным образом с помощью промежуточных метаболитов. Основным из этих органов выступает печень. С началом воспалительного процесса любого характера и локализации в организме в печени изменяется скорость синтеза определенных видов белков, на-

пример С-реактивного белка (СРБ) [4]. СРБ является наиболее чувствительным из белков острой фазы воспаления, его концентрация быстро повышается при воспалении. СРБ активирует моноциты, систему комплемента и фагоцитоз, вызывая раннее неиммунное удаление грам-отрицательной бактериемии и продуктов распада тканей [5]. Последовательное повышение СРБ указывает на продолжение патологического процесса или наличие осложнений. Активные, затяжные хронические инфекционные стоматологические заболевания типа гингивита и пародонтита, могут также вызвать повышение СРБ [6].

Изменения синтеза СРБ происходят также при участии цитокинов, выделяемых преимущественно макрофагами, а также фибробластами, эндотелиальными и эпителиальными клетками. Из более чем 20 различных цитокинов интерлейкин 6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α) особенно важны в запуске реакции острой фазы воспаления [7]. В ответ на выделение провоспалительных цитокинов, главным образом ИЛ-6, активируется синтез СРБ в печени [5]. Поскольку при беременности синтез СРБ печенью, провоспалительных цитокинов клетками крови и соединительной тка-

ни, а тем более при стоматологических заболеваниях инфекционной бактериальной природы имеет особенности, то целью работы явилось определить диагностическую значимость белков острой фазы воспаления в динамике беременности при кариесе зубов и хроническом генерализованном пародонтите легкой и средней степени тяжести.

Цель исследования: определить диагностическую значимость белков острой фазы воспаления в динамике беременности при кариесе зубов и хроническом генерализованном пародонтите (ХГП) легкой и средней степени тяжести.

Материалы и методы

В работу включены результаты обследования 97 беременных женщин (возраст 18-35 лет). В зависимости от сопутствующих стоматологических заболеваний были сформированы три группы: 1-я группа (n=35) беременные, страдающие кариесом зубов, 2-я группа (n=31) беременные с ХГП легкой и средней степени тяжести и контрольная группа (n=31) беременные без стоматологической, акушерской и соматической патологии. Кроме того, у 32 здоровых небеременных женщин (возраст от 18 до 30 лет) также исследовали смешанную слюну. Лабораторные исследования проводили в I (8-12 нед.), II (13-27 нед.) и III (28-40 нед.) триместры беременности. В 1-й группе средний возраст пациенток составлял $26,9 \pm 1,4$ лет, во 2-й группе соответствовал $29,4 \pm 1,2$ лет и в контрольной группе был $27,1 \pm 1,3$ лет. Возрастных различий у пациенток трех групп не наблюдалось.

При обследовании у беременных пациенток оценивали стоматологический статус, в ротовой жидкости определяли концентрацию СРБ, ИЛ-6 и ФНО- α .

При включении пациенток в группы руководствовались следующими критериями: наличие беременности; постановка пациентки на учет в женскую консультацию в сроки от 8 до 12 нед. (1-й триместр); осмотр стоматологом в 1-ом триместре; для включения в 1-ю группу установка диагноза кариеса зубов, во 2-ю группу – ХГП легкой и средней степени тяжести; информированное добровольное согласие на стоматологический мониторинг в течение беременности. Критериями исключения пациенток из клинических групп были: декомпенсация соматической патологии; гестационные осложнения во 2-ом и 3-ем триместрах; неявка к стоматологу во 2-ом и 3-ем триместрах беременности.

Для характеристики стоматологического статуса использовали следующие индексы: индекс КПУ (кариес-пломба-удаление), папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА).

У женщин для обследования ротовую жидкость собирали натошак, утром с 9 до 11 часов, когда наблюдается максимальная интенсивность слюноотделения, в течение 5 минут путём сплёвывания в стерильную стеклянную пробирку. Предваритель-

ная стимуляция секреции слюны отсутствовала. Необходимый объем ротовой жидкости составлял 20 мл и более. Далее в течение 15 минут содержимое пробирки центрифугировали (8000 об./мин) и отделяли супернатант как надосадочную жидкость. Переливали супернатант в пластиковые пробирки с последующим хранением при температуре – 30°C. С помощью твердофазного иммуноферментного метода в ротовой жидкости пациенток определяли концентрацию. Концентрацию ИЛ-6 и ФНО- α в смешанной слюне измеряли методом иммуноферментного анализа с использованием соответствующих тест-систем (Вектор-Бест, Россия). Количественную оценку содержания веществ в жидкости осуществляли на фотометре Multilabel Counter 1420 Victor (Финляндия). При определении ФНО- α использовали набор реактивов « α -ФНО-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», г. Новосибирск), ИЛ-6 – набор реактивов «ИЛ-6-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», г. Новосибирск).

Концентрацию СРБ в смешанной слюне (в %) измеряли путем реакции преципитации с использованием диагностической сыворотки по методу В.С. Крамарь, Е.О. Кравцова (1995).

В всех группах доля первобеременных была 45,7%, 54,8% и 45,2%, а повторнобеременных – 54,3%, 45,2% и 54,8%, соответственно.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 10 (StatSoft, США).

Результаты и обсуждение

У пациенток клинических групп стоматологический статус оценивали в динамике гестационного периода (табл. 1). У женщин контрольной группы стоматологическая патология отсутствовала, о чем свидетельствовали низкие значения индекса КПУ и нулевые величины пародонтального индекса РМА.

В 1-й группе в 1-ом и 2-ом триместрах беременности индексы КПУ имели близкие величины и колебались в диапазоне от 7 до 12, а в 3-ем триместре индекс возрастал на 41% ($p < 0,05$). Величина индекса КПУ в 1-ом триместре в основном определялась числом зубов с кариозными полостями ($K = 5,66 \pm 0,4$). Во 2-ом триместре после проведенных лечебных мероприятий величина КПУ в большей степени зависела от числа запломбированных зубов ($P = 6,72 \pm 0,5$). В 3-ем триместре индекс КПУ возрастал за счет повышения числа кариозных зубов. Индекс РМА имел низкие значения, что свидетельствовало об отсутствии воспалительной патологии пародонта у пациенток 1-й группы.

Во 2-й группе в течение всего периода наблюдения величины КПУ были низкими, что определялось отсутствием активного течения кариеса зубов. Величина индекса КПУ в большей степени зависела от количества удаленных зубов. В течение всей беременности непломбированные кариозные полости либо отсутствовали, либо были

Характеристика стоматологического статуса у беременных женщин клинических групп

Characteristics of dental status in pregnant women clinical groups

Триместр беременности	Показатель	1-я группа (n=35)	2-я группа (n=31)	Контрольная группа (n=31)
1-й (8-12 нед.)	Индекс РМА (M±m)	5,4±0,46	35,4±2,56	0
2-й (13-27 нед.)		6,2±0,31	44,2±1,74*	0
3-й (28-40 нед.)		6,5±0,45	58,7±1,65*°	0
1-й (8-12 нед.)	Индекс КПУ (M±m)	9,17±0,2	1,44±0,12	1,7±0,3
2-й (13-27 нед.)		9,57±0,4	1,58±0,13	1,7±0,3
3-й (28-40 нед.)		12,93±0,7*°	1,71±0,16	1,8±0,2

Примечание: * - статистически значимые отличия при $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми донорами, ° - по сравнению с контрольной группой.

единичными. Планомерный рост индекса РМА с высокими значениями в 3-ем триместре отражал усиление воспалительных процессов в пародонте при беременности.

Концентрация СРБ у здоровых доноров в ротовой жидкости варьировала от 0,72 до 3,15%, среднее значение $1,84 \pm 0,11\%$. Уровень СРБ в смешанной слюне беременных изучаемых групп отражен в таблице 2. В контрольной группе имело место нормальное содержание СРБ в смешанной слюне, мало отличающееся от аналогичного показателя здоровых доноров.

В 1-й группе при кариесе зубов концентрация СРБ в смешанной слюне по сравнению со здоровыми донорами и контрольной группой имела близкую величину и не изменялась в динамике гестационного периода (табл. 2). Следовательно, при кариесе зубов СРБ ротовой жидкости не имела диагностической значимости и не отражала течения стоматологического заболевания.

Во 2-й группе уже в 1-ом триместре по сравнению со здоровыми донорами и контрольной группой концентрация СРБ была выше на 28,3% ($p < 0,05$) и 26,9% ($p < 0,05$) соответственно. В динамике гестационного периода изучаемый показатель последовательно повышался от 1-ого к 3-ему триместру на 57,6% ($p < 0,05$). Во 2-ом триместре по сравнению со здоровыми донорами и контрольной группой концентрация СРБ была выше на 54,3% ($p < 0,05$) и 80,9% ($p < 0,05$), а в 3-ем триместре – в 2,0 ($p < 0,05$) и 2,0 раза ($p < 0,05$) соответственно. Следовательно, во 2-й группе наличие

ХГП приводило к повышению в смешанной слюне уровня СРБ.

У пациенток 2-й группы вне зависимости от триместра беременности концентрация СРБ в ротовой жидкости при средней степени тяжести ХГП была выше по сравнению с легкой степенью тяжести заболевания: в 1-ом триместре на 53,4% ($p < 0,05$) ($3,13 \pm 0,37\%$ и $2,04 \pm 0,27\%$), во 2-ом триместре на 44,9% ($p < 0,05$) ($3,68 \pm 0,42\%$ и $2,54 \pm 0,33\%$), в 3-ем триместре на 36,5% ($p < 0,05$) ($4,11 \pm 0,49\%$ и $3,01 \pm 0,44\%$). Во 2-й группе в 3-ем триместре беременности при средней степени тяжести ХГП содержание СРБ в смешанной слюне имело самое высокое значение ($4,11 \pm 0,49\%$). Следовательно, уровень СРБ в ротовой жидкости у беременных отражал тяжесть и течение ХГП.

Важнейшими медиаторами острой фазы воспаления являются ИЛ-6 и ФНО- α . У здоровых доноров в ротовой жидкости содержание ФНО- α составило $33,4 \pm 2,6$ пг/мл, а ИЛ-6 – $0,89 \pm 0,06$ пг/мл. При попадании в организм чужеродного белка-антигена (микроорганизм, его токсин) уже в течение первых 2-3 часов указанные провоспалительные медиаторы достигают максимальной концентрации в крови [8]. У больных контрольной группы и 1 группы в динамике беременности уровень ФНО- α в ротовой жидкости не изменялся, а ИЛ-6 последовательно возрастал (табл. 3).

ФНО- α относится к цитокинам Th1–типа, повышение которых в биологических жидкостях для беременных женщин является нежелательным. Во все периоды беременности уровень ФНО- α

Таблица 2 / Table 2

Содержание СРБ в ротовой жидкости (%) (M±m) у пациенток клинических групп Content of CRP in the oral fluid in patients of clinical groups, (%) (M±m)

Триместр беременности	1 группа (n=35)	2 группа (n=31)	Контрольная группа (n=31)
1 (8-12 нед.)	1,92±0,24	2,36±0,35*	1,86±0,15
2 (13-27 нед.)	1,99±0,19	2,84±0,42**	1,57±0,13
3 (28-40 нед.)	1,98±0,21	3,72±0,38**	1,83±0,14

Примечание: * - статистически значимые отличия при $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми донорами, ° - по сравнению с контрольной группой.

Концентрация цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 в ротовой жидкости у беременных клинических групп

Concentration of cytokines TNF- α and IL-6 in the oral fluid in pregnant clinical groups

Триместр беременности	Показатель	1-я группа (n=35)	2-я группа (n=31)	Контрольная группа (n=31)
1-й (8-12 нед.)	ФНО- α , пг/мл	27,4 \pm 1,3	39,6 \pm 5,1	26,7 \pm 1,4
2-й (13-27 нед.)		27,9 \pm 1,7	43,2 \pm 6,4**	27,1 \pm 1,2
3-й (28-40 нед.)		30,8 \pm 1,4	100,3 \pm 2,1**	31,3 \pm 1,7
1-й (8-12 нед.)	ИЛ-6, пг/мл	2,03 \pm 0,6	6,7 \pm 0,7**	1,92 \pm 0,5
2-й (13-27 нед.)		2,95 \pm 0,8	11,4 \pm 0,9**	2,86 \pm 0,6
3-й (28-40 нед.)		3,12 \pm 0,4	18,7 \pm 1,4**	3,05 \pm 0,08

Примечание: * - статистически значимые отличия при $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми донорами, ° - по сравнению с контрольной группой.

в ротовой жидкости был выше во 2-й группе по сравнению с контрольной группой и 1-й группой. Особенно выраженным это различие было в 3-ем триместре. ФНО- α посредством стимуляции остеокластов активирует процессы остеорезорбции. Значительное и длительное повышение уровня ФНО- α в биологических средах ротовой полости вносит дисбаланс между остеорезорбирующей функцией остеокластов и остеобразующей функцией остеобластов в сторону гиперактивации первых [9].

Таким образом, провоспалительный цитокин ФНО- α в динамике беременности у пациенток с ХГП легкой и средней степени тяжести имел неблагоприятную динамику к повышению, что носило патогенный характер ввиду его цитотоксического действия на плод.

Физиологическое значение ИЛ-6 заключается в активации гуморальных иммунных реакций, опосредованных В-лимфоцитами. Содержание ИЛ-6 в смешанной слюне повышалось в течение беременности в контрольной и 1-й группах с одинаковой выраженностью, различия отсутствовали. ИЛ-6 является проактиватором дифференцировки В-лимфоцитов, способствует образованию плазматических клеток с последующей секрецией иммуноглобулинов, реализации функции комплемента и секреции хемотоксических факторов [10, 11]. По сравнению с контрольной группой у пациенток 2-й группы в ротовой жидкости ИЛ-6 повышался уже в 1-ом триместре в 3,5 раза ($p < 0,05$), во 2-ом триместре – в 4 раза ($p < 0,05$) и в 3-ем триместре – в 6 раз ($p < 0,05$).

Проведение корреляционного анализа связи между концентрацией СРБ, ИЛ-6 и ФНО- α в ротовой жидкости у беременных женщин с ХГП легкой и средней степени тяжести, с одной стороны, и индексом РМА, с другой, выявило тесную прямую связь между показателями. Итак, у беременных женщин с ХГП легкой и средней степени тяжести повышенное содержание провоспалительных медиаторов ФНО- α и ИЛ-6, СРБ в ротовой жидкости отражает активность разрушающих пародонт воспалительно-деструктивных процессов. В

контрольной и 1-й группах связь между белками острой фазы воспаления, провоспалительными медиаторами и индексом КПУ, индексом РМА была слабой и статистически незначимой ($p > 0,05$). Следовательно, определение СРБ, ИЛ-6 и ФНО- α в ротовой жидкости у беременных женщин с кариесом зубов является неинформативным.

Заключение

При беременности от 1-ого к 3-ему триместру в ротовой жидкости повышается концентрация ИЛ-6.

У беременных женщин с кариесом зубов определение в ротовой жидкости СРБ, ИЛ-6 и ФНО- α не имеет диагностической значимости для характеристики активности кариозного поражения зубов.

Повышенное содержание СРБ, провоспалительных медиаторов ИЛ-6 и ФНО- α в ротовой жидкости у беременных женщин с ХГП отражает тяжесть стоматологического заболевания, что позволяет получить дополнительные оценочные критерии для характеристики заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Проходная В.А., Максюков С.Ю., Гаджиева Д.Н. Структура заболеваний пародонта у беременных женщин в Ростовской области и влияние комплаенса к терапии на течение патологии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2014; 1(143): 144-147. [Prohodnaja V.A., Maksukov S.Yu., Gadzhieva D.N. Structure of periodontal diseases in pregnant women in the Rostov region and the effect of compliance on therapy during the course of pathology. *Kuban scientific medical bulletin*. 2014; 1(143): 144-147. (In Russ., English abstract)].
2. Максюков С.Ю., Проходная В.А., Новосядлая Н.В. Особенности течения кариеса у беременных женщин и кормящих матерей в Ростовской области. *Российский стоматологический журнал*. 2014; 1: 46-49. [Maksukov S.Yu., Prohodnaja V.A., Novosjadlaja N.V. Features of the course of caries in pregnant women and nursing mothers in the Rostov region. *Russian Stomatological Journal*. 2014; 1: 46-49. (In Russ., English abstract)].
3. Проходная В.А., Максюков С.Ю. Динамика распространенности заболеваний твердых тканей зуба у беременных женщин в Ростовской области. *Фундаментальные исследования*.

2012; 12-2: 346-349. [Prohodnaja V.A., Maksukov S.Yu. Dynamics of the prevalence of diseases of hard tooth tissues in pregnant women in the Rostov Region. *Fundamental research*. 2012; 12-2: 346-349. (In Russ., English abstract)].

4. Schuetz P., Christ-Crain M., Müller B. Biomarkers to improve diagnostic and prognostic accuracy in systemic infections. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2007; 13(5): 578-585.

5. Вельков В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике. *Клинико-лабораторный консилиум. Научно-практический журнал*. 2009; 1(26): 34-48. [Velkov V.V. Procalcitonin and C-reactive protein in modern laboratory diagnostics. *Clinical and laboratory consultation. Scientific and practical journal*. 2009; 1(26): 34-48. (In Russ., English abstract)].

6. Gupta G. Gingival crevicular fluid as a periodontal diagnostic indicator-II: Inflammatory mediators, host-response modifiers and chair side diagnostic aids. *J. Med. Life*. 2013; 1(6): 7-13.

7. Gomez-Lopez N. Normal and premature rupture of fetal membranes at term delivery differ in regional chemotactic activity and related chemokine/cytokine production. *Reprod. Sci*. 2013; 3(20): 276-284.

8. Горкунова А.Р., Быков И.М., Басов А.А., Лапина Н.В. Изменение иммунологической реактивности и функционирование тиоловой системы антиоксидантной защиты на локальном и системном уровне при хроническом пародонтите и комор-

бидной патологии. *Аллергология и иммунология*. 2014; 3(15): 186-190. [Gorkunova A.R., Bykov I.M., Basov A.A., Lapina N.V. Changes in immunological reactivity and the functioning of the thiol system of antioxidant protection at the local and systemic level in chronic periodontitis and comorbid pathology. *Allergology and Immunology*. 2014; 3(15): 186-190. (In Russ., English abstract)].

9. Максюков С.Ю., Гайворонская Т.В., Проходная В.А. Иммунологические механизмы развития и прогрессирования остеорезорбции при периодонтальных поражениях. *Институт стоматологии*. 2014; 1(62): 100-102. [Maksukov S.Yu., Gaivoronskaya TV, Prohodnaja V.A. Immunological mechanisms of development and progression of osteosorption in periodontal lesions. *Institute of Dentistry*. 2014; 1(62): 100-102. (In Russ., English abstract)].

10. Росси Ж.-Ф. Интерлейкин-6 как терапевтическая мишень при иммунопатологии и онкологических заболеваниях. *Иммунология гемопозза*. 2012; 2(10): 8-35. [Rossi J.-F. Interleukin-6 as a therapeutic target for immunopathology and oncological diseases. *Immunology of hemopoiesis*. 2012; 2(10): 8-35. (In Russ., English abstract)].

11. Boronat-Catala M., Catala-Pizarro M., Bagan Sebastian J.V. Salivary and crevicular fluid interleukins in gingivitis. *J. Clin. Exp. Dent*. 2014; 6(1): 175-179.

Поступила / Received 12.12.2017
Принята в печать / Accepted 29.01.2018

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

Контактная информация: Ломова Анастасия Сергеевна; тел.: +7 (988) 572-34-00; e-mail: lanart@inbox.ru; Россия, 344022, г.Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

Corresponding author: Anastasija S. Lomova; tel.: +7 (988) 572-34-00; e-mail: lanart@inbox.ru; 29, Nakhichevan str., Rostov-on-Don, Russia, 344022.

Е. Ю. ЯНЧЕВСКАЯ, О. А. МЕСНЯНКИНА

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КОЖИ РАБОТНИКОВ ГАЗОПЕРЕРАБАТЫВАЮЩЕГО ПРОИЗВОДСТВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Астраханский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Бакинская, д. 121, Астрахань, России, 414000.

АННОТАЦИЯ

Цель. Совершенствование диагностики преморбидных изменений кожи работников газоперерабатывающего производства.

Материалы и методы. Обследованы 158 работников Астраханского газоперерабатывающего завода мужского пола в возрасте от 28 до 59 лет (в среднем $40,23 \pm 0,49$ лет), не имевших на момент осмотра манифестных форм соматических и неврологических заболеваний и 77 клинически здоровых добровольцев контрольной группы, постоянно проживавших в г. Астрахань в возрасте от 25 до 55 лет (в среднем $38,18 \pm 0,99$ года). Средний стаж работы на предприятии составил $9,02 \pm 0,29$ лет. До 5 лет (в среднем $3,97 \pm 0,19$ года) на заводе трудились 34 работника, от 6 до 10 лет ($7,90 \pm 0,24$ года) – 61, от 11 до 15 лет ($12,70 \pm 0,16$ года) – 63. Оценка функционального состояния кожи методом лазерной доплеровской флоуметрии проводили на лазерном анализаторе капиллярного кровотока (ЛАКК-01) (НПП «Лазма», Москва).

Результаты. В результате проведенного обследования профессиональные заболевания кожи выявлены не были, но с высокой частотой регистрировались профессиональные стигмы, чаще всего локализовавшиеся на кистях. Из непрофессиональных поражений отмечены у 56 человек ($35,44 \pm 0,30\%$) микозы стоп.

Заключение. Нарушения микроциркуляции играют важную инициально-триггерную роль в патогенезе ряда дерматозов. Выявление ранних доклинических проявлений воздействия вредных производственных факторов на состояние здоровья работников газоперерабатывающей промышленности с целью прогнозирования риска возникновения профессионально обусловленных заболеваний и состояний представляется актуальным направлением современной медицины.

Ключевые слова: микроциркуляция кожи, лазерная доплеровская флоуметрия, газоперерабатывающий завод, дерматозы

Для цитирования: Янчевская Е.Ю., Меснянкина О.А. Клинико-функциональное состояние кожи работников газоперерабатывающего производства. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(1): 139-142. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-139-142

For citation: Yanchevskaya E.Yu., Mesnyankina O.A. Clinical and functional state of skin of workers of gas-processing production. *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik*. 2018; 25(1): 139-142. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-139-142

E. YU. YANCHEVSKAYA, O. A. MESNYANKINA

CLINICAL AND FUNCTIONAL STATE OF SKIN OF WORKERS OF GAS-PROCESSING PRODUCTION

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan state medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Bakinskaya str., 121, Astrakhan, Russia, 414000.

ABSTRACT

Aim. Improving diagnosis of premorbid skin changes of gas production employees.

Material and methods. 158 employees of male Astrakhan gas processing plant aged from 28 up to 59 years (on average $40,23 \pm 0,49$ years) which didn't have at the time of survey the demonstrative forms of the somatic and neurologic diseases and 77 clinically healthy volunteers of control group who were constantly living to Astrakhan aged from 25 up to 55 years are examined (on average $38,18 \pm 0,99$). Average length of service at the enterprise made $9,02 \pm 0,29$ years. Assessment of a functional condition of a skin by method of laser Doppler flowmetry was carried out on the laser analyzer of a capillary blood flow (LAKK-01) (NPP Lazma, Moscow).

Results. As a result of the examination, occupational skin diseases were not detected, but professional stigma was registered with a high frequency, most often localized on the hands. Of nonprofessional lesions, 56 people ($35,44 \pm 0,30\%$) of foot mycoses were noted.

Conclusion. Disturbances of microcirculation play an important initial-trigger role in the pathogenesis of a number of dermatoses. Identification of early preclinical manifestations of the impact of harmful production factors on the health status of workers in the gas processing industry with a view to predicting the risk of occupationally caused diseases and conditions appears to be an actual area of modern medicine

Keywords: microcirculation of a skin, laser Doppler flowmetry, gas processing plant, dermatoses

Введение

Интенсификация и рост темпов производства в нефте- и газодобывающих отраслях, оказывая положительное влияние на экономическое благополучие регионов, в то же время представляет серьезную угрозу для их экологической безопасности. Не является исключением в этом плане и Астраханский регион, на территории которого функционирует газоперерабатывающий комплекс, основными производственными факторами которого, способными оказывать повреждающее действие, являются содержание в воздухе сероводорода, сернистого ангидрида, оксидов углерода и азота, производственный шум, значительная напряженность труда [1].

Профессиональная деятельность работников газоперерабатывающей промышленности сопряжена с влиянием интенсивного шума, вибрации, дискомфортных микроклиматических условий, повышенных концентраций вредных химических веществ, что может приводить не только к развитию профессиональных заболеваний, но и оказывать влияние на течение уже имеющейся патологии [2, 3].

Одним из наиболее подверженных воздействию негативных производственных факторов органом является кожа [4]. Ранее проводимые исследования, направленные на изучение влияния некоторых углеводородов нефти на функции кожи, отмечали изменение механических свойств, перспирации и салопродукции [5]. Эсауловой Т.А. (2008) показаны значимые отличия по показателю заболеваемости хроническими дерматозами у работников Астраханского газоперерабатывающего завода (АГПЗ), подверженных влиянию производственных факторов, по сравнению с сотрудниками, не имеющими подобных рисков [1].

Многочисленными исследованиями было показано, что одним из ключевых патогенетических механизмов развития дерматозов являются нарушения микроциркуляции [6, 7]. Также ранее нами было показано, что у работников газоперерабатывающего завода имели место нарушения периферического кровообращения в коже [8]. Дальнейшие исследования, проводимые в данном направлении, были направлены на изучение индуцированных производственной средой клинических проявлений выявленных микроциркуляторных нарушений и преморбидных состояний для последующей разработки на основе полученных данных комплекса лечебно-профилактических мероприятий.

Интенсивное развитие лазерных и оптических технологий и их внедрение в различные области

медицины определяет новые тенденции и возможности в изучении состояния тканевого кровотока [9, 10, 11].

Рядом исследований было продемонстрировано, что лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) является доступным, информативным и неинвазивным методом оценки адекватности кровотока, дает возможность получения большого количества измерений, регистрации и обработки в реальном масштабе времени [7, 12, 13, 14].

Таким образом, изучение индуцированных производственной средой изменений в функциональном состоянии кожи, предрасполагающих к реализации патогенетических механизмов и клинической манифестации болезней, с последующей разработкой способов снижения дерматологической заболеваемости и профилактики профессиональных дерматозов представляется актуальным направлением современной медицины.

Цель исследования: совершенствование диагностики преморбидных изменений кожи работников газоперерабатывающего производства для своевременной их коррекции и профилактики профессиональных дерматозов.

Материалы и методы

В исследование были включены 158 работников АГПЗ мужского пола в возрасте от 28 до 59 лет (в среднем $40,23 \pm 0,49$ года). Контрольную группу составили 77 клинически здоровых добровольцев в возрасте от 25 до 55 лет (в среднем $38,18 \pm 0,99$ года). Достоверных различий выборки по антропометрическим данным и возрасту не было. Стаж работы на АГПЗ колебался от 1 до 15 лет, составив в среднем $9,02 \pm 0,29$ года. До 5 лет (в среднем $3,97 \pm 0,19$ года) на заводе трудились 34 работника, от 6 до 10 лет ($7,90 \pm 0,24$ года) – 61, от 11 до 15 лет ($12,70 \pm 0,16$ года) – 63.

В зависимости от технологического этапа переработки пластового газа (сепарация, очистка, осушение, фракционирование газа, утилизация и переработка отходов и иные производственные операции) работники АГПЗ имели контакт с различными негативными факторами, среди которых пластовый газ, кислые газы, метанол, аммиак, сера, углеводороды (бензин, мазут, дизельное топливо и другие), смесь углеводородов, диэтиленгликоль, азот, азота оксиды, амины, сероводород и сероводородсодержащие газы производственный шум, низкая и высокая атмосферная температура, тепловое излучение от нагретых поверхностей, вибрация технологическая и др.

Для оценки функционального состояния кожи применен метод лазерной доплеровской флоу-

метрии (ЛДФ). Использован лазерный анализатор капиллярного кровотока (ЛАКК-01) (НПП «Лазма», Москва).

Запись показателей проводилась в период профилактических медицинских осмотров в мае при средней температуре воздуха 20-24°C с 9 до 12 часов утра после предварительной адаптации в положении лежа на спине.

Измерения показателей ЛДФ у здоровых добровольцев осуществлялись на коже центральной части тыльной поверхности обеих кистей, на границе верхней и средней трети внутренней поверхности предплечий, внутренней поверхности верхней трети бедер, по средней линии лобной части лица, в области живота (на 5 см выше пупка).

Обработка и анализ результатов доплерограммы проводили с использованием программы LDF-DOS (НПП «Лазма», Москва). Вычислялись среднеарифметическое значение величины перфузии (M), среднеквадратическое значение величины перфузии (СКО), максимальные амплитуды низкочастотных (ALF), высокочастотных (АНФ) и кардиоколебаний (ACF), а также соответствующие им частоты (FLF, FHF, FCF). Рассчитывался индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ) по формуле $ALF/(АНФ+ACF)$. Для исключения влияния анатомических особенностей исследуемых участков кожи на показатели ЛДФ проводилось нормирование амплитуд различных частотных ритмов по величине перфузии ($AF \times 100/M$).

Статистическую обработку проводили с использованием критерия достоверности различий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

При обследовании 158 работников АГПЗ профессиональные заболевания кожи выявлены не были, но с высокой частотой регистрировались профессиональные стигмы, чаще всего локализовавшиеся на кистях. Так, изменения кожи кистей наблюдались у 117 человек ($74,05 \pm 0,28\%$): сухость – у 70 работников ($44,30 \pm 0,31\%$), гипергидроз – у 33 ($20,89 \pm 0,26\%$), гиперкератоз – у 14 ($8,86\%$). На коже предплечий изменения ограничивались сухостью, встречавшейся в два раза реже ($p < 0,001$), чем на кистях – у 35 ($22,15 \pm 0,26\%$) обследованных. В области кожного покрова стоп гипергидроз выявлялся несколько чаще ($p < 0,001$), чем на кистях – в 47 ($29,75 \pm 0,29\%$) случаях, в то время как гиперкератоз регистрировался лишь у 5 пациентов ($3,16 \pm 0,11\%$). У 21 ($13,29 \pm 0,21\%$) работника АГПЗ обращали на себя внимание телеангиэктазии, а у 12 ($7,59 \pm 0,17\%$) – гемангиомы.

Из непрофессиональных поражений отмечены у 56 человек ($35,44 \pm 0,30\%$) микозы стоп (сквамозная форма), у 12 ($7,59 \pm 0,17\%$) – онихомикоз стоп, у 23 ($14,56 \pm 0,22\%$) – меланоцитарные невусы, у 4 ($2,53 \pm 0,10\%$) – волосяной лишай.

Следует отметить, что сухость, гипергидроз и гиперкератоз кожи кистей у работников до 40 лет

встречались чаще ($p < 0,001$), чем у более старших лиц. Частота регистрации гипергидроза в группе лиц со стажем более 10 лет превышала ($p < 0,01$) аналогичный показатель в группе лиц со стажем работы до 5 лет, в то время как сухость и гиперкератоз кожи кистей чаще регистрировались в первые 5 лет стажа.

Различия в частоте выявления профессиональных стигм и непрофессиональных заболеваний кожи других участков в разных возрастных и производственных группах не были существенными ($p > 0,05$).

При анализе заболеваемости на АГПЗ в начале 90-х годов Г.И.Мирошникова (1996) диагностировала микозы стоп у 11,9% рабочих, пиодермии – у 17,8%, доброкачественные новообразования – у 13,2%, хронические дерматозы – у 1,9%, аллергические дерматозы – у 3,4%, профстигмы – у 19,5%, сухость кожи – у 1,5% [4]. При сопоставлении этих данных с полученными в результате настоящего исследования очевиден вывод о росте заболеваемости микозами стоп, увеличении числа случаев профессиональных стигм, особенно сухости кожи, гиперкератоза. Однако нами не были выявлены доброкачественные новообразования, аллергодерматозы, пиодермии, что свидетельствует об эффективности разработанных и внедренных на заводе профилактических мероприятий.

Таким образом, профилактика неблагоприятных последствий воздействия условий труда на работающих является основным направлением в сохранении их здоровья и трудоспособности [15].

Заключение

Нарушения микроциркуляции играют важную инициально-триггерную роль в патогенезе ряда дерматозов. Ранняя доклиническая диагностика преморбидных изменений и функциональных нарушений у работников газоперерабатывающей промышленности, находящихся в условиях воздействия вредных производственных факторов, с целью прогнозирования риска возникновения профессионально обусловленных заболеваний и состояний, а также разработки комплекса лечебно-профилактических мероприятий представляется актуальным направлением современной медицины, требующим проведения дальнейших исследований в данном направлении.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эсаулова Т.А. Особенности формирования экообусловленной патологии у работников газоперерабатывающих производств. Система лечебно-профилактических мероприятий на примере негосударственного учреждения здравоохранения «Медико-санитарная часть» г. Астрахань. Саратов, 2008. 62 с. [Jesaulova T.A. Osobennosti formirovaniya jekoobuslovennoj patologii u rabotnikov gazopererabatyvajushih proizvodstv. Sistema lecebno-profilakticheskikh meroprijatij na primere negosudarstvennogo uchrezhdenija zdavoohranenija «Mediko-sanitarnaja chast'» g. Astrahan'. Saratov, 2008. 62 s. (In Russ.).]

2. Березин И.И., Гришова И.Б. Характеристика факторов производственного процесса работающих на газокompрессорных станциях. *Гигиенические проблемы оптимизации окружающей среды и охраны здоровья населения: Сборник научных трудов*. Самара, 2006; 122-125. [Berezin I.I., Grishova I.B. Harakteristika faktorov proizvodstvennogo processa rabotajushhih na gazokompresornyh stancijah. *Gigienicheskie problemy optimizacii okružhajushhej sredy i ohrany zdorov'ja naselenija: Sbornik nauchnyh trudov*. Samara, 2006; 122-125. (In Russ.)].

3. Карамова Л.М., Каримова Л.К., Башарова Г.Р. *Профессиональный риск для здоровья работников химических и нефтехимических производств*. Уфа, 2006; 306 с. [Karamova L.M., Karimova L.K., Basharova G.R. *Professional'nyj risk dlja zdorov'ja rabotnikov himicheskix i neftehimicheskix proizvodstv*. Ufa, 2006; 306 s. (In Russ.)].

4. Мирошникова Г.И. Экологические факторы, способствующие развитию кожной патологии у рабочих Астраханского газоперерабатывающего завода. *Труды Астраханской государственной медицинской академии*. 1996; 4: 39-40. [Miroshnikova G.I. Jekologicheskie faktory, sposobstvujushhie razvitiju kozhnoj patologii u rabochih Astrahanskogo gazopererabatyvajushhego zavoda. *Trudy Astrahanskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. 1996; 4: 39-40. (In Russ.)].

5. Амирова И.А., Ахмедов И.А. Проницаемость кожи после контакта с нефтью и мазутом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 1996; 1: 46-47. [Amirova I.A., Ahmedov I.A. Pronicaemost' kozhi posle kontakta s neft'ju i mazutom. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 1996; 1: 46-47. (In Russ.)].

6. Ананьев К.Г. Влияние условий труда на состояние микроциркуляции кожи у работников железнодорожного транспорта. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2000; 3: 33-36. [Anan'ev K.G. Vlijanie uslovij truda na sostojanie mikroциркуляcii kozhi u rabotnikov zheleznodorozhnogo transporta. *Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskix boleznej*. 2000; 3: 33-36. (In Russ.)].

7. Давыдова А.В., Моррисон А.В., Утц С.Р., Меглинский И.В., Лычагов В.В. Оценка состояния микроциркуляторного русла кожи лица методом лазерной доплеровской флоуметрии. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2012; 8(2): 615-621. [Davydova A.V., Morrison A.V., Utc S.R., Meglinskij I.V., Lychagov V. V. Ocenka sostojanija mikroциркуляtorного русла kozhi lica metodom lazernoj dopplerovskoj floumetrii. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal*. 2012; 8(2): 615-621. (In Russ.)].

8. Янчевская Е.Ю., Меснянкина О.А., Ковтунова В.А.

Возможности лазерной доплеровской флоуметрии в диагностике преморбидных изменений кожи работников газоперерабатывающего производства. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(3): 132-137. [Janchevskaja E.Ju., Mesnjankina O.A., Kovtunova V.A. *Vozmozhnosti lazernoj dopplerovskoj floumetrii v diagnostike premorbidnyh izmenenij kozhi rabotnikov gazopererabatyvajushhego proizvodstva. Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24(3): 132-137. (In Russ.)].

9. Тучин В.В. *Оптическая биомедицинская диагностика*. М.: Физматлит; 2007. 368 с. [Tuchin V.V. *Opticheskaja biomedicinskaja diagnostika*. M.: Fizmatlit; 2007. 368 s. (In Russ.)].

10. Ansari M.A., Massudi R. Study of short pulse laser in biological tissue by means of boundary element method. *Lasers. Med. Sci.* 2011; 26(4): 503-508.

11. Rossi M., Ricco R., Carpi A. Spectral analysis of skin laser doppler blood perfusion signal during cutaneous hyperemia in response to acetylcholine iontophoresis and ischemia in normal subjects. *Hemorheol. Microcirc.* 2004; 31: 303-310.

12. Якушева Э.В., Уклистая Т.А., Полунина О.С., Воронина Л.П., Нуржанова И.В. Состояние микрокровотока у больных хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от возраста и тяжести заболевания. *Астраханский медицинский журнал*. 2011; 6(1): 132-134. [Jakusheva Je.V., Uklistaja T.A., Polunina O.S., Voronina L.P., Nurzhanova I.V. *Sostojanie mikrokrivotoka u bol'nyh hronicheskoj obstruktivnoj bolezni'ju legkih v zavisimosti ot vozrasta i tjazhesti zabojevanija. Astrahanskij medicinskij zhurnal*. 2011; 6(1): 132-134. (In Russ.)].

13. Eriksson S., Nilsson J., Sturesson C. Non-invasive imaging of microcirculation: a technology review. *Med. Devices*. 2014; 7: 445-452. DOI: 10.2147/MDER.S51426.

14. Murray A.K., Moore T.L., Manning J.B. et al. Non-invasive Imaging of Localised Scleroderma for Assessment of Skin Blood Flow and Structure. *Acta. Derm. Venereol.* 2016; 96(5): 641-644. DOI: 10.2340/00015555-2328.

15. Ахметов В.М. Динамика профессиональной заболеваемости в нефтяной, нефтеперерабатывающей и нефтехимической промышленности за 40 лет. *Медицина труда и промышленная экология*. 2002; 5: 9-13. [Ahmetov V.M. *Dinamika professional'noj zabojevaemosti v neft'noj, neftepererabatyvajushhej i neftehimicheskoj promyshlennosti za 40 let. Medicina truda i promyshlennaja jekologija*. 2002; 5: 9-13. (In Russ.)].

Поступила / Received 23.11.2017

Принята в печать / Accepted 15.01.2018

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

Контактная информация: Меснянкина Ольга Александровна; тел.: +7(851) 252-41-43; e-mail: olga_mesnyankina@mail.ru; Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121.

Corresponding author: Olga A. Mesnyankina; tel.: +7(851) 252-41-43; e-mail: olga_mesnyankina@mail.ru; 121, Bakinskaya str., Astrakhan, Russia, 414000.

А. Ю. БАРАННИКОВ, В. Д. САХНО

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ БИЛИОПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края,
ул. Красных Партизан, 6/2, Краснодар, Россия, 350012.

АННОТАЦИЯ

Цель. Провести анализ источников литературы, посвященных хирургическому лечению заболеваний органов периапулярной области с отражением наиболее актуальных и нерешенных проблем.

Заключение. На современном этапе развития медицины удалось достичь снижения летальности после панкреатодуоденальной резекции менее 5%, но частота осложнений достигает 30-70% и не имеет тенденции к снижению. Наиболее грозными осложнениями являются несостоятельность панкреатодигестивного соустья и панкреонекроз культы поджелудочной железы, главным прогностическим фактором риска развития которых является «мягкая» паренхима органа. «Мягкость» паренхимы, как правило, оценивается интраоперационно при визуальном осмотре и пальпации. В настоящее время в литературе не описаны исследования по объективному и предоперационному определению данного критерия. С целью профилактики осложнений предложено огромное множество различных технических решений обработки дистальной культы поджелудочной железы, однако ни один из них не может считаться унифицированным.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, панкреатодуоденальная резекция, панкреатодигестивный анастомоз

Для цитирования: Баранников А.Ю., Сахно В.Д. Актуальные проблемы хирургического лечения заболеваний органов билиопанкреатодуоденальной области. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(1): 143-154. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-143-154.

For citation: Barannikov A. Yu., Sakhno V. D. Contemporary issues of surgical treatment of biliary and pancreaticoduodenal organs diseases. *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik*. 2018; 25(1): 143-154. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-143-154

A. YU. BARANNIKOV, V. D. SAKHNO

CONTEMPORARY ISSUES OF SURGICAL TREATMENT OF BILIARY AND PANCREATICODUODENAL ORGANS DISEASES

State Budgetary Institution of Healthcare "Regional Clinical Hospital N2" of the Ministry of Healthcare of Krasnodar Krai, Krasnykh Partizan str., 6/2, Krasnodar, Russia, 350012.

ABSTRACT

Aim. To analyze the literary sources on the surgical treatment of diseases of the periampullary organs and highlight the contemporary and unresolved problems.

Conclusion. At the current stage of medical development, it was possible to reduce mortality after pancreaticoduodenal resection of less than 5%, but the incidence of complications reaches 30-70% and does not tend to decrease. The most formidable complications are the failure of pancreaticodigestive anastomosis and pancreatic necrosis of the stump of the pancreas, the main prognostic risk factor for which is the "soft" parenchyma of the organ. The "softness" of the parenchyma, as a rule, is evaluated intraoperatively by visual examination and palpation. At present, the literature does not report research on the objective and pre-operative evaluation of this criterion. In order to prevent complications, a huge variety of technical solutions for the treatment of the distal stump of the pancreas have been proposed, but none of them can be considered unified.

Keywords: pancreatic cancer, pancreaticoduodenal resection, pancreaticodigestive anastomosis

Эпидемиология заболеваний органов билиопанкреатодуоденальной зоны

Панкреатодуоденальная резекция (ПДР) остается основным радикальным оперативным вмешательством, показанным пациентам с злокачественными заболеваниями органов билиопанкреатодуоденальной зоны (БПДЗ): проксимальных

отделов поджелудочной железы (ПЖ), терминального отдела общего желчного протока (ОЖП), большого дуоденального соска (БДС), двенадцатиперстной кишки (ДПК) [1-10]. Кроме того, ПДР нередко выполняется пациентам с хроническим панкреатитом (ХП), осложненным желчной гипертензией, дуоденальным стенозом, портальной ги-

пертензией либо при невозможности окончательного исключения опухолевого процесса в головке ПЖ [1, 11, 12, 13].

На долю опухолей органов БПДЗ приходится примерно 15% от общего числа злокачественных новообразований (ЗНО) органов пищеварения. Пациенты с раком ПЖ в этой группе занимают наибольший удельный вес (60-65%). Рак БДС встречается в 12-18% случаев. 8-10% приходится на долю рака дистального отдела ОЖП. Злокачественное поражение ДПК составляет около 5% наблюдений [4].

Согласно мировой онкологической статистике заболеваемость раком ПЖ в развитых странах мира среди мужчин с 2008 по 2012 г. возросла с 8,2 до 8,6 на 100000 населения. Среди женщин этот показатель также имеет тенденцию к увеличению и составил в 2008 году 5,4, а в 2012 году – 5,9 на 100000 населения. В свою очередь, отмечен рост показателей смертности от рака ПЖ в развитых странах мира как среди мужчин с 7,9 в 2008 году до 8,3 на 100000 населения в 2012 году, так и среди женщин с 5,1 до 5,5 на 100 тысяч населения соответственно [14, 15]. Как видно из данных показателей, соотношение смертности к заболеваемости практически равно единице и остается стабильным. Такого соотношения не наблюдается при других ЗНО [4, 16, 17]. Люди трудоспособного возраста составляют около 80% больных [18, 19].

В США в 2011 году, по данным Американского ракового общества, прогнозировалось около 44030 новых случаев заболевания раком ПЖ. А в 2017 году, по данным того же Американского ракового общества, таких случаев ожидается уже около 53670 [20, 21].

В нашей стране в 2015 году зарегистрировано 17715 новых случаев заболевания раком ПЖ. Средний возраст заболевших составил 65 лет у мужчин и 70 лет у женщин. В структуре онкологической заболеваемости доля рака ПЖ составила 3,0%, что соответствует 11-му ранговому месту. Для сравнения в 2005 году таковых больных было выявлено 13289. Прирост составил 12,25% за 10 лет. Стандартизованные показатели заболеваемости среди мужчин возросли с 8,13 на 100000 населения в 2005 году до 9,14 в 2015 году, а среди женщин с 4,35 до 5,16 на 100000 населения соответственно [22, 23]. В структуре злокачественных заболеваний органов пищеварения рак ПЖ в России занимает 4-е место, уступая лишь опухолям желудка, толстой и прямой кишки [4, 14]. В структуре смертности от ЗНО в Российской Федерации в 2015 году доля рака ПЖ составила 5,9%, что ставит его на 5-е ранговое место. Число смертей от рака ПЖ за данный год зарегистрировано 17472, что практически явилось зеркальным отражением заболеваемости (17715). Стандартизованные показатели смертности от рака ПЖ неутешительно практически равны показателям заболеваемости и составили среди мужчин 9,15 на 100 тысяч на-

селения (в среднем возрасте 65 лет) и 4,83 на 100 тысяч населения среди женщин (в среднем возрасте 71 года) [23].

В связи с высоким показателем соотношения смертность-заболеваемость при опухолях ПЖ в исследованиях, посвященных эпидемиологии данных заболеваний, часто используют именно данные о смертности ввиду их более точного отображения данных о заболеваемости [4].

Неутешительным является и тот факт, что на момент обращения пациента резектабельность при раке ПЖ составляет всего лишь 10-25%. В 20-30% наблюдается местно-распространенный процесс, достигающий, по данным некоторых авторов, 70%. В 60-65% выявляется диссеминированная опухоль [2, 7, 24, 25]. Пятилетняя выживаемость после хирургического лечения рака головки ПЖ составляет, по сводной статистике разных авторов от 1,7 до 25% [2, 4, 24, 26-31].

На долю рака БДС в структуре онкологической заболеваемости приходится около 1% случаев. Заболеваемость составляет 0,5-0,6 на 100 тысяч населения. Средний возраст оперированных больных – от 50 до 67 лет [4, 32-36]. В общей структуре заболеваемости ЗНО на рак внепеченочных желчных протоков приходится не более 1% случаев. Удельный вес рака дистального отдела ОЖП среди всех больных в данной группе, по данным РОНЦ имени Н.Н. Блохина, составляет 44%. Достаточно редким заболеванием является рак ДПК, составляющий 0,3-1% среди всех ЗНО органов пищеварения. Заболеваемость данной патологией крайне низкая [4].

Пятилетняя выживаемость после хирургического лечения рака БДС колеблется, по сводной статистике разных авторов, от 24 до 84%, при раке дистального отдела ОЖП варьирует от 0 до 44%, а при раке ДПК составляет 22-78% [4, 26, 27, 28, 32, 37-47].

Также следует отметить, что заболеваемость ХП в мире, в свою очередь, за последние 30 лет увеличилась более чем в 2 раза и находится в пределах 1,6-23 случая на 100 тысяч населения в год. Число больных ХП в Европе составляет 25,0-26,4, а в России 27,4-50 на 100 тысяч населения [11, 48, 49, 50].

Таким образом, с увеличением числа пациентов с заболеваниями периапулярной зоны неминуемо растет количество оперативных вмешательств, в частности ПДР, выполняемых данной категории больных.

ПДР остается одной из наиболее сложных операций в хирургии органов желудочно-кишечного тракта, требующей высокого уровня подготовки хирурга. Для наилучшего понимания всей сложности данной операции необходимо обратиться к некоторым этапам истории ее развития.

История панкреатодуоденальной резекции

История ПДР насчитывает более 100 лет. Первые экспериментальные работы, касающиеся хи-

рургии ПЖ, осуществленные на животных во второй половине XIX века (Bernard C., 1858; Senn N., 1886), указали на невозможность хирургического вмешательства на этом органе. Однако в 1898 году американский хирург William Halsted из госпиталя John Hopkins выполнил первую успешную локальную резекцию при ампулярном раке. Он резецировал часть ДПК и часть головки ПЖ, вовлеченные в опухолевый процесс, произвел холецистэктомию и реимплантировал ОЖП [2, 3, 4, 51, 52]. В тот же год итальянский хирург Alessandro Codivilla выполнил первую ПДР при раке головки ПЖ, положив тем самым начало эпохи радикальной хирургии опухолей органов БПДЗ. Он резецировал привратник, ДПК и головку ПЖ. На реконструктивном этапе дистальную культю ДПК ушил наглухо, выполнил холецистоеюностомию и сформировал гастроэнтероанастомоз (ГЭА) по Ру. Достоверно неизвестно, как он поступил с культей ПЖ: либо не формировал анастомоз, либо ушил наглухо. Однако пациент умер на 24 день от прогрессирующей кахексии на фоне стеатореи [1, 2, 3, 4, 52-55].

Данный опыт итальянского хирурга запустил выполнение ряда экспериментальных работ в этом направлении. Так, в 1907 году A. Desjardins выполнил радикальную резекцию ДПК и головки ПЖ в два этапа у человеческих трупов, на реконструкции предложив формировать панкреатоэнтероанастомоз (ПЭА) в двух вариантах: с вшиванием протока ПЖ в стенку кишки либо инвагинируя весь срез культы ПЖ в просвет кишки. В 1908 году L. Sauve выполнил одномоментную ПДР в эксперименте, на реконструктивном этапе предлагая различные варианты обработки культы ПЖ, включая формирование наружной панкреатикостомы [2, 3, 55, 56].

Первую успешную ПДР в два этапа при раке БДС осуществил в 1909 году Walter Kausch. Первоначально по поводу механической желтухи выполнена холецистоеюностомия. Через 6 недель вторым этапом выполнена резекция привратника, ДПК и головки ПЖ, сформирован ГЭА, культя ПЖ анастомозирована с дистальным отделом ДПК. Пациент умер через 9 месяцев [2, 3, 4, 52, 55, 56].

Несколько позже подобную операцию выполнили в 1914 году в один этап Hirschel в Мюнхене, затем в 1922 году в два этапа – Tenani в Италии [2, 55, 56].

Однако, несмотря на некоторые успехи, ПДР до 30-х годов XX века все же носила спорадический характер, была редкой и зачастую безуспешной попыткой радикального лечения пациентов с опухолями периапулярной зоны [2, 3, 4].

Прогресс в хирургии ПЖ тесно связан с тремя крупнейшими открытиями начала XX века: групповой принадлежности крови (1900), инсулина (1922) и витамина К (1929). Все они отмечены Нобелевскими премиями. Именно массовое создание и распространение «банков» крови, широкое внедрение в медицинскую практику инсулина и

витамина К позволили снизить риск оперативных вмешательств на ПЖ [2, 52].

Переломным моментом в истории ПДР стал 1935 год. Он связан с именем американского хирурга А.О. Whipple. А.О. Whipple со своими учениками опубликовал опыт трех ПДР при опухоли ампулы БДС, выполненных в два этапа. Первым этапом осуществлена холецистогастростомия и ГЭА. На втором этапе был резецирован панкреатодуоденальный комплекс с ушиванием культы ПЖ наглухо. Данный успешный опыт вызвал широкий резонанс среди хирургов и запустил массовое внедрение и систематическое применение ПДР при раке органов БПДЗ. А уже в 1940 году А.О. Whipple выполнил впервые в мире одномоментное полное удаление головки ПЖ и ДПК. Несколькими годами позднее на реконструктивном этапе он отказался ушивать культю ПЖ наглухо и стал анастомозировать ее с тощей кишкой, вместо холецистогастростомии стал выполнять холедохоэнтероанастомоз. В общей сложности за свою карьеру автор произвел 37 ПДР с послеоперационной летальностью 30-35%. Несмотря на высокие показатели летальности А.О. Whipple был абсолютно убежден в необходимости ПДР. Впоследствии эту операцию назовут его именем [1, 2, 3, 4, 52, 53, 55, 56, 57].

В дальнейшем свои результаты опубликовали и другие авторы. Так С.Г. Child в 1948 году представил опыт выполнения 22 последовательных ПДР с послеоперационной летальностью 27%. В этом же году R.B. Cattell сообщил о 52 ПДР с летальностью 17%. Годом позднее A. Brunschwig заявил о 26% послеоперационной летальности на 25 ПДР [2, 3, 58, 59].

Первую ПДР в России выполнил в 1929 году Н.Н. Соколов, попытавшись повторить двухэтапную операцию Kausch. Однако больная умерла на 16-е сутки после операции вследствие перитонита на фоне панкреонекроза и несостоятельности анастомоза культы ПЖ с дистальным отделом ДПК. Первую успешную ПДР в России при раке головки ПЖ осуществил в 1941 году в Ленинграде В.Н. Шамов. Через 7 лет в 1948 году его успех повторил Н.Н. Самарин, сформировав на реконструктивном этапе наружный панкреатический свищ, который спустя время анастомозировал с тонкой кишкой. В 1951 году Н.И. Махов впервые в России выполнил одномоментную ПДР при раке желудка с распространением на ПЖ. И все-таки приоритет в хирургии ПЖ в то время принадлежал американской школе хирургов. Так в 1963 году В.Д. Келеман и Г.П. Ковтунович в своей монографии «Хирургия рака головки поджелудочной железы и фатерова сосочка», обобщив 30-летний опыт ПДР в отечественной хирургии, сообщили о всего лишь 92 ПДР, выполненных 28 хирургами с общей послеоперационной летальностью 39,1% [2, 3, 4, 60].

В связи с крайне неудовлетворительными непосредственными результатами ПДР, связанными

прежде всего с осложнениями со стороны культы ПЖ, в 40-е годы XX века стали предлагаться различные способы включения культы ПЖ в пищеварительный тракт. Так V. Hunt в 1941 году впервые в клинической практике сформировал панкреато-юноанастомоз «конец в конец». С.G. Child показал возможность «инвагинационного» анастомоза. В 1942 году M. Zininger для повышения надежности анастомоза предложил дренировать панкреатический проток виталиевой трубкой. В 1948 году R.B. Cattell продемонстрировал двухрядный ПЭА «конец в бок» с прецизионным сшиванием протока ПЖ и слизистой тонкой кишки. J.M. Waugh и O.T. Clagett впервые в клинике в 1946 году осуществили идею панкреатогастростомии [2, 3, 4, 55, 58, 59, 61].

С другой стороны, с целью снижения риска операции ряд хирургов стали отказываться от формирования панкреатодигестивного анастомоза (ПДА) и выполнять полное удаление ПЖ с профилактической целью. В клинической практике впервые произвел данную операцию в 1942 году D. Priestley. Однако в последующем от выполнения тотальной панкреатэктомии большинство хирургов отказались, не увидев значительно лучших результатов выживаемости пациентов и столкнувшись с развитием тяжелой экзокринной недостаточности ПЖ и «агрессивного» сахарного диабета, считая оправданным ее применение только в случае множественного поражения ПЖ опухолевым процессом [1, 2, 3, 4, 7, 62].

В поисках технических решений профилактики послеоперационных осложнений при ПДР преимущественно в 40-50-х годах XX века также было предложено огромное количество вариантов реконструктивного этапа операции, посвященных восстановлению пищеварительного тракта. Так, в своем классическом атласе хирургических вмешательств В.И. Кочиашвили еще в 1971 году приводит более 100 различных модификаций. К настоящему времени их количество значительно больше. Такого многообразия способов восстановления ЖКТ не описано ни для каких-либо других локализаций опухоли [2, 3, 4].

С целью профилактики постгастрорезекционных расстройств, в качестве более щадящего варианта операции, в 1944 году Kenneth Watson впервые выполнил ПДР с сохранением привратника. Однако популяризация пилоросохраняющей ПДР (ПСПДР) связана с именами L.W. Traverso и W.P. Longmire, которые в 1978 году, возродив идею K. Watson, приступили к систематическому ее выполнению [1, 2, 3, 4, 62, 63].

В разные годы огромный вклад в изучение данной проблемы также внесли В.В. Виноградов, Н.С. Макоха, А.Б. Итин, А. Warshaw, J. Braasch, K. Warren, А.А. Шалимов, J. Fortner, J. Cameron, В.А. Кубышкин, В.А. Вишневский, М.В. Данилов, В.И. Оноприев, Ю.И. Патютко, Н.Н. Артемьева, С.А. Касумьян, Н. Beger, R. Williamson, M. Trede и многие другие [1, 2, 3, 4, 24, 64].

Однако, несмотря на многочисленные старания хирургов по всему миру, достичь удовлетворительных результатов ПДР на протяжении 40 лет все же не удавалось. Послеоперационная смертность находилась в пределах 20-40%, а 5-летняя выживаемость после хирургического лечения рака головки ПЖ составляла менее 5%. На этом фоне многими специалистами ставился вопрос о целесообразности выполнения ПДР. Лишь только в 1980-х годах с появлением высокоспециализированных центров (high-volume centers), занимающихся хирургией ПЖ и накопивших весомый опыт, удалось достичь летальности менее 5% [2, 3, 4, 62, 64].

Прекрасным отображением тяжелой истории развития ПДР и демонстрацией достигнутых результатов высокоспециализированного центра служит статья J.M. Winter, J.L. Cameron и соавт. 2006 года «1423 панкреатодуоденальных резекций при раке поджелудочной железы: опыт одного учреждения» (англ. «1423 Pancreaticoduodenectomies or pancreatic cancer: A single-institution experience»), в которой обобщен опыт 1423 последовательных ПДР, выполненных в Johns Hopkins Hospital практически за 40 лет с 1970 по 2006 год. За данный период количество случаев заболевания увеличилось в среднем с 2 до 120 в год, а послеоперационная смертность снизилась с 30% до 1% [65].

Таким образом, история ПДР – история длиною больше века, включающая моменты великих побед и разочарований, потребовавшая консолидации усилий многих хирургов мира.

Послеоперационные осложнения у больных, перенесших панкреатодуоденальную резекцию, и факторы риска их развития

Несмотря на несомненное в последние годы снижение летальности после ПДР в большинстве хирургических центров мира менее 5%, что связано с улучшением периоперационного ведения больных и оттачиванием техники выполнения самой операции, частота послеоперационных осложнений остается высокой и достигает, по данным разных авторов, 30-70%. Часто встречаются несостоятельность ПДА, билиодигестивного анастомоза (БДА), острый деструктивный панкреатит, внутрибрюшные и желудочно-кишечные кровотечения, гастростаз, внутрибрюшные неинфицированные жидкостные скопления и абсцессы, нагноение послеоперационной раны и др. [2, 3, 4, 7, 9, 13, 25, 65-70]. Наиболее грозные осложнения, как правило, обуславливающие летальность – несостоятельность ПДА, поистине «ахиллесова пята» всей операции [71], частота которого достигает в специализированных отделениях 4-30% [2, 4, 9, 66, 67, 68, 71, 72, 73], и панкреонекроз культы ПЖ, встречающийся в 0,5-9% случаев [3, 7, 9, 66, 67, 74].

Недостаточность ПДА не является непосредственной причиной смерти больных после ПДР, но способна запустить цепь патологических со-

бытий, приводящих к летальному исходу. В исходе несостоятельности ПДА в сочетании с панкреонекрозом культи ПЖ вследствие агрессивного действия панкреатического сока формируются внутрибрюшные абсцессы, развиваются распространенный перитонит и аррозии магистральных перипанкреатических сосудов, влекущие за собой профузные кровотечения. Именно эти патологические состояния и становятся одной из основных причин госпитальной летальности после ПДР [2, 9, 73, 75, 76].

В.И. Егоров (2014) в своем критическом обзоре литературы на основе сводной статистики разных авторов указывает на возникновение аррозивных кровотечений из магистральных перипанкреатических сосудов на фоне несостоятельности ПДА в 1,5-15% случаев, распространенного перитонита – в 1-2%, летальность при которых достигает 14-64% [75].

Одной из наиболее важных работ в изучении проблемы несостоятельности ПДА стала работа 2005 года Международной группы исследователей по изучению панкреатической фистулы. Рабочая группа включала 37 хирургов-панкреатологов из хорошо известных ведущих высокоспециализированных центров, расположенных в 15 странах мира. Недостаточность ПДА вошла в понятие «послеоперационная панкреатическая фистула» (англ. «Postoperative Pancreatic Fistula»). Предложено диагностировать панкреатическую фистулу на основании определения амилазной активности любого объема отделяемой жидкости по дренажам брюшной полости, превышающей нормальный уровень амилазы плазмы крови в 3 и более раз, на или после 3-их послеоперационных суток. По степени тяжести выделено три класса фистулы: А, В, С. Класс А – это бессимптомная, «транзиторная» фистула: характеризуется только лабораторными данными, указывающими на повышенную амилазную активность дренажной жидкости. Общее состояние пациента удовлетворительное, без клинических проявлений. Дополнительных методов лечения не требует и не удлиняет послеоперационный период. Класс В характеризуется клиническими проявлениями. Возникают боли в животе, может наблюдаться гипертермия. При лабораторном контроле отмечается лейкоцитоз. Часто требует длительной антибактериальной терапии, замещающего парентерального питания, использования синтетических аналогов соматостатина. При выявлении ограниченных жидкостных скоплений брюшной полости выполняется их дренирование под контролем ультразвукового исследования. Данный класс фистулы может потребовать длительного стояния (более 3 недель) дренажа брюшной полости, с которым пациент может быть выписан под амбулаторное наблюдение. Класс С – наиболее тяжелая послеоперационная панкреатическая фистула (ППФ). Состояние пациентов тяжелое, обусловлено присоединением сепсиса и

полиорганной недостаточности, требует проведения интенсивной терапии в условиях реанимации, неоднократных миниинвазивных вмешательств для дренирования жидкостных скоплений. Может возникнуть необходимость релапаротомии с различными техническими решениями (разобшение ПДА, конверсия ПЭА в панкреатогастроанастомоз (ПГА), «завершающая» панкреатэктомия). При ППФ класса С высока вероятность летального исхода [72].

Клинически значимые ППФ классов В и С, влияющие на госпитальную летальность и требующие продолжительного пребывания пациента в стационаре и увеличения стоимости лечения, составляют более половины всех ППФ [9, 75, 76].

Проблема несостоятельности ПДА в настоящее время является одной из ведущих в хирургической панкреатологии. Многие исследования по всему миру посвящены изучению факторов риска и прогнозирования ППФ. В основном выделяют факторы, связанные с пациентом (возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), длительность желтухи, наличие сопутствующей патологии и др.), факторы, ассоциированные с заболеванием и ПЖ (диагноз, состояние паренхимы ПЖ, диаметр главного панкреатического протока (ГПП)) и факторы риска, обусловленные операцией (кровопотеря, продолжительность операции, техника обработки культи ПЖ) [69, 77-80].

Так, интересным представляется крупное многоцентровое исследование, проведенное в Англии в 2015 году и объединившее результаты работы 8 клиник. ПДР выполнена 630 пациентам. В 141 случае диагностирована ППФ. После проведенного анализа было установлено, что такие параметры, как ИМТ, толщина периренальной жировой клетчатки, диаметр ГПП по данным компьютерной томографии и интраоперационно, уровень билирубина, техника ПЭА, структура паренхимы ПЖ значительно влияют на вероятность развития ППФ [81].

N. Pescorelli et al. в 2011 году проанализировали результаты лечения 610 пациентов после ПДР, за период с 2001 по 2009 год. Несостоятельность ПДА в общей группе составила 27,5%. При многофакторном анализе установлено, что факторами риска развития ППФ являются невысокий опыт хирурга, «мягкая» паренхима культи ПЖ, нерасширенный ГПП и длительное время операции [82].

В своей работе 2004 года С.М. Schmidt et al., анализируя 20-летний опыт ПДР у 516 пациентов, указали на частое развитие несостоятельности ПДА при операциях по поводу новообразований ДПК и БДС [83].

Интересной представляется и работа С.Р. Shubert et al. (2015). Проанализировано 5537 случаев ПДР. При раке ПЖ (n=3173) и ХП (n=485) частота осложнений была сопоставима, и эти пациенты были объединены в группу с низким риском развития осложнений. В свою очередь, у пациен-

тов с нейроэндокринными опухолями (n=140), опухолями ДПК (n=558), раком БДС и терминального отдела ОЖП (n=1181) частота развития осложнений была также сопоставима, но значительно превышала таковую при раке ПЖ и ХП, что позволило авторам отнести их к группе высокого риска [84].

В 2014 году Французская хирургическая ассоциация под руководством P. Addeo опубликовала результаты многоцентрового ретроспективного исследования, обобщающего данные 1325 пациентов, перенесших ПДР по поводу протоковой аденокарциномы в 37 клиниках. К независимым факторам риска ППФ были отнесены «мягкая» паренхима ПЖ, отсутствие предоперационного сахарного диабета, формирование ПЭА и центры с малым количеством выполнения ПДР [85].

J.W. Denbo et al. в 2012 году при проведении систематического метаанализа, в который вошли 14 исследований, обобщившие данные 2706 случаев ПДР, пришли к выводу, что главным прогностическим фактором риска развития ППФ класса С является «мягкая» паренхима ПЖ [86].

Также о значительной роли «мягкой» паренхимы ПЖ, как факторе риска развития ППФ, в своих исследованиях у меньшего количества пациентов, указывали в 2005 году Y.M. Yang et al. (n=62), в 2010 году A.S. Frymerman et al. (n=483), в 2014 году L. De Carlis et al (n=126) [87, 88, 89].

В подтверждение к выше упомянутым работам представляется интересным исследование K. Felix et al. (2014), посвященное изучению гистологических характеристик паренхимы ПЖ у пациентов с и без ППФ. Установлено, что факторами риска развития несостоятельности ПДА являются отсутствие фиброзных изменений, жировая атрофия, низкая хроническая воспалительная инфильтрация в паренхиме ПЖ [90].

Таким образом, в настоящее время ПДР сопровождается высокой частотой послеоперационных осложнений, не имеющей тенденции к снижению. Несостоятельность ПДА – наиболее грозное осложнение, влияющее на летальность, главным прогностическим фактором риска развития которого является «мягкая», «сочная», без признаков фиброза паренхима ПЖ. «Мягкость» паренхимы ПЖ, как правило, оценивается интраоперационно при визуальном осмотре и пальпации.

Различные виды панкреатодигестивных анастомозов при панкреатодуоденальной резекции

Учитывая неблагоприятные исходы несостоятельности ПДА и послеоперационного деструктивного панкреатита, профилактике их развития уделяется огромное внимание исследователями всего мира. Прежде всего, предложены многочисленные технические решения «обработки» дистальной культуры ПЖ: ушивание культуры наглухо, перевязка или пломбировка ГПП, тотальная панкреатэктомия, использование различных биологиче-

ских покрытий анастомозов, различные варианты стентирования и дренирования ГПП и, конечно же, огромное многообразие модификаций ПДА. Многие из них, в первую очередь такие как ушивание культуры ПЖ наглухо, окклюзия ГПП, практически полностью оставлены и имеют лишь историческое значение. Связано это с высоким риском развития тяжелого панкреатита культуры ПЖ и формирования панкреатических свищей, полной утратой экскреторной функции ПЖ и значительной вероятностью нарушения углеводного обмена с развитием сахарного диабета. Тотальная панкреатэктомия также имеет ограниченное применение и оправдана, как правило, в случае множественного поражения ПЖ опухолевым процессом либо в случае патологически неизменной культуры ПЖ с заведомо высоким риском развития несостоятельности ПДА. Таким образом, в настоящее время большинство исследований сосредоточено на проблеме выбора наиболее простого с технической точки зрения и безопасного способа включения культуры ПЖ в пищеварительный тракт. Наиболее спорными являются вопросы о том, какой из органов (тонкая кишка или желудок) наиболее предпочтителен для анастомозирования с культурой ПЖ, а также требуется ли изолированное вшивание, стентирование или дренирование ГПП при формировании соустья [2, 3, 4, 9, 66, 74-80, 91, 92].

На сегодняшний день предложено более 150 различных способов формирования ПДА [93, 94]. Само по себе наличие такого значительного ассортимента подходов к обработке дистальной культуры ПЖ подчеркивает сложность, неоднозначность и нерешенность данной проблемы. Ни один из существующих способов не является унифицированным, а совершенствование хирургической техники и создание «надежного» ПДА в настоящее время особенно актуально [9, 68, 91, 92, 95].

Сторонники формирования ПГА на реконструктивном этапе ПДР указывают на ряд важных, с их точки зрения, преимуществ данного способа. К ним относится сравнительно близкое расположение ПЖ и задней стенки желудка, что исключает излишнее натяжение при формировании соустья. Кроме того, желудочная стенка имеет большую толщину и лучше кровоснабжается, что позволяет накладывать более надежные швы. Кислая среда желудка и отсутствие энтерокиназы не способствуют активации панкреатических ферментов, которые могут способствовать развитию ППФ [3, 4, 9, 74].

В свою очередь, сторонники панкреатозентеростомии считают формирование ПГА функционально необоснованным по причине неминуемой потери внешнесекреторной функции ПЖ вследствие деактивации панкреатических ферментов рН желудочного сока, что нередко сопровождается развитием и инкреторной недостаточности. Кроме того, в качестве преимуществ ПЭА называются мобильность тонкой кишки для формиро-

вания соустья, возможность создания анастомоза на выключенной из пассажа пищи петле, а также пластичность стенки тонкой кишки, позволяющая легко ее использовать для дополнительной перитонизации и герметизации зоны соустья [3, 68, 78].

Сравнению этих двух способов включения культи ПЖ в пищеварительных тракт посвящено в настоящее время огромное множество работ. Большинство авторов рассматривают ПГА как более безопасный и даже идеальный вариант при ПДР [2, 3, 4, 9, 74].

Так, при проведении метаанализа, охватившего результаты 11 исследований, опубликованных с 1990 года, A. McKay et al. (2006) пришли к выводу, что ПГА – более безопасный способ реконструкции при ПДР. Формирование ПЭА сопряжено с большей частотой послеоперационных осложнений и ППФ [96].

F.V. Liu et al. в 2015 году опубликовали результаты метаанализа, в котором участвовали 7 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), охвативших данные 1121 пациента, перенесших ПДР (559 случаев ПЭА и 562 случая ПГА). Частота развития ППФ и других послеоперационных осложнений значимо ниже в группе пациентов, которым формировали ПГА [97].

При проведении метаанализа, включившего результаты 8 РКИ (607 пациентов, которым была выполнена панкреатикогастростомия и 604 пациента, которым была выполнена панкреатикоэностомия), W. Que et al. (2015) также указали на большую частоту развития ППФ при формировании ПЭА по сравнению с ПГА. Однако, статистически значимых различий в общем количестве послеоперационных осложнений, летальности и продолжительности пребывания в стационаре не обнаружено [98].

В 2015 году группа исследователей из Канады опубликовала данные своей работы по сравнению ПЭА и ПГА. Проанализированы результаты 4 РКИ, включивших сведения о 676 пациентах перенесших ПДР. Установлено, что выполнение ПГА у пациентов с высоким риском развития ППФ (при «мягкой» паренхиме ПЖ и узком ГПП), сопряжено с достоверным снижением частоты несостоятельности ПДА [99].

В свою очередь, другие авторы указывают на отсутствие значимых различий в частоте развития ППФ и других осложнений при сравнении ПЭА и ПГА.

Так, S.H. Yang et al. в 2011 году представили результаты проведенной работы, объединившей 10 РКИ и охватившей в общей сложности 1408 пациентов. Метаанализ не выявил статистически значимых различий между группой пациентов, которым формировали ПГА, по сравнению с группой пациентов, которым формировали ПЭА, в частоте послеоперационных осложнений, несостоятельности ПДА и БДА, повторных операций, летальности и продолжительности пребывания в стационаре [100].

Интересным представляется и один из последних метаанализов, проведенный группой итальянских авторов под руководством S. Cirra в 2016 году. В работу были включены 10 РКИ по сравнению ПГА и ПЭА, выполненных с 1990 по 2015 годы. В общей сложности анализ охватил 1629 пациентов (ПГА сформирован у 826 пациентов, ПЭА – у 803). При сравнении ПГА со всеми типами ПЭА также не обнаружено значимых различий по основным показателям, включая частоту развития несостоятельности ПДА. Авторы пришли к заключению, что ПГА не превосходит ПЭА в профилактике ППФ [101].

В нашей стране наиболее крупное исследование по данной проблеме проведено Ю.И. Патютко и соавт. в 2013 году. Проанализированы результаты лечения 725 пациентов, которым была выполнена проксимальная резекция ПЖ в РОНЦ им. Н.Н. Блохина с 1991 по 2012 год. На реконструктивном этапе формировали как ПГА, так и ПЭА, с изолированным вшиванием протока и без такового. Статистически значимых различий по основным показателям при сравнении ПГА и ПЭА с отдельным вшиванием протока не выявлено. Однако отмечено статистически значимое увеличение частоты послеоперационных осложнений и летальности у пациентов, которым формировали ПДА без изолированного вшивания ГПП [9].

Кроме того, в современной литературе продолжают публиковаться работы, посвященные разработке и внедрению в клиническую практику новых и, с точки зрения авторов, надежных способов формирования ПЭА, которые позволят улучшить результаты ПДР [66, 102, 103, 104].

Таким образом, в настоящее время у хирургов-панкреатологов нет единого мнения о том, какой способ включения культи ПЖ в пищеварительный тракт наиболее оправдан – формирование ПЭА либо ПГА.

Интересным представляется также вопрос о том, целесообразно ли стентирование или дренирование ГПП при формировании ПДА.

В 2012 году по изучению данной проблемы было проведено крупное исследование группой китайских ученых под руководством J.J. Xiong. Проанализированы литературные данные за период с 1973 по 2011 годы. Включены 5 РКИ и 11 нерандомизированных клинических исследований, в которых оценивалось влияние как внутреннего, так и наружного стентирования ГПП на результаты ПДР. В общей сложности изучены данные 1726 пациентов. Метаанализ показал, что стентирование ГПП не уменьшает частоту развития ППФ и других осложнений в сравнении с его отсутствием. А также при сравнении наружного и внутреннего стентирования значимых различий не получено [105].

Y. Zhou et al. (2013) провели метаанализ, включивший 7 исследований, посвященных влиянию внутреннего стентирования ГПП на результаты

ПДР. Изучены данные 724 пациентов. Установлено, что использование внутреннего стентирования не ассоциировалось со статистически значимым снижением частоты послеоперационных осложнений, а, напротив, связано с более высоким риском развития ППФ при «мягкой» ПЖ [106].

Аналогичные данные также опубликовала в 2013 году группа ученых из США под руководством T.E Sachs, проанализировав результаты лечения 444 пациента, которым была выполнена проксимальная резекция ПЖ с использованием ПЭА как без стентирования, так и с использованием внутренних и наружных стентов. Доказано, что стентирование ГПП не уменьшает частоту развития ППФ [107].

С другой стороны, встречаются работы, показывающие, что стентирование ГПП сопряжено с уменьшением частоты несостоятельности ПДА [74, 102, 108].

Таким образом, применение стентов при формировании ПДА, по данным, большинства крупных исследований, не приводит к уменьшению частоты ППФ и других осложнений.

Подводя итог всему вышеизложенному, необходимо отметить, что в настоящее время наблюдается неуклонный рост числа пациентов с заболеваниями органов БПДЗ, единственным радикальным методом лечения которых остается ПДР. На современном этапе развития медицины удалось достичь снижения летальности после ПДР менее 5%, однако частота осложнений послеоперационного периода достигает 30-70% и не имеет тенденции к снижению. Наиболее грозными осложнениями ПДР являются несостоятельность ПДА и панкреонекроз культы ПЖ, главным прогностическим фактором риска развития которых является «мягкая» паренхима ПЖ. «Мягкость» паренхимы, как правило, оценивается интраоперационно при визуальном осмотре и пальпации. В настоящее время в литературе не описаны исследования по объективному и предоперационному определению данного критерия. С целью профилактики несостоятельности ПДА предложено огромное множество различных технических решений обработки дистальной культы ПЖ, однако ни один из них не может считаться унифицированным.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Данилов М.В., Федоров В.Д. *Хирургия поджелудочной железы: Руководство для врачей*. М.: Медицина; 1995. 512 с. [Danilov M.V., Fedorov V.D. *Khirurgiya podzheludochnoy zhelezy: Rukovodstvo dlya vrachey*. M.: Meditsina, 1995. 512 p. (In Russ.).]
2. Кубышкин В.А., Вишневецкий В.А. *Рак поджелудочной железы*. М.: ИД Медпрактика-М; 2003. 386 с. [Kubyshkin V.A., Vishnevskiy V.A. *Rak podzheludochnoy zhelezy*. M.: ID Medpraktika-M; 2003. 386 p. (In Russ.).]
3. Оноприев В.И., Коротко Г.Ф., Рогаль М.Л., Восканян С.Э. *Панкреатодуоденальная резекция. Аспекты хирургической техники, функциональные последствия*. Краснодар: ООО «Качество»; 2005. 135 с. [Onopriev V.I., Korot'ko G.F., Rogal' M.L.,

Voskanyan S.E. *Pankreatoduodenal'naya rezektsiya. Aspekty khirurgicheskoy tekhniki, funktsional'nye posledstviya*. Krasnodar: ООО «Kachestvo»; 2005. 135 p. (In Russ.).]

4. Патютко Ю.И., Котельников А.Г. *Хирургия рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны*. М.: Медицина; 2007. 448 с. [Patyutko Yu.I., Kotel'nikov A.G. *Khirurgiya raka organov biliopankreatoduodenal'noy zony*. M.: Meditsina; 2007. 448 p. (In Russ.).]

5. Патютко Ю.И., Котельников А.Г., Абгарян М.Г., Забежинский Д.А. Протоковый рак головки поджелудочной железы: есть ли успехи в лечении? *Анналы хирургической гепатологии*. 2008; 13 (4): 10-18. [Patyutko Yu.I., Kotel'nikov A.G., Abgaryan M.G., Zabezhinskiy D.A. Pancreatic ductal carcinoma: is there any success in management? *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2008; 13 (4): 10-18. (In Russ., English abstract)].

6. *Атлас оперативной гастроэнтерологии*. Джон Л. Кэмерон, Корин Сэндон; пер. с англ. под ред. А.С. Ермолова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 560 с. [Atlas operativnoy gastroenterologii. Dzhon L. Kameron, Korin Sendon; per. s angl. pod red. A.S. Ermolova. M.: GEOTAR-Media; 2009. 560 p. (In Russ.).]

7. Егоров В.И. *Лечение рака поджелудочной железы*. В кн.: Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г., редакторы. *Лекции по гепатопанкреатобилиарной хирургии*. М.: Видар-М; 2011. 449-478. [Egorov V.I. *Lechenie raka podzheludochnoy zhelezy*. In: Gal'perin E.I., Dyuzheva T.G., editors. *Lektsii po gepatopankreatobiliarnoy khirurgii*. M.: Vidar-M; 2011. 449-478. (In Russ.).]

8. Кабанов М.Ю., Соловьев И.А., Семенов К.В., Амбарцумян С.В., Яковлева Д.М. Рак поджелудочной железы современные взгляды на проблему. *Анналы хирургической гепатологии*. 2012; 17 (4): 106-110. [Kabanov M.Yu., Solov'ev I.A., Sementsov K.V., Ambartsumyan S.V., Yakovleva D.M. Pancreatic cancer – modern point of view. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2012; 17 (4): 106-110. (In Russ., English abstract)].

9. Патютко Ю.И., Кудашкин Н.Е., Котельников А.Г. Различные виды панкреатодигестивных анастомозов при панкреатодуоденальной резекции. *Анналы хирургической гепатологии*. 2013; 18 (3): 9-14. [Patyutko Yu.I., Kudashkin N.E., Kotel'nikov A.G. Different types of pancreatodigestive anastomoses for pancreatoduodenectomy. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2013; 18 (3): 9-14. (In Russ., English abstract)].

10. Давыдов М.И., редактор. *Онкология. Клинические рекомендации*. М.: Издательская группа РОНЦ; 2015. 680 с. [Davydov M.I., editor. *Onkologiya. Klinicheskie rekomendatsii*. M.: Izdatel'skaya gruppa RONTs; 2015. 680 p. (In Russ.).]

11. Гальперин Э.И. *Хронический панкреатит*. В кн.: Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г., редакторы. *Лекции по гепатопанкреатобилиарной хирургии*. М.: Видар-М; 2011. 375-402. [Gal'perin E.I. *Khronicheskiy pankreatit*. In: Gal'perin E.I., Dyuzheva T.G., editors. *Lektsii po gepatopankreatobiliarnoy khirurgii*. M.: Vidar-M; 2011. 375-402. (In Russ.).]

12. Оноприев В.И., Рогаль М.Л., Коротко Г.Ф., Макаренко А.В. *Хронический панкреатит. Аспекты хирургического лечения и медицинской реабилитации*. Краснодар: ООО БК «Группа Б»; 2007. 248 с. [Onopriev V.I., Rogal' M.L., Korot'ko G.F., Makarenko A.V. *Khronicheskiy pankreatit. Aspekty khirurgicheskogo lecheniya i meditsinskoy reabilitatsii*. Krasnodar: ООО БК «Gruppa B»; 2007. 248 p. (In Russ.).]

13. Пропп А.Р. Диагностика и хирургическое лечение хронического панкреатита с поражением головки поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии*. 2013; 18(1): 103-

111. [Propp A.R. Diagnostics and surgical treatment of chronic pancreatitis with the defeat of pancreatic head. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2013; 18(1): 103-111. (In Russ., English abstract)].
14. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 году. *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*. 2011; 22(3). [Davydov M.I., Aksel' E.M. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranakh SNG v 2009 godu. *Vestnik RONTs im. N. N. Blokhina RAMN*. 2011; 22(3). (In Russ.)].
15. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2015; 65(2): 87-108. DOI: 10.3322/caac.21262.
16. Базин И.С., Гарин А.М. Современные подходы к терапии рака поджелудочной железы. *Русский медицинский журнал*. 2006; 14(6): 488-494. [Bazin I.S., Garin A.M. Sovremennye podkhody k terapii raka podzheludochnoy zhelezy. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2006; 14(6): 488-494. (In Russ., English abstract)].
17. Никулин М.П., Сельчук В.Ю., Чистяков С.С., Ибрагимов Т.Ф., Титова Г.В. Рак поджелудочной железы. *Русский медицинский журнал*. 2006; 14(24): 1726-1736. [Nikulin M.P., Sel'chuk V.Yu., Chistyakov S.S., Ibragimov T.F., Titova G.V. Rak podzheludochnoy zhelezy. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2006; 14(24): 1726-1736. (In Russ., English abstract)].
18. Лядов В.К., Лёр Й., Андрен-Сандберг О. *Прогностические факторы при резектабельном раке поджелудочной железы*. М.: Медпрактика; 2010. 148 с. [Lyadov V.K., Ler Y., Andren-Sandberg O. *Prognosticheskie faktory pri rezektabel'nom rake podzheludochnoy zhelezy*. М.: Medpraktika; 2010. 148 p. (In Russ.)].
19. Andrén-Sandberg Åke. Prognostic Factors in Pancreatic Cancer. *N. Am. J. Med. Sci*. 2012; 4(1): 9-12. DOI: 10.4103/1947-2714.92893.
20. Siegel R.L., Ward E., Brawley O., Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2011; 61(4): 212-236. DOI: 10.3322/caac.20121.
21. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2017; 67(1): 7-30. DOI: 10.3322/caac.21387.
22. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России; 2015. 250 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2013 godu (zabolevaemost' i smertnost')*. М.: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «FMITs im. P.A. Gertsena» Minzdrava Rossii; 2015. 250 p. (In Russ.)].
23. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России; 2017. 250 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost')*. М.: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMIRTs» Minzdrava Rossii; 2017. 250 p. (In Russ.)].
24. Путов Н.В., Артемьева Н.Н., Коханенко Н.Ю. *Рак поджелудочной железы*. СПб.: Питер; 2005, 416 с. [Putov N.V., Artem'eva N.N., Kokhanenko N.Yu. *Rak podzheludochnoy zhelezy*. SPb.: Piter; 2005, 416 p. (In Russ.)].
25. Расулов Р.И., Хаматов Р.К., Сонголов Г.И., Земко М.В. Комплексное лечение больных местнораспространенным раком головки поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии*. 2013; 18(2): 75-89. [Rasulov R.I., Khamatov R.K., Songolov G.I., Zemko M.V. Complex treatment for locally advanced pancreatic head cancer. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2013; 18(2): 75-89. (In Russ., English abstract)].
26. Алиев М.А., Баймаханов Б.Б., Рамазанов М.Е., Нусратдинов Р.П. Результаты хирургического лечения больных опухолями гепатопанкреатодуоденальной зоны. *Анналы хирургической гепатологии*. 2006; 11(3): 17-22. [Aliev M.A., Baymakhanov B.B., Ramazanov M.E., Nusratdinov R.P. Results of surgical management of the pancreatoduodenal tumors. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2006; 11(3): 17-22. (In Russ., English abstract)].
27. Алибегов Р.А., Прохоренко Т.И., Сергеев О.А., Жвиташвили И.Д. Факторы прогноза и качество жизни больных, перенесших панкреатодуоденальную резекцию. *Анналы хирургической гепатологии*. 2009; 14(1): 96-102. [Alibegov R.A., Prokhorenko T.I., Sergeev O.A., Zhvitiashvili I.D. Prognostic factors and life quality parameters in case of pancreatoduodenal resection in patients with pancreatic and periampular zone cancer. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2009; 14(1): 96-102. (In Russ., English abstract)].
28. Farnell M.B., Pearson R.K., Sarr M.G., DiMagno E.P., Burgart L.J., Dahl T.R., Foster N., Sargent D.J., Pancreas Cancer Working Group. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surgery*. 2005; 138(4): 618-628. DOI: 10.1016/j.surg.2005.06.044.
29. Linder S., Bostrom L., Nilsson B. Pancreatic carcinoma incidence and survival in Sweden in 1980–2000: a population-based study of 16,758 hospitalized patients with special reference to different therapies. *Eur. J. Surg. Oncol*. 2007; 33(5): 616-622. DOI: 10.1016/j.ejso.2006.12.022.
30. Ridwelski K., Meyer F., Schmidt U., Lippert H. Results of surgical treatment in ampullary and pancreatic carcinoma and prognostic parameters after R0 resection. *Zentralbl. Chir*. 2005; 130(4): 353-361. DOI: 10.1055/s-2005-836794.
31. Conrad C., Basso V., Passot G., Zorzi D., Li L., Chen H.C., Fuks D., Gayet B. Comparable long-term oncologic outcomes of laparoscopic versus open pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma: a propensity score weighting analysis. *Surgical Endoscopy*. 2017; 31(10): 3970-3978. DOI: 10.1007/s00464-017-5430-3.
32. Патютко Ю.И., Котельников А.Г., Кудашкин Н.Е., Поляков А.Н., Мороз Е.А., Ястребова Е.В. Рак большого сосочка двенадцатиперстной кишки: лечение и прогноз. *Анналы хирургической гепатологии*. 2016; 21(4): 84-92. [Patyutko Yu.I., Kotel'nikov A.G., Kudashkin N.E., Polyakov A.N., Moroz E.A., Yastrebova E.V. Major duodenal papilla cancer: treatment and prognosis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2016; 21(4): 84-92. (In Russ., English abstract)].
33. Schiergens T.S., Reu S., Neumann J., Renz B.W., Niess H., Boeck S., Heinemann V., Bruns C.J., Jauch K.W., Kleespies A. Histomorphologic and molecular phenotypes predict gemcitabine response and overall survival in adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *Surgery*. 2015; 158(1): 151-161. DOI: 10.1016/j.surg.2015.02.001.
34. Westgaard A., Pomianowska E., Clausen O.P.F., Gladhang I.P. Intestinal-type and pancreatobiliary-type adenocarcinomas:

How does ampullary carcinoma differ from other periampullary malignancies? *Ann. Surg. Oncol.* 2013; 20(2): 430-439. DOI: 10.1245/s10434-012-2603-0.

35. Bahtia S., Miller R.S., Haddock M.G., Donohue J.H., Krishnan S. Adjuvant therapy for ampullary carcinomas: the Mayo clinic experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006; 66(2): 514-519. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.04.018.

36. Lindell G., Borch K., Tingstend B., Enell E.L., Ihse I. Management of cancer of the ampullary of Vater: Does local resection play a role? *Digest. Surg.* 2003; 20(6): 511-515. DOI: 10.1159/000073647.

37. Lian P.L., Chang Y., Xu X.C., Zhao Z., Wang X.Q., Xu K.S. Pancreaticoduodenectomy for duodenal papilla carcinoma: A single-centre 9-year retrospective study of 112 patients with long-term follow-up. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23(30): 5579-5588. DOI: 10.3748/wjg.v23.i30.5579.

38. Maeta T., Ebata T., Hayashi E., Kawahara T., Mizuno S., Matsumoto N., Ohta S., Nagino M., the Nagoya Surgical Oncology Group. Pancreatoduodenectomy with portal vein resection for distal cholangiocarcinoma. *The British journal of surgery.* 2017; 104(11): 1549-1557. DOI: 10.1002/bjs.10596.

39. Sunil B.J., Seshadri R.A., Gouthaman S., Ranganathan R. Long-Term Outcomes and Prognostic Factors in Periampullary Carcinoma. *J. Gastrointest. Cancer.* 2017; 48(1): 13-19. DOI: 10.1007/s12029-016-9863-z.

40. Solaini L., Jamieson N.B., Metcalfe M., Abu Hilal M., Soonawalla Z., Davidson B.R., McKay C., Kocher H.M., UK Duodenal Cancer Study Group. Outcome after surgical resection for duodenal adenocarcinoma in the UK. *Br. J. Surg.* 2015; 102(6): 676-681. DOI: 10.1002/bjs.9791.

41. Iacono C., Verlato G., Zamboni G., Scarpa A., Montresor E., Capelli P., Bortolasi L., Serio G. Adenocarcinoma of the ampulla of Vater: T-stage, chromosome 17p allelic loss, and extended pancreaticoduodenectomy are relevant prognostic factors. *J. Gastrointest. Surg.* 2007; 11(5): 578-588. DOI: 10.1007/s11605-007-0136-9.

42. Kim J.W., Jo S., Moon H.J., Heo J.S., Choi S.H., Joh J.W., Choi D.W., Chung J.C., Kim Y.I. Prognostic factors after major resection for distal extrahepatic cholangiocarcinoma. *Korean J. Gastroenterol.* 2006; 47(2): 144-152.

43. Kim R.D., Kundhal P.S., McGilvray I.D., Cattral M.S., Taylor B., Langer B., Grant D.R., Zogopoulos G., Shah S.A., Greig P.D., Gallinger S. Predictors of failure after pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinoma. *J. Am. Coll. Surg.* 2006; 202(1): 112-119. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.08.002.

44. Liu N., Liang H., Li Q., Wang D.C., Zhang R.P., Wang J.C., Hao X.S. Determinants of long-term survival in 38 patients with carcinoma of ampulla of Vater treated by local resection. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2005; 27(10): 629-631.

45. Murakami Y., Uemura K., Hayashidani Y., Sudo T., Hashimoto Y., Ohge H., Sueda T. Prognostic significance of lymph node metastasis and surgical margin status for distal cholangiocarcinoma. *J. Surg. Oncol.* 2007; 95(3): 207-212. DOI: 10.1002/jso.20668.

46. Riediger H., Makowiec F., Fischer E., Adam U., Hopt U.T. Postoperative morbidity and long-term survival after pancreaticoduodenectomy with superior mesentericportal vein resection. *J. Gastrointest. Surg.* 2006; 10(8): 1106-1115. DOI: 10.1016/j.gassur.2006.04.002.

47. Seyama Y., Makuuchi M. Current surgical treatment for bile duct cancer. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13(10): 1505-1515.

48. Jupp J., Fine D., Johnson p. D. The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2010; 24(3): 219-231. DOI: 10.1016/j.bpg.2010.03.005.

49. DiMagno M.J., DiMagno E.P. Chronic pancreatitis. *Current Opinion in Gastroenterology.* 2010; 26(5): 490-498. DOI: 10.1097/MOG.0b013e32833d11b2.

50. Spanier B.W., Dijkgraaf M.G., Bruno M.J. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2008; 22(1): 45-63. DOI: 10.1016/j.bpg.2007.10.007.

51. Halsted W.S. Contributions to the surgery of the bile passages, especially of the common bile duct. *Boston Med. Surg. J.* 1899; 141(26): 645-654.

52. Howard J.M. Development and progress in resective surgery for pancreatic cancer. *World J. Surg.* 1999; 23(9): 901-906.

53. Schnelldorfer T., Adams D.B., Warshaw A.L., Lillemoe K.D., Sarr M.G. Forgotten pioneers of pancreatic surgery: beyond the favorite few. *Ann. Surg.* 2008; 247(1): 191-202. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181559a97.

54. Schnelldorfer T., Sarr M.G. Alessandro Codivilla and the first pancreatoduodenectomy. *Arch. Surg.* 2009; 144(12): 1179-1184. DOI: 10.1001/archsurg.2009.219.

55. Are C., Dhir M., Ravipati L. History of pancreaticoduodenectomy: early misconceptions, initial milestones and the pioneers. *HPB.* 2011; 13(6): 377-384. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2011.00305.x.

56. Whipple A.O. Observations on radical surgery for lesions of the pancreas. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1946; 82: 623-631.

57. Whipple A.O., Parsons W.B., Mullins C.R. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann. Surg.* 1935; 102(4): 763-779.

58. Child C.G. III. Radical one-stage pancreaticoduodenectomy. *Surg.* 1948; 23(3): 492-500.

59. Cattel R.B. A technic for pancreatoduodenal resection. *Surg. Clin. North Am.* 1948; 28(3): 761-775.

60. Келеман В.Д., Ковтунович Г.П. *Хирургия рака головки поджелудочной железы и фатерова сосочка.* Киев: Госмедиздат УССР; 1963. 216 с. [Keleman V.D., Kovtunovich G.P. *Khirurgiya raka golovki podzheludochnoy zhelezy i faterova sosochka.* Kiev: Gosmedizdat USSR; 1963. 216 p. (In Russ.).]

61. Hunt V.C. Surgical Management of Carcinoma of the Ampulla of Vater and of the Periampullary Portion of the Duodenum. *Ann. Surg.* 1941; 114(4): 570-602.

62. Griffin J.F., Poruk K.E., Wolfgang C.L. Pancreatic cancer surgery: past, present, and future. *Chin. J. Cancer Res.* 2015; 27(4): 332-348. DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2015.06.07.

63. Traverso L.W., Longmire W.P. Jr. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1978; 146(6): 959-962.

64. Lillemoe K.D., Rikkers L.F. Pancreaticoduodenectomy: the golden era. *Ann. Surg.* 2006; 244(1): 16-17. DOI: 10.1097/01.sla.0000226042.37420.f9.

65. Winter J.M., Cameron J.L., Campbell K.A., Arnold M.A., Chang D.C., Coleman J., Hodgins M.B., Sauter P.K., Hruban R.H., Riall T.S., Schulick R.D., Choti M.A., Lillemoe K.D., Yeo C.J. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *J. Gastrointest. Surg.* 2006; 10(9): 1199-1210. DOI: 10.1016/j.gassur.2006.08.018.

66. Велигоцкий Н.Н., Велигоцкий А.Н., Арутюнов С.Э. Опыт 200 панкреатодуоденэктомий – оценка различных вариан-

- тов анастомозов. *Анналы хирургической гепатологии*. 2015; 20(1): 100-105. [Veligotskiy N.N., Veligotskiy A.N., Arutyunov S.E. Assessment of different types of anastomoses based on experience of 200 pancreatoduodenectomies. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2015; 20(1): 100-105. (In Russ., English abstract)].
67. Егоров В.И., Вишнеvский В.А., Козлов И.А., Кригер А.Г., Шевченко Т.В., Мелехина О.В. Результаты стандартной и расширенной панкреатодуоденальной резекции при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии*. 2008; 13(4): 19-32. [Egorov V.I., Vishnevskiy V.A., Kozlov I.A., Kriger A.G., Shevchenko T.V., Melekhina O.V. Results of the standard and the extended pancreatoduodenectomy in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2008; 13(4): 19-32. (In Russ., English abstract)].
68. Роголь М.Л., Ярцев П.А., Водясов А.В. Концептуальной панкреатоэнтероанастомоз при панкреатодуоденальной резекции. *Анналы хирургической гепатологии*. 2014; 19(2): 14-18. [Rogal' M.L., Yartsev P.A., Vodyasov A.V. End-to-ooop preatoenteroanastomosis ing pncreatoduodenectomy. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2014; 19(2): 14-18. (In Russ., English abstract)].
69. Lai E.C.H., Lau S.H.Y., Lau W.Y. Measures to prevent pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy: a comprehensive review. *Arch. Surg.* 2009; 144(11): 1074-1080. DOI: 10.1001/archsurg.2009.193.
70. Kawai M., Yamaue H. Analysis of clinical trials evaluating complications after pancreaticoduodenectomy: a new era of pancreatic surgery. *Surg. Today*. 2010; 40(11): 1011-1017. DOI: 10.1007/s00595-009-4245-9.
71. Paye F. The pancreatic stump after pancreatoduodenectomy: The "Achille heel" revisited. *J. Visc. Surg.* 2010; 147(1): 13-20. DOI: 10.1016/j.jvisc.2010.02.004.
72. Bassi C., Dervenis C., Butturini G., Fingerhut A., Yeo C., Izbicki J., Neoptolemos J., Sarr M., Traverso W., Buchler M. International Study Group on Pancreatic Fistula Definition. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery*. 2005; 138(1): 8-13. DOI: 10.1016/j.surg.2005.05.001.
73. Janot M.S., Belyaev O., Kersting S., Chromik A.M., Seelig M.H., Sulberg D., Mittelkötter U., Uhl W.H. Indication and early outcomes for total pancreatectomy at a high-volume pancreas center. *Clinical Study. HPB Surgery*. 2010; 10(10): 2-8. DOI: 10.1155/2010/686702.
74. Назыров Ф.Г., Девятков А.В., Акбаров М.М. Формирование панкреатодигестивного анастомоза при радикальной операции у больных с периапулярными опухолями. *Анналы хирургической гепатологии*. 2014; 19(1): 80-85. [Nazyrov F.G., Devyatov A.V., Akbarov M.M. Pancreatodigestive anastomosis in radical operations of periampullar tumors. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2014; 19(1): 80-85. (In Russ., English abstract)].
75. Егоров В.И. Экстирпация культи поджелудочной железы и тотальная дуоденопанкреатэктомия в профилактике и лечении осложнений резекции поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии*. 2014; 19(2): 9-13. [Egorov V.I. Extirpation of pancreatic stump and total duodenopancreatectomy for prevention and treatment of complications after pancreatic surgery. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2014; 19(2): 9-13. (In Russ., English abstract)].
76. Лядов К.В., Егиев В.Н., Лядов В.К., Коваленко З.А., Козырин И.А. Ургентная экстирпация культи поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии*. 2014; 19(2): 19-22. [Lyadov K.V., Egiev V.N., Lyadov V.K., Kovalenko Z.A., Kozyrin I.A. Urgent extirpation of pancreatic stump. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2014; 19(2): 19-22. (In Russ., English abstract)].
77. Machado N.O. Pancreatic fistula after pancreatectomy: definitions, risk factors, preventive measures, and management-review. *International Journal of Surgical Oncology*. Article ID 602478, 10 pages doi:10.1155/2012/602478.
78. Seetharam P., Rodrigues G.S. Postoperative Pancreatic Fistula: A Surgeon's Nightmare! An Insight with a Detailed Literature Review. *JOP*. 2015; 16(2): 115-124. DOI: 10.6092/1590-8577/2937.
79. Ryska M., Rudis J. Pancreatic fistula and postoperative pancreatitis after pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer. *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2014; 3(5): 268-275. DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.09.05.
80. Shrikhande S.V., D'Souza M.A. Pancreatic fistula after pancreatectomy: evolving definitions, preventive strategies and modern management. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14(38): 5789-5796.
81. Roberts K.J., Sutcliffe R.P., Marudanayagam R., Hodson J., Isaac J., Muiesan P., Navarro A., Patel K., Jah A., Napetti S., Adair A., Lazaridis S., Prachalias A., Shingler G., Al-Sarireh B., Storey R., Smith A.M., Shah N., Fusai G., Ahmed J., Abu Hilal M., Mirza D.F. Scoring System to Predict Pancreatic Fistula After Pancreaticoduodenectomy: A UK Multicenter Study. *Ann. Surg.* 2015; 261(6): 1191-1197. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000997.
82. Pecorelli N., Balzano G., Capretti G., Zerbi A., Di Carlo V., Braga M. Effect of surgeon volume on outcome following pancreaticoduodenectomy in a high-volume hospital. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2011; 16(3): 518-523. DOI: 10.1007/s11605-011-1777-2.
83. Schmidt C.M., Powell E.S., Yiannoutsos C.T., Howard T.J., Wiebke E.A., Wiesenauer C.A., Baumgardner J.A., Cummings O.W., Jacobson L.E., Broadie T.A., Canal D.F., Goulet R.J.Jr., Currie E.A., Cardenas H., Watkins J.M., Loehrer P.J., Lillemo K.D., Madura J.A. Pancreaticoduodenectomy: a 20-year experience in 516 patients. *Arch. Surg.* 2004; 139(7): 718-725. DOI: 10.1001/archsurg.139.7.718.
84. Shubert C.R., Kendrick M.L., Thomsen K.M., Farnell M.B., Habermann E.B. Identification of risk categories for in pancreaticoduodenectomy based on diagnosis. *HPB (Oxford)*. 2015; 17(5): 428-437. DOI: 10.1111/hpb.12369.
85. Addeo P., Delpero J.R., Paye F., Oussoultzoglou E., Fuchshuber P.R., Sauvanet A., Sa Cunha A., Le Treut Y.P., Adham M., Mabrut J.Y., Chiche L., Bachellier P.; French Surgical Association (AFC). Pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma and its association with morbidity: a multicentre study of the French Surgical Association. *HPB (Oxford)*. 2014; 16(1): 46-55. DOI: 10.1111/hpb.12063.
86. Denbo J.W., Orr W.S., Zarzaar B.L., Behrman S.W. Toward defining grade C pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy: incidence, risk factors, management and outcome. *HPB (Oxford)*. 2012; 14(9): 589-593. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2012.00486.x.
87. Yang Y.M., Tian X.D., Zhuang Y., Wang W.M., Wan Y.L., Huang Y.T. Risk factors of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11(16): 2456-2461.
88. Frymerman A.S., Schuld J., Ziehen P., Kollmar O., Justinger C., Merai M., Richter S., Schilling M.K., Moussavian M.R. Impact of postoperative pancreatic fistula on surgical outcome – the need for a classification-driven risk management. *J. Gastrointest. Surg.* 2010; 14(4): 711-718. DOI: 10.1007/s11605-009-1147-5.
89. De Carlis L., Ferla F., Di Sandro S., Giacomoni A., De Car-

- lis R., Sguinzi R. Pancreatico-duodenectomy and postoperative pancreatic fistula: risk factors and technical considerations in a specialized HPB center. *Updates Surg.* 2014; 66(2): 145-150. DOI: 10.1007/s13304-014-0253-4.
90. Felix K., Schuck A., Gaida M.M., Hinz U., Dovzhanskiy D., Werner J. Objective parameters aid the prediction of fistulas in pancreatic surgery. *Exp. Ther. Med.* 2014; 8(3): 719-726. DOI: 10.3892/etm.2014.1829.
91. Данилов М.В. Выбор оптимального метода обработки культи поджелудочной железы после панкреатодуоденальной резекции. *Анналы хирургической гепатологии.* 2013; 18(3): 40-45. [Danilov M.V. The choice of the optimal treatment for pancreatic stump after pancreatoduodenectomy. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii.* 2013; 18(3): 40-45. (In Russ., English abstract)].
92. Егиев В.Н. Сравнение панкреатодигестивных анастомозов при проксимальной резекции поджелудочной железы (обзор литературы). *Анналы хирургической гепатологии.* 2013; 18(3): 33-39. [Egiev V.N. Comparison of pancreatodigestive anastomoses in proximal resection of the pancreas (review). *Annaly khirurgicheskoy gepatologii.* 2013; 18(3): 33-39. (In Russ., English abstract)].
93. Бруснев Л.А. Прогнозирование, профилактика и лечение послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений при панкреатодуоденальной резекции: дис. канд. мед. наук. Ставрополь, 2015. 137 с. [Brusnev L.A. *Prognozirovaniye, profilaktika i lecheniye posleoperatsionnykh gnoyno-vozpалitel'nykh oslozheniy pri pankreatoduodenal'noy rezeksii: dis. kand. med. nauk.* Stavropol', 2015. 137 p. (In Russ.)].
94. Sakorafas G.H., Friess H., Balsiger B.M., Buchler M.W., Sarr M.G. Problems of reconstruction during pancreatoduodenectomy. *Dig. Surg.* 2001; 18(5): 363-369.
95. Кабанов М.Ю., Тарасов В.А., Яковлева Д.М., Семенцов К.В., Амбарцумян С.В., Краденов А.В. Проксимальная субтотальная панкреатэктомия в лечении рака головки поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии.* 2013; 18(3): 15-23. [Kabanov M.Yu., Tarasov V.A., Yakovleva D.M., Sementsov K.V., Ambartsumyan S.V., Kradenov A.V. Proximal subtotal pancreatectomy in the treatment of the pancreatic head cancer. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii.* 2013; 18(3): 15-23. (In Russ., English abstract)].
96. McKay A., Mackenzie S., Sutherland F.R., Bathe O.F., Doig C., Dort J., Vollmer C.M. Jr., Dixon E. Meta-analysis of pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy. *Br. J. Surg.* 2006; 93(8): 929-936. DOI: 10.1002/bjs.5407.
97. Liu F.B., Chen J.M., Geng W., Xie S.X., Zhao Y.J., Yu L.Q., Geng X.P. Pancreaticogastrostomy is associated with significantly less pancreatic fistula than pancreaticojejunostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *HPB (Oxford).* 2015; 17(2): 123-130. DOI: 10.1111/hpb.12279.
98. Que W., Fang H., Yan B., Li J., Guo W., Zhai W., Zhang S. Pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Surg.* 2015; 209(6): 1074-1082. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2014.07.019.
99. Hallet J., Zih F.S., Deobald R.G., Scheer A.S., Law C.H., Coburn N.G., Karanicolas P.J. The impact of pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction on pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: meta-analysis of randomized controlled trials. *HPB (Oxford).* 2015; 17(2): 113-122. DOI: 10.1111/hpb.12299.
100. Yang S.H., Dou K.F., Sharma N., Song W.J. The methods of reconstruction of pancreatic digestive continuity after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J. Surg.* 2011; 35(10): 2290-2297. DOI: 10.1007/s00268-011-1159-7.
101. Crippa S., Cirocchi R., Randolph J., Partelli S., Belfiori G., Piccioli A., Parisi A., Falconi M. Pancreaticojejunostomy is comparable to pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Langenbecks Arch. Surg.* 2016; 401(4): 427-437. DOI: 10.1007/s00423-016-1418-z.
102. Katsaragakis S., Larentzakis A., Panousopoulos S.G., Toutouzias K.G., Theodorou D., Stergiopoulos S., Androulakis G. A new pancreaticojejunostomy technique: a battle against postoperative pancreatic fistula. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19(27): 4351-4355. DOI: 10.3748/wjg.v19.i27.4351.
103. Kim M., Shin W.Y., Lee K.Y., Ahn S.I. An intuitive method of duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: use of one-step circumferential interrupted sutures. *Ann. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2017; 21(1): 39-47. DOI: 10.14701/ahbps.2017.21.1.39.
104. Барванян Г.М. Способ формирования панкреатоеюноанастомоза при панкреатодуоденальной резекции. *Хирургия.* 2014; 8: 28-31. [Barvanyan G.M. The method of pancreaticojejunostomy in pancreaticoduodenectomy. *Khirurgiya.* 2014; 8: 28-31. (In Russ., English abstract)].
105. Xiong J.J., Altaf K., Mukherjee R., Huang W., Hu W.M., Li A., Ke N.W., Liu X.B. Systematic review and meta-analysis of outcomes after intraoperative pancreatic duct stent placement during pancreaticoduodenectomy. *Br. J. Surg.* 2012; 99(8): 1050-1061. DOI: 10.1002/bjs.8788.
106. Zhou Y., Zhou Q., Li Z., Chen R. Internal pancreatic duct stent does not decrease pancreatic fistula rate after pancreatic resection: a meta-analysis. *Am. J. Surg.* 2013; 205(6): 718-725. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2012.07.039.
107. Sachs T.E., Pratt W.B., Kent T.S., Callery M.P., Vollmer C.M.Jr. The pancreaticojejunal anastomotic stent: friend or foe? *Surgery.* 2013; 153(5): 651-662. DOI: 10.1016/j.surg.2012.11.007.
108. Kimura W. Pancreatojejunal anastomosis, using a stent tube, in pancreaticoduodenectomy. *J. Hep. Pancr. Surg.* 2009; 16(3): 305-309. DOI: 10.1007/s00534-009-0072-z.

Поступила / Received 17.12.2017

Принята в печать / Accepted 30.01.2018

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

Контактная информация: Баранников Антон Юрьевич; тел.: +7 (918) 275-49-22; e-mail: vrach-89@bk.ru; Россия, 350049, г. Краснодар, ул. Аэродромная, д. 49.

Corresponding author: Anton Yu. Barannikov; tel.: +7 (918) 275-49-22; e-mail: vrach-89@bk.ru; 49, Aerodromnaya str., Krasnodar, Russia, 350049.

*А. В. ИВАНISOVA¹, Н. В. ЗАБОЛОТСКИХ¹, Ю. А. ХАТХЕ¹, А. С. МИХАЛЕВА¹,
С. А. ТЕРПЕЛЕЦ², О. О. ДУБРОВИНА³*

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ СОСТОЯНИЯ НЕРВНО-МЫШЕЧНОЙ ПЕРЕДАЧИ ПРИ МИАСТЕНИИ И МИАСТЕНИЧЕСКИХ СИНДРОМАХ

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.*

³*МБУЗ «Краснодарская городская клиническая больница скорой медицинской помощи»,
40 лет Победы, д.14, Краснодар, Россия, 350042.*

АННОТАЦИЯ

Цель. Изучить и проанализировать диагностическую значимость различных электромиографических методов, применяемых для выявления нарушений нервно-мышечной передачи.

Материалы и методы. Существует много методов исследования состояния нервно-мышечной передачи, каждый из которых несёт определённую диагностическую значимость, позволяющую определить характер поражения нервно-мышечного синапса, выявить механизмы его развития не только в клинически поражённых, но и интактных мышцах, а также на ранних стадиях заболевания, при локальных формах миастении.

Исследование состояния нервно-мышечной передачи выполнялось с применением следующих электромиографических методик: стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ), декремент-тест, джиттер-феномен.

Результаты. Результатом анализа электромиографических диагностических методов исследования состояния нервно-мышечной передачи является оптимизация клинико-инструментального алгоритма обследования пациентов с миастенией и миастеническими синдромами.

Заключение. Различные нейрофизиологические методы изучения состояния нервно-мышечной передачи несут определённую диагностическую значимость. Показаны преимущества отдельных электромиографических методов: исследование исходной амплитуды М-ответа, декремент-теста, джиттер-феномена. Подробно проанализированы показатели ЭНМГ-тестов, а также их изменения при нарушении нервно-мышечной передачи у пациентов с миастенией и миастеническими синдромами.

Ключевые слова: электромиография, миастения, миастенический синдром, декремент-тест, джиттер-феномен

Для цитирования: Иванисова А.В., Заболотских Н.В., Хатхе Ю.А., Михалева А.С., Терпелец С.А., Дубровина О.О. Диагностические возможности исследования состояния нервно-мышечной передачи при миастении и миастенических синдромах. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(1): 155-162. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-155-162

For citation: Ivanisova A.V., Zabolotskikh N.V., Khatkhe Yu.A., Mikhaleva A.S., Terpelets S.A., Dubrovina O.O. Diagnostic possibilities of researching the state of neuromuscular transmission in patients with myasthenia and myasthenic syndromes. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(1): 155-162. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-155-162

**A. V. IVANISOVA¹, N. V. ZABOLOTSKIKH¹, YU. A. KHATKHE¹, A. S. MIKHALEVA¹, S. A. TERPELETS²,
O. O. DUBROVINA³**

DIAGNOSTIC POSSIBILITIES OF RESEARCHING THE STATE OF NEUROMUSCULAR TRANSMISSION
IN PATIENTS WITH MYASTHENIA AND MYASTHENIC SINDROMES

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

²*Scientific Research Institution – S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1,*

ABSTRACT

Aim. To study and analyse diagnostic meaningfulness of the different electromyographic methods applied for the exposure of violations of neuromuscular transmission transmission.

Materials and methods. There are many methods of the researching of the condition of neuro muscular transfer, each of them carries the certain diagnostic importance allowing to define character of a lesion of a neuro muscular synapse, to tap mechanisms of its development not only in clinically affected muscles, but also intact ones, and also at an early stage of a disease, at local forms of a myasthenia.

The research of the condition of neuromuscular transmission was carried out with the use of the following electromyographic techniques: stimulation electroneuromyography (ENMG), the decrement test, the jitter-phenomenon, research of density of a single muscle fiber.

Results. The result of the analysis of electromyographic diagnostic opportunities of researching the condition of neuro muscle fiber development is the developing of the clinic-instrumental algorithm of inspection of patients with a myasthenia.

Conclusion. The different neurophysiological methods of study of the state of neuromuscular transmission carry certain diagnostic meaningfulness. Advantages of separate electromyographic methods are shown: research of initial amplitude of M-answer, decrement-test, джиттер-phenomenon. The indexes of ENMG-tests are analysed in detail-tests, and also their change at violation of neuromuscular transmission for patients with myasthenia gravis and myasthenic syndromes.

Keywords: a electromyography, myasthenia gravis, a myasthenic syndrome, the decrement-test, the jitter-phenomenon

Миастения относится к аутоиммунным заболеваниям, патогенетически обусловленным аутоиммунным процессом, направленным на различные белковые структуры нервно-мышечного синапса постсинаптической мембраны мышечного волокна [1].

В настоящее время получены доказательства неоднородности патогенетической структуры этого заболевания. Это напрямую связано с многообразием антигенных «мишеней» нервно-мышечного синапса, вовлечением в патогенетический процесс белковых систем мышц, ионных каналов клеточных мембран и нейрональных рецепторов, особенностями эффекторных воздействий аутоантител, приводящих не только к дефициту рецепторов ацетилхолина на постсинаптической мембране, но и вызывающих поражение функциональных свойств рецепторов [2].

В этой связи существует предположение, что эффективность терапии больных миастенией обусловлена, прежде всего, особенностями патогенеза миастении, а также связана не только с определенным типом иммунного ответа, но и с особенностями нарушения передачи нервно-мышечного импульса. В этом ракурсе применение электрофизиологических методов исследования является неотъемлемым средством изучения особенностей состояния нервно-мышечной передачи у больных миастенией с разными патогенетическими типами [3].

Особое значение в последние годы придаётся методам современной клинической электромиографии (ЭМГ), которые позволяют не только определить степень надежности нервно-мышечной передачи, но и характер нарушений функции синапса, тип блока и механизмы его развития [4].

Золотым стандартом диагностики миастении является декремент-тест, который представляет собой изучение вызванных электрических ответов

мышцы (М-ответов) при воздействии на нерв в дистальной точке ритмическими супрамаксимальными стимулами разной частоты длительностью 0,2 мс с помощью стимуляционной ЭНМГ. Успешность проведения этого исследования связана как с относительной доступностью необходимой для его осуществления аппаратуры, так и с хорошей воспроизводимостью получаемых результатов [5].

ЭНМГ-исследование включает:

- 1) измерение амплитуды (площади) негативной фазы М-ответа при воздействии одиночного стимула супрамаксимальной силы в мВ;
- 2) измерение величины декремента амплитуды и площади М-ответа от первого стимула к пятому в процентах при низкочастотной стимуляции частотой 3 имп/с;
- 3) определение изменения амплитуды и площади вызванных М-ответов при стимуляции частотой 3 имп/с через 1-1,5 с после окончания тетанизации (посттетаническое облегчение – ПТО) или максимального произвольного усилия (в течение 10 с) (постактивационное облегчение – ПАО);
- 4) измерение изменений амплитуды М-ответа и величины декремента через 3 мин после завершения тетанизации при стимуляции частотой 3 имп/с (посттетаническое истощение – ПТИ) или максимального произвольного усилия (постактивационное истощение – ПАИ) – в процентах по отношению пятого М-ответа к первому и сопоставление величин декремента до и после тетанизации или максимального произвольного усилия. Изменение площади М-ответа в большинстве случаев соответствует степени изменения амплитуды М-ответа [6].

Амплитуда М-ответа, вызванная одиночным супрамаксимальным стимулом

Большинство авторов полагают, что у преобладающего числа больных миастенией амплитуда

М-ответа находится в пределах нормы [7]. Лишь небольшое число авторов указывают на снижение амплитуды М-ответа в наиболее клинически пораженных мышцах. Вместе с тем у части больных даже при тяжелом поражении мышцы могут отмечаться нормальные величины М-ответа [8]. Амплитуда М-ответа значительно чаще снижена в проксимальных мышцах по сравнению с дистальными [9]. Введение антихолинэстеразных препаратов больным с миастенией приводит к увеличению амплитуды М-ответа практически у всех больных (в 76% случаев в проксимальных и в 63% случаев в дистальных мышцах конечностей) [10].

Выявляется обратная корреляция между величиной исходной амплитуды М-ответа и степенью ее прироста после введения антихолинэстеразных препаратов. У большинства больных амплитуда М-ответа увеличивается на 5-20% в мышцах лица и дистальных отделов конечностей и на 15-20% – в мышцах проксимальных отделов конечностей [11].

Уменьшение амплитуды М-ответа может являться проявлением снижения надежности нервно-мышечной передачи, т.е. отражает «заблокированность» или функциональное неблагополучие определенной группы нервно-мышечных соединений у больных с миастенией, о чем свидетельствует увеличение амплитуды М-ответа после введения антихолинэстеразных препаратов [12].

Декремент-тест

При ритмической стимуляции с частотой 3 имп/с в мышцах здоровых лиц не выявляется декремент амплитуды М-ответа в связи с большим запасом функциональной устойчивости нервно-мышечной передачи. Так как все мышечные волокна вовлекаются в активный процесс, амплитуда и площадь суммарного потенциала остаются стабильными. При уменьшении надежности нервно-мышечного проведения, выключение из активного процесса определенной части мышечных волокон приводит к прогрессивному падению амплитуды и площади суммарного М-ответа, что проявляется в снижении последующих М-ответов в серии стимулов от первого к пятому – декрементом амплитуды и площади М-ответа [13].

Особенно значимым является вопрос о достоверном значении декремента, который без погрешностей указывал бы на наличие патологического уменьшения надежности нервно-мышечного проведения. Большая часть исследователей определяет эту величину – более 10% [14], другие считают нормальным значением величину декремента до 15% [15].

Существенной особенностью при нарушении нервно-мышечной передачи у больных миастенией является ее обратимость после введения антихолинэстеразных препаратов: прозерин (неостигмин) 0,05% раствора в дозе от 1,5 мл до 2,5-3,0 мл в зависимости от веса пациента (кг) подкожно [16].

Положительный тест клинически проявляется в увеличении силы исследуемых мышц, электрофизиологически – уменьшением величины декремента при стимуляции частотой 3 имп/с. Другой значимой особенностью нарушения нервно-мышечного проведения при миастении является чувствительность к температурным изменениям. Локальное согревание мышцы на 7-9 градусов приводит к нарастанию декремента на 10% при стимуляции частотой 3 имп/с [17]. Одной из предполагаемых причин преимущественного поражения проксимальных групп мышц по сравнению с дистальными мышцами является их более высокая внутримышечная температура [18].

Еще одной особенностью нервно-мышечной передачи при миастении является возникновение следующих друг за другом процессов – посттетанического облегчения (ПТО) и посттетанического истощения (ПТИ). Данные явления прежде всего связаны с изменением количества высвобождаемых частиц ацетилхолина (АХ) в нервно-мышечном синапсе, при этом величина каждой частицы АХ остается относительно стабильной [19].

Посттетаническое (постактивационное) облегчение

Феномен ПТО заключается в улучшении нервно-мышечной передачи вследствие активации не включенных ранее в активность мышечных волокон, что связано с повышением количества внутриклеточного кальция в местах выделения АХ после каждого нервного импульса [20]. Активация синтеза ацетилхолина, улучшение высвобождения медиатора и повышение вероятности его взаимодействия с холинорецепторами постсинаптической мембраны в период ПТО (ПАО) сопровождается возрастанием амплитуды и площади М-ответа и снижением величины декремента при стимуляции исследуемой мышцы частотой 3 имп/с [21].

При понижении температуры замедляется инактивация ионов кальция, что способствует повышению длительности и выраженности посттетанического облегчения [22].

При миастении показатель посттетанического облегчения зависит от степени выраженности нарушений нервно-мышечного проведения. В мышцах с изначально сниженной амплитудой М-ответа и выраженным исходным декрементом определяется большее нарастание амплитуды М-ответа при стимуляции частотой 3 имп/с (более 50%), в то время как, при незначительных нарушениях нервно-мышечной передачи выраженность ПТО (ПАО) незначительная, часто не превышающая 10%.

В большинстве случаев у каждого пациента с миастенией амплитуда и площадь М-ответа в ответ на воздействие одиночным супрамаксимальным стимулом незначительно снижена в сравнении со значением амплитуды и площади М-ответа в период ПТО (ПАО). Увеличение площади и

амплитуды М-ответа в период ПТО (ПАО) выявляется более чем в 84,4% исследуемых мышц. Нарастание амплитуды М-ответа в пределах 0,6 мВ выявляется даже в тех рандомизированных исследованиях, в которых показатель величины исходной амплитуды М-ответа находится в пределах верхней границы возрастной нормы – свыше 10,0 мВ. Только лишь у 15,6% больных миастенией амплитуда и площадь М-ответа в период ПАО не увеличивалась [23].

Степень увеличения амплитуды М-ответа в период ПАО зависит от исходной амплитуды М-ответа. Более значимое нарастание амплитуды и площади М-ответа в период ПТО (ПАО) отмечается в тех случаях, когда показатели амплитуды и площади М-ответа были изначально ниже нормы. Potter G.K., Kagotani K., Monden Y., Nakahara K. et al. показали, что в период ПАО при исходной амплитуде М-ответа ниже 5,0 мВ в 85,7% случаев прирост амплитуды М-ответа составил более 110%. При амплитуде М-ответа в пределах от 5,0 до 7,0 мВ подобный прирост отмечался в 25% случаев, а при амплитуде М-ответа более 7,0 мВ только в 12,5% случаев [24].

В тех случаях, когда при проведении тетанизации или после максимального мышечного усилия отмечается феномен нарастания амплитуды без соответствующего увеличения площади М-ответа, но при снижении длительности М-ответа, данный процесс определяют, как псевдофасилитация. Описываемое изменение характеристик М-ответа отражает упорядоченность активности контактов синаптических мембран и мышечных волокон в фазу облегчения освобождения медиатора [25].

Увеличение амплитуды М-ответа в период ПТО (ПАО) связано с высвобождением дополнительных фракций АХ, что доказывает факт ее относительного исходного уменьшения. При состояниях, характеризующихся нарушением процессов выделения медиатора, может наблюдаться низкая исходная амплитуда М-ответа. К подобным состояниям относятся отравление ботулиническим токсином и столбняком, паранеопластический синдром Ламберта-Итона [26].

Посттетаническое (постактивационное) истощение

Посттетаническим (постактивационным) истощением определяют, как уменьшение амплитуды М-ответа и увеличение степени декремента через 2-3 мин после окончания тетанизации (ПТИ) или максимального произвольного усилия (ПАИ) при стимуляции мышц частотой 3 имп/с. Выраженность ПТИ (ПАИ) определяется разностью величин декремента в процентах до и после проведения функциональной пробы [27].

Посттетаническое (постактивационное) истощение выявляется у 75% больных с миастенией [28]. Следует обратить внимание, что в период посттетанического (постактивационного) истощения

декремент амплитуды М-ответа при низкочастотной стимуляции может выявляться даже в клинически интактных мышцах при отсутствии исходного блока проведения при исследовании нарушения нервно-мышечной передачи [29].

Анализ площадей первого и пятого М-ответов в серии стимуляции частотой 3 имп/с в период ПТИ показал, что, несмотря на уменьшение амплитуды первого ответа в серии, площадь его равна или даже несколько превышает величину площади исходного М-ответа, что связано с несомненным увеличением длительности ответа в посттетанический период. Площадь пятого М-ответа в серии, как правило, наименьшая, что связано с выключением максимального числа мышечных волокон [30].

Для выявления патологии нервно-мышечной передачи при непрямой супрамаксимальной стимуляции применяют дополнительные функциональные и фармакологические пробы [31]:

1) определение клинически наиболее пораженной мышцы и исследование ее состояния при помощи измерения амплитуды (площади) М-ответов и величины декремента при стимуляции частотой 3 имп/с с контролем температуры мышцы;

2) изучение обратимости нарушений нервно-мышечной передачи в тестируемой системе нерв-мышца после введения адекватной дозы АХЭ-препаратов;

3) применение различных вариантов функциональных проб со стимуляцией в условиях ишемии при отсутствии явных признаков нарушений нервно-мышечной передачи.

Изучение нервно-мышечной передачи при паранеопластическом миастеническом синдроме Ламберта-Итона

При миастении причиной декремента является уменьшение плотности и нарушение функционального состояния холинорецепторов постсинаптической мембраны. Традиционным способом дифференциации различных механизмов нарушения нервно-мышечной передачи при миастении и миастеническом синдроме Ламберта-Итона (МСЛИ) является непрямая ритмическая стимуляция мышцы высокими (20-50 Гц) частотами – тетанизация. В мышцах больных миастенией высокочастотная стимуляция приводит к декременту амплитуды двухсотого М-ответа по отношению к первому, тогда как при МСЛИ регистрируется инкремент – увеличение амплитуды М-ответа более чем на 200 процентов [32]. При этом, как и при миастении, так и при МСЛИ, выявляется декремент амплитуды М-ответов в серии стимулов низкой частоты (2-3 имп/с), что является отражением снижения фактора надежности нервно-мышечной передачи. Однако причины, приводящие к снижению этого фактора в мышцах больных миастенией и МСЛИ, существенно отличаются. При МСЛИ происходит нарушение процессов мобилизации и высвобождения ацетилхолина из терминали

аксона [33]. Однако, ЭНМГ не всегда позволяет выявить миастеническую реакцию за счет избирательного вовлечения мышц в патологический процесс и ограничения доступности пораженных мышц [34].

Электромиография одиночного мышечного волокна (джиттер)

ЭМГ одиночного мышечного волокна (джиттер) позволяет изучать электрическую активность отдельных мышечных волокон, в том числе определять их плотность в двигательных единицах (ДЕ) мышц и надёжность нервно-мышечной передачи с помощью метода джиттера [35]. Среди различных электромиографических методов исследования джиттер-феномен оказался более чувствительным в диагностике миастении, чем ритмическая стимуляция (декремент-тест), так как у 96% больных даже с легкой формой миастении был значительно увеличен [36].

Для проведения исследования необходим специальный электрод с очень малой отводящей поверхностью, который позволяет регистрировать потенциалы одиночного мышечного волокна в зоне радиусом 300 мкм [37].

В шестидесятых годах прошлого столетия Ekstedt J. была разработана методика, позволяющая регистрировать потенциалы отдельных мышечных волокон в пределах одной двигательной единицы. В дальнейшем все основные исследования с помощью этой методики были выполнены Stalberg E. et al. и обобщены в его монографии в соавторстве с Trontelj J. [38]. Специальный игольчатый электрод вводился в двигательную точку мышцы таким образом, чтобы в зоне его отведения оказывались два волокна одной и той же двигательной единицы. При стимуляции нерва или произвольном напряжении мышцы регистрируется комплекс из двух (или более) потенциалов этих мышечных волокон. В зависимости от скорости достижения критической величины потенциала концевой пластинки (ПКП), способной вызвать потенциал действия (ПД) мышечного волокна, второй потенциал может возникать с задержкой во времени. При наличии триггерного устройства в электромиографе первый потенциал комплекса, запускающий развертку луча на мониторе, будет находиться в строго фиксированном месте. Второй же будет появляться с различными интервалами времени по отношению к первому, т.е. можно наблюдать так называемый джиттер («пляску») – вариацию межимпульсного интервала в серии наложенных друг на друга методом суперпозиции вторых ответов. В норме джиттер составляет 5-50 мкс в зависимости от возраста пациента и исследуемой мышцы (Sanders D., 1996). Увеличение средних значений джиттера отражает нарушение нервно-мышечной передачи: чем больше величина джиттера, тем более выражено ее нарушение. На основании обследования методом джиттера 900 больных с ми-

астенией было показано, что джиттер существенно увеличен не только в клинически пораженных, но и в клинически здоровых мышцах, и даже в тех, в которых не было выявлено декремента амплитуды и площади М-ответа при стимуляции частотой 3 имп/с [39]. У больных с окулярной формой миастении увеличение средней величины джиттера было обнаружено в 100% случаев при исследовании лицевых мышц и в 85% случаев в общем разгибателе пальцев кисти [40].

Показано, что чем хуже функциональное состояние мышцы, тем больше средняя величина джиттера. Как правило, джиттер у больных с миастенией увеличен даже на фоне приема антихолинэстеразных препаратов. В очень редких случаях у больных с глазной формой миастении и больных с легкой слабостью в конечностях на фоне приема антихолинэстеразных препаратов параметры «джиттера» были в пределах нормы. Однако, после отмены препаратов на 24 ч, он увеличивался у всех больных. Поэтому, несмотря на то что джиттер, как правило, увеличен у всех больных с миастенией, авторы предлагают, что у больных с легкой формой миастенических расстройств перед проведением обследования нужно отменять прием АХЭ-препаратов не менее чем на 24 ч [41]. Для тестирования используются такие мышцы, как *m. frontalis*, *m. deltoideus*, *m. orbicularis oculi*, *m. orbicularis oris*, *m. digastricus*, *m. ext. digitorum communis*. Выявление показателей джиттера в пределах нормальных величин в мышце с выраженной слабостью позволяет исключить диагноз миастении.

При наиболее выраженном нарушении нервно-мышечной передачи, кроме значительного увеличения джиттера (иногда до 1000 мкс) наблюдается периодическое выпадение второго ответа в паре, т.е. блокирование импульса, связанное с тем, что в силу выраженности синаптических расстройств амплитуда ПКП недостаточна для того, чтобы генерировать ПД мышечного волокна. Блокирование импульса у больных с миастенией возникает, как правило, при увеличении джиттера, вдвое превышающее верхние границы нормальных величин – 100 и более мкс. Характерной особенностью больных с миастенией является то, что в одной и той же мышце могут быть пары мышечных волокон, как с большим, так и с незначительно увеличенным джиттером. Причем это может наблюдаться даже в одной и той же двигательной единице [42].

Sanders D. и Howard J. (1981) при обследовании большого числа больных с миастенией выявили блокирование импульса в парах мышечных волокон: в 4% случаев при исследовании общего разгибателя пальцев у больных, находящихся в ремиссии после проведенного лечения, в 5% случаев у больных с глазной формой миастении и у больных с генерализованной формой миастении – в 28% случаев. При сравнении диагностиче-

ской значимости декремент-теста и джиттера эти же авторы показали, что декремент-тест выявил нарушение нервно-мышечной передачи у 76% обследованных больных с миастенией, а при использовании метода джиттера – у 99% больных [43]. При этом, антитела к ацетилхолиновому рецептору были выявлены только у 70-90% больных с миастенией. Таким образом, джиттер-феномен позволяет диагностировать миастению в серонегативных случаях – при отсутствии антител к ацетилхолиновым рецепторам.

Описаны случаи увеличения джиттера у больных с миастенией, у которых до физической нагрузки джиттер находился на верхней границе нормы (менее 40 мкс). После нагрузки он значительно увеличивался уже через несколько минут. У здоровых людей даже при очень длительной нагрузке джиттер не изменялся [43].

Сопоставление числа заблокированных пар при изучении потенциалов отдельных мышечных волокон с максимальной величиной декремента амплитуды (площади) М-ответа при непрямой супрамаксимальной стимуляции мышцы частотой 3 имп/с у 46 больных с миастенией показало наличие прямой корреляции. Полученные данные указывают на то, что степень декремента в процентах при стимуляции мышцы отражает число заблокированных импульсов, выявленных при использовании метода исследования потенциалов отдельных мышечных волокон [44].

Введение АХЭ-препаратов приводит к заметному снижению величины джиттера, что может служить подтверждением положительного эффекта при клинически сомнительной прозериновой пробе. На фоне лечения также отмечается уменьшение величины джиттера и количества заблокированных пар. При наступлении ремиссии блокирование импульсов наблюдается крайне редко, но средняя величина джиттера может не достигать нормальных величин.

Джиттер-феномен может изучаться не только при произвольной активации мышцы, но и в ответ на стимуляцию нерва. Тогда измеряется не межимпульсный интервал, а время от нанесения стимула до появления импульса, при этом временная вариативность ответов также является отражением джиттера. По данным различных авторов нормальные величины джиттера, полученные при аксональной стимуляции общего разгибателя пальцев кисти, составили в среднем 30 мкс с индивидуальными колебаниями от 25 до 40 мкс [45].

Заключение

Различные нейрофизиологические методы изучения состояния нервно-мышечной передачи несут определенную диагностическую значимость. Показаны преимущества отдельных электромиографических методов: исследование исходной амплитуды М-ответа, величины декремент-теста, джиттер-феномена. Проведение комплексного

электромиографического исследования, включая все вышеописанные методики, позволяют достоверно определять нарушения нервно-мышечной передачи, ее характер и патофизиологические механизмы у больных с миастенией и миастеническими синдромами, в клинически пораженных и интактных мышцах, а также на ранних стадиях заболевания, при локальных формах миастении.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алчинова И.Б., Е.Н. Яковенко, Д.В. Сиднев и др. Сравнительный анализ информативности радиоиммунологического определения антител к ацетилхолиновому рецептору и лазерной корреляционной спектроскопии при миастении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2017; 117(2): 97-103. [Alchinova I.B., Yakovenco E.N., Sidnev D.V., Dedaev S.Yu., Sanadze A.G., Karganov M.Y. The Comparative analysis of informing of радиоиммунологического определения антител к ацетилхолиновому рецептору и лазерной корреляционной спектроскопии при миастении. *Journal of neurology and psychiatry of the name S.S. Korsakova*. 2017; 117(2): 97-103. (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/jnevro20171172197-103].
2. Тимуров Д.А., Санадзе А.Г. Декремент амплитуды М-ответа при низкочастотной стимуляции мышц больных миастенией и миастеническим синдромом Ламберта-Итона. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2017; 117(2): 93-96. [Tumurov D.A., Sanadze A.G. Decrement of amplitude of M of answer at low-frequency stimulation of muscles of patients миастенией and миастеническим синдромом Ламберта-Итона. *Journal of neurology and psychiatry of the name S.S. Korsakova*. 2017; 117(2): 93-96. (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/jnevro20171172193-96].
3. Котов С.В., Сидорова О.П. Исходы и лечение миастенического криза. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2016; 116(1): 103-105. [Kotov S.V., Sidorova O.P. Ends and treatment of myasthenic crisis. *Journal of neurology and psychiatry of the name S.S. Korsakova*. 2016; 116(1): 103-105. (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/jnevro20161164-90].
4. Фельдман Е., Гризольд В., Рассел Дж. Лешер В. *Атлас нервно-мышечных болезней, практическое руководство*. Практическая медицина, 2016. [Feldman E., Grisold V., Russell J. Loesch V. *Atlas of neuromuscular illnesses, practical guidance*. Practical medicine, 2016. (In Russ.)].
5. Санадзе А.Г. *Миастения и миастенические синдромы*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 70-81. [Sanadze A.G. *Myasthenia gravis and myasthenic syndromes*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017: 70-81. (In Russ.)].
6. Щербаква Н.И., Супонева Н.А., Шведков В.В. и др. Российский опыт успешного применения ритуксимаба при рефрактерных формах миастении гравис. *Журнал нервно-мышечные болезни*. 2015; 5(3): 51-53. [Shcherbakova N.I., Suponova N.A., Shvedkov V.V. et al. Positive experience of the usage of Rituximab in management of refractory myasthenia gravis in Russia. *Journal Neuromuscular Diseases*. 2015; 5(3): 50-61. (In Russ., English abstract), DOI: 10.17650/2222-8721-2015-5-3-50-61].
7. Чемордаков И.А., Куташов В.А. Современный взгляд на клинику и диагностику миастении. *Журнал Молодой ученый*. 2015; 11: 311-313. [Chemordakov I.A., Kutashov V.A. Modern view of the clinic and diagnosis of myasthenia gravis. *Journal of Young Scientist*. 2015; 11: 311-313. (In Russ., English abstract)].

8. Гасымлы Э.Д., Исаева Н.В., Прокопенко С.В. и др. Эпидемиологические и клинические особенности миастении на территории Красноярского края. *Журнал нервно-мышечные болезни*. 2017; 7(4): 33-38. [Gasymly E.D., Isaeva N.V., Prokopenko S.V. et al. Epidemiological and clinical characteristics of myasthenia in the Krasnoyarsk region. *Journal Neuromuscular Diseases*. 2017; 7(4): 33-38. (In Russ., English abstract). DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-4-33-38].
9. Климова Е.М., Дроздова Л.А., Нечитайло П.Е. и др. Диагностические критерии осложненного течения миастении у больных после тимэктомии. *Лабораторная диагностика*. 2013; 3(65): 14-19. [Klimova E.M., Drozdova L.A., Nechitalo P.E. et al. Diagnostic criteria of complicated myasthenia flow in patients after thymectomy. *Laboratory diagnostics*. 2013; 3(65): 14-19. (In Russ., English abstract)].
10. Агафонов Б.В., Котов С.В., Сидорова О.П. *Миастения и врожденные миастенические синдромы*. Москва: Медицинское информационное агентство; 2013. 223 с. [Agafonov B.V., Kotov S.V., Sidorova O.P. *Myasthenia and congenital myasthenic syndromes*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2013. 223 p. (In Russ.)].
11. Николаев С.Г. *Электромиография: клинический практикум*. Иваново: ПрессСто; 2013. 163-197. [Nikolaev S.G. *Electromyography: clinical practice*. Ivanovo: PressSto; 2013. 163-197. (In Russ.)].
12. Смолин А.И. современные аспекты клиники и диагностики миастении. *Сибирский медицинский журнал*. 2013; 3: 12-14. [Smolin A.I. modern aspects of the clinic and diagnosis of myasthenia gravis. *Siberian Medical Journal*. 2013; 3: 12-14. (In Russ.)].
13. Конькова Д.Ю., Карнаух В.Н., Дулеба А.П. Клинический опыт ведения кризов у больных миастенией в Амурской области. *Журнал Нервно-мышечные болезни*. 2016; 6(2): 35-40. DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-2-35-40. [Kon'kova D.Y., Karnaukh V.N., Duleba A.P. Clinical experience of myasthenic crisis management in Amur region. *Journal Neuromuscular Diseases*. 2016; 6(2): 35-40. (In Russ., English abstract), DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-2-35-40].
14. Быков Ю.Н., Смолин А.И. Лечение и реабилитация больных миастенией. *Сибирский медицинский журнал*. 2013; 4: 7-9. [Bykov Y.N., Smolin A.I. Treatment and rehabilitation of patients with myasthenia gravis. *Siberian Medical Journal*. 2013; 4: 7-9. (In Russ., English abstract)].
15. Санадзе А.Г., Касаткина Л.Ф. *Клиническая электромиография для практических неврологов*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 63 с. [Sanadze A.G., Kasatkina L.F. *Clinical electromyography for practical neurologists*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 63 p. (In Russ.)].
16. Дедаев С.И. Антитела к аутоантигенным мишеням при миастении и их значение в клинической практике. *Нервно-мышечные болезни*. 2014; (2): 6-15. DOI: 10.17650/2222-8721-2014-0-2-6-15. [Dedaev S.I. Antibodies to autoantigen targets in myasthenia and their value in clinical practice. *Journal Neuromuscular Diseases*. 2014; (2): 6-15. (In Russ., English abstract). DOI: 10.17650/2222-8721-2014-0-2-6-15].
17. Алексеева Т.М., Косачев В.Д., Халмурзина А.Н. Клинико-иммунологические особенности миастении и подходы к ее терапии у лиц пожилого возраста (обзор литературы). *Нервно-мышечные болезни*. 2016; 6(3): 10-16. DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-3-10-16. [Alekseeva T.M., Kosachev V.D., Khalmurzina A.N. Clinical and immunological features and treatment of myasthenia gravis in the elderly (review). *Journal Neuromuscular Diseases*. 2016; 6(3): 10-16. (In Russ., English abstract), DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-3-10-16].
18. Лобзин С.В. *Миастения: диагностика и лечение*. СПб.: СпецЛит; 2015. 160 с. [Lobzin S.V. *Myasthenia: diagnosis and treatment*. Saint Petersburg: SpetsLit; 2015. 160 p. (In Russ.)].
19. Щербаклова Н.И., Пирадов М.А., Павлова Е.М. и др. Причины, факторы риска, клинические предикторы развития кризов у больных миастенией. *Неврологический журнал*. 2013; 2: 11-19. [Shcherbakova N.I., Piradov M.A., Pavlova E.M. et al. The causes, risk factors and predictors of myasthenia gravis crisis. *Neurological Journal*. 2013; 2: 11-19. (In Russ.)].
20. Fulop T., Witkowski J.M., Pawelec G. et al. On the immunological theory of aging. *Interdiscip Top Gerontol*. 2014: 163-76. DOI: 10.1159/000358904.
21. Donald B. Sanders D., Gil I. et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Journal Neurology*. 2016; 87(4): 419-425.
22. Nagappa M., Netravathi M., Taly A.B. et al. Long-term efficacy and limitations of cyclophosphamide in myasthenia gravis. *Journal Clinical Neuroscience*. 2014; 21(11): 1909-14. DOI: 10.1016/j.jocn.2014.03.019.
23. Nakamura S., Kaneko S., Shinde A. et al. Prednisolone-sparing effect of cyclosporin A therapy for very elderly patients with myasthenia gravis. *Journal Neuromuscular Disorders*. 2013; 176-9. DOI: 10.1016/j.nmd.2012.11.003.
24. Bryant A., Atkins H., Pringle C.E. et al. Myasthenia gravis treated with autologous hematopoietic stem cell transplantation. *JAMA Neurology*. 2016; 652-658. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.0113.
25. Uzawa A., Kawaguchi N., Kanai T. et al. Two-year outcome of thymectomy in nonthymomatous late-onset myasthenia gravis. *Journal Neurology*. 2015; 1019-23. DOI: 10.1007/s00415-015-7673.
26. Murai H., Yamashita N., Watanabe M. et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. *Journal Neurological science*. 2012; 97-102. DOI: 10.1016/j.jns.2011.03.004.
27. Strober J., Cowan M.J., Horn B.N. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for refractory myasthenia gravis. *Arch Neurol*. 2009; 659-61. DOI: 10.1001/archneurol.2009.28.
28. Basic-Jukic N., Brunetta B., Kes P. Plasma exchange in elderly patients. *Ther Apher Dial*. 2010; 161-5. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2009.00793.
29. Barnett C., Bril V., Kapral M. Development and validation of the Myasthenia Gravis Impairment Index. *Journal Neurology*. 2016; 879-886. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002971.
30. Berrih-Aknin S., Frenkian-Cuvelier M., Eymard B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis. *Journal Autoimmun*. 2014; 143-148. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.01.003.
31. Gilhus N.E., Verschuuren J.J. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurology*. 2015; 1023-36. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00145-3.
32. Psaridi-Linardaki., Trakas N., Mamalaki A. et al. *Specific immunoadsorption of the antibodies from myasthenic patients using the extracellular domain of the human muscle acetylcholine receptor alpha-subunit: Development of an antigen-specific therapeutic strategy*. Neuroimmunology. 2005: 183-191.
33. Godoy D.A., Mello L.J., Masotti L. et al. Myasthenic patients in crisis an update of the management in Neurointensive Care Unit. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013; 627-39. DOI: 10.1590/0004-282X20130108.

34. Sieb J.P. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol.* 2014: 408-18.
35. Vincent A., Newsom-Davis J., Newton P. et al. *Acetylcholine receptor antibody and clinical response to thymectomy in myasthenia gravis.* *Neurology.* 2000: 1276-1282.
36. Vincent A., Whiting P.J., Schluep M. et al. *Antibody heterogeneity and specificity in myasthenia gravis.* *Ann. N.Y. Academy of Sciences.* 2003: 106-120.
37. Burden S.J., Yumoto N., Zhang W. The role of MuSK in synapse formation and neuromuscular disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013: a009167.
38. Chaudhuri A., Behanq P.O. Myasthenic crisis. *Journal Medicine.* 2009; 102: 97-107. DOI: 10.1093/qjmed/hcn152.
39. Lisak R.P., Ragheb S. The role of B cellactivating factor in autoimmune myasthenia gravis. *Ann New York. Academy of Sciens.* 2012: 60-7.
40. Gajdos P., Tranchant C., Clair B. et al. *Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial.* *Arch Neurology.* 2005; 62: 1689-1693.
41. Jaretzki A.III, Barohn R.J., Ernstoff R.M. et al. *Myasthenia gravis: recommendation for clinical research standards.* *Torac Surgery.* 2000: 327-334.
42. Plested C.P., Tang T., Spreadbury I. et al. *AChR phosphorylation and indirect inhibition of AChR function in seronegative MG.* *Neurology.* 2002: 1672-1673.
43. Wandawart A., Kaminski H.J., Gutter G. et al. *Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis.* *Ann. Neurology* 2010: 797-805.
44. Romi F., Gilhus N.E., Aarli J.A. *Myasthenia gravis: disease severity and prognosis.* *Acta Neurol. Scand.* 2006: 24-25.
45. Keung B., Robeson K.R., DiCapua D.B. et al. Long-term benefit of rituximab in MuSK autoantibody myasthenia gravis patients. *Journal Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013: 1407-9.

Поступила / Received 20.12.2017

Принята в печать / Accepted 25.01.2018

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

Контактная информация: Иванисова Анна Валерьевна; тел.: +7 (918) 356-64-31; e-mail: Dr.ivanisova_a.v@mail.ru; Россия, 350000, г. Краснодар, ул. Восточно-Кругликовская 18/1, кв.17.

Corresponding author: Anna V. Ivanisova; tel.: +7 (918) 3566431; e-mail: Dr.ivanisova_a.v@mail.ru; 18/17, st. Vostochno-Kruglikovskaya, Krasnodar, Russia, 350000.

ВЕДЕНИЕ ГЕРИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАПОРАМИ

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

АННОТАЦИЯ

В статье обсуждается диагностика и дифференциальный диагноз первичных и вторичных запоров у пациентов пожилого и старческого возраста. Проводится анализ возможных вариантов лечения запоров на основании критериев доказательной медицины и применения наиболее эффективных и безопасных слабительных средств.

Ключевые слова: запор, синдром раздраженной толстой кишки, слабительные средства

Для цитирования: Кокарев Ю.С. Ведение гериатрических пациентов с хроническими запорами. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(1): 163-171. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-163-171

For citation: Kokarev Yu.S. Management of geriatric patients suffering from chronic constipation (review). *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 25(1): 163-171. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-163-171

YU. S. KOKAREV

MANAGEMENT OF GERIATRIC PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC CONSTIPATION

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

ABSTRACT

The article discusses diagnosis and differential diagnosis of primary and secondary constipation in elderly patients. The analysis of possible options of constipation treatment is made on the basis of the evidence-based medicine criteria and the use of the most effective laxatives.

Keywords: constipation, irritable colon, laxatives

Клиника и диагностика запоров. В публикациях, посвященных диагностике хронических запоров (ХЗ), продолжает дискутироваться вопрос о ключевых симптомах заболевания [1-4]. Ранее полагали, что основным признаком ХЗ является редкая дефекация. Сейчас сложилось понимание, что чрезмерное напряжение при дефекации, опорожнение твердым, жестким стулом или ощущение неполной эвакуации кишечника не менее важны и являются более часто встречающимися симптомами ХЗ [1], в то время как менее 3 испражнений в неделю имеют только 13% пациентов, страдающих от ХЗ [5].

Для проведения клинических исследований с целью улучшения диагностики ХЗ международная группа экспертов разработала унифицированные стандарты, получившие название Римские критерии [6]. ХЗ устанавливают, если в ¼ случаев при дефекации имеются, по меньшей мере, 2 или более симптомов из перечисленных: деформированный, твердый/кусковатый стул, ощущение неполной эвакуации после дефека-

ции, ощущение аноректальной обструкции и/или закупорки, усиленное напряжение (натуживание) при дефекации и использование ручных маневров (пальцевое удаление кала из прямой кишки, поддержка пальцами тазового дна) для облегчения дефекации и/или <3 испражнений в неделю. Эти проявления должны наблюдаться не менее 3 месяцев с появления симптомов, по крайней мере, в течение последнего полугодия до постановки диагноза [7-11]. Более того, жидкий стул у больных с ХЗ возможен только после приема слабительных средств, а клинические проявления не должны соответствовать синдрому раздраженного кишечника с запором (СРК-3). Таким образом, функциональный ХЗ определяется, главным образом, только на основании симптомов, тогда как диссинергическая дефекация (дисфункция тазового дна) – как на клинических признаках, так и физиологических – показателях аноректальной манометрии и/или дефикографии [12]. Более того при обращении больных с жалобами на ХЗ для оценки

изменения формы кала следует использовать Бристольскую шкалу (для запора характерен 1 и/или 2 тип изменения формы и консистенции стула).

Патофизиология ХЗ. Выделяют три основных подтипа: ХЗ с нормальным транзитом, ХЗ с замедленным транзитом и ХЗ с дисфункциональной (диссинергической) дефекацией. Среди пациентов с первичным ХЗ около 65-75% страдают запорами при нормальном транзите, от 15% до 20% – дисфункциональной формой и только от 5% до 10% – с замедленным транзитом. Между тем, сложность диагностики их связана с перекрестом разных подтипов ХЗ [13], характеристика которых представлена в таблице 1 [14].

Влияние ХЗ на качество жизни и состояние здоровья. Согласно исследованию с участием 1149 взрослых респондентов ХЗ страдали 27%, но лишь 1/3 из них сообщали об имеющейся проблеме врачу, в том числе, при обращении за медицинской помощью по другим причинам. ХЗ значительно чаще выявляются у женщин, чем мужчин. В частности, женщины старше 65 лет страдали от ХЗ в 50% и более из числа участвовавших в исследовании [1]. На основании амбулаторного наблюдения более чем за 3000 пожилых пациентов выделили 5 ключевых факторов риска, наиболее мощно ассоциирующихся с ХЗ. К ним отнесли возраст, женский пол, полифармацию, геморрой и боли в животе [5]. Между тем известно, что и другие факторы, такие как утрата мобильности, неадекватная гидратация и коморбидность, могут в значительной мере способствовать ХЗ [15]. Приводится также статистика о распространенности

ХЗ с поправкой на возраст и пол, показывающая, что среди лиц 65 лет и старше ХЗ достигает 24% [16]. Имеются данные о 10-кратном увеличении количества «самопомощных» запоров среди мужчин (от 0,6% до 6,3%) в возрасте от 40 до 80 лет и примерно 3-х кратный рост их среди женщин (от 4% до 11%), причем из них примерно у 1/3 мужчин и женщин, принимавших на постоянной основе слабительные средства [17].

ХЗ сопровождаются рядом неблагоприятных осложнений и последствий. К ним относят слабость дефекации, недержание кала, чрезмерное напряжение (потуги) во время дефекации, могущие приводить к расстройствам системного кровообращения (мозгового, коронарного и периферического сосудистого), обструкцию сигмовидной кишки и даже перфорацию кишечника [18, 19]. ХЗ оказывает неизменно отрицательное влияние на качество жизни по всем профильным шкалам Health-Related Quality of Life (HRQOL) [8, 17]. Дополнительные доказательства относительно влияния ХЗ на состояние здоровья пожилых были получены в исследовании с участием 52 подопечных, у которых успешное применение слабительных средств улучшало настроение, сексуальную функцию и качество жизни [20].

Экономические потери. Прямые затраты на оказание помощи при ХЗ составляют в США около 2000 долларов в год на одного пациента [21, 22]. Так, слабительные лекарственные средства (ЛС) приобретают 10,2% пожилых, проживающих в кондоминиумах для престарелых. Чаще всего им назначают два вида слабительных – смягчители (наполнители и пластификаторы) или сти-

Таблица 1 / Table 1

Подтипы первичных запоров Subtypes of primary constipation

<p>ХЗ С НОРМАЛЬНЫМ ТРАНЗИТОМ:</p> <ul style="list-style-type: none"> — наиболее частый подтип — кишечный транзит и частота стула соответствуют нормальным параметрам, но пациенты чаще всего сообщают о необходимости усиленного напряжения во время дефекации, неполного опорожнения, формировании твердого/кускового стула, а также о болях и вздутии живота
<p>ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ХЗ:</p> <ul style="list-style-type: none"> — второй частый подтип; особенно у женщин (может быть результатом травмы или недостаточных навыков для выполнения акта дефекации) — характеризуется тазовой/ректальной дискоординацией, выявляемой аноректальной манометрией и/или дефикографией — неэффективная дефекация связана с диссинергией тазового дна (неспособностью к расслаблению или неадекватному сокращению лобково-прямокишечной мышцы и/или наружного анального сфинктера)
<p>ХЗ С ЗАМЕДЛЕННЫМ ТРАНЗИТОМ/ИНЕРЦИЕЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ :</p> <ul style="list-style-type: none"> — более редко встречающийся подтип; характеризуется удлинением времени кишечного транзита — может ассоциироваться с разными патофизиологическими механизмами (снижением гастроколического рефлекса, увеличением образования оксида азота и замедлением кишечной моторики, уменьшением высокоамплитудных перистальтических сокращений, холинергического ответа и усилением неадренергической, нехолинергической тормозящей нервной реакции; сокращением объема и/или длины интерстициальных клеток Кахала, снижением регуляции сократительных G-белков и повышением активности ингибирующих G-белков у женщин, возможно, в результате сверхэкспрессии прогестероном)

муляторы [23]. В целом почти $\frac{1}{2}$ пациентов с ХЗ старше 65 лет сообщают о регулярном употреблении слабительных [27]. В домах престарелых 59-78% резидентов используют слабительные, по крайней мере, «по требованию» [24, 25, 26]. Обзор по наиболее часто используемым слабительным ЛС по обобщенным данным 25 медицинских учреждений в США показал, что пожилые чаще принимают смягчители (26%), осмотические солевые растворы (18%) и стимуляторы/раздражители (16%) и $\frac{1}{2}$ из них более одного слабительного [27]. Косвенные экономические потери от ХЗ среди работающих были изучены анкетированием 24 000 взрослых из общей популяции, 12% опрошенных пропускали работу (2,4 дня в месяц), а 60% отмечали ухудшение работоспособности, что соответствовало снижению производительности труда на 21% [28].

Обследование больных с ХЗ. Первоочередной задачей при обследовании больного с ХЗ является исключение органической природы заболевания. Стандартный перечень включает общий анализ крови (ОАК), показатели биохимической панели, сывороточный кальций, уровень глюкозы в крови и тиреотропные гормоны [14, 29, 30]. Для отличия первичного запора от вторичного, полезными могут оказаться показатели минерального обмена и электролитов крови [31, 32]. Между тем, ключевое значение имеют клинические признаки и симптомы, определяющие объем лабораторного и инструментального обследования больного с ХЗ.

Особенности постановки диагноза ХЗ. При верификации диагноза ХЗ, обычно, безоговорочно ссылаются на Римские критерии, несмотря на то, что разработка их, в первую очередь, была ориентирована на стандартизацию оценки пациентов с ХЗ при проведении научных исследований. Ясно, что в этой связи применение их имеет ограничен-

ная, например, у лиц, нуждающихся в общем уходе и/или находящихся на постельном режиме. Более того, субъективная характеристика ХЗ, в ряде случаев, описывается пациентами в более широком спектре, не совпадающем с Римским консенсусом. В этой связи Американский колледж гастроэнтерологов (ACG) рекомендует использовать расширенное определение ХЗ. К ним относят: неудовлетворительную дефекацию, характеризующуюся редким стулом, «сложным» опорожнением (значительным напряжением или потугами при дефекации), чувством затрудненного прохождения кала, неполной эвакуацией, твердым/кусковатым стулом, удлинением времени акта дефекации или необходимостью прибегать к ручным маневрам, или и то и другое вместе. Эти симптомы должны наблюдаться у пациента как минимум в течение 3 последних месяцев, появившиеся по крайней мере в течение последнего года [24]. Также важно дифференцировать ХЗ от СРК-3, т.к. при этих патологиях ведение больных в ряде случаев может отличаться [11, 33, 34].

Клиническая оценка. Первоначальная оценка состояния пожилых пациентов с ХЗ основывается на тщательном анализе истории болезни, осмотра, лабораторных показателей крови и оккультной крови в стуле [24, 35]. В условиях длительного ухода за больными желателен многодисциплинарный подход с вовлечением в обследование и лечение врачей разных специальностей. Крайне необходима оценка физической способности больного самостоятельно пользоваться туалетом. Центральное внимание при обследовании больного с ХЗ должно отводиться распознаванию коморбидных состояний, могущих быть причиной вторичных запоров (табл. 2) [36].

Обязательно проводится пальцевое ректальное исследование с целью выявления наличия

Таблица 2 / Table 2

Общие причины вторичных ХЗ у пожилых Common causes of secondary chronic constipation in the elderly

Злокачественные новообразования
Эндокринные / метаболические нарушения (например, сахарный диабет, гипотиреоз, гиперкальциемия, гипокалиемия)
Неврологические расстройства (болезнь Паркинсона, диабетическая вегетативная невропатия, повреждение спинного мозга, лобной доли или слабоумие, инсульт, деменция)
Ревматологические заболевания (системный склероз)
Психологические расстройства (депрессия или расстройства пищевого поведения)
Анатомическая дисфункция (дивертикулярные или постишемические стриктуры, постхирургические аномалии, анальная трещина, мегаколон)
Лекарства / полипрагмазия; отдельные группы ЛС: опиаты, антихолинергические, антигипертензивные, трициклические антидепрессанты, антипаркинсонические, антипсихотические средства, диуретики, симпатомиметические препараты; безрецептурные препараты: антигистаминовые, с добавками кальция, железа, антидиарейные, НПВС, антациды, содержащие кальций и алюминий
Снижение мобильности

кала в прямой кишке, фекальной импотенции, анальной стриктуры или другого поражения, оценки внутреннего анального сфинктера, сократительной и релаксационной силы наружного анального сфинктера, аномального пролапса промежности при напряжении [35]. При достаточном количестве ACG критериев для диагноза ХЗ большинство пациентов не нуждаются в расширенном обследовании [37]. Изменения паттерна кишечника может указывать на органическое заболевание кишечника. Поэтому в такой ситуации необходима колоноскопия всем пациентам в возрасте старше 50 лет, ранее не подвергавшихся скринингу на колоректальный рак [36, 38].

Запоры и полипрагмазия. Несколько классов ЛС могут быть причиной ХЗ (табл. 3) [36]. Количество принимаемых ЛС с возрастом возрастает, что нередко способствует развитию запоров [25]. В этой связи необходимо тщательно изучить лекарственный анамнез, оценить прием рецептурных и альтернативных ЛС. Если по клиническим данным «виновник» идентифицирован, его заменяют на ЛС другого класса, не провоцирующего запор. Такой подход чаще приемлем относительно антигипертензивных препаратов, а также добавок, содержащих кальций. В случаях невозможности замены «подозреваемого» ЛС на другой препарат показано симптоматическое лечение [36, 39].

Ведение пожилых людей с ХЗ в режиме долгосрочного ухода связано с рядом клинических проблем. К таким осложняющим факторам относят: отсутствие конкретных рекомендаций по ведению гериатрических пациентов; проблемы, связанные с соблюдением режима лечения из-за ограниченной мобильности и когнитивных нарушений; опасения пациентов относительно появления недержания кала от слабительных ЛС; осложнения при длительном их приеме; нежелание

замены или отказа от ЛС, использующихся для лечения коморбидных патологий.

Варианты немедикаментозной терапии.

Для лечения ХЗ пытаются использовать нефармакологические способы, из них чаще рекомендуют повысить физическую активность, объем потребляемой жидкости и клетчатки. Однако эффективность их оценивается неоднозначно. Например, по данным опроса 883 респондентов 70 лет и старше не нашли связи между потреблением жидкости и запорами [31]. В другом исследовании с участием более 21 000 резидентов из домов престарелых такая связь между уменьшением потребления жидкости и развитием запоров была очевидной (ОШ=1,49) [40]. Однако в целом, по мнению большинства, уменьшение потребления жидкости, по-видимому, не является ведущей причиной ХЗ [1].

Общеизвестны также рекомендации о необходимости употребления с суточным рационом 20-35 г клетчатки. Тем не менее, большинство населения потребляют ее в значительно меньшем количестве (5-10 г в день). Диета с высоким содержанием клетчатки увеличивает массу стула и ускоряет транзит в толстой кишке [40]; и напротив, дефицит способствует развитию запоров [40, 41]. Диета с высоким содержанием клетчатки, между тем, не всегда приносит пользу всем пациентам с ХЗ [42]. У пациентов с ХЗ и нормальным транзитом диетическая добавка в виде 30 г клетчатки нивелировала проявления запора и, напротив, с замедленным транзитом или дисфункцией тазового дна не улучшала и даже, в ряде случаев, усугубляла состояние [42]. На самом деле гастроэнтерологи сегодня наблюдают чаще ситуацию, когда значительное потребление клетчатки чаще неэффективно или даже ухудшает состояние, чем при дефиците пищевых волокон.

Именно поэтому в ACG рекомендациях в каче-

Таблица 3 / Table 3

Меры по устранению вторичных запоров, индуцированных ЛС Measures to eliminate drugs induced secondary constipations

Препараты, вызывающие запор	Соответствующие меры лечения
<i>Опиаты</i>	<i>Прекратить прием; рассмотреть назначение ненаркотических анальгетиков</i>
Антигипертензивные препараты (антагонисты кальция, клонидин)	Переключить на другой класс (например, ингибитор АПФ или бета-блокатор)
Антидепрессанты (трициклические)	Переключить на селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
Антациды при ГЭРБ (содержащие кальций или алюминий)	Переключить на ИПП
Антациды при хроническом гемодиализе (содержащие кальций или алюминий)	Использовать слабительные средства или другие терапевтические средства
Препараты железа	Назначить препараты железа в/м или в/в или добавить слабительные средства
Антиэпилептические средства, антипаркинсонические препараты, нейролептические средства, опиаты	Использовать слабительные или другие терапевтические средства

стве первого шага при лечении ХЗ предлагается прибавлять количество клетчатки в диетической или стандартизированной форме, т.к. реакция на увеличение потребления пищевых волокон может быть непредсказуемой, в частности, в связи с усилением газообразования [29]. Так, метеоризм и спастические боли в животе при употреблении повышенного количества клетчатки значительно чаще наблюдаются у 70-летних пациентов и старше [43]. К тому же, по-прежнему не представлено убедительных данных об эффективности пищевых волокон при лечении ХЗ у пожилых резидентов социальных учреждений.

Традиционно считают, что повышение физической активности способствует уменьшению запоров. Между тем в многочисленных исследованиях, включавших пожилых пациентов и находившихся на амбулаторном и госпитальном лечении, а также проживающих в домах интернатах, не удалось показать, что повышение физической активности приводит к уменьшению частоты запоров. Однако, F. Liu et al. выявили, что ограничение физической активности в течение 2 недель в небольшой группе активных пожилых людей приводило к снижению транзита в толстой кишке [44]. Показано, что многие кофакторы, включая когнитивные расстройства, прием ЛС, пищевые пристрастия и диета, играют значительную роль в развитии ХЗ у пожилых, но повышение физической активности у них улучшает функционирование кишечника [43]. Тем не менее, большинство исследователей полагают, что физические упражнения в автономном режиме без использования других немедикаментозных методов лечения ХЗ недостаточно эффективны.

Другим разумным изменением образа жизни пациентами с ХЗ является соблюдение режима стандартного времени ежедневных утренних дефекаций [45]. Имеется ряд свидетельств тому, что стимулировать моторную активность кишечника можно посредством выработки условного рефлекса, которому следует обучать некоторых подопечных; пациенты должны поощряться в попытках дефекации вскоре после пробуждения или еды, когда активность толстой кишки усиливается [39]. Дефекация и/или попытки оправиться, не прибегая к чрезмерному напряжению, не должны продолжаться более 10-15 минут.

Клизмы с введением жидкостей и/или ЛС в прямую кишку являются еще одним вариантом лечения ХЗ. Использование кишечного орошения упоминается еще в 1500 году до н.э., и в настоящее время этот метод переживает возрождение в комплементарной и альтернативной медицине в качестве терапии «аутоинфекции» и других расстройств [46]. Орошение или промывание толстой кишки состоит в том, что через прямую кишку вводится большой объем (в среднем 500 мл), как правило, теплой фильтрованной воды в режиме прерывистого притока/оттока в течение 30-60 ми-

нут. Некоторые добавляют в жидкость для лаважа такие ингредиенты, как травы, чай или кофе, но заявления о пользе таких методов лечения остаются недоказанными. Более того, выполнение их чревато развитием осложнений, таких как инфекция (например, инфекционный эндокардит), расстройств электролитного баланса и даже перфорации кишки [47, 48]. Тем не менее, клизмы изредка могут применяться для ликвидации каловой «пробки» водопроводной водой с добавлением фосфата натрия, мыла или с минеральным маслом [14].

Терапия методом биологической обратной связи является эффективным методом лечения дисфункции дефекации при аномальном сокращении или неспособности расслаблять мышцы тазового дна во время попыток опорожнения [6, 49]. В ряде исследований установлено, что этот метод, используемый еженедельно в виде консультационных сессий в течение 5 недель подряд, облегчал дефекацию при дисфункции тазового дна, но был неэффективным при ХЗ с замедленным транзитом [6]. В систематическом обзоре по изучению эффективности биологической обратной связи у пациентов с дисфункцией тазового дна, было установлено, что общий показатель успеха достигается в 67% случаев [39]. Использование метода может быть затруднено у пожилых людей при психических отклонениях (когнитивных расстройствах) или при других барьерах общения. Между тем, следует отметить, что специальных исследований по применению терапии с биологической обратной связью у пожилых в долгосрочной перспективе не проводилось.

Фармакологическое лечение. Обычно используются следующие слабительные средства: наполнители (например, псиллиум, поликарбонат кальция, метилцеллюлоза, отруби); пластификаторы (смягчители) стула (например, докюзат натрия и докюзат кальция); осмотические (например, полиэтиленгликоль или ПЭГ 3350, макроголь, лактулоза, гидроксид магния); стимуляторы (например, сенна, бисакодил).

Наполнители одобрены Food and Drug Administration (FDA) для лечения эпизодических запоров, т.к. уменьшают симптомы ХЗ за счет увеличения массы и воды в стуле [37]. Пациенты у которых, скорее всего, следует ожидать эффект от наполнителей – это больные ХЗ с нормальным транзитом; но вряд ли такой результат может быть достигнут при ХЗ с замедленным транзитом или диссинергией тазового дна [39]. Как было показано, псиллиум увеличивает частоту стула и уменьшает плотность кала у пациентов из общей популяции, но, к сожалению, эффективность этого ингредиента у пожилых специально не изучалась [37]. В проведенном исследовании по оценке эффективности порошкообразной натуральной добавки пищевых волокон (7 г на одно блюдо два раза в день), было показано, что 63 из 92 рези-

дентов дома интерната с ХЗ в связи с улучшение состояния прекратили прием слабительных (таких как докузат, гидроксид магния с каскарой, псиллиум) [50]. Схожий эффект у гериатрических пациентов имели вводимые в рацион питания каши с высоким содержанием пищевых волокон [51]. У пожилых послабляющим действием обладает также богатый клетчаткой травяной чай, усиливающий моторику кишечника [52]. Между тем, выраженный метеоризм, связанный с перевариванием и метаболизмом наполнителей, ограничивает прием их пациентами. Однако можно рекомендовать растворимые и синтетические наполнители, которые лучше переносятся [43]. Следует также посоветовать пациентам, принимающих наполнители, увеличить потребление жидкости до 30 мл/кг массы тела в день, чтобы избежать усиления запоров или каловой обструкции [44].

Поскольку жесткий и твердый стул является одной из основных жалоб при ХЗ, для лечения их часто назначают смягчители [53]. Однако по данным плацебо-контролируемого исследования, L.J. Brandt et al., изучавшими эффективность докузат кальция в качестве пластификатора для нормализации стула, не пришли к однозначным результатам [37]. Между тем, по результатам РКИ с параллельным дизайном с участием 170 пациентов с ХЗ установили, что шелуха псиллиума была наиболее эффективной для смягчения стула, а также общего послабляющего действия [53].

Слабительные стимуляторы, такие как сенна- и бисакодилсодержащие препараты, усиливают моторную активность кишечника и секрецию воды в просвет кишок [39]. Эти средства одобрены FDA для лечения «случайных» запоров в режиме «по требованию». Высказанные ранее предположения о повреждении нервной системы кишечника при длительном их применении, оказались необоснованными [37]. У некоторых пациентов сенна и бисакодил могут быть достаточно эффективными, хотя иногда вызывают абдоминальный дискомфорт, а в больших дозах обладают гепатотоксическим действием [15, 37].

Солевые слабительные способствуют секреции воды в просвет кишечника за счет осмотической активности [39, 45]. FDA рекомендует солевые слабительные для лечения случайных запоров. Из них наиболее часто для перорального приема используют ЛС содержащие гидроксид магния, цитрат магния и бифосфат натрия, которые относительно безопасны при краткосрочной терапии ХЗ. Между тем, применять их следует с осторожностью у пациентов с застойной сердечной недостаточностью или хронической почечной недостаточностью [39]. При хронической почечной недостаточности долгосрочное применение магниесодержащих слабительных средств может привести к гипермагниемии [39].

Осмотические слабительные, включают также лактулозу, сорбит и ПЭГ 3350 [37, 39]. Сорбит и

лактоза – не всасывающиеся сахара, метаболизируются бактериями до водорода и органических кислот, могут вызывать метеоризм и вздутие живота [39]. Лактулозу используют для размягчения и учащения стула у взрослых [37]. Применяют также по рекомендациям FDA для лечения ХЗ при системной энцефалопатии и портальной гипертензии. Сорбит, одобренный FDA для лечения случайных запоров, имеет схожую с лактулозой эффективность при меньшей стоимости [54].

В ряде исследований была оценена удовлетворенность пациентов при использовании традиционных вариантов лечения ХЗ, включавших наполнители, осмотические, стимулирующие слабительные и смягчители стула. По данным опроса более чем 4600 респондентов, L.R. Schiller et al. установили, что 47% из них не были удовлетворены полностью результатами лечения [55]. В целом, большинство пациентов не удовлетворены использованием слабительных ввиду непредсказуемости (71-75%), неэффективного лечения сопутствующих симптомов (50-60%) и запора (44-50%) [25].

Полиэтиленгликоль (ПЭГ 3350, Макрогол, Фор-транс) одобрен FDA для лечения эпизодических запоров. В рандомизированных клинических испытаниях ПЭГ 3350 у взрослых пациентов с ХЗ с «хорошей» переносимостью лечения приводило к учащению и размягчению стула, уменьшению напряжения при дефекации (12,0% против 22,6%, $p=0,001$) и выраженности метеоризма (24% против 40,2%, $p=0,001$) [37]. Кратковременное применение ПЭГ 3350 (в течение 14 дней) не сопровождалось явными побочными эффектами и отклонениями лабораторных показателей (ОАК, биохимические показатели, анализ мочи) [56]. Между тем, высокие дозы могут приводить к чрезмерной диарее, особенно у престарелых пациентов [37]. Еще одним важным обстоятельством является развитие дисбаланса электролитов, включая гипонатриемию и гипокалиемию у гериатрических пациентов при чрезмерном и длительном применении ПЭГ 3350. В этой связи ПЭГ 3350 следует использовать с осторожностью у пациентов, принимающих диуретики или ингибиторы АПФ. Оценка эффективности ПЭГ 3350 в другом исследовании с участием 311 пациентов с ХЗ (из них 117 в возрасте 65 лет и старше), ежедневно получавших препарат в дозе 17 г в течение 12 месяцев, показала, что от 84% до 94% пожилых пациентов оценили лечение как успешное. Желудочно-кишечные побочные эффекты, такие как диарея, метеоризм и тошнота обычно были умеренными и наблюдались у 40% пожилых пациентов [57].

Терапия селективными активаторами хлоридных каналов типа 2. Активаторы хлоридных каналов типа 2 относятся к классу протеинов; типичный представитель любипростон – производное простагландина E_1 . Препарат действует локально преимущественно в тонком кишечнике

и оказывает слабительный эффект. Любипростон увеличивает перенос хлора в просвет кишечника путем активации хлоридных каналов типа 2 за счет электрического и осмотического градиента, облегчая также пассивный переток натрия и воды. Любипростон одобрен FDA для лечения хронического идиопатического запора у взрослых. Применяется в дозе 24 мкг два раза в день, не абсорбируется, взаимодействие его с другими ЛС не известно. Любипростон (Амитиза) является препаратом выбора, как разумный вариант лечения ХЗ у пожилых пациентов, если лечение не эффективно при использовании менее дорогостоящих и обычных методов, таких как модификация образа жизни, увеличения потребления пищевых волокон и безрецептурных слабительных ЛС [58,59]. В настоящее время любипростон разрешён к применению исключительно в США.

Прокинети́ческие средства повышают моторику желудочно-кишечного тракта, координируют сокращение стенки кишечника. Один из них *тегасерода малеат* частичный агонист 5-HT₄-рецепторов, одобрен FDA для лечения СЗК-3 у женщин, а также ХЗ у мужчин и женщин моложе 65 лет [37]. Хотя в нескольких внушительных РКИ, тегасерод оказался эффективным у взрослых с ХЗ [37], тем не менее, эффекты его у пожилых были схожи с действием плацебо [15]. Другие – «Цизаприд» и «Прукалоприд» – могут быть применены в отдельных случаях для эмпирического лечения ХЗ у пожилых и старых пациентов.

Другие ЛС с прокинети́ческой активностью. Формально исследования по использованию таких препаратов, как метоклопрамид и эритромицин для терапии ХЗ, не проводились; маловероятно, что их применение может в значительной мере помочь при ХЗ [50]. Кроме того, метоклопрамид вызывает экстрапирамидные расстройства (например, позднюю дискинезию), а также другие нейропсихиатрические побочные реакции, а длительное использование эритромицина ограничено его антибактериальными эффектами и десенсбилизацией терапевтических эффектов как агониста мотилин-рецепторов [61, 62].

Хирургическое лечение. Хирургическое вмешательство редко используется и только у «особой категории» пациентов с ХЗ. Обычно применяется в случаях с перманентными и трудноизлечимыми ХЗ, если все другие варианты лечения исчерпаны [39]. Больным с ХЗ с замедленным транзитом выполняется общая колэктомия с илеоректальным анастомозом, хотя возможны и другие варианты – общая колэктомия с колоректальным анастомозом и наложением постоянной илеостомы [63]. Общая колэктомия с илеоректальным анастомозом улучшает качество жизни и функциональные показатели у взрослых пациентов [63, 64], но важно отметить, что последствия такого вмешательства у пожилых пациентов не изучались. Хирургическое лечение обычно не рекомендуется при ХЗ,

вызванном аноректальной дисфункцией [39] и не подходит для пациентов с моторной дисфункцией желудочно-кишечного тракта или психическими расстройствами.

Заключение

Распространенность ХЗ в когорте лиц пожилого и старческого возраста высока и ассоциируется со значительным уровнем заболеваемости, снижением качества жизни, а также прямыми и косвенными затратами, особенно нуждающихся в постоянном уходе. Хотя большинству пациентов с ХЗ может быть назначено эмпирическое лечение, тем не менее, целесообразно исключить вторичное происхождение запора, в первую очередь, в связи с коморбидными патологиями и проводимой лекарственной терапией. В настоящее время не представлено достаточно убедительных доказательств тому, что изменение образа жизни и применение лекарственных препаратов со свойствами пластификаторов (смягчителей) стула могут быть эффективными у пациентов, страдающих от хронических запоров. Из числа многих слабительных средств, подходящими и эффективными для проведения поддерживающей терапии хронических запоров являются наполнители (Псиллиум) и осмотические слабительные – производные полиэтиленгликоля (Форлак) и невсасывающиеся дисахариды (Лактулоза).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pare P., Ferrazzi S., Thompson W.G., Irvine E.J., Rance L. An epidemiological survey of constipation in Canada: definitions, rates, demographics, and predictors of health care seeking. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96: 3130-3137.
2. Pekmezaris R., Aversa L., Wolf-Klein G., Cedarbaum J., Reid-Durant M. The cost of chronic constipation. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2002; 3: 224-228.
3. Ruby C.M., Fillenbaum G.G., Kuchibhatla M.N., Hanlon J.T. Laxative use in the community-dwelling elderly. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* 2003; 1: 11-17.
4. Wald A. Constipation in the primary care setting: current concepts and misconceptions. *Am. J. Med.* 2006; 119: 736-739.
5. Stewart W.F., Liberman J.N., Sandler R.S. et al. Epidemiology of constipation (EPOC) study in the United States: relation of clinical subtypes to sociodemographic features. *Am. J. Gastroenterol.* -1999.-V.94.-P.3530-3540.
6. Chiaroni G., Salandini L., Whitehead W.E. Biofeedback benefits only patients with outlet dysfunction, not patients with isolated slow transit constipation. *Gastroenterology.* 2005; 129: 86-97.
7. Маевская Е.А. Хронический запор: тактика ведения на основе научных фактов. *Фарматека.* 2014; 287(14): 17-23. [Maevskaya Ye.A. Khronicheskiy zapor: taktika vedeniya na osnove nauchnykh faktov. *Farmateka.* 2014; 287(14): 17-23].
8. Парфенов А.И. и др. Хронический запор: метод. рекомендации. ГБУЗ Моск. клин. науч. центр Центр. науч.-исслед. ин-т гастроэнтерологии. М.: Прима Принт; 2016. 52

- c. [Parfenov A.I. i dr. Khronicheskiy zapor: metod. Rekomendatsii. GBUZ Mosk. klin. nauch. tsentr Tsentr. nauch.-issled. in-t gastroenterologii. M.: Prima Print; 2016. 52 s.].
9. Drossman D.A. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016. 1257-1261.
 10. Gonzalez-Martinez M.A., Ortiz-Olvera N.X., Mendez-Navarro J. Novel pharmacological therapies for management of chronic constipation. *J. Clin. Gastroenterol.* 2014; 48(1): 21-8.
 11. Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D., Houghton L.A., Mearin F., Spiller R.C. Functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2006; 130: 1480-1491.
 12. Rao S.S.C., Welcher K., Leistikow J. Obstructive defecation: a failure of rectoanal coordination. *Am. J. Gastroenterol.* 1998; 93: 1042-1050.
 13. Prather C.M. Subtypes of constipation: sorting out the confusion. *Rev. Gastroenterol. Disord.* 2004; 4(2): 11-16.
 14. Lembo A., Camilleri M. Chronic constipation. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 1360-1368.
 15. Bosshard W., Dreher R., Schnegg J-F., Bula C.J. The treatment of chronic constipation in elderly people. An update. *Drugs Aging*. 2004; 21: 911-930.
 16. Talley N.J., O'Keefe E.A., Zinsmeister A.R. et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms in elderly: A population based study. *Gastroenterology*. 1992; 102: 895-901.
 17. Harari D., Gurwitz J.H., Avorn J. et al. Bowel habit in relation to age and gender: Findings from the National Health Interview survey and clinical implications. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156: 315-320.
 18. De Lillo A.R., Rose S. Functional bowel disorders in the geriatric patient: constipation, fecal impaction, and fecal incontinence. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95: 901-905.
 19. Wald A. Constipation in the primary care setting: current concepts and misconceptions. *Am. J. Med.* 2006; 119: 736-739.
 20. Charach G., Greenstein A., Rabinovich P., Groskopf I., Weintraub M. Alleviating constipation in the elderly improves lower urinary tract symptoms. *Gerontology*. 2001; 47: 72-76.
 21. Frank L., Schmier J., Kleinman L., Siddique R., Beck C., Schnelle J., Rothman M. Time and economic cost of constipation care in nursing homes. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2002; 3: 215-223.
 22. Rantis P.C. Jr., Vernava A.M. III, Daniel G.L., Longo W.E. Chronic constipation – is the work-up worth the cost? *Colon Rectum*. 1997; 40: 280-286.
 23. Ruby C.M., Fillenbaum G.G., Kuchibhatla M.N., Hanlon J.T. Laxative use in the community-dwelling elderly. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* 2003; 1: 11-17.
 24. Locke G.R. III, Pemberton J.H., Phillips S.F. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: guidelines on constipation. *Gastroenterology*. 2000; 119: 1761-1766.
 25. Petticrew M., Watt I., Sheldon T. Systematic review of the effectiveness of laxatives in the elderly. *Health Technol. Assess.* 1997; 1(I-IV): 1-52.
 26. Primrose W.R., Capewell A.E., Simpson G.K., et al. Prescribing pattern observed in registered homes and long-stay geriatric wards. *Age Ageing*. 1987; 16: 25-28.
 27. Phillips C., Polakoff D., Maue S., et al. Assessment of constipation in long-term care patients. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2001; 2: 149-154.
 28. Bracco A., Kahler K. Burden of chronic constipation must include estimates of work productivity and activity impairment in addition to traditional healthcare utilization. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99: S233.
 29. Locke G.R. III, Pemberton J.H., Phillips S.F. AGA technical review on constipation. *American Gastroenterological Association. Gastroenterology*. 2000; 119: 1766-1778.
 30. Whitehead W.E., Wald A., Diamant N. et al. Functional disorders of the anorectum. *Gut*. 1999; 45: 55-59.
 31. Lindeman R.D., Romero L.J., Liang H.C. et al. Do elderly persons need to be encouraged to drink more fluids? *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2000; 55: M361-650.
 32. Rao S.S.C., Ozturk R., Laine L.A. Clinical utility of diagnostic tests in constipation in adults: a systematic review. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 1605-1615.
 33. Буторова Л.И., Токмулина Г.М., Плавник Т.Э., Рассыпнова Л.И., Мамиева З.А. Римские критерии IV синдрома раздраженного кишечника: эволюция взглядов на патогенез, диагностику и лечение. *Леч. врач.* 2017; 3: 61-67. [Butorova L. I., Tokmulina G. M., Plavnik T. E., Rassypnova L. I., Mamiyeva Z.A. Rimskiye kriterii IV sindroma razdrzhenного kischechnika: evolyutsiya vzglyadov na patogenez, diagnostika i lecheniye. *Lech. vrach.* 2017; 3: 61-67].
 34. Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии IV. О роли висцеральной гиперчувствительности и способах ее коррекции. М.: *Прима Принт*; 2016. 64 с. [Mayev I.V., Cheremushkin S.V., Kucheryavyu YU.A. Sindrom razdrzhenного kischechnika. Rimskiye kriterii IV. O roli vistseral'noy giperchuvstvitel'nosti i sposobakh yeye korrektsii. M.: *Prima Print*; 2016. 64 s.]
 35. Borum M.L. Constipation: evaluation and management. *Gastroenterology*. 2001; 28: 577-591.
 36. Tariq S.H. Constipation in long-term care. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2007; 8: 209-218.
 37. Brandt L.J., Prather C.M., Quigley E.M.M., Schiller L.R., Schoenfeld P., Talley N.J. Systematic review on the management of chronic constipation in North America. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 5-22.
 38. Agrawal S., Bhupinderjit A., Bhutani M.S. et al. Colorectal cancer in African Americans. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 515-523.
 39. Hsieh C. Treatment of constipation in older adults. *Am. Fam. Physician*. 2005; 72: 2277-2284.
 40. Burkitt D.P., Walker A.R.P., Painter N.S. Effect of dietary fibre on stool and transit times and its role in the causation of disease. *Lancet*. 1972; 2: 1408-1411.
 41. Tucker D.M., Sandstead H.H., Logan G.M. et al. Dietary fiber and personality factors as determinants of stool output. *Gastroenterology*. 1981; 81: 879-83.
 42. Voderholzer W.A., Schtke W., Mihldorfer B.E. et al. Clinical response to dietary fiber treatment of chronic constipation. *Am. J. Gastroenterol.* 1997; 92: 95-98.
 43. Muller-Lissner S.A., Kamm M.A., Scarpignato C., Wald A. Myths and misconceptions about chronic constipation. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 232-242.
 44. Liu F., Kondo T., Toda Y. Brief physical inactivity prolongs colonic transit time in elderly, active men. *Int. J. Sports Med.* 1993; 14: 465-67.
 45. Bleser S.D. Chronic constipation: let symptom type and severity direct treatment. *J. Family Practice*. 2006; 55: 587-593.
 46. Ernst E. Colonic irrigation and the theory of autointoxication. *J. Clin. Gastroenterol.* 1997; 4: 196-198.
 47. Eisele J.W., Reay D.T. Deaths related to coffee enemas. *JAMA*. 1980; 244: 1608-1609.

48. Jacob J., Tully S.B., Chapman B. Hyponatremia and perforation of the bowel following a series of water enemas: a case report in a 14-month old infant. *Clin. Pediatr.* 1975; 15: 776-778.
49. Chiaroni G., Whitehead W.E., Pezza V., Morelli A., Bassotti G. Biofeedback is superior to laxatives for normal transit constipation due to pelvic floor dyssynergia. *Gastroenterology.* 2006; 130: 657-664.
50. Khaja M., Thakur C.S., Bharathan T. et al. "Fiber 7" supplement as an alternative to laxatives in a nursing home. *Gerontology.* 2005; 22: 106-108.
51. Wisten A., Messner T. Fruit and fibre (Pajala porridge) in the prevention of constipation. *Scand. J. Caring Sci.* 2005; 19: 71-78.
52. Bub S., Brinckmann J., Cicconetti G., Valentine B. Efficacy of a herbal dietary supplement (Smooth Move) in the management of constipation in nursing home residents. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2006; 7: 556-561.
53. McRorie J.W., Daggy B.P., Morel J.G., Diersing P.S., Miner P.B., Robinson M. Psyllium is superior to docusate sodium for treatment of chronic constipation. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1998; 12: 491-497.
54. Volicer L., Lane P., Panke J., Lyman P. Management of constipation in residents with dementia: sorbitol effectiveness and cost. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2005; 6(3): 32-34.
55. Schiller L.R., Dennis E., Toth G. An Internet-based survey of the prevalence and symptom spectrum of chronic constipation. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99: 234.
56. DiPalma J.A., DeRidder P.H., Orlando R.C. et al. A randomized, placebo-controlled, multicenter study of the safety and efficacy of a new polyethylene glycol laxative. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95: 446-450.
57. Di Palma J.A., Cleveland M.V.B., McGowan J., Herrera J.L. An open-label study of chronic polyethylene glycol laxative use in chronic constipation. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 25: 703-708.
58. Ueno R., Panas R., Wahle A., Zhu Y., Holland P.C. Long-term safety and efficacy of lubiprostone for the treatment of chronic idiopathic constipation in elderly and non-elderly patients. *Presented at the 2006 Joint International Society Meeting in Neurogastroenterology and GI Motility.* Boston, Mass, Sept. 14-17, 2006. Abstract 223.
59. Ueno R., Joswick T.R., Wahle A., Zhu A., Holland P.C. Efficacy and safety of lubiprostone for the treatment of chronic idiopathic constipation in elderly patients. *Presented at the 2006 Joint International Society Meeting in Neurogastroenterology and GI Motility.* Boston, Mass, Sept. 14-17, 2006. Abstract 222.
60. Longo W.E., Vernava A.M. Prokinetic agents for lower gastrointestinal motility disorders. *Dis. Colon Rectum.* 1993; 36: 696-708. 76
61. *Erythromycin. The PDR Family Guide to Prescription Drugs: America's Leading Drug Guide for Over 50 Years, 9th ed.* New York: Three Rivers Press; 2002. Available at: http://www.pdrhealth.com/drug_info/rxdrugprofiles/alphaindex.html Accessed October 17, 2007.
62. *Metoclopramide. The PDR Family Guide to Prescription Drugs: America's Leading Drug Guide for Over 50 Years, 9th ed.* New York: Three Rivers Press; 2002. Available at: http://www.pdrhealth.com/drug_info/rxdrugprofiles/alphaindexm.html Accessed October 17, 2007.
63. Zutshi M., Hull T.L., Trzcinski R., Arvelakis A., Xu M. Surgery for slow transit constipation: are we helping patients? *Int. J. Colorectal Dis.* 2007; 22: 265-269.
64. Hassan I., Pemberton J.H., Young-Fadok T.M. et al. Ileorectal anastomosis for slow transit constipation: long-term functional and quality of life results. *J. Gastrointestinal Surg.* 2006; 10: 1330-1337.

Поступила / Received 08.12.2017
Принята в печать / Accepted 15.01.2018

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов / The author declare no conflict of interest

Контактная информация: Кокарев Юрий Сергеевич; тел.: 8(918)349-14-86; e-mail: ther2kmu@mail.ru;
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4.

Corresponding author: Yuri S. Kokarev; tel.: 8(918)349-14-86; e-mail: ther2kmu@mail.ru;
4, Sedina str., Krasnodar, Russia, 350063.

*Н. В. ЛАПИНА, Э. К. РУСТАМОВА, Т. П. СТАРЧЕНКО, В. Л. ПОПКОВ, Ю. В. СКОРИКОВ,
С. И. РИСОВАННЫЙ*

МЕТОДЫ ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ С ЧАСТИЧНЫМ ОТСУТСТВИЕМ ЗУБОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

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

АННОТАЦИЯ

Цель. Провести обзор литературы о методах ортопедической стоматологической реабилитации больных с частичным отсутствием зубов.

Материалы и методы. Проведено исследование российской и зарубежной литературы последних лет в базах РИНЦ, Scopus, Web of Science, Pubmed.

Результаты. При выборе конструкции учитывают: количество опорных зубов, состояние тканей периодонта опорных зубов, протяженность и топография дефекта, тонус жевательной мускулатуры, вид прикуса, особенности профессии пациента, размер и форму беззубых участков альвеолярных отростков, болевой порог чувствительности слизистой, степень ее податливости, наличие аллергических реакций на составляющие компоненты протезов, а также индивидуальные особенности конкретного пациента.

Заключение. Несмотря на большой выбор ортопедических конструкций в арсенале врача-стоматолога, остается ряд вопросов, требующих детального изучения.

Ключевые слова: ортопедическое лечение, частичное отсутствие зубов, стоматологическая реабилитация

Для цитирования: Лапина Н.В., Рустамова Э.К., Старченко Т.П., Попков В.Л., Скориков Ю.В., Рисованный С.И. Методы ортопедической стоматологической реабилитации больных с частичным отсутствием зубов (обзор литературы). *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(1): 172-179. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-172-179

For citation: Lapina N.V., Rustamova E.K., Starchenko T.P., Popkov V.L., Skorikov Yu.V., Risovanniy S.I. Methods of orthopedic oral rehabilitation of patients with partial adentia (literature review). *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(1): 172-179. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-172-179

N. V. LAPINA, E. K. RUSTAMOVA, T. P. STARCHENKO, V. L. POPKOV, YU. V. SKORIKOV, S. I. RISOVANNIY

**METHODS OF ORTHOPEDIC ORAL REHABILITATION OF PATIENTS WITH PARTIAL ADENTIA
(LITERATURE REVIEW)**

*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 review the literature on the methods of orthopedic oral rehabilitation of patients with partial adentia.

Materials and methods. A study of Russian and foreign literature of recent years in the following databases: RINC, Scopus, Web of Science, Pubmed.

Results. The choice of the design takes into account: the number of abutment teeth, the state of the periodontal tissues of the abutment teeth, the extent and topography of the defect, the tone of the chewing musculature, the type of occlusion, the features of the patient's profession, the size and shape of the toothless sections of the alveolar processes, the pain threshold of sensitivity of the mucosa, the degree of its compliance, allergic reactions to the constituent components of the prosthesis, and the individual characteristics of the particular patient.

Conclusion. Despite a large selection of orthopedic structures in the arsenal of a dentist, there remains a number of issues that require detailed study.

Keywords: orthopedic treatment, partial adentia, oral rehabilitation

Введение

Распространённость больных с частичным отсутствием зубов в клинике ортопедической стоматологии и нуждаемость в ортопедическом лечении данной категории пациентов по разным данным доходит до 75% [1].

Целью ортопедического лечения пациентов с частичным отсутствием зубов является как полноценное восполнение целостности зубочелюстной системы, так и восстановление утраченных форм, функций и морфофункциональных связей отдельных ее органов. Для достижения поставленной цели применяются съёмные и несъёмные виды протезирования такие как виниры, вкладки, мостовидные, съёмные пластиночные и бюгельные протезы, в последнее время широко пользуются протезированием на имплантатах. Данной проблеме посвящено множество работ как российских, так и зарубежных авторов [2-8].

Материалы и методы

Проведено исследование российской и зарубежной литературы последних лет в базах РИНЦ, Scopus, Web of Science, Pubmed об основных методах ортопедической стоматологической реабилитации больных с частичным отсутствием зубов.

Результаты и обсуждение

При дефектах малой протяженности (отсутствии 1-2 зубов) широко применяют адгезивные мостовидные протезы. Данный способ протезирования применяется только, когда имеются следующие условия: наличие малого дефекта (один резец, клык, премоляр или два небольших резца); здоровые (санированные) соседние с дефектом зубы.

Показания: временное решение проблемы, при наличии относительных противопоказаний к имплантации; абсолютные противопоказания к имплантации и другим видам протезирования; создание быстрого косметического эффекта. Противопоказания: большой дефект зубного ряда (более двух единиц подряд); заболевания опорных зубов (обширные кариозные поражения, патологическая подвижность, аномалии развития, пародонтоз); наличие металлокерамических или керамических противостоящих протезов (антагонистов); острые воспалительные заболевания слизистой оболочки ротовой полости. Не рекомендуется таким способом протезировать моляры, из-за больших нагрузок, которые действуют на них при пережевывании пищи.

Основным достоинством их является отсутствие необходимости препарирования соседних зубов. Необходимо учитывать обязательные осложнения, возникающие при использовании адгезивных мостовидных протезов: высокий риск возникновения кариеса соседних зубов; риск перелома конструкции; частые расцементировки конструкции.

Петрикас О.А. и др. [10] в своей работе проанализировали влияние конструкции опорного элемента на прочность волоконно-композитного адгезивного мостовидного протеза с односторонней опорой. Авторы отмечают, что при замещении дефекта в области премоляра при помощи такого протеза, моделировать его следует в виде двух адгезивных накладок с дополнительной окклюзионной лапкой, свободно опирающейся на зуб с другой стороны включенного дефекта.

В статье авторов Удод А.А., Драмарецкая С.И. «Клиническое исследование адгезивных мостовидных протезов, изготовленных при различных подходах к препарированию опорных зубов» [11] рассматривается сравнительная эффективность протезирования малых дефектов зубного ряда в боковом отделе с помощью адгезивных мостовидных протезов. Авторами статьи установлено, что минимальное число осложнений достигается тем, что в опорных зубах формирование (препарирование) полостей дифференцированное - с конвергирующими стенками в дентине и отвесными в эмали. Кроме того, особое внимание уделено способу армирования (триа стекловолоконными лентами, располагая их в вертикальной и горизонтальной плоскостях так, чтобы обеспечить упрочнение каркаса АМП). Полученные данные перекликаются с исследованиями, проведенными Пархамович С.Н. и Тюкова Е.А. [12].

Считают, что при восстановлении зубного ряда несъёмными мостовидными протезами эффективность жевания достигает 85-100%. Данный вид протезов позволяет полностью исправить фонетические, морфологические и эстетические проблемы зубочелюстной системы. Конструкция протезов почти полностью соответствует форме естественных зубов, что способствует быстрой адаптации пациентов к ним.

Исследования в области цельнолитых мостовидных протезов было проведено Темирболатовой А.У. [13]. Автор отмечает ряд преимуществ в отличии от паяных мостовидных протезов. Одним из которых является увеличение срока службы и предупреждение электрохимических процессов в полости рта. Данный факт находит свое подтверждение в работах Рабадановой К.С. [14] и Саловой А.М. [15].

Имеются и другие преимущества цельнолитых мостовидных протезов:

- восстановление зубным рядом первоначальных функций;
- плотная и надежная фиксация, что минимизирует возможность попадания под коронку остатков пищи и микроорганизмов;
- медленный износ конструкции, что позволяет использовать ее до 10 лет;
- высокая прочность, что обусловлено отсутствием припоя и паяных элементов;
- моделирование, как промежуточной части, так и опорных зубов при изготовлении конструкции, в

результате функциональность протеза значительно возрастает;

- выполнение обтачивания опорного зуба с минимальным затрагиванием мягких тканей и самого зуба.

Несмотря на очевидные преимущества, несъемные цельнолитые протезы не лишены определенных недостатков:

- неэстетичность, конструкцию рекомендуют использовать в зонах полости рта, не видимых при улыбке;

- высокие показатели теплопроводности, вызывающие неудобства при приеме горячей пищи;

- необходимость препарирования опорных зубов;

- ошибки при установке, если при припасовке и фиксации цельнолитого моста возникли какие-то ошибки, незамеченные стоматологом, со временем у пациента может развиваться пародонтит;

- расшатывание и повреждение опорных зубов при высокой нагрузке на конструкцию;

- более высокая стоимость по сравнению со съемными протезами.

Тем не менее, протез является очень востребованным и зачастую выбирается пациентами в качестве основной конструкции. Как правило, изготовление цельнолитого мостовидного протеза показано, если имеются:

- травма зубов;
- потеря от одного до трех зубов;
- наличие кариозных и некариозных поражений;
- замена ранее изготовленных мостовидных протезов;

- генерализованная повышенная стираемость зубов;

Противопоказаний для изготовления цельнолитых конструкций немало больше:

- отсутствие подряд четырех зубов в боковом отделе;

- нарушения свертываемости крови;

- наличие онкологических заболеваний либо психических расстройств;

- генерализованный пародонтит III степени тяжести;

- зубы с незаконченным апексогенезом и апексофиксацией;

Относительные противопоказания:

- дефекты прикуса;
- бруксизм (непроизвольный скрежет зубного ряда);

- заболевания пародонта;

- воспаления слизистой оболочки ротовой полости;

- несоблюдение правил гигиенического ухода;

В последнее время в клинике частичной потери зубов широко используют металлокерамические мостовидные протезы.

Преимущества протезирования зубов металлокерамикой приведены ниже.

Позволяет полностью восстановить эстетич-

ность зубного ряда и жевательные функции в случае утраты или разрушения зубов.

Срок службы при условии соблюдения технологии установки и использования качественных материалов составляет 10-15 и более лет.

Металлический каркас придает ортопедическим конструкциям повышенную прочность к механическим нагрузкам.

Облицовка из керамики в процессе эксплуатации не теряет эстетических качеств, не впитывает красящие вещества из продуктов и напитков, не тускнеет и не теряет блеска, а сколы и микротрещины, иногда появляющиеся со временем, легко реставрируются прямым методом, перекрываясь композитными материалами.

Подбор цвета керамической массы для протеза осуществляется индивидуально в соответствии с оттенком эмали настоящих зубов пациента, что позволяет добиться максимальной естественности внешнего вида.

Благодаря биосовместимости материала с тканями полости рта в деснах не происходит изменений и химических реакций.

Необходимо отметить и ряд недостатков.

Необходимость препарирования зубов, в процессе которого сошлифовывается большой объем зубных тканей на толщину стенок коронки и процесс этот необратим.

В большинстве случаев требуется депульпирование препарлируемых зубов, так как при сошлифовывании тканей может произойти ожог пульпы с ее последующим отмиранием, а зубы с удаленным нервом становятся более хрупкими, сокращается срок их службы.

Возможны аллергические реакции на сплавы металлов, используемых для изготовления каркаса.

Со временем из-за рецессии десны и атрофии костной ткани на месте отсутствующего зуба может обнажаться металлический край коронки, придавая десне синюшный оттенок.

Каркас из драгоценных металлов может просвечиваться сквозь керамический слой, а его плотность не обеспечивает достаточного преломления света, как в натуральной эмали, поэтому на передних зубах коронка может быть заметной, отличаться оттенком.

Карсецян Д.К., Коннов С.В., Микаилова В.А [16] в своих исследованиях керамической системы IPS e.max, отметили ряд ее преимуществ таких как высокая прочность, высокий уровень эстетических свойств, хорошая биосовместимость данного материала и многое другое, в свою очередь рекомендовав ее использовать для изготовления керамических виниров, вкладок, коронок, в том числе на зубные импланты.

Имеются показания к применению облицовочной керамики на дисиликате лития (LS2) и на оксиде циркония (ZrO2): облицовка реставраций IPS e.max (Press, ZirPress, CAD, ZirCAD); обли-

цовка абатментов Straumann Anatomic IPS e.max; облицовка каркасов, абатментов имплантов и супраструктур имплантатов из спеченного оксида циркония или HIP-Оксида циркония, а также предварительно спеченного оксида циркония; изготовление виниров.

Особенностям протезирования металлокерамическими конструкциями при заболеваниях пародонта посвящена работа Кривчиковой А.С. и Прошина А.Г. [17]. Авторы рекомендуют применять данный вид конструкции не более чем при отсутствии двух зубов, при снятии оттисков и препарировании опорных зубов нельзя проводить ретракцию десны. При использовании данного вида протезирования как несъемного шинирующего аппарата, протяженность его не должна превышать 8 единиц. Все эти рекомендации направлены для предотвращения перегрузки пародонтального комплекса. Учитывая тот факт, что препарирование опорных зубов производится с круговым уступом, при изготовлении коронка плавно переходит в корень зуба, а при фиксации достигается плотное краевое прилегание - создается атравматичный край, который улучшает фиксацию протеза, гигиенический уход и исключает травму краевого пародонта.

В ряде работ отмечена проблема сколов металлокерамической массы. Смагулова И.К., Савельева Н.А., Тусупбекова М.М. и др. [18]. В ходе проведенного исследования установили, что металлокерамическая масса обладает высокой твердостью и хрупкостью, поэтому протезирование встречными металлокерамическими конструкциями не рекомендуется и лучше использовать комбинацию металлокерамика и металлокомпозит.

Анализ отдаленных результатов исследований замещения включенных дефектов зубных рядов керамическими протезами на каркасах из диоксида циркония представили в своей работе Олсова В.Н., Гришкова Н.О., Жаров А.В. и др. [19]. Авторы рекомендуют использовать керамические мостовидные протезы на каркасах из диоксида циркония, ссылаясь на высокие функциональные и эстетические качества этих конструкций.

При восстановлении дефекта зубного ряда на имплантах отсутствует необходимость препарирования зубов, при этом конструкция является несъемной. Эффективность жевания восстанавливается на 90-100%, а период адаптации минимален - от 3 до 10 дней.

Импланты в протезировании имеют преимущества:

- здоровые зубы не подлежат препарированию;
- монтируются на месте отсутствующих зубов;
- являются надежной основой для фиксации протеза;
- восстанавливают жевательную функцию при большой потере зубов;
- служат для установки надежного постоянного протеза;

- равномерно распределяют нагрузки на десны и оставшиеся зубы;
- форма и цвет протеза неотличимы от натуральных зубов;
- не страдает речь;
- простой уход;
- продолжительный срок службы (до 25 лет).

Основным недостатком является высокая стоимость имплантов, доступная не для каждой категории населения, особенно если приходится восстанавливать большие по протяженности дефекты зубных рядов.

Протезирование на имплантах показано при потере одного или нескольких зубов, а также при полном отсутствии зубов. Установка имплантов противопоказана беременным женщинам, при проблемах с нервной и сердечно-сосудистой системой, онкологических и инфекционных заболеваниях.

Исследования проведенные Никольским В.Ю., Разумным В.А. и др. [20] показали высокую эффективность применения несъемного зубного протезирования при полном отсутствии зубов с опорой на восемь винтовых имплантатах. В данной работе представлены этапы и описана тактика ведения пациентов с данной патологией.

Частичный съемный пластиночный протез - это ортопедическая конструкция, которая восстанавливает часть отсутствующих зубов от одного до тринадцати единиц и своим базисом полностью опираются на слизистую оболочку и костную ткань челюстей.

В связи с неприспособленностью слизистой оболочки к принятию жевательного давления эффективность жевания восстанавливается лишь на 60-80%.

Протезы частично восстанавливают эстетические и фонетические нарушения, а вследствие значительной площади базиса протеза ухудшается процесс адаптации, увеличивая его сроки до 1-3 месяцев [21]. Нуждаемость в данном виде протезирования пациентов с частичным отсутствием зубов достаточно высокая и составляет от 33 до 58 % [22, 23, 24]. Данной проблеме посвящено исследование Акбарова А.Н. и Рахимова Б.Г. [25]. Авторы акцентируют внимание стоматологов на том, что применение материалов из которых изготовлен базис протезов не безопасен из-за постоянной экстракции различных химических веществ через слизистую оболочку полости рта в организм пациента. В результате чего развивается стоматологический эндотоксикоз.

Одним из распространенных видов съемного протезирования является установка бюгельного протеза зубов. Бюгельный протез относится к съемным лечебным аппаратам для замещения частичного отсутствия зубов. Его отличие от пластиночных протезов заключается в методе фиксации и способе передачи жевательного давления, который считается более физиологичным.

Фиксация протеза может выполняться несколькими способами. Каждый метод имеет свои преимущества и недостатки и выбирается исходя из индивидуальных особенностей ротовой полости пациента.

Наиболее часто используется крепление с помощью кламмеров. Данные крепежные элементы надежно обхватывают опорные зубы, не нанося повреждений эмали. Под протезы данного типа не требуется обточка опорных зубов, но они должны быть целыми и здоровыми. Такой способ является очень надежным, а к его недостаткам относится видимость при открытой и широкой улыбке.

Аттачмены – это замковые крепления, состоящие из матрицы и патрицы, которые соединяются по принципу застежки-кнопки. К съемной части протеза крепится матрица, а к поверхности коронок зубов патрица. Фиксация бюгельного протеза с помощью микроскопических замков является востребованной в силу невидимости механизма после установки протеза.

Телескопическое крепление стоит дороже аналогичных конструкций. Такой механизм основан на изготовлении двух коронок, одна из коронок фиксируется на зубе, а вторая на протезе. Фиксация осуществляется за счет их идеального совмещения. Служит подобное крепление очень долго.

Стоит отметить, что любой способ фиксации протеза позволяет снимать изделие без особых усилий, что очень важно для выполнения профилактических мероприятий и чистки протеза.

Кроме указанных способов фиксации существуют еще два менее распространенных метода. При наличии на верхней челюсти подвижных зубов, используемых в качестве опорных, применяется шинирующая конструкция. Особенностью такого протеза является его плотное прилегание к имеющимся зубам, что исключает их дальнейшее расшатывание.

Бюгельные съемные протезы устанавливают при отсутствии возможности проведения имплантации и установки мостов, несъемных протезов в том случае, если есть опорные зубы, за которые конструкцию можно закрепить.

Преимущества бюгельных протезов:

- не мешает восприятию вкуса еды, так как минимально закрывает небо при приеме пищи;
- размещается во рту очень равномерно, так же хорошо распределяя нагрузку на десны и опорные зубы;
- габариты изделия очень скромные, что обуславливает удобство использования;
- пациенты привыкают к протезу очень быстро, так как изделие не влияет на качество речи и удобно во время приема пищи;
- не нужно снимать на ночь;
- использование бюгельной конструкции не влечет за собой развитие стоматита, а рвотный эффект полностью исключен;
- ухаживать за конструкцией очень просто;

- для изготовления бюгелей применяются материалы, не вызывающие аллергических реакций и полностью безопасные для человека;

Недостатками являются:

- необходимость наличия нескольких натуральных зубов для использования в качестве опоры протеза;

- при продолжительном использовании может наблюдаться атрофия тканей ротовой полости;

- стоят изделия достаточно дорого, хотя высокая цена оправдана наличием большого количества преимуществ;

- наличие каких-либо воспалительных процессов либо патологий полости рта;

- заболевания психики, сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет и онкология;

- беременность;

Противопоказания к установке:

- зубные протезы бюгельные не устанавливают, если отсутствуют опорные зубы или они слишком низкие для закрепления каркаса;

- имеются воспалительные заболевания полости рта;

- отмечается короткая уздечка языка, глубокий травматический прикус, мелкое дно полости рта;

- зубы подвержены патологической истираемости;

- присутствует аллергия на металл и другие материалы, используемые в каркасе и базисе, в этих случаях применяются иные методы протезирования [26].

«Гибкие протезы», изготовленные из термопластичных пластмасс (их также называют «термопластами»), считаются менее аллергенными, эстетичными, легкими и удобными. Применение термопластичных базисных материалов позволяет амортизировать пики жевательного давления, способствует замедлению процессов резорбции и атрофии альвеолярного гребня челюстей, сокращает сроки адаптации к протезам, делая его более благоприятным для пациента. При изготовлении термопластов не используется токсичный мономер.

При проведении сравнительного анализа готовых частично съемных протезов из термопластичных и акриловых пластмасс определили особенности термопластичных протезов:

- 1) протезы очень эстетичны, так как изготовлены из полупрозрачного материала естественного цвета десны, а для их фиксации используются денто-альвеолярные кламмеры, почти незаметные в полости рта;

- 2) протезы обладают великолепной точностью и однородностью, эластичны и отличаются повышенной прочностью, очень лёгкие и почти не травмируют десну;

- 3) изготовление протезов происходит методом горячего впрыска, поэтому они имеют точную посадку и стабильную фиксацию;

- 4) протезы полностью лишены остаточного мо-

номера, следовательно не вызывают аллергических реакций;

5) термопласты содержат устойчивый краситель, который придаёт протезам прекрасный эстетичный вид;

6) материал абсолютно негигроскопичен (не впитывает в себя влагу с флорой полости рта);

7) при использовании протезов из термопластов невозможно расшатывание опорных зубов.

Акриловые материалы имеют ряд существенных недостатков:

1) в базисе содержится свободный метиловый эфир метакриловой кислоты, который является протоплазматическим ядом;

2) находящийся в акриловых пластмассах мономер вызывает аллергические реакции общего и местного характера;

3) микропористость базисов протезов из акриловых пластмасс, которая неизбежно возникает по технологическим причинам – вследствие усадки, происходящей в процессе полимеризации, в микропорах фиксируется микрофлора, которая является причиной возникновения воспалительных процессов, неприятного запаха и изменения цвета протеза;

4) неустойчивость к переменным жевательным (механическим) нагрузкам. Переломы базисов составляют в среднем 80% от числа изготовленных протезов;

5) протезы имеют металлические кламмеры, что не эстетично и может вызвать повреждение опорных зубов и их расшатывание.

Таким образом, протезы из термопластичных материалов имеют преимущество.

Существует мнение, что протезирование частичными съемными протезами из различного рода пластмасс, в том числе термопластами, оказывают травмирующее действие на ткани пародонта зубов и оказывают негативное воздействие на слизистую оболочку полости рта [27-30]. Этот факт подтвержден работами Муханова А.А., Кудасовой Е.О., Амераева У.А. и др. [31-36].

Полученные результаты перекликаются с работами Голинского Ю.Г., Огриной Н.А. и Бариновой А.В. [37]. Авторы отмечают, что использование съемных пластиночных протезов увеличивает риск развития воспалительных заболеваний тканей пародонта опорных зубов, усиливает атрофию костной ткани челюстей, приводит к нарушению функции жевания и дикции.

Заключение

Во время функции жевания на зубы, периодонт, слизистую и костную ткань действуют различные по величине, продолжительности и направлению силы жевательного давления. Вследствие действия этих сил образуются ответные реакции. При выборе конструкции учитывают: количество опорных зубов, состояние тканей пародонта опорных зубов, протяженность и топография дефекта, то-

нус жевательной мускулатуры, вид прикуса, особенности профессии пациента, размер и форму беззубых участков альвеолярных отростков, болевой порог чувствительности слизистой, степень ее податливости, наличие аллергических реакций на составляющие компоненты протезов, а также индивидуальные особенности конкретного пациента. Несмотря на большой выбор ортопедических конструкций в арсенале врача-стоматолога, остается ряд вопросов, требующих детального изучения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Меликян И.А., Ахмедов Г.Д., Топорков В.А., Игнатов Н.Г., Гуревич К.Г. Особенности распространенности стоматологических заболеваний среди лиц пожилого возраста. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. Воронеж: 2017; 16(2): 377-383. [Melikjan I.A., Ahmedov G.D., Toporkov V.A., Ignatov N.G., Gurevich K.G. Features of the prevalence of dental diseases among the elderly. *System analysis and management in biomedical systems*; Voronezh 2017; 16(2): 377-383. (In Russ.)].

2. Гринин В.М., Саркисян М.С., Еркян И.М. Удовлетворенность пациентов, получавших стоматологическую помощь на основе дентальной имплантации в частных стоматологических организациях. *Стоматология*. 2016; 95(6-2): 122-123. Grinin V.M., Sarkisjan M.S., Erkanjan I.M. Satisfaction of patients who received dental care on the basis of dental implantation in private dental organizations. *Stomatologija*. 2016; 95(6-2): 122-123. (In Russ.)].

3. Гринин В.М., Саркисян М.С., Кузнецова Н.К., Суворова М.Н., Емелин Г.В. Сервисные и клинические составляющие оценки удовлетворенности пациентов, получавших стоматологическую помощь на основе дентальной имплантации в частных стоматологических организациях. *Стоматология*. 2016; 95(6-2): 123-124. [Grinin V.M., Sarkisjan M.S., Kuznecova N.K., Suvorova M.N., Emelin G.V. Service and clinical components of assessing the satisfaction of patients who received dental care on the basis of dental implantation in private dental organizations. *Stomatologija*. 2016; 95(6-2): 123-124. (In Russ.)].

4. Каялов Р.М., Абакаров С.И., Гринин В.М., Саркисян М.С. Удовлетворенность пациентов стоматологической помощью, оказанной врачами-стоматологами различной квалификации. *Стоматология*. 2017; 96(6-2): 108-109. [Kajalov R.M., Abakarov S.I., Grinin V.M., Sarkisjan M.S. Satisfaction of patients with dental care rendered by dentists of various qualifications. *Stomatologija*. 2017; 96(6-2): 108-109. (In Russ.)].

5. Соловьева О.А., Гринин В.М., Черкесов И.В., Севбитов А.В., Дашкова О.П. Особенности первичной и повторной обращаемости за стоматологической помощью в частные медицинские организации. *Стоматология*. 2017; 96(6-2): 116-117. [Solov'eva O.A., Grinin V.M., Cherkesov I.V., Sevbitov A.V., Dashkova O.P. Features of primary and repeated access for dental care to private medical organizations. *Stomatologija*. 2017; 96(6-2): 116-117. (In Russ.)].

6. Черкесов И.В., Гринин В.М., Соловьева О.А., Севбитов А.В., Дашкова О.П. Проблема лицевой боли при системных заболеваниях с суставным компонентом. *Стоматология*. 2017; 96(6-2): 29. [Cherkesov I.V., Grinin V.M., Solov'eva O.A., Sevbitov A.V., Dashkova O.P. The problem of facial pain in systemic diseases with articular component. *Stomatologija*. 2017; 96(6-2): 29. (In Russ.)].

7. Wiens J.P., Litvak H. Occlusion for fixed prosthodontics: a historical perspective of the gnathological influence. *J. Pros-thet. Dent.* 2008; 99(4): 299-313.
8. Adeyemo W.L., Taiwo O.A., Oderinu O.H., Adeyemi M.F., Ladeinde A.L., Ogunlewe M.O. Oral health-related quality of life following non-surgical (routine) tooth extraction: A pilot study. *Contemp Clin Dent.* 2012; 3(4): 427-432.
9. Ribeiro A.A. Comparison of shear bond strength of orthodontics brackets on composite resin restorations with different surface treatments. *Dental Press J Orthod.* 2013; 18(4): 98-103.
10. Петрикас О.А. Ворошилин Ю.Г., Петрикас И.В. Влияние конструкции опорного элемента на прочность волоконно-композитного адгезивного мостовидного протеза с односторонней опорой. *Стоматология.* 2013; 92(2): 50-52. [Petrikas O.A. Voroshilin Ju.G., Petrikas I.V. Effect of the structure of the support element on the strength of the fiber-composite adhesive bridge with a one-sided support. *Stomatologija.* 2013; 92(2): 50-52. (In Russ.)].
11. Удод А.А. Драмарецкая С.И. Клиническое исследование адгезивных мостовидных протезов, изготовленных при различных подходах к препарированию опорных зубов. *Вестник проблем биологии и медицины.* 2014; 3(3): 329-333. [Udod A.A. Dramareckaja S.I. Clinical examination of adhesive bridge prostheses made with different approaches to preparation of supporting teeth. *Vestnik problem biologii i mediciny.* 2014; 3(3): 329-333. (In Russ.)].
12. Пархамович С.Н., Тюкова Е.А. Современные подходы применения волоконных армирующих систем для адгезивного шинирования и микропротезирования. *Современная стоматология.* 2016; 3: 43-48. [Parhamovich S.N., Tjukova E.A. Modern approaches to the application of fiber reinforcement systems for adhesive splinting and microprosthetics. *Sovremennaja stomatologija.* 2016; 3: 43-48. (In Russ.)].
13. Темирболатова А.У. Современные цельнолитые мостовидные протезы: требования, основные аспекты. Научное обозрение. *Медицинские науки.* 2017; 4: 114-118. [Temirbolatova A.U. Modern solid bridges: requirements, basic aspects. Scientific Review. *Medicinskie nauki.* 2017; 4: 114-118. (In Russ.)].
14. Рабаданова К.С. Сравнительная характеристика изготовления штампованно-паяных и цельнолитых зубных мостовидных протезов. Научное обозрение. *Медицинские науки.* 2017; 3: 63-66. [Rabadanova K.S. Comparative characteristics of the production of stamped-brazed and solid-cast dental bridges. Scientific Review. *Medicinskie nauki.* 2017; 3: 63-66. (In Russ.)].
15. Салова А.М. Основные технологические этапы изготовления цельнолитых мостовидных протезов. Научное обозрение. *Медицинские науки.* 2017; 3: 67-70. [Salova A.M. The main technological stages of manufacturing solid bridges. Scientific Review. *Medicinskie nauki.* 2017; 3: 67-70. (In Russ.)].
16. Карсецян Д.К., Коннов С.В., Микаилова В.А. Безметалловая керамическая система IPS e.max, преимущества и показания к применению. *Бюллетень медицинских интернет-конференций.* 2015; 5(10): 1205. [Karsecjan D.K., Konnov S.V., Mikailova V.A. IPS e.max metal-free ceramic system, advantages and indications for use. *Bjulleten' medicinskih internet-konferencij.* 2015; 5(10): 1205. (In Russ.)].
17. Кривчикова А.С., Прошин А.Г. Особенности протезирования металлокерамикой при заболеваниях пародонта. *Бюллетень медицинских интернет-конференций.* 2015; 5(10): 1177. [Krivchikova A.S., Proshin A.G. Peculiarities of prosthetics with cermet with periodontal disease. *Bjulleten' medicinskih internet-konferencij.* 2015; 5(10): 1177. (In Russ.)].
18. Смагулова И.К., Савельева Н.А., Тусупбекова М.М., Смагулов К.М., Бакирова А.Ж. Физическая характеристика образцов ортопедических конструкций из металлокерамики, металлокомпозита и металлопластмассы с использованием сканирующего электронного микроскопа и микротвердомера. *Современная медицина: актуальные вопросы.* 2016; 12(53): 33-47. [Smagulova I.K., Savel'eva N.A., Tusupbekova M.M., Smagulov K.M., Bakirova A.Zh. Physical characteristics of samples of orthopedic structures from cermet, metal composite and metal plastic using a scanning electron microscope and a microhardness meter. *Sovremennaja medicina: aktual'nye voprosy.* 2016; 12(53): 33-47. (In Russ.)].
19. Олесова В.Н., Гришкова Н.О., Жаров А.В., Новоземцева Т.Н., Ремизова А.А. Отдаленные результаты замещения включенных дефектов зубных рядов керамическими протезами на каркасах из диоксида циркония. *Медицинский алфавит.* 2016; 3; 21(284): 30-32. [Olesova V.N., Grishkova N.O., Zharov A.V., Novozemceva T.N., Remizova A.A. Long-term results of replacement of included dentition defects with ceramic prostheses on zirconia frameworks. *Medicinskij alfavit.* 2016; 3; 21(284): 30-32. (In Russ.)].
20. Никольский В.Ю., Разумный В.А., Никольская Г.В., Садыхова О.М., Никольская Л.В. Цементируемые металлокерамические мостовидные протезы у больных с полным отсутствием зубов. В сборнике: Инновационные технологии в формировании научного мышления студентов медицинского ВУЗа сборник научно-методических трудов. Киров, 2013: 135-141. [Nikol'skij V.Ju., Razumnyj V.A., Nikol'skaja G.V., Sadykova O.M., Nikol'skaja L.V. Cemented cermet bridges in patients with complete absence of teeth. V sbornike: Innovacionnye tehnologii v formirovanii nauchnogo myshlenija studentov medicinskogo VUZa sbornik nauchno-metodicheskikh trudov. Kirov, 2013: 135-141 (In Russ.)].
21. Кочурова Е.В., Николенко В.Н. Способ качественного определения адаптационной способности к съемным пластиночным конструкциям ортопедических протезов по содержанию биомаркеров в ротовой жидкости пациента с новообразованиями челюстно-лицевой области. Патент на изобретение RU 2563982 С1, МПК 8 G 01 N 33/483. Заявитель и патентообладатель Кочурова Е.В. № 2014138163/14 (061848); заявление от 22.09.2014; опубликовано 29.09.2015. Бюл. № 27. [Kochurova E.V., Nikolenko V.N. Method for qualitative assessment of adaption ability to wear removable appliances of prosthetic dentures by oral fluid biomarkers in patients with dental new growths. Patent 2563982, 2014. (In Russ.)].
22. Kokich V.O., Kiyak H.A., Shapiro P.A. Comparing the Perception of Dentists and Lay People to Altered Dental Esthetics. *J. Esthet. Dent.* 2009; 11: 311-324.
23. Sato Y.K., Tsugar Y. Abe Analysis of stiffness and stress in I-bar clasps. *J. Oral Rehab.* 2011; 28(6): 596-600.
24. Sato Y.R. Hosokawa Proximal Plate in Conventional Circumferential Cast Clasp Retention. *J. Prosthet. Dent.* 2007; 83(3): 319-322.
25. Акбаров А.Н., Рахимов Б.Г. Эпидемиологические данные о лечении больных с частичным отсутствием зубов съемными протезами различных типов. *Medicus.* 2016; 2(8): 101-105. [Akbarov A.N., Rahimov B.G. Epidemiological data on the treatment of patients with partial absence of teeth with removable dentures of various types. *Medicus.* 2016; 2(8): 101-105. (In Russ.)].
26. Лебеденко И.Ю., Перегудов А.Б., Глебова Т.Э., Лебеден-

ко А.И. *Замковые и телескопические крепления зубных протезов*. М.: Молодая гвардия; 2011. 352 с. [Lebedenko I.YU., Peregudov A.B., Glebova T.E.H., Lebedenko A.I. *Castle and telescopic fixing dentures*. М.: Molodaya gvardiya; 2011. 352. (In Russ.)].

27. Кочурова Е.В., Николенко В.Н., Гаврюшова Л.В., Тань Х. Стоматологические материалы, используемые при ортопедическом лечении пациентов с новообразованиями челюстно-лицевой области. *Клиническая стоматология*. 2016; 79(3): 62-64. [Kochurova E.V., Nikolenko V.N., Gavryushova L.V., Huiping Tan. Dental materials used in the prosthetic treatment of patients with tumors of the maxillofacial region. *Klinicheskaya stomatologia*. 2016; 3(79): 62-64. (In Russ.)].

28. Kochurova E.V., Nikolenko V.N. Matrixins in the Salivary Fluid of Patients with Tumors of the Maxillofacial Region during Orthopedic Rehabilitation with Different Prosthetic Structures. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017; 163(5): 663-666.

29. Кочурова Е.В., Николенко В.Н. Способ качественного определения адаптационной способности к бюгельным конструкциям ортопедических протезов по содержанию биомаркеров в ротовой жидкости пациента с новообразованиями челюстно-лицевой области. Патент на изобретение RU 2564128 С1, МПК 8 G 01 N 33/483. Заявитель и патентообладатель Кочурова Е.В. № 2014138165/14 (061851); заявление от 22.09.2014; опубликовано 29.09.2015. Бюл. № 27. [Kochurova E.V., Nikolenko V.N. Method for qualitative assessment of adaption ability to removable palatal dentures by oral fluid biomarkers in patients suffering dentofacial new growths. Patent 2564128, 2014 (In Russ.)].

30. Гришечкин С.Д., Сеферян К.Г., Гришечкин М.С., Ижнина Е.В. Грамотная постановка искусственных зубов с учетом анализа гипсовых моделей беззубых челюстей. *Клиническая стоматология*. 2014; 3(71): 50-52. [Grishechkin S.D., Seferyan K.G., Grishechkin M.S., Izhnina E.V. Proper teeth set-up with due regard to cast models of edentulous jaw analysis. *Klinicheskaya stomatologia*. 2014; 3(71): 50-52. (In Russ.)].

31. Кудасова Е.О., Муханов А.А., Холмогорова П.В., Утюж А.С., Матвеева Е.А. Сравнение реакций тканей маргинального пародонта на различные конструкционные материалы съемных протетических конструкций. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2016; 8-2(50): 93-97. [Kudasova E.O., Muhanov A.A., Holmogorova P.V., Utjuzh A.S., Matveeva E.A. Comparative reaction of marginal periodontal tissues to various structural materials removable prosthetic constructions. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*. 2016; 8-2(50): 90-93. (In Russ.)].

32. Амираев У.А., Эргешов С.М., Амираев Р.У. Болезнь слизистой оболочки при неправильном моделировании тела несъемного мостовидного протеза и ее лечение. *Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева*. 2017; 3: 182-184. [Amiraev U.A., Jergeshov S.M., Amiraev R.U. Disease of the mucous membrane with incorrect modeling of the body of a non-removable bridge prosthesis

and its treatment. *Vestnik KGMA im. I.K. Ahunbaeva*. 2017; 3: 182-184. (In Russ.)].

33. Алексеев Е.А., Попов К.А., Быков И.М., Сепиашвили Р.И. Метаболические изменения биохимических показателей на местном и системном уровнях у пациентов с аллергическими заболеваниями. *Аллергология и иммунология*. 2016; 17(2): 93-97. [Alekseenko E.A., Popov K.A., Bykov I.M., Sepiashvili R.I. Metabolic changes in biochemical parameters at the local and systemic levels in patients with allergic diseases. *Allergologiya i immunologiya*. 2016; 17(2): 93-97. (In Russ.)].

34. Горкунова А.Р., Быков И.М., Басов А.А., Лапина Н.В. Изменение иммунологической реактивности и функционирование тиоловой системы антиоксидантной защиты на локальном и системном уровне при хроническом пародонтите и коморбидной патологии. *Аллергология и иммунология*. 2014; 15(3): 186-190. [Gorkunova A.R., Bykov I.M., Basov A.A., Lapina N.V. Changes in immunological reactivity and the functioning of the thiol antioxidant defense system at the local and systemic level in chronic periodontitis and comorbid pathology. *Allergologiya i immunologiya*. 2014; 15(3): 186-190. (In Russ.)].

35. Елизаров А.В., Сирак С.В., Казиева И.Э., Быков И.М., Мартиросян А.В., Сирак А.Г. Экспериментальная стимуляция регенераторной активности тканей пародонта электромагнитным излучением крайне высокой частоты. *Современные проблемы науки и образования*. 2013; 3: 155. [Elizarov A.V., Sirak S.V., Kazieva I.E., Bykov I.M., Martirosjan A.V., Sirak A.G. Experimental stimulation of regenerative activity of periodontal tissues by electromagnetic radiation of extremely high frequency. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013; 3: 155. (In Russ.)].

36. Сирак С.В., Сирак А.Г., Быков И.М. Динамика биохимических показателей ротовой жидкости у детей и подростков при использовании разработанного зубного эликсира. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2013; 12;4(47): 61-65. [Sirak S.V., Sirak A.G., Bykov I.M. Dynamics of biochemical indicators of oral fluid in children and adolescents using the developed tooth elixir. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*. 2013; 12;4(47): 61-65. (In Russ.)].

37. Голинский Ю.Г., Огрин Н.А., Барина А.В. Сравнительная оценка состояния тканей протезного ложа при лечении частичного отсутствия зубов различными конструкциями протезов. *Современные тенденции развития науки и технологий*. 2016; 6(4): 76-83. [Golinskij Ju.G., Ogrina N.A., Barinova A.V. Comparative assessment of the state of the tissues of the prosthetic bed in the treatment of partial absence of teeth by various prosthetic structures. *Sovremennye tendencii razvitiya nauki i tehnologii*. 2016; 6(4): 76-83. (In Russ.)].

Поступила / Received 15.12.2017

Принята в печать / Accepted 27.01.2018

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

Контактная информация: Лапина Наталья Викторовна; тел.: +7 (918) 030-30-03; e-mail: kgma74@yandex.ru; Россия, 350000, г. Краснодар, ул. Кирова, д.75.

Corresponding author: Natalya V. Lapina; tel.: +7 (918) 030-30-03; e-mail: kgma74@yandex.ru; 75, Kirova str., Krasnodar, Russia, 350000.

О. Е. ОСАДЧИЙ

РОЛЬ АКТИВАЦИИ СИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МИОКАРДА ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Медицинский Факультет Университета Ольборга, Фредрик Байер Вей 7Е, Ольборг, Дания, 9220.

АННОТАЦИЯ

Развитие сердечной недостаточности сопровождается выраженной активацией симпатической нервной системы, которая изначально осуществляется как компенсаторный эффект, необходимый для поддержания насосной функции сердца. Тем не менее, на долговременной основе, симпатическая активация вызывает ряд негативных структурно-функциональных изменений миокарда, которые способствуют прогрессированию сократительной дисфункции, и определяют неблагоприятный клинический прогноз. Природа данных изменений и их механизмы были изучены с помощью модели сердечной недостаточности, полученной при хроническом введении норадреналина или его аналогов экспериментальным животным. В данной модели адренергическая активация приводит к гипертрофии сердца в связи с усилением синтеза сократительных белков в кардиомиоцитах, а также вызывает фиброзные изменения миокарда посредством увеличения образования коллагена фибробластами сердца. Параллельно с этим происходит гибель кардиомиоцитов за счет некроза и апоптоза, что связано с их перегрузкой ионами кальция и повреждением митохондрий в результате образования свободнорадикальных форм кислорода. Адренергическая стимуляция повышает активность матриксных протеиназ, которые разрушают коллагеновые связи между пучками мышечных волокон, что вызывает смещение интрамуральных слоев миокарда, и как следствие – дилатацию полости левого желудочка. Чрезмерная адренергическая стимуляция также приводит к истощению запасов катехоламинов в симпатических терминалях сердца, а на клеточном уровне – к выраженным нарушениям кальциевого гомеостаза. К числу последних относится "утечка" кальция из саркоплазматического ретикулума в связи с дисфункцией рианодинового рецептора, а также уменьшение обратного поступления кальция из цитозоля в саркоплазматический ретикулум во время диастолы в результате угнетения Ca^{2+} АТФазы (SERCA2a). Сочетанное действие этих факторов играет ключевую роль в снижении сократительных резервов сердца. Структурно-функциональные изменения миокарда в условиях хронической активации симпатической нервной системы опосредованы стимуляцией образования ангиотензина II и альдостерона, а также локальных факторов роста, и повышением экспрессии цитокинов. На субклеточном уровне эти изменения реализуются за счет стимуляции митоген-активируемых протеинкиназ, которые в свою очередь активируют гены "раннего ответа", и таким образом инициируют процессы транскрипции, ведущие к увеличению белкового синтеза, образованию новых саркомеров, и их включению в структуру кардиомиоцитов.

Ключевые слова: симпатическая активация, структурно-функциональные изменения миокарда, сердечная недостаточность

Для цитирования: Осадчий О.Е. Роль активации симпатической нервной системы в развитии структурно-функциональных изменений миокарда при сердечной недостаточности. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(1): 180-188. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-180-188

For citation: Oleg E. Osadchii. Role of sustained sympathetic overactivation in the development of structural and functional myocardial changes in heart failure. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(1): 180-188. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-180-188

O. E. OSADCHII

ROLE OF SUSTAINED SYMPATHETIC OVERACTIVATION IN THE DEVELOPMENT OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL MYOCARDIAL CHANGES IN HEART FAILURE

The Faculty of Medicine, Aalborg University, Fredrik Bajers Vej 7E, Aalborg, Denmark, 9220.

ABSTRACT

Heart failure is associated with profound sympathetic overactivation, which initially develops as an adaptive effect that supports cardiac contractile function. Nevertheless, in the long term, sympathetic activation promotes

detrimental myocardial changes, and therefore contributes to systolic dysfunction and poor clinical prognosis. The current knowledge about the mechanisms of these maladaptive effects largely stems from the animal studies that utilized a model of heart failure induced by chronic administration of adrenergic agonists. In this model, sustained adrenergic overactivation was found to induce cardiac hypertrophy owing to the increased protein synthesis in cardiac myocytes, and to promote myocardial fibrosis by stimulating collagen production in cardiac fibroblasts. Catecholamines also produce toxic effects leading to the myocyte cell death via necrosis and apoptosis. Systolic dysfunction in the setting of adrenergic overactivation is partly attributed to the eccentric ventricular chamber remodeling, an effect related to the increased activity of matrix metalloproteinases which digest cross-linked collagen, and promote myocyte slippage. At the cellular level, cardiac contractile failure is linked to the impaired calcium handling. Beta-adrenergic stimulation causes hyperphosphorylation of the ryanodine receptor (RyR2) via cAMP-protein kinase A-dependent mechanism, which increases RyR2 open probability, and hence contributes to the calcium leakage, resulting in depleted sarcoplasmic reticulum calcium stores. This change is further exacerbated owing to the decreased SERCA2a expression in failing cardiac myocytes, which impairs sarcoplasmic reticulum calcium uptake in diastole. Overall, myocardial structural changes upon sustained adrenergic overactivation are related to the increased activity of the renin-angiotensin-aldosterone system, stimulation of the myocardial growth factors, and increased expression of cytokines. The adrenergic cellular growth-promoting effects are mediated through the mitogen-activated protein kinase signaling pathway, transient up-regulation of the immediate-early genes, and activation of transcription factors. These effects translate to the increased synthesis of contractile proteins and their assembly into the organized sarcomeric units in cardiac myocytes.

Keywords: sympathetic activation, myocardial changes, heart failure

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что развитие заболеваний сердца сопровождается выраженной активацией симпатической нервной системы. Эта связь доказывается, прежде всего, увеличением плотности импульсации в симпатических нервах и многократным повышением содержания норадреналина в плазме крови у больных с сердечной недостаточностью в сравнении со здоровыми людьми [1, 2]. В начальной стадии симпатической активации отводится роль адаптивного механизма, который позволяет поддерживать адекватную насосную функцию сердца, несмотря на наличие патологических структурных изменений кардиомиоцитов, возникающих, например, после перенесенного инфаркта миокарда. Однако если симпатическая активация сохраняется на долговременной основе, то она вызывает ряд неблагоприятных структурно-функциональных изменений миокарда и таким образом становится механизмом, который вносит существенный вклад в прогрессирование сердечной недостаточности. В частности, клинические исследования убедительно демонстрируют, что смертность у кардиологических пациентов возрастает по мере увеличения уровня норадреналина в системном кровотоке [2] или его локального выделения из симпатических терминалей сердца в кровь коронарного синуса [3]. Соответственно, устранение эффектов симпатической активации, например, путём использования бета-блокаторов, является одним из основополагающих принципов в лечении сердечной недостаточности.

В экспериментальных исследованиях роль симпатической активации в патогенезе сердечной недостаточности может быть изучена с использованием модели, предусматривающей хроническое (в течение нескольких дней, недель, или даже ме-

сяцев) введение животным норадреналина или его аналогов, более селективных по отношению к бета-адренорецепторам [4, 5]. В данной обзорной статье обобщены наиболее важные результаты, полученные с использованием этой экспериментальной модели, применительно к части исследований, которые касаются патологических структурных изменений миокарда, его сократительной дисфункции, а также системных и клеточных механизмов, опосредующих негативные эффекты адренергической активации.

Общая характеристика патологических изменений миокарда при адренергической активации

Хроническая активация симпатической нервной системы сопровождается развитием гипертрофии и фиброза сердечной мышцы, а также появлением очаговых дегенеративных изменений, связанных с гибелью кардиомиоцитов. В опытах на крысах введение изопротеренола (агонист бета-адренорецепторов) в течение одной-четырёх недель приводит к возрастанию массы сердца до 70% [4, 5], что обусловлено утолщением мышечных волокон, преимущественно в стенке левого желудочка, а также увеличением пропорционального содержания саркоплазмы по отношению к ядерной части кардиомиоцитов. Гипертрофия миокарда связана с увеличением размеров кардиомиоцитов, но не их количества, поскольку кардиомиоциты во взрослом периоде жизни являются зрелыми клетками, не способными к пролиферации.

В общем виде, развитие гипертрофии сердца в данной модели может происходить по двум патогенетическим сценариям, которые не исключают друг друга. В первом случае, она развивается компенсаторно как последствие перенесенного микроинфаркта. Норадреналин

увеличивает частоту сердцебиений, тем самым повышая потребность миокарда в кислороде, и вместе с тем, сужает коронарные сосуды, ограничивая, таким образом, его доставку к мышечным клеткам. Возникший дисбаланс в кислородном обеспечении приводит к ограниченному некрозу кардиомиоцитов [6, 7], в основном в субэндокардиальных участках, отличающихся недостаточным коллатеральным кровоснабжением. Некроз кардиомиоцитов и связанная с этим сократительная дисфункция впоследствии частично компенсируются за счет гипертрофии мышечных волокон в тех областях левого желудочка, которые сохранили жизнеспособность. В соответствии с другим механизмом, гипертрофия сердца может быть обусловлена прямым воздействием адренергического агониста на кардиомиоциты, и следовательно развиваться независимо от того, присутствует ишемическое повреждение или нет. Так, например, в опытах на изолированной культуре кардиомиоцитов действие микромолярных концентраций норадреналина или изопроterenоло сопровождается стимуляцией клеточного роста, увеличением объема клеток и площади их поверхности [8, 9]. Есть основания полагать, что в условиях целого организма эти изменения могут приводить к гипертрофии миокарда независимо от изменения постнагрузки левого желудочка при хронической активации симпатической нервной системы. В частности, введение антигипертензивных препаратов в комбинации с норадреналином устраняет его прессорный эффект, но не препятствует развитию гипертрофии сердца [10].

Независимо от того, какой механизм превалирует, на клеточном уровне развитие гипертрофии миокарда связано со стимуляцией синтеза белка в кардиомиоцитах. Введение изопроterenоло сопровождается снижением концентрации свободных аминокислот в плазме крови и увеличением их включения в структуру белков миокарда [11]. Данные изменения опережают во времени эффект увеличения массы левого желудочка, которое развивается позже.

Несмотря на то, что гипертрофия миокарда оптимизирует его сократительную функцию, она вызывает также и негативные последствия. Увеличение массы мышечных клеток в данных условиях не сочетается с пропорциональным увеличением васкуляризации миокарда, что предрасполагает к развитию ишемических повреждений, особенно при наличии атеросклеротических изменений в коронарных артериях [12]. Гипертрофия миокарда также увеличивает риск развития аритмий, поскольку формирование замкнутых аномальных путей проведения электрического импульса по механизму ре-энтри значительно облегчается

при увеличении анатомических размеров левого желудочка [13].

Следует подчеркнуть, однако, что структурные изменения миокарда при хронической активации симпатической нервной системы затрагивают не только кардиомиоциты, но и сердечный интерстиций. Последнее реализуется за счет стимуляции синтеза коллагена фибробластами сердца, а также усиленной продукции белков внеклеточного матрикса, таких как ламинин и фибронектин [14-16]. Отложение коллагеновых волокон может происходить в межклеточных пространствах (*интерстициальный фиброз*), вокруг коронарных сосудов (*периваскулярный фиброз*), или в некротизированных участках миокарда, подвергнувшихся острой ишемии (*репаративный фиброз*). При адренергической активации данные изменения становятся более выраженными по мере увеличения возраста экспериментальных животных [16]. *Интерстициальный фиброз* вызывает функциональные нарушения в работе сердца посредством нескольких факторов. Прежде всего, усиленная продукция коллагена способствует повышению упругих свойств миокарда [15], что нарушает процесс наполнения желудочков кровью во время диастолы. В перспективе это приводит к увеличению конечно-диастолического давления в левом желудочке и застою крови в легочных микрососудах, то есть развитию сердечной недостаточности по диастолическому типу. Кроме того, фиброз нарушает нормальный цикл сокращения и расслабления миофибрил, окруженных жестким каркасом коллагеновых волокон, что со временем приводит к их дегенерации и атрофии [17], создавая тем самым предпосылки для сократительной дисфункции. Очаговые фиброзные изменения в ишемизированном миокарде (*репаративный фиброз*) препятствуют нормальному распространению электрического импульса, создавая локальный блок проведения, и тем самым увеличивая риск развития тахикардий по механизму ре-энтри [18]. В свою очередь, патофизиологическая роль *периваскулярного фиброза* состоит в том, что он создает структурные барьеры для диффузии кислорода из крови коронарных сосудов к клеткам сердца, а также препятствует полноценному расширению коронарных артерий, и следовательно, ограничивает возможности для увеличения кровотока в ситуациях, связанных с повышением потребности миокарда в кислороде (стресс, физическая нагрузка) [19].

Гибель кардиомиоцитов

Парадокс структурных изменений миокарда в условиях хронической активации симпатической нервной системы заключается в том, что рост и увеличение размеров одних кардиомиоцитов осуществляется параллельно с гибелью других в результате некроза и апоптоза [20, 21]. В па-

тогенезе некроза основным фактором является нарушение кислородного обеспечения кардиомиоцита, что приводит к угнетению образования АТФ в митохондриях за счет окислительного фосфорилирования, и, следовательно, парализует работу ионных насосов клетки. В результате резко увеличивается внутриклеточная концентрация натрия и кальция, возникает необратимая гиперконтрактура миофибрил, и развивается осмотический дисбаланс, с последующим набуханием кардиомиоцита и разрывом его плазматической мембраны [22]. Освобождение клеточного содержимого, включая лизосомальные ферменты, вызывает выраженную местную воспалительную реакцию. В отличие от этого, *апоптоз* является генетически запрограммированной гибелью клетки, которая реализуется независимо от образования АТФ, и проявляется в сморщивании кардиомиоцита, конденсации хроматина, и распаде мышечной клетки на отдельные фрагменты, окруженные участками неповрежденной мембраны (*апоптозные тельца*), которые затем фагоцитируются макрофагами [21]. Процессы апоптоза значительно активизируются при патологии сердца.

Рассматривая роль адренергической активации, важно отметить что гибель мышечных клеток (так называемый "кардиотоксичный" эффект катехоламинов) может развиваться независимо от ишемического повреждения, то есть за счет прямой стимуляции бета-адренорецептора, которая приводит к перегрузке кардиомиоцитов ионами кальция [22, 23]. В качестве другого механизма рассматривается увеличение образования в клетке свободнорадикальных форм кислорода и повреждение митохондрий [24, 25]. Поскольку сердечная мышца не обладает способностью к полноценной регенерации, даже незначительная гибель кардиомиоцитов вносит вклад в снижение функциональных резервов миокарда в осуществлении его насосной функции.

Сократительная дисфункция

В начальной стадии гипертрофия сердца играет адаптивную роль, поскольку, согласно закону Лапласа, утолщение мышечных волокон способствует снижению систолического напряжения стенки левого желудочка (*wall stress*), необходимого для генерации ударного объема данной величины [26]. Это уменьшает энергетические затраты и потребление кислорода, связанные с осуществлением насосной функции. Соответственно, при умеренной гипертрофии миокарда, индуцированной путем хронического введения адренергического агониста, его сократительная функция хорошо сохранена или даже повышена [27, 28]. Поддержание адекватной сократимости сердечных волокон в данных условиях также обеспечивается за счет определенных электрофизиологических

изменений, способствующих увеличению внутриклеточной концентрации кальция. В гипертрофированном миокарде происходит увеличение продолжительности потенциала действия кардиомиоцитов [29], что подразумевает удлинение периода времени (фаза плато), в течение которого осуществляется вход кальция в клетку. Кроме того, одним из важных атрибутов гипертрофии сердца в условиях хронической активации симпатической нервной системы является угнетение $\text{Na}^+\text{-K}^+$ АТФазы [30, 31], и связанное с этим увеличение внутриклеточной концентрации натрия. Последнее приводит к стимуляции $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ обменника в сарколемме кардиомиоцита [32], что также увеличивает поступление кальция, и следовательно, стимулирует работу миофибрил.

С течением времени, однако, эти компенсаторные эффекты нивелируются за счет действия ряда факторов, которые приводят к сократительной дисфункции. В условиях хронической активации симпатической нервной системы развивается дилатация полости левого желудочка, которую связывают с повышением активности матриксных металлопротеиназ [33, 34]. Данные ферменты осуществляют протеолиз коллагеновых фибрил, образующих поперечные каркасные связи ("сшивку") между соседними пучками мышечных волокон в стенке левого желудочка. Устранение таких связей приводит к смещению интрамуральных слоев миокарда относительно друг друга, результатом чего является увеличение внутреннего диаметра левого желудочка. Последнее, в соответствии с формулой Лапласа, повышает систолическое напряжение стенки левого желудочка, что со временем приводит к дестабилизации его сократительной функции [26]. Другим фактором в развитии нарушений сократимости является гибель кардиомиоцитов, обусловленная необратимыми изменениями их ультраструктуры при действии норадреналина, о чем было сказано выше. Наконец, снижение сократимости миокарда при долговременной адренергической активации может усугубляться в результате истощения запасов катехоламинов в сердечной мышце, что связано с усиленной стимуляцией их выделения из симпатических волокон, а также ингибированием обратного захвата норадреналина пресинаптическими окончаниями [35].

На клеточном уровне сократительная дисфункция обусловлена нарушениями кальциевого гомеостаза. Стимуляция бета-адренорецептора увеличивает образование цАМФ в кардиомиоците и активирует протеинкиназу А, которая фосфорилирует рианодинорный рецептор (RyR2), выполняющий функцию кальций-высвобождающего канала в саркоплазматическом ретикулуме. Чрезмерная активация рианодинорного рецептора приводит

к диссоциации кальстабина 2 – регуляторной субъединицы, необходимой для стабилизации кальций-высвобождающего канала в закрытом состоянии, что в итоге способствует "утечке" кальция в саркоплазму [36]. Помимо этого, в условиях хронической активации симпатической нервной системы происходит угнетение активности Ca^{2+} АТФазы (SERCA2a), которая обеспечивает обратный транспорт кальция из цитозоля в саркоплазматический ретикулум во время диастолы [31]. Данные изменения в результате приводят к снижению запасов кальция в саркоплазматическом ретикулуме, и соответственно, к уменьшению его выделения при поступлении электрического импульса, инициирующего процесс сокращения миофибрил.

В недавно выполненных исследованиях было показано, что нарушения сократительной функции миокарда, индуцированные у крыс после введения адренергического агониста в течение 4 недель, могут быть предотвращены посредством увеличения экспрессии SERCA2a в кардиомиоцитах [37]. Данный механизм, следовательно, является одной из отправных точек для разработки нового направления (*генная терапия*) в лечении сердечной недостаточности.

Роль ренин-ангиотензиновой системы

Развитие структурных изменений миокарда при хронической активации симпатической нервной системы связано с повышением активности ренин-ангиотензиновой системы. Патологическое значение данного механизма определяется рядом убедительных доказательств. Прежде всего, развитие гипертрофии сердца у крыс при введении изопроterenолола сопровождается увеличением концентрации ангиотензина II в миокарде левого желудочка и в плазме крови [38, 39]. Также установлено, что при сочетанном действии изопроterenолола и ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы устраняется не только эффект повышения концентрации ангиотензина II, но и нормализуется масса левого желудочка, а также снижается выраженность фиброзных изменений миокарда [40]. В дополнение к этому следует отметить, что рецепторы ангиотензина II выявлены в сердце различных млекопитающих, включая человека [41], и их стимуляция увеличивает продукцию коллагена фибробластами сердца, а также стимулирует белковый синтез и развитие гипертрофии кардиомиоцитов [42]. Другими словами, действие ангиотензина II приводит к тем же принципиальным структурным изменениям миокарда, что наблюдаются при хронической активации симпатической нервной системы.

Активация ренин-ангиотензиновой системы при введении адренергического агониста осуществляется посредством системных механизмов, а также локально, на уровне миокарда. Системные механизмы реализуются за счет прямой, осуществ-

ляемой через бета-адренорецептор, стимуляции образования ренина в юкстагломерулярных клетках почки [43], с последующим увеличением продукции ангиотензина II и его выделения в общий кровоток. Другой системный механизм заключается в увеличении выделения ангиотензина II из кардиоваскулярных симпатических нервных волокон в ответ на стимуляцию пресинаптических бета-адренорецепторов [44]. Локальная стимуляция ренин-ангиотензиновой системы непосредственно в сердце подтверждается тем, что адренергическая активация приводит к увеличению экспрессии ангиотензиногена в миокарде и фибробластах сердца [45], а также к повышению активности ангиотензин-превращающего фермента в левом желудочке, причем степень этих эффектов коррелирует с выраженностью гипертрофии миоцитов [38]. В этой связи представляется важным, что гипертрофия сердца и повышение концентрации ангиотензина II в левом желудочке в условиях хронической активации симпатической нервной системы сохраняются после двухсторонней нефрэктомии у крыс [39]; последнее предполагает самостоятельную роль внепочечных механизмов (и в том числе – сердечной ренин-ангиотензиновой системы) в осуществлении данных эффектов.

Интересно то, что помимо ангиотензина II, развитие структурно-функциональных изменений сердца при адренергической активации может быть опосредовано участием других элементов ренин-ангиотензиновой системы, и в частности, альдостерона. Известно, например, что изменения патоморфологии миокарда и его сократительной функции становятся менее выраженными в том случае, когда хроническое введение адренергического агониста осуществляется в комбинации с блокатором рецепторов альдостерона [34, 46]. Эти экспериментальные данные хорошо согласуются с результатами клинических исследований – у больных с сердечной недостаточностью отмечено повышение содержания альдостерона в плазме крови, и оно ассоциируется с существенным увеличением риска смертности при данной патологии [47]. Использование антагонистов альдостерона, наоборот, улучшает долгосрочный клинический прогноз при сердечной недостаточности [48, 49]. Роль альдостерона, очевидно, наиболее велика в развитии фиброза сердечной мышцы; в этом отношении, его эффекты реализуются за счет повышения активности НАДФ-оксидазы в макрофагах и эндотелиальных клетках, либо непосредственно в митохондриях кардиомиоцитов, что ведет к генерации свободнорадикальных форм кислорода и развитию периваскулярной воспалительной реакции, с последующей пролиферацией фибробластов и увеличением продукции коллагена [50].

С другой стороны, нужно констатировать, что стимуляция ренин-ангиотензиновой системы является принципиальным, но далеко не един-

ственным патогенетическим звеном в развитии структурно-функциональных изменений сердца при активации симпатической нервной системы. В качестве других механизмов рассматриваются стимуляция паракринных факторов роста в клетках сердца [51], индукция процессов перекисного окисления липидов и образования свободнорадикальных форм кислорода [52], и повышение экспрессии цитокинов [10, 53]. Таким образом, не вызывает сомнений, что в основе этих изменений лежит сложный и многофакторный механизм, отдельные элементы которого могут пересекаться и дополнять друг друга.

Роль внутриклеточной сигнализации

На субклеточном уровне стимуляция процессов роста кардиомиоцитов в условиях адренергической активации связана с повышением активности митоген-активируемых протеинкиназ (МАП-киназы) [54, 55], которые подразделяются на несколько подгрупп (ERK, JNK и p-38 киназы). В миокарде желудочков крысы повышение активности JNK и ERK киназ происходит уже через 15 мин после внутривенного введения адренергического агониста, и достигает пиковых значений через 48 часов [56]. Роль данных ферментов состоит в активации, путем фосфорелирования, факторов транскрипции, что инициирует экспрессию генов, кодирующих синтез сократительных белков (α -актин, белок тяжелых цепей миозина) и компонентов внеклеточного матрикса (коллаген, фибронектин). Стимуляция синтеза белков, в свою очередь, приводит к образованию новых саркомеров, которые встраиваются в структуру кардиомиоцита, что увеличивает его размеры. На макроскопическом уровне эти изменения способствуют возрастанию площади поперечного сечения мышечных волокон, и в конечном итоге – утолщению стенки левого желудочка.

В регуляции данных процессов одной из основных мишеней МАП-киназ являются так называемые гены "раннего ответа", такие как *c-fos*, *c-myc*, *c-jun* и *jun-B*. Последние отвечают за образование факторов транскрипции, которые в свою очередь осуществляют индукцию генов, непосредственно контролирующих процессы роста кардиомиоцитов. В условиях *in vivo* повышение уровней экспрессии генов *c-fos*, *c-myc* и *jun-B* в миокарде желудочков происходит в течение 1-2 часов после введения адренергического агониста [57, 58]. Аналогичные эффекты можно наблюдать в опытах на изолированном сердце [59] и культуре кардиомиоцитов [60]. Экспрессия генов "раннего ответа", по всей видимости, играет ключевую роль в регуляции процессов саркомерогенеза. В частности, известно, что в культуре кардиомиоцитов из сердца крысы повышение экспрессии *c-fos* и *c-jun* при действии адренергического агониста сопровождается увеличением синтеза сократительных белков и их

включением в структуру субъединиц саркомеров [60, 61].

Механизмы внутриклеточной сигнализации, регулирующие рост кардиомиоцитов, построены по каскадному типу. Это означает, что между стимуляцией бета-адренорецептора и повышением активности МАП-киназ существуют промежуточные звенья, роль которых состоит в "запуске" МАП-киназного механизма. Примером физиологических изменений, впоследствии ведущих к повышению активности МАП-киназ, может являться повышение внутриклеточной концентрации кальция и связанная с этим активация кальцинейрина – Ca^{2+} – зависимой протеинфосфатазы, участвующей в регуляции процессов транскрипции и клеточного роста. Предполагается, что стимуляция бета-адренорецептора инициирует процесс транслокации кальцинейрина в область ядра кардиомиоцита [55]. Кроме того, в опытах на трансгенных мышах показано, что бета-агонист не способен активировать ERK киназу, если в сердце животных присутствует доминантно-негативная форма кальцинейрина [55]. Данный механизм, однако, не является единственным. В качестве других регуляторов активности МАП-киназ рассматриваются протеинкиназа А, ферменты *Src*-семейства тирозиновых киназ, а также фосфотидилинозитол 3-киназа [62, 63, 64]. Кроме того, активация МАП-киназ при введении адренергического агониста может быть опосредована образованием свободнорадикальных форм кислорода (супероксид анион) [65], а также увеличением продукции цитокинов в миокарде [53].

Заключение

Модификации структуры кардиомиоцитов и внеклеточного матрикса способствуют прогрессированию сердечной недостаточности и во многом определяют неблагоприятный клинический прогноз. Одной из иллюстраций такой взаимосвязи являются, например, результаты Фрамингемского исследования, которые показывают, что гипертрофия сердца является самостоятельным фактором риска внезапной сердечной смерти [66]. Следовательно, выяснение механизмов, вызывающих патологические структурно-функциональные изменения миокарда, представляется важным не только с теоретической, но и с практической точки зрения. Данные экспериментальных исследований, изложенные в настоящей статье, позволяют заключить, что ключевую роль в осуществлении этих изменений играет хроническая активация симпатической нервной системы. Прогресс, достигнутый в последние годы в понимании фундаментальных характеристик данного механизма, вероятно, может рассматриваться как первый шаг к усовершенствованию лечебно-диагностических алгоритмов, используемых в настоящее время в кардиологической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Greenwood J.P., Scott E.M., Stoker J.B., Mary D.A. Hypertensive left ventricular hypertrophy: relation to peripheral sympathetic drive. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38(6): 1711-1717.
2. Cohn J.N., Levine T.B., Olivari M.T., Garberg V., Lura D., Francis G.S., Simon A.B., Rector T. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1984; 311(13): 819-823.
3. Kaye D.M., Lefkovits J., Jennings G.L., Bergin P., Broughton A., Esler M.D. Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26(5): 1257-1263.
4. Osadchii O.E. Cardiac hypertrophy induced by sustained beta-adrenoreceptor activation: pathophysiological aspects. *Heart Fail Rev.* 2007; 12(1): 66-86.
5. Nichtova Z., Novotova M., Kralova E., Stankovicova T. Morphological and functional characteristics of models of experimental myocardial injury induced by isoproterenol. *Gen Physiol Biophys.* 2012; 31(2): 141-151.
6. Rona G. Catecholamine cardiotoxicity. *J Mol Cell Cardiol.* 1985; 17(4): 291-306.
7. Teerlink J.R., Pfeffer J.M., Pfeffer M.A. Progressive ventricular remodeling in response to diffuse isoproterenol-induced myocardial necrosis in rats. *Circ Res.* 1994; 75(1): 105-113.
8. Schafer M., Frischkopf K., Taimor G., Piper H.M., Schlüter K.D. Hypertrophic effect of selective beta-adrenoceptor stimulation on ventricular cardiomyocytes from adult rat. *Am J Physiol.* 2000; 279(2): C495-C503.
9. Simpson P., McGrath A., Savion S. Myocyte hypertrophy in neonatal rat heart cultures and its regulation by serum and by catecholamines. *Circ Res.* 1982; 51(6): 787-801.
10. Barth W., Deten A., Bauer M., Reinohs M., Leicht M., Zimmer H.G. Differential remodeling of the left and right heart after norepinephrine treatment in rats: studies on cytokines and collagen. *J Mol Cell Cardiol.* 2000; 32(2): 273-284.
11. Deshaies Y., Willemot J., Leblanc J. Protein synthesis, amino acid uptake, and pools during isoproterenol-induced hypertrophy of the rat heart and tibialis muscle. *Can J Physiol Pharm.* 1981; 59(2): 113-121.
12. Marcus M.L., Koyanagi S., Harrison D.G., Doty D.B., Hiratzka L.F., Eastham C.L. Abnormalities in the coronary circulation that occur as a consequence of cardiac hypertrophy. *Am J Med.* 1983; 75(3A): 62-66.
13. Weiner M.M., Reich D.L., Lin H.M., Krol M., Fischer G.W. Increased left ventricular myocardial mass is associated with arrhythmias after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013; 27(2): 292-297.
14. Bhambi B., Eghbali M. Effect of norepinephrine on myocardial collagen gene expression and response of cardiac fibroblasts after norepinephrine treatment. *Am J Pathol.* 1991; 139(5): 1131-1142.
15. Jalil J.E., Doering C.W., Janicki J.S., Pick R., Shroff S.G., Weber K.T. Fibrillar collagen and myocardial stiffness in the intact hypertrophied rat left ventricle. *Circ Res.* 1989; 64(6): 1041-1050.
16. Wang J., Song Y., Li H., Shen Q., Shen J., An X., Wu J., Zhang J., Wu Y., Xiao H., Zhang Y. Exacerbated cardiac fibrosis induced by β -adrenergic activation in old mice due to decreased AMPK activity. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2016; 43(11): 1029-1037.
17. Jalil J.E., Janicki J.S., Pick R., Abrahams C, Weber K.T. Fibrosis-induced reduction of endomyocardium in the rat after isoproterenol treatment. *Circ Res.* 1989; 65(2): 258-264.
18. Nguyen T.P., Qu Z., Weiss J.N. Cardiac fibrosis and arrhythmogenesis: the road to repair is paved with perils. *J Mol Cell Cardiol.* 2014; 70: 83-91.
19. Weber K.T. Fibrosis and hypertensive heart disease. *Curr Opin Cardiol.* 2000; 15(4): 264-272.
20. Goldspink D.F., Burniston J.G., Tan L.B. Cardiomyocyte death and the ageing and failing heart. *Exp Physiol.* 2003; 88(3): 447-458.
21. Singh K., Xiao L., Remondino A., Sawyer D.B., Colucci W.S. Adrenergic regulation of cardiac myocyte apoptosis. *J Cell Physiol.* 2001; 189(3): 257-265.
22. Mann D.L., Kent R.L., Parsons B., Cooper G. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 1992; 85(2): 790-804.
23. Ellison G.M., Torella D., Karakikes I., Purushothaman S., Curcio A., Gasparri C., Indolfi C., Cable N.T., Goldspink D.F., Nadal-Ginard B. Acute beta-adrenergic overload produces myocyte damage through calcium leakage from the ryanodine receptor 2 but spares cardiac stem cells. *J Biol Chem.* 2007; 282(15): 11397-11409.
24. Remondino A., Kwon S.H., Communal C., Pimentel D.R., Sawyer D.B., Singh K., Colucci W.S. Beta- adrenergic receptor-stimulated apoptosis in cardiac myocytes is mediated by reactive oxygen species/c-Jun NH₂-terminal kinase-dependent activation of the mitochondrial pathway. *Circ Res.* 2003; 92(2): 136-138.
25. Jiang S., Huo D., Wang X., Zhao H., Tan J., Zeng Q., O'Rourke S.T., Sun C. β -adrenergic receptor-stimulated cardiac myocyte apoptosis: role of cytochrome P450 ω -hydroxylase. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2017; 70(2): 94-101.
26. Grossman W., Jones D., McLaurin L.P. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest.* 1975; 56(1): 56-64.
27. Stewart J.M., Patel M.B., Wang J., Ochoa M., Gewitz M., Loud A.V., Anversa P., Hintze T.H. Chronic elevation of norepinephrine in conscious dogs produces hypertrophy with no loss of LV reserve. *Am J Physiol.* 1992; 262(2): H331-H339.
28. Tang L., Gao W., Taylor P.B. Force-frequency response in isoproterenol-induced hypertrophied rat heart. *Eur J Pharmacol.* 1996; 318(2-3): 349-356.
29. Mészáros J., Ryder K.O., Hart G. Transient outward current in catecholamine-induced cardiac hypertrophy in the rat. *Am J Physiol.* 1996; 271(6): H2360-H2367.
30. Baek M., Weiss M. Down-regulation of Na⁺ pump alpha 2 isoform in isoprenaline-induced cardiac hypertrophy in rat: evidence for increased receptor binding affinity but reduced inotropic potency of digoxin. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005; 313(2): 731-739.
31. Nakajima-Takenaka C., Zhang G.X., Obata K., Tohne K., Matsuyoshi H., Nagai Y., Nishiyama A., Takaki M. Left ventricular function of isoproterenol-induced hypertrophied rat hearts perfused with blood: mechanical work and energetics. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009; 297(5): H1736-H1743.
32. Chorvatova A., Hart G., Hussain M. Na⁺/Ca²⁺ exchange current ($I_{Na/Ca}$) and sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ release in catecholamine-induced cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res.* 2004; 61(2): 278-287.
33. Siwik D.A., Kuster G.M., Brahmabhatt J.V., Zaidi Z., Malik J., Ooi H., Ghorayeb G. EMMPRIN mediates beta-

- adrenergic receptor-stimulated matrix metalloproteinase activity in cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol.* 2008; 44(1): 210-217.
34. Veliotos D.G., Norton G.R., Correia R.J., Strijdom H., Badenhorst D., Brooksbank R., Woodiwiss A.J. Impact of aldosterone receptor blockade on the deleterious cardiac effects of adrenergic activation in hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2010; 56(2): 203-211.
35. Mueller R.A., Axelrod J. Abnormal cardiac norepinephrine storage in isoproterenol-treated rats. *Circ Res.* 1968; 23(6): 771-778.
36. Marks A.R. Calcium cycling proteins and heart failure: mechanisms and therapeutics. *J Clin Invest.* 2013; 123(1): 46-52.
37. Mitsuyama S., Takeshita D., Obata K., Zhang G.X., Takaki M. Left ventricular mechanical and energetic changes in long-term isoproterenol-induced hypertrophied hearts of SERCA2a transgenic rats. *J Mol Cell Cardiol* 2013; 59: 95-106.
38. Grimm D., Elsner D., Schunkert H., Pfeifer M., Griese D., Bruckschlegel G., Muders F., Riegger G.A., Kromer E.P. Development of heart failure following isoproterenol administration in the rat: role of the renin-angiotensin system. *Cardiovasc Res.* 1998; 37(1): 91-100.
39. Nagano M., Higaki J., Nakamura F., Higashimori K., Nagano N., Mikami H., Ogihara T. Role of cardiac angiotensin II in isoproterenol-induced left ventricular hypertrophy. *Hypertension.* 1992; 19(6): 708-712.
40. Grimm D., Holmer S.R., Riegger G.A.J., Kromer E.P. Effects of beta-receptor blockade and angiotensin II type I receptor antagonism in isoproterenol-induced heart failure in the rat. *Cardiovasc Pathol.* 1999; 8(6): 315-323.
41. Regitz-Zagrosek V., Friedel N., Heymann A., Bauer P., Neuss M., Rolfs A., Steffen C., Hildebrandt A., Hetzer R., Fleck E. Regulation, chamber localization, and subtype distribution of angiotensin II receptors in human hearts. *Circulation.* 1995; 91(5): 1461-1471.
42. Sadoshima J., Izumo S. Molecular characterization of angiotensin II-induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts. *Circ Res.* 1993; 73(3): 413-423.
43. Weinberger M.H., Aoi W., Henry D.P. Direct effect of beta-adrenergic stimulation on renin release by the rat kidney slice in vitro. *Circ Res.* 1975; 37(3): 318-324.
44. Nakamaru M., Jackson E.K., Inagami T. Beta-adrenoceptor-mediated release of angiotensin II from mesenteric arteries. *Am J Physiol.* 1986; 250(1): H144-H148.
45. Dostal D.E., Booz G.W., Baker K.M. Regulation of angiotensinogen gene expression and protein in neonatal rat cardiac fibroblasts by glucocorticoid and beta-adrenergic stimulation. *Basic Res Cardiol.* 2000; 95(6): 485-490.
46. Hori Y., Touei D., Saitoh R., Yamagishi M., Kanai K., Hoshi F., Itoh N. The aldosterone receptor antagonist eplerenone inhibits isoproterenol-induced collagen-I and 11 β -HSD1 expression in rat cardiac fibroblasts and the left ventricle. *Biol Pharm Bull.* 2017; 40(10): 1716-1723.
47. Güder G., Bauersachs J., Frantz S., Weismann D., Alolio B., Ertl G., Angermann C.E., Störk S. Complementary and incremental mortality risk prediction by cortisol and aldosterone in chronic heart failure. *Circulation.* 2007; 115(13): 1754-1761.
48. Pitt B., Zannad F., Remme W.J., Cody R., Castaigne A., Perez A., Palensky J., Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999; 341(10): 709-717.
49. Pitt B., Remme W., Zannad F., Neaton J., Martinez F., Roniker B., Bittman R., Hurley S., Kleiman J., Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003; 348(14): 1309-1321.
50. Brown N.J. Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis. *Nat Rev Nephrol.* 2013; 9(8): 459-469.
51. Garlie J.B., Hamid T., Gu Y., Ismahil M.A., Chandrasekar B., Prabhu S.D. Tumor necrosis factor receptor 2 signaling limits β -adrenergic receptor-mediated cardiachypertrophy in vivo. *Basic Res Cardiol.* 2011; 106(6): 1193-1205.
52. Tanriverdi L.H., Parlakpınar H., Ozhan O., Ermis N., Polat A., Vardi N., Tanbek K., Yıldız A., Acet A. Inhibition of NADPH oxidase by apocynin promotes myocardial antioxidant response and prevents isoproterenol-induced myocardial oxidative stress in rats. *Free Radic Res.* 2017; 51(9-10): 772-786.
53. Murray D.R., Prabhu S.D., Chandrasekar B. Chronic beta-adrenergic stimulation induces myocardial proinflammatory cytokine expression. *Circulation.* 2000; 101(20): 2338-2341.
54. Bogoyevitch M.A., Andersson M.B., Gillespie-Brown J., Clerk A., Glennon P.E., Fuller S.J., Sugden P.H. Adrenergic receptor stimulation of the mitogen-activated protein kinase cascade and cardiac hypertrophy. *Biochem J.* 1996; 314(Pt 1): 115-121.
55. Zou Y., Yao A., Zhu W., Kudoh S., Hiroi Y., Shimoyama M., Uozumi H., Kohmoto O., Takahashi T., Shibasaki F., Nagai R., Yazaki Y., Komuro I. Isoproterenol activates extracellular signal-regulated protein kinases in cardiomyocytes through calcineurin. *Circulation.* 2001; 104(1): 102-108.
56. Takemoto Y., Yoshiyama M., Takeuchi K., Omura T., Komatsu R., Izumi Y., Kim S., Yoshikawa J. Increased JNK, AP-1 and NF- κ B binding activities in isoproterenol-induced cardiac remodeling. *J Mol Cell Cardiol.* 1999; 31(11): 2017-2030.
57. Brand T., Sharma H.S., Schaper W. Expression of nuclear proto-oncogenes in isoproterenol-induced cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol.* 1993; 25(11): 1325-1337.
58. Robbins R.J., Swain J.L. C-myc protooncogene modulates cardiac hypertrophic growth in transgenic mice. *Am J Physiol.* 1992; 262(2): H590-H597.
59. Zimmer H.G. Catecholamine-induced cardiac hypertrophy: significance of proto-oncogene expression. *J Mol Med.* 1997; 75(11-12): 849-859.
60. Bishopric N.H., Jayasena V., Webster K.A. Positive regulation of the skeletal alpha-actin gene by Fos and Jun in cardiac myocytes. *J Biol Chem.* 1992; 267(35): 2535-2554.
61. Iwaki K., Sukhatme V., Shubeita H.E., Chien K.R. Alpha- and beta-adrenergic stimulation induces distinct patterns of immediate early gene expression in neonatal rat myocardial cells. *J Biol Chem.* 1990; 265(23): 13809-13817.
62. Daaka Y., Luttrell L.M., Lefkowitz R.J. Switching of the coupling of the beta2-adrenergic receptor to different G-proteins by protein kinase A. *Nature.* 1997; 390(6655): 88-91.

63. Zou Y., Komuro I., Yamazaki T., Kudoh S., Uozumi H., Kadowaki T., Yazaki Y. Both G_s and G_i proteins are critically involved in isoproterenol-induced cardiomyocyte hypertrophy. *J Biol Chem*. 1999; 274(14): 9760-9770.

64. Oudit G.Y., Crackower M.A., Eriksson U., Sarao R., Kozieradzki I., Sasaki T., Irie-Sasaki J., Gidrewicz D., Rybin V.O., Wada T., Steinberg S.F., Backx P.H., Penninger J.M. Phosphoinositide 3-kinase-deficient mice are protected from isoproterenol-induced heart failure. *Circulation*. 2003; 108(17): 2147-2152.

65. Zhang G.-X., Kimura S., Nishiyama A., Shokoji T., Rahman M., Yao L., Nagai Y., Fujisawa Y., Miyatake A., Abe Y. Cardiac oxidative stress in acute and chronic isoproterenol-infused rats. *Cardiovasc Res*. 2005; 65(1): 230-238.

66. Haider A.W., Larson M.G., Benjamin E.J., Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32(5): 1454-1459.

Поступила / Received 29.11.2017

Принята в печать / Accepted 10.01.2018

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов / The author declares no conflict of interest

Для корреспонденции: Oleg E. Osadchii; tel.: +45-99-40-37-92; e-mail: osadchii@hst.aau.dk;
Faculty of Medicine, Aalborg University, Fredrik Bajers Vej 7E, Aalborg East, Denmark.

For correspondence: Oleg E. Osadchii; tel.: +45-99-40-37-92; e-mail: osadchii@hst.aau.dk;
Faculty of Medicine, Aalborg University, Fredrik Bajers Vej 7E, Aalborg East, Denmark.

Н. В. ПОРОДЕНКО¹, В. В. СКИБИЦКИЙ¹, В. В. ЗАПЕВИНА¹, М. В. СКИБИЦКАЯ²

ТИПИЧНЫЕ И АТИПИЧНЫЕ ФОРМЫ ЦЕЛИАКИИ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

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

²*Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения Городская поликлиника №3, ул. Ставропольская, д. 142, Краснодар, Россия, 350001.*

АННОТАЦИЯ

В обзоре проанализированы материалы, посвященные изучению различных форм целиакии. Особое внимание уделено систематизации клинических проявлений и особенностям диагностики атипичной формы целиакии. Приведены данные о частоте встречаемости и механизмах прогрессирования нарушений при сочетании целиакии и ряда аутоиммунных заболеваний, в том числе – сахарного диабета 1 типа.

Данный обзор литературы способствует лучшему пониманию специалистами проблемы целиакии, что позволит улучшить раннюю диагностику и определить рациональную тактику ведения пациентов с разными формами заболевания.

Ключевые слова: целиакия, атипичная форма, сахарный диабет 1 типа, диагностика

Для цитирования: Породенко Н.В., Скибицкий В.В., Запеевина В.В., Скибицкая М.В. Типичные и атипичные формы целиакии: трудности диагностики. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(1): 189-194. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-189-194

For citation: Porodenko N.V., Skibitskiy V.V., Zapevina V.V., Skibitskaya M.V. Typical and atypical forms of celiac disease: difficulties in the diagnosis. *Kubanskiy nauchnyj medicinskiy vestnik*. 2018; 25(1): 189-194. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-189-194

N. V. PORODENKO¹, V. V. SKIBITSKIY¹, V. V. ZAPEVINA¹, M. V. SKIBITSKAYA²

TYPICAL AND ATYPICAL FORMS OF CELIAC DISEASE: DIFFICULTIES IN THE DIAGNOSIS

¹*Department of the hospital therapy, Federal state budgetary educational institution for higher education "Kuban state medical university" of the Ministry of health care of the Russian Federation, Sedina str., 4, Krasnodar, Russia, 350063.*

²*Municipal budgetary healthcare institution City hospital №3, Stavropolskaya str., 142, Krasnodar, Russia, 350001.*

ABSTRACT

The review analyzes materials devoted to the study of various forms of celiac disease. Particular attention is paid to the systematization of clinical manifestations and features of diagnosis of atypical forms of celiac disease. Data are given on the incidence and mechanisms of progression of disorders in the combination of celiac disease and a number of autoimmune diseases, including type 1 diabetes mellitus.

This literature review promotes a better understanding of the problem of celiac disease by specialists, which will improve early diagnosis and determine the rational tactics of managing patients with different forms of the disease.

Keywords: celiac disease, atypical form, diabetes mellitus type 1, diagnostics

Целиакия («coeliakia»; греч.; «koiliakos» кишечный, страдающий расстройством кишечника, от «koilia» – брюшная полость) – хроническое аутоиммунное генетически обусловленное нарушение функции тонкого кишечника, связанное с дефицитом ферментов, расщепляющих пептид глютен и проявляющееся снижени-

ем питания, стеатореей, резким увеличением живота, признаками авитаминоза и нарушения фосфорно-кальциевого обмена. Заболевание имеет высокую медико-социальную значимость в связи с частыми осложнениями, снижением качества жизни и инвалидизацией пациентов [1, 2].

Распространенность целиакии недостаточно изучена, что во многом связано с затруднением ее диагностики и прижизненной верификацией диагноза, чему способствуют, в ряде случаев, маловыраженные кишечные проявления, либо их отсутствие, а также различная внекишечная симптоматика [3]. Вместе с тем заболевание достаточно широко встречается в современной популяции. Специальных крупных эпидемиологических исследований, посвященных распространенности целиакии в России, не проводилось. Результаты локальных (региональных) исследований, как правило, отражают данные по встречаемости заболевания в детском возрасте. В настоящее время частота целиакии в России колеблется, в среднем, от 1:250 до 1:1000 населения. По некоторым данным в стране болеют целиакией от 3 до 6 млн человек [1, 2, 3].

Напротив, в зарубежных исследованиях неоднократно оценивалась распространенность целиакии, в частности в популяциях Северной и Южной Америки, Ближнего Востока и Северной Африки (около 1-2% населения). Следует подчеркнуть, что по некоторым данным, за последние десятилетия встречаемость целиакии возросла, особенно в Северной Америке и Европе [4].

Целиакия распространена в разных возрастных группах приблизительно с одинаковой частотой. Существуют два пика заболеваемости – в возрасте 1 года и в 30-60 лет. Заболевание особенно часто развивается у пациентов, имеющих какие-либо другие аутоиммунные заболевания. К сожалению, оно относительно редко диагностируется прижизненно – лишь у 10-15% людей.

Этиология заболевания до конца не установлена. В настоящее время рассматриваются несколько гипотез происхождения целиакии. В соответствии с вирусной теорией у больных целиакией в крови определяется повышение титра антител к аденовирусам, вероятно вследствие антигенного сходства между глютенем и некоторыми видами аденовирусов. Дипептидазная теория построена на гипотезе о дефиците или полном отсутствии фермента, расщепляющего глютен. Согласно иммуногенетической теории, в организме появляются аутоантитела к клеткам кишечника, в частности, к внутриэпителиальным лимфоцитам и антитела к глютену, вызывая иммунный ответ на «глютенную угрозу» и дальнейшее повреждение кишечной стенки. Рецепторная гипотеза рассматривает наличие аномального белкового состава клеточной стенки, приводящее к повышенной ее чувствительности к глютену. Вероятнее всего, целиакия развивается в результате персонализированного сочетания факторов – генетических и «внешнесредовых», что и обуславливает большое разнообразие клинических проявлений.

Установлено, что патологические процессы в кишечнике «запускаются» поступлением с пищей

глютен, которые не подвергаются расщеплению и всасыванию вследствие недостаточности фермента трансглутаминазы [5, 6]. В слизистой активируются и местные процессы, способствующие тому, что эпителий слизистой оболочки тонкой кишки становится мишенью для повреждения, развивается лимфоплазмозитарная инфильтрация, субатрофия и атрофия ворсинок, изменение регенераторной зоны крипт [7]. Наряду с нарушением расщепления пищи (мальдигестией), возникает и синдром нарушения всасывания (мальабсорбции). Локальные изменения активно поддерживаются наследственно-обусловленным хроническим воспалением в кишечнике, благодаря выработке фактора некроза опухоли, интерлейкинов, цитокинов и других биологически активных субстанций. Именно они определяют особенности течения и форму заболевания, изменчивость патогенетически значимых показателей иммунитета, развитие осложнений и дефицитных состояний при целиакии.

В специальной медицинской литературе довольно полно представлена информация о проявлениях, диагностике и тактике ведения пациентов детского возраста [8]. Однако сведений о целиакии у взрослых гораздо меньше, что, по-видимому, связано с особенностями локализации у них процесса в тонком кишечнике, значительно затрудняющими его диагностику [9]. Кроме того, в большинстве случаев клинические признаки являются нетипичными, часто (почти в 50% случаев) приобретая системный, полисиндромный характер, а также нередко имеют место малосимптомные, скрытые формы, которые обуславливают увеличение времени для верификации заболевания и начала терапии.

Почти в $\frac{3}{4}$ случаев целиакия у взрослых манифестирует различными проявлениями: кишечными и внекишечными [10]. Среди кишечных проявлений, в первую очередь, выделяют мальабсорбцию, мальдигестию, хроническую диарею. Из внекишечных чаще встречаются: железодефицитная анемия, артропатия, бесплодие, язвенный стоматит, признаки эндокринной недостаточности, геморрагические высыпания.

Целиакия имеет различные формы: типичную, атипичную, рефрактерную и латентную. Типичная форма заболевания может наблюдаться у лиц разных возрастных групп, сопровождается появлением гастроинтестинальных жалоб и развитием синдрома мальабсорбции.

При атипичной форме преобладают внекишечные проявления при незначительных гастроинтестинальных симптомах [11]. Очень часто при таком варианте течения развиваются преимущественно системные нарушения в кроветворной, эндокринной, гепато-билиарной, костно-мышечной, половой системах, присоединяются аллергические аутоиммунные процессы и ряд других признаков [12].

Латентная или бессимптомная форма может не сопровождаться яркими клиническими проявлениями, диагноз чаще подтверждается морфологическими исследованиями слизистой кишечника и повышенными значениями титров специфических антител.

Наиболее сложными в отношении тактики ведения являются пациенты с рефрактерным течением. У них имеют место яркие гастроинтестинальные проявления, неэффективна безглютеновая диета. Коррекция изменений при этой форме осуществляется с помощью иммуносупрессорной терапии [13].

Тяжесть целиакии определяется выраженностью белково-энергетической недостаточности, дефицитных состояний и осложнений заболевания. Первая степень характеризуется незначительными нарушениями белково-энергетического обмена, анемией легкой степени, дисметаболизмом кальция, легкими дисбиотическими расстройствами. При второй степени выявляются умеренно выраженные признаки белково-энергетической недостаточности, остеопороз и дисбиотические расстройства. Третья степень отличается значительной белково-энергетической недостаточностью, тяжелой анемией, выраженным дисбиозом кишечника, витаминно-минеральной недостаточностью.

Кроме мальдигестии и мальабсорбции при целиакии наблюдаются синдромы диспепсии, нарушения моторной функции кишечника (запор или диарея), динамической кишечной непроходимости. Довольно часто появляются изменения в ротовой полости, повышение секреторной активности желез желудка, контаминация *Helicobacter pylori*, нарушение работы гепато-билиарной области.

Неспецифические аутоиммунные процессы при целиакии могут способствовать «параллельному» развитию изменений, приводящих к появлению первичного билиарного цирроза печени, аутоиммунного гепатита и других аутоиммунных изменений, в том числе и в поджелудочной железе.

Особый интерес и большую практическую значимость представляет атипичная форма целиакии со скудной гастроинтестинальной симптоматикой, но многочисленными внекишечными проявлениями. Этот вариант болезни очень часто требует проведения длительного и скрупулёзного дифференциально-диагностического поиска, поскольку возникающие системные проявления могут значительно маскировать течение заболевания.

Появление внекишечных расстройств связано с развитием развернутого синдрома мальабсорбции и прогрессированием генерализованных аутоиммунных нарушений. В ряде случаев атипичная форма целиакии может проявляться только системными внекишечными расстройствами без кишечных симптомов.

Среди наиболее часто встречающихся внекишечных симптомов целиакии можно выделить по-

ражение кожного покрова, проявляющееся герпетическим и буллезным дерматитом, псориазом, атопическим нейродермитом, алопецией, угревой болезнью. Изменения на коже волнообразно рецидивируют, отличаются полиморфностью, герпетическим и симметричностью высыпаний. Нередко появляются интенсивный кожный зуд, озноб, жжение и парестезии. Типичная локализация – локти, разгибательная поверхность предплечий, бедер, ягодицы, спина [14].

Гематологические расстройства проявляются, в первую очередь, развитием изолированной железодефицитной анемии, рефрактерной к терапии препаратами железа. Иногда анемия возникает раньше других проявлений нарушения абсорбции или может быть единственным симптомом заболевания [15].

Нередко в патологический процесс вовлекается щитовидная железа. Выявляется аутоиммунный тиреоидит, сопровождающийся изменением тиреоидного статуса различной степени тяжести. Для нормализации тиреоидного статуса требуется коррекция гормональными препаратами и назначение безглютеновой диеты.

Следствием нарушения всасывания кальция, магния и витамина D у больных целиакией являются остеомаляция, остеопороз, остеопороз, спонтанные переломы костей, некариозные поражения зубов, гипоплазия эмали зубов системного характера, скученность и дистопия зубного ряда. Наряду с нарушением обмена коллагена и других белков кости диагностируют недифференцированные дисплазии соединительной ткани.

Атипичное течение целиакии нередко сопровождается бесплодием, спонтанными абортами, привычным невынашиванием беременности у женщин, вторичным бесплодием у мужчин. У женщин с белково-энергетической недостаточностью III степени развивается гипо- или аменорея.

Довольно рано при целиакии происходят нарушение белкового обмена, потеря массы тела, гипопроотеинемия, отеки, локализующиеся чаще всего в области голеней и стоп, асцит.

Аллергические и псевдоаллергические проявления сопровождаются непереносимостью продуктов и лекарственных средств, респираторной аллергией, астмой, холодовой и холинергической крапивницей и другими проявлениями.

В патологический процесс может вовлекаться и нервная система, в частности – мозжечок, что приводит к атаксии, речевым и зрительным нарушениям, когнитивным расстройствам, миоклонусу, тремору, хореическим гиперкинезам, миопатическим поражениям. Частым проявлением является и периферическая нейропатия, эпилепсия из-за скопления кальцификатов в головном мозге [16].

Явления полигиповитаминоза при целиакии тяжелой степени появляются несколько отсрочено и сопровождаются дефицитом витаминов группы В с развитием глоссита, стоматита, гингивита и

нарушением всасывания жирорастворимых витаминов – А, Д, Е, К с нарушением трофики в виде сухости и шелушения, снижением тургора кожи.

Внекишечные проявления нередко сопровождаются и геморрагическим синдромом в виде кровотечений (гематурия, метроррагия) и множественных подкожных кровоизлияний, частых гингивитов, являющихся, в первую очередь, следствием значительного дефицита витаминов С, Р и К.

Современная лабораторно-инструментальная диагностика целиакии включает выполнение обязательных и дополнительных исследований (таблица).

Инструментальная диагностика дополняется компьютерной томографией, гидро-магнитно-резонансной томографией кишечника, капсульной эндоскопией.

В зависимости от показаний больной целиакией может быть осмотрен врачами смежных специальностей. Как правило, это требуется при атипичном течении целиакии и развитии системных проявлений.

Вместе с тем целиакия может сочетаться с многочисленными ассоциированными заболеваниями, связанными общими аутоиммунными механизмами прогрессирования и значительно затрудняющими диагностику и дифференциальную диагностику. Поиск, в первую очередь, направлен на исключение патологии желудочно-кишечного тракта. Нередко при атипичном течении целиакии доминируют заболевания, имеющие и внекишечные проявления.

Однако целиакия может развиваться и на фоне уже имеющихся наследственных аутоиммунных процессов. По мнению Smyth D.J. с соавт. (2008), относительно часто (от 1,4% до 19,7%) целиакия сочетается с сахарным диабетом (СД) 1 типа [17]. В среднем около 10% детей и 2% взрослого населения с СД 1 типа имеют антитела к трансглутаминазе.

Сахарный диабет 1 типа, как и целиакия, является аутоиммунным заболеванием, встречающимся

Таблица

Основные и дополнительные методы диагностики целиакии с интерпретацией параметров

Основные методы	Изменение параметров
anti-TG2 (сывороточные антитела к тканевой трансглутаминазе) IgA и IgG*	Повышение
Уровень общего Ig A*	Повышение
anti-DGP (антитела к дезаминированным пептидам глиадина) классов IgA и IgG*	Повышение
ЕМА (антитела к эндомизию) IgA и IgG*	Повышение
Общий анализ крови	Анемия, тромбоцитопения
Общий белок	Снижение
Альбумин	Снижение
Билирубин и фракции	Повышение
Холестерин, ЛПНП	Повышение
Глюкоза крови	Повышение/снижение
Сывороточное железо	Снижение
Копрограмма	Признаки синдрома мальабсорбции
Исследование кала на простейшие и яйца гельминтов	Отрицательный результат
Исследование кала на дисбиоз	Положительный результат
Фиброзофагогастродуоденоскопия с биопсией	Признаки гастрита с повышенной секрецией, язвенной болезни, контоминация <i>H. Pylori</i>
Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости	Патология гепатобилиарной зоны, поджелудочной железы
Дополнительные методы	
AGA (антиглиадиновые антитела) IgA и IgG*	Повышение
Ультразвуковое исследование щитовидной железы	Изменение структуры
Определение уровней ТТГ, свободных фракций Т3, Т4, уровня антитела к тиреопероксидазе (АТ-ТПО или антитела к микросомам), антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ)	Чаще сдвиг в сторону гипотиреоза, повышение титра АТ-ТПО, АТ-ТГ
Внутрижелудочная рН-метрия	Повышение кислотности
Исследование биологических сред (кровь, моча, волосы) на минеральный состав	Снижение уровней кальция, магния, железа, витаминов
Рентгеновская денситометрия для определения минеральной плотности костей	Снижение плотности
Фиброколоноскопия с биопсией слизистой оболочки прямой кишки	Признаки хронического воспаления

Примечание: * – отрицательный результат не является основанием для верификации диагноза.

ся менее, чем у 1% населения. При этом ежегодно число заболевших, чаще среди лиц детского возраста, увеличивается на 3% [18]. Патогенез диабета до конца не изучен, но имеет существенное сходство с целиакией по влиянию на развитие заболевания как наследственных факторов, так и внешней среды.

Существует предположение, что в возникновении и прогрессировании СД 1 типа определенную роль играют изменения в микробиоме человека, приводящие к повышению кишечной проницаемости и нарушению иммунорегуляции. Это подтверждается экспериментальными исследованиями и наблюдением за пациентами с СД 1 типа, у которых выявлены корреляции между началом заболевания и снижением разнообразия и постоянства состава кишечной микрофлоры, в том числе – нарушением соотношения между бактериями-фирмикутами и бактероидами [19]. Помимо этого, имеются данные о влиянии глютена на возможность развития СД 1 типа. Однако эти сведения еще далеки от окончательной интерпретации [20]. Так, введение глютена в прикорм детям до 3 или после 6 месяцев, сопряжено с риском появления аутоантител к инсулину и развитию СД 1 типа. Если же глютеносодержащие продукты вводились в рацион после 6 месяцев – увеличивался риск появления антител к глутаматдекарбоксилазе и тирозинфосфатазе.

Взаимосвязь между целиакией и СД 1 типа изучается уже давно. Чаще диабет развивается гораздо раньше поражения кишечника. Однако именно более раннее начало диабета и приводит к тому, что по поводу целиакии пациенты не проходят полного, многоэтапного скрининга. Серологические маркеры целиакии у пациентов с диабетом не всегда бывают высокоспецифичными и надежными. Кроме того, при наличии СД 1 типа сложнее мониторировать симптомы целиакии. Также выявлено, что при таком коморбидном фоне наблюдаются более высокие значения гликогемоглобина, повышается потребность в инсулине и чаще возможны эпизоды развития гипогликемических состояний. Вместе с тем применение безглютеновой диеты оказывает благотворное влияние как на проявления целиакии, так и на уменьшение частоты развития осложнений диабета, повышает уровень липопротеинов высокой плотности, реже встречается ретинопатия, снижается систолическое артериальное давление [21]. По мнению ряда специалистов, СД 1 типа чаще сопутствуют такие аутоиммунные заболевания, при которых выборочно повреждается определенный орган, как, например, при целиакии или аутоиммунном тиреоидите. На этом фоне течение целиакии становится более тяжелым, чаще проявляется атипичной формой с развернутыми системными проявлениями, существенно влияющими на отдаленный прогноз.

Заключение

Таким образом, по нашему мнению, особое внимание при установлении диагноза целиакии, особенно при ее атипичных формах, сопровождающихся системным поражением, необходимо уделять более тщательному сбору анамнеза, подробному анализу жалоб и клинических проявлений, современной лабораторно-инструментальной диагностике, что позволит избежать дальнейших ошибок. Несмотря на применение современных методов диагностики, целиакия остается одной из наиболее сложных проблем медицины. Этому способствует вариабельность генетической и клинической гетерогенности целиакии, невыясненный характер наследования генов предрасположенности. В то же время исследователи сходятся во мнении, что трудность диагностики и выбора стратегии лечения обусловлены и возможностью присоединения к основному заболеванию других состояний, имеющих схожую аутоиммунную природу, что диктует необходимость дальнейшего изучения проблемы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. *Consilium Medicum. Педиатрия. (Прил.)* 2016; 1: 6-19. [All-Russian Consensus on Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children and Adults. *Consilium Medicum. Pediatric.* 2016; 1: 6-19].
2. Орешко Л.С. Исторические и клинические аспекты целиакии. СПб., 2011. 108 с. [Orshko L.S. *Historical and clinical aspects of celiac disease.* SPb., 2011. 108 p. (In Russ.)].
3. Бельмер С.В. Эпидемиология целиакии: факты и выводы. *Лечащий врач.* 2013; 1: 16-19. [Belmer S.V. *Epidemiology of celiac disease: facts and conclusions.* *Lechaschii Vrach Journal.* 2013; 1: 16-19. (In Russ.)].
4. Catassi C., Kryszak D., Bhatti B. et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann. Med.* 2010; 42: 530-538.
5. Парфенов А.И. Целиакия. Эволюция представлений о распространенности, клинических проявлениях и значимости этиотропной терапии. М.: Анахарсис; 2007. 376 с. [Parfenov A.I. *Celiac disease. Evolution of the notions of prevalence, clinical manifestations and the importance of etiotropic therapy.* М.: Anakcharsis; 2007. 376 p. (In Russ.)].
6. Serena G., Camhi S., Sturgeon C. et al. The role of gluten in celiac disease and type 1 diabetes. *Nutrients.* 2015; 7: 7143-7162.
7. Kupfer S.S., Jabri B. Celiac Disease Pathophysiology. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2012; 22: 639-660.
8. Narula P., Porter L., Langton J. et al. Gastrointestinal symptoms in children with type 1 diabetes screened for celiac disease. *Pediatrics.* 2009; 124(3): 489-95.
9. Орешко Л.С. Целиакия взрослых: особенности патогенеза, клинических проявлений, диагностики, лечения и профилактики осложнений: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.47. СПб., 2008. 291 с. [Orshko L.S. *Celiac disease in adults: features of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention of complications.* Diss. dokt. med. nauk. Sankt-Peterburg, 2008. 291 p.]

10. Kelly C.P., Bai J.C., Liu E., Leffler D.A. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2015; 148: 1175-1186.
11. Admou B., Essaadouni L., Krati K., Zaher K. et al. Atypical Celiac Disease: From Recognizing to Managing. *Gastroenterology Research and Practice*. Volume 2012 (2012), Article ID 637187, 9 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/637187>.
12. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Орешко Л.С., Ситкин С.И. и соавт. Рекомендации по диагностике и лечению целиакии взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015; 117(5): 3-12. [Lazebnik L.B., Tkachenko Ye.I., Oreshko L.S., Sitkin S.I. et al. Guidelines for diagnosis and treatment of celiac disease. *Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология*. 2015; 117(5): 3-12.
13. Cellier C., Grosdidier E. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Lancet*. 2000; 356: 203-208.
14. Marietta E. A new model for dermatitis herpetiformis that uses HLA-DQ8 transgenic NOD mice. *J. Clin. Invest.* 2004; 114: 1090-1097.
15. Сабельникова Е.А. Глютенчувствительная целиакия: распространенность в группах риска, клинические формы, лечение и диспансерное наблюдение: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. 39 с. [Sabelnikova E.A. (2008) Gluten-sensitive celiac disease: prevalence in risk groups, clinical forms, treatment and dispensary observation. Avtopref. diss. dokt. med. nauk. Moscow, 2008. 39 p.].
16. Mäki M., Kaukinen K. Associated Disorders in Coeliac Disease. Tamper, 1998. 89-91.
17. Smyth D.J., Vincent P., Neil M. Walker et al. Shared and Distinct Genetic Variants in Type 1 Diabetes and Celiac Disease. *N Engl J Med*. 2008; 359: 2767-2777.
18. Tuomilehto, J. The emerging global epidemic of type 1 diabetes. *Curr. Diab. Rep.* 2013; 13: 795-804.
19. De Goffau M.C., Fuentes S., van den Bogert B. et al. Aberrant gut microbiota composition at the onset of type 1 diabetes in young children. *Diabetologia*. 2014; 57: 1569-1577.
20. Mojibian M., Chakir H., Lefebvre D.E. et al. Diabetes-specific HLA-DR-restricted proinflammatory T-cell response to wheat polypeptides in tissue transglutaminase antibody-negative patients with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2009; 58: 1789-1796.
21. Warncke K.; Liptay S.; Frohlich-Reiterer E. et al. Vascular risk factors in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes complicated by celiac disease: Results from the DPV initiative. *Pediatr. Diabetes*. 2016; 17(3): 191-8.

Поступила / Received 20.12.2017
Принята в печать / Accepted 24.01.2018

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

Контактная информация: Породенко Наталья Валерьевна; тел.: (861) 2683684, +7 (960) 483-88-90; e-mail: nporodenko@mail.ru; Россия, 350040, г. Краснодар, ул. Ставропольская, д. 123, кв. 34.

Corresponding author: Natalya V. Porodenko; tel.: +7 (960) 483-88-90; e-mail: nporodenko@mail.ru; flat 34, 123, Stavropolskaya str., Krasnodar, Russia, 350040.

Ю. А. ХАТХЕ, Н. В. ЗАБОЛОТСКИХ, А. В. ИВАНИСОВА, Т. А. ПЕТРОПАВЛОВСКАЯ,
Г. А. ГЕРАСИМЕНКО

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МИАСТЕНИИ

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 и проанализировать основные эпидемиологические показатели миастении в различных странах мира, а также на территории Российской Федерации.

Материалы и методы. Изучены материалы публикаций по исследованию эпидемиологических и популяционных характеристик миастении отечественных и зарубежных авторов.

Результаты. Показатель распространенности миастении в мире колеблется от 0,5 до 20,0 на 100 тыс. Средняя первичная заболеваемость миастенией в мире составляет 0,53 на 100 тыс. населения. Показатель варьирует от 0,17 до 2,13 на 100 тыс. населения.

Заключение. Выявлен довольно большой диапазон эпидемиологических характеристик миастении в мире. Установлена высокая распространенность этой патологии на территории Российской Федерации, что обуславливает дальнейший интерес к подобного рода исследованиям.

Ключевые слова: миастения, распространенность, заболеваемость, частота встречаемости, эпидемиология, популяция

Для цитирования: Хатхе Ю.А., Заболотских Н.В., Иванисова А.В., Петропавловская Т.А., Герасименко Г.А. Эпидемиологические особенности миастении. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(1): 195-198. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-195-198

For citation: Khatkhe Yu.A., Zabolotskikh N.V., Ivanisova A.V., Petropavlovskaya T.A., Gerasimenko G.A. Epidemiological features of myasthenia gravis. *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik*. 2018; 25(1): 195-198. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-195-198

YU. A. KHATKHE, N. V. ZABOLOTSKIKH, A. V. IVANISOVA, T. A. PETROPAVLOVSKAYA,
G. A. GERASIMENKO

EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF MYASTHENIA GRAVIS

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 assess the main epidemiological indicators of myasthenia gravis in various countries of the world, as well as in the territory of the Russian Federation.

Materials and methods. Materials of publications on the study of epidemiological and population characteristics of myasthenia gravis of native and foreign authors are studied.

Results. The indicator of the prevalence of myasthenia in the world varies from 0.5 to 20.0 per 100,000. The average primary morbidity of myasthenia gravis in the world is 0.53 per 100,000 population. The indicator varies from 0.17 to 2.13 per 100 thousand of the population.

Conclusion. A fairly large range of epidemiological characteristics of myasthenia gravis in the world is revealed. The high prevalence of this pathology in the territory of the Russian Federation is established, which causes further interest in this type of research.

Keywords: myasthenia gravis, incidence, prevalence, morbidity, epidemiology, population

Введение

Всемирная организация здравоохранения определила XXI век как век аутоиммунных заболеваний, количество которых увеличивается в два

раза каждые пять-десять лет. Миастения гравис относится к классическим аутоиммунным заболеваниям, клинические проявления которого в виде слабости и патологической мышечной утомляе-

мости вызваны образованием антител, направленных к различным антигенным мишеням нервно-мышечного соединения [1].

Первые упоминания о миастении как о самостоятельном заболевании относятся к XVII столетию. Позже S. Wilks в 1877 г. описал клинический случай бульбарного паралича с вовлечением дыхательной мускулатуры, приведший к смерти пациента, при аутопсии, при этом, никаких морфологических изменений обнаружено не было. В 1879 г. W. Erb детально описал три случая миастении, впервые было отмечено отсутствие мышечных атрофий и чувствительных расстройств. Следующим важным описанием заболевания явилась флюктуация симптомов мышечной слабости в течение суток и склонность к самопроизвольным ремиссиям (S. Goldflam 1893 г.). Заболевание получило название по именам ученых, давших старт изучению этой нозологической формы – болезнь Эрба-Гольдфлама. В 1895 г. J. Jolly установил специфические электрофизиологические характеристики миастении – миастенические реакции: быстрое истощение сокращения мышцы при повторяющихся раздражениях фарадическим током и восстановление амплитуды сокращения мышцы после отдыха. Он же предложил название для данной патологии - *myasthenia gravis pseudoparalytica*. К началу XX века было описано сто двадцать случаев миастении. R. Laquer и K. Weigert (1901 г.) выявили связь миастении с патологией вилочковой железы, обнаружив саркоматозное перерождение последней у умершего больного миастенией. Позднее B. Bell (1917 г.), X.Г. Ходос (1948 г.) также установили важнейшую роль тимуса в патогенезе миастении. Подтверждением этого служит факт улучшения клинической картины болезни после тимэктомии, особенно на ранних стадиях заболевания. Открыв, что антихолинэстеразные препараты улучшают состояние больных миастенией, Mary Walker в 1934 г. совершила переворот в лечении миастении. Ключевым моментом в диагностике миастении по праву является открытие антител к поперечно-полосатым мышцам J. Strauss (1960 г.) и Lindstrom J. M. и соав. (1976 г.) – антител к ацетилхолиновым рецепторам, что окончательно подтвердило теорию аутоиммунного происхождения заболевания и дало основания для патогенетического подхода к лечению таких больных. Большинство работ по миастении посвящено патогенезу, диагностике и лечению этого заболевания. Эпидемиологические аспекты миастении изучаются не так давно по сравнению со временем первых сообщений об этой патологии и насчитывают более шестидесяти лет. За это время опубликовано более 60 работ на эту тему. Одним из основных показателей общественного здоровья в популяционных исследованиях, проводимых на определенной территории и за определенный период времени, является заболеваемость, а именно, распространенность (общая заболеваемость) – число всех заболеваний, выявленных в данном году к средней численности населения на 1000 че-

ловек и первичная заболеваемость – число случаев впервые выявленного заболевания у населения на 1000 человек. Для редких, орфанных, заболеваний, к которым относится и миастения, расчет распространенности может быть рассчитан на 100 тыс. или 1 млн. населения [2]. Достоверность эпидемиологических и популяционных исследований зависит от полноты выявления всех случаев заболевания, достаточного объема выборочной совокупности и от точности статистического учета [3].

Результаты и обсуждение

Самое масштабное эпидемиологическое исследование миастении было проведено в Норвегии [4], анализу были подвергнуты все случаи заболевания за период с 1912 г. по 1981 г., в основном изучался период с 1951 по 1981 г. Распространенность миастении составила 9 случаев на 100 тыс. человек; для женщин этот показатель составил 1,27 случаев на 100 тыс., для мужчин – 5,2. Заболеваемость в среднем за 1951-1981 гг. оказалась равной 0,4 на 100 тыс. человек; 0,26 на 100 тыс. для мужчин, 0,53 на 100 тыс. для женщин. Наблюдалось увеличение заболеваемости миастенией с 1912 г. по 1981 г., что, по мнению Storm – Mathisen A., может быть вызвано как улучшением диагностики, так и с собственным ростом числа новых случаев заболевания. L. H. Phillips II в 1996 г. проанализировал все опубликованные исследования эпидемиологических и популяционных показателей миастении с 1950 г. по 1995 г. и пришел к выводу, что в мире отчетливо прослеживается тенденция роста распространенности и заболеваемости миастенией, что, по его мнению, может быть связано с улучшением диагностики и лечения, а также отметил относительно стабильные показатели смертности по миастении в мире [5]. Carr AS и соавторы 2010 г. проанализировав 55 публикаций, посвященных исследованиям распространенности и заболеваемости миастении за период с 1950 по 2007 гг., выявили увеличение этих показателей и пришли к выводу, что рост их связан с открытием в 1960 г. J. Strauss и соав. антител к поперечно-полосатым мышцам и в 1976 г. Lindstrom J. M. и соав. антител к ацетилхолиновым рецепторам, что в свою очередь повлекло к улучшению диагностики этого заболевания [6]. По последним данным, показатель распространенности миастении в мире колеблется от 0,5 до 20,0 на 100 тыс. [7]. Максимальный показатель 20,0 зафиксирован в США, минимальный 0,5 – в Гонконге [7]. Такой разброс данных объясняется исследователями как эффект малых выборок, сравнение показателей на несопоставимых по численности наблюдаемого населения регионов, а так же степенью выявляемости заболевания и продолжительностью жизни населения. Так, по данным американских исследователей, в штате Вирджиния показатели общей заболеваемости миастенией были выше, чем в любых других регионах США, что Phillips LH 2nd et al. объяснялось применением оптимальных

методов диагностики заболевания и увеличением продолжительности жизни населения штата [8]. По данным Саг AS средняя первичная заболеваемость миастенией составила 0,53 на 100 тыс. населения в мире [6]. Показатель варьирует от 0,17 до 2,13 на 100 тыс. населения [6]. Вместе с тем, авторы не отметили существенной разницы по средней заболеваемости между странами Европы, Азии, Северной и Южной Америки [6]. Из 85 субъектов Российской Федерации данные по эпидемиологии миастенией есть лишь по девяти регионам [9-19]. В Российской Федерации не проводится мониторинг эпидемиологических и популяционных показателей миастении, а также не ведется единая база данных таких пациентов. Однако, на основании даже этих немногочисленных исследований, можно судить о высокой распространенности этой патологии на территории нашей страны. Наибольшие показатели распространенности миастении зарегистрированы в Оренбургской [12], Самарской области [13] и в Краснодарском крае [18], наименьшие в Нижегородской области [11] и республике Марий Эл [14]. Более наглядно эти данные приведены в таблице.

Таблица / Table

Распространенность миастении в различных регионах России

Prevalence of myasthenia gravis in various regions of Russia

Название региона	Распространенность миастении на 100 тыс. чел.
Краснодарский край 2016 г.	8,1
Ленинградская область 2012 г.	5,4
Самарской область 2010 г.	9,7
Республика Башкортостан 2006 г.	6,6
Республика Коми 2006 г.	5,3
Московская область 2006 г.	7,79
Оренбургская область 2002 г.	10,78
Нижегородская область 2000 г.	1,9
Республика Марий Эл 1994 г.	4,8

Первичная заболеваемость миастенией в Самарской области равна 0,73 случая на 100000 человек в год [13], в Ленинградской области этот показатель равен 0,29 случаев на 100000 человек в год [10] и в республике Башкортостан 0,36 случаев на 100000 человек в год [14], на Кубани - 0,52 случаев на 100000 человек в год [17].

Почти во всех исследованиях [9-21], посвященных популяционным аспектам миастении, указывается, что пик заболеваемости у женщин приходится на 3-4-

е десятилетие жизни, соотношение мужчин и женщин 1:3 в этом возрасте. Напротив, в пожилом возрасте соотношение примерно 1:1. У женщин имеется бимодальный паттерн заболеваемости с пиками на 3-4-м и 6-7-м десятилетиях жизни. Отмечается увеличение процента пожилых пациентов среди больных миастенией как в России, так и во всем мире.

Заключение

Таким образом, выявлен довольно большой диапазон эпидемиологических характеристик миастении во всем мире, результаты которых трудно сравнивать, так как исследования проведены на популяциях не сравнимых по количеству жителей, не изучен этнический состав пациентов с диагнозом миастения, не во всех странах ведется эпидемиологический мониторинг миастении. Чаще всего популяционные исследования миастении проводились на территории Европы, Северной Америки, Японии, однако есть ограниченные данные по Южной Америке, Азии и Антильским островам, что свидетельствует о распространенности миастении во всем мире [22-27]. Малое количество исследований отечественных авторов не позволяет в полном объеме оценить показатели общей заболеваемости и первичной заболеваемости миастении на всей территории Российской Федерации, что свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований в этом направлении. Данные эпидемиологических исследований миастении в отдельных регионах России в среднем сопоставимы с общемировыми тенденциями. Наибольшие показатели распространенности и заболеваемости миастении зафиксированы в регионах, где активно функционируют миастенические центры и ведется регистр по данному заболеванию. Для оптимизации эпидемиологического мониторинга миастении исследования наиболее эффективно осуществлять в рамках работы миастенических центров или кабинетов нервно-мышечной патологии, что имеет высокое медико-социальное значение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Санадзе А.Г. *Миастения и миастенические синдромы: руководство*. М.: Литтерра; 2012. 256 с. [Sanadze A.G. *Miasteniya i miastenicheskie sindromy: rukovodstvo*. M.: Litterra; 2012. 256 s. (In Russ.)].
2. Ягудина Р.И., Косякова Н.В., Гаврилина Н.И. Изучение структуры региональных сегментов федерального регистра лиц страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016; 5: 133-139. DOI: 10.25207/1608-6228-2016-5-133-139. [Agudina R.I., Kosakova N.V., Gavrilina N.I. The study of the structure of regional segments of the federal register of persons suffering from chronic and progressive zizneugrozausimi of rare (orphan) diseases. *Kubanskiĭ nauchnyĭ medicinskiĭ vestnik*. 2016; 5: 133-9. DOI: 10.25207/1608-6228-2016-5-133-139. (In Russ.)].
3. Агафонов Б.В., Котов С.В., Сидорова О.П. *Миастения и врожденные миастенические синдромы*. М.: «Медицинское информационное агентство»; 2013. 224 с. [Agafonov B.V., Kotov S.V.,

- Sidorova O.P. Miasteniya i vrozhdennye miastenicheskie sindromy. M.: «Medicinskoe informacionnoe agenzstvo»; 2013. 224 s. (In Russ.).
4. Storm – Mathisen A. Epidemiology of myasthenia gravis in Norway. *Acta Neurol Scand.* 1984 Oct; 70(4): 274-284. PMID: 6507037.
 5. Phillips LH 2nd, Torner JS. Epidemiologic evidence for changing natural history of myasthenia gravis. *Neurology.* 1996 Nov; 47(5): 1233-1238. PMID: 8909435.
 6. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO et al. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC neurology.* 2010; 10: 46. DOI: 10.1186/1471-2377-10-46. PMID: 20565885.
 7. Phillips LH II. The epidemiology of myasthenia gravis. *Semin Neurol.* 2004 Mar; 24 (1): 17-20. DOI: 10.1055/s-2004-829593. PMID: 15229788.
 8. Phillips LH 2nd, Torner JS, Anderson MS, Cox GM. The epidemiology of myasthenia gravis in central and western Virginia. *Neurology.* 1992 Oct; 42(10): 1888-1893. PMID: 1407568.
 9. Котов С.В., Неретин В.Я., Агафонов Б.В. и др. Популяционные исследования миастении в Московской области. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2006; 106(5): 52-55. [Kotov S.V., Neretin V.YA., Agafonov B.V. i dr. Populyacionnye issledovaniya miastonii v Moskovskoj oblasti. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova.* 2006; 106(5): 52-55. (In Russ.).]
 10. Заславский Л.Г., Хуршилов А.Б. Основные клинико-эпидемиологические показатели миастении в Ленинградской области. *Ученые записки СПбГМУ им. академика И.П. Павлова.* 2015; 22(4): 40-43. [Zaslavskij L.G., Hurshilov A.B. Osnovnyye kliniko-ehpidemiologicheskie pokazateli miastonii v Leningradskoj oblasti. *Uchenye zapiski SPbGMU im. akademika I.P. Pavlova.* 2015; 22(4): 40-43. (In Russ.).]
 11. Седышев Д.В., Руин В.А., Никитенко А.И. Особенности восстановительной терапии больных миастений с тимомой. *Нижегородский медицинский журнал.* 2003; 3(4): 60-62. [Sedyshv D.V., Ruin V.A., Nikitenko A.I. Osobennosti vosstanovitel'noj terapii bol'nyh miastenij s timomoi. *Nizhegorodskij medicinskij zhurnal.* 2003; 3(4): 60-62. (In Russ.).]
 12. Боев В.М., Бурдаков В.В., Фельдман А.Г. и др. Экологические аспекты миастении в Оренбургской области. *Гигиена и санитария.* 2002; 5: 44-47. [Boev V.M., Burdakov V.V., Fel'dman A.G. i dr. EHkologicheskie aspekty miastonii v Orenburgskoj oblasti. *Gigiena i sanitariya.* 2002; 5: 44-47. (In Russ.).]
 13. Романова Т.В. Эпидемиологическое исследование миастении гравис в Самарской области. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2012; 8(1): 91-95. [Romanova T.V. Jepidemiologicheskoe issledovanie miastonii gravis v Samarskoj oblasti. *Saratovskij nauchno- medicinskij zhurnal* 2012; 8(1): 91-95. (In Russ.).]
 14. Ишмухаметова А.Т., Мусин Р.Г., Хидиярова И.М., Магжанов Р.В. Эпидемиологическое исследование миастении гравис в Республике Башкортостан. *Неврологический журнал.* 2006; 11: 16-21. [Ishmuhametova A.T., Musin R.G., Hidijatova I.M. Jepidemiologicheskoe issledovanie miastonii gravis v Respublike Bashkortostan. *Nevrologicheskij zhurnal.* 2006; 11: 16-21. (In Russ.).]
 15. Бондаренко Л.А., Пенина Г.О. Эпидемиология, клинико-функциональные характеристики и качество жизни больных миастенией жителей европейского севера. *Международный неврологический журнал.* 2009; 1: 71-75. [Bondarenko L.A., Penina G.O. EHpidemiologiya, kliniko-funkcional'nye karakteristiki i kachestvo zhizni bol'nyh miastenij zhitelej evropejskogo severa. *Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal.* 2009; 1: 71-75. (In Russ.).]
 16. Бондаренко Л.А., Пенина Г.О. Некоторые характеристики миастении в республике Коми. *Вестник уральской медицинской академической науки.* 2010; 2/1(29): 291. [Bondarenko L.A., Penina G.O. Nekotorye karakteristiki miastonii v respublike Komi. *Vestnik ural'skoj medicinskoj akademicheskoi nauki.* 2010; 2/1(29): 291. (In Russ.).]
 17. Хатхе Ю.А., Заболотских Н.В. Анализ заболеваемости миастенией в Краснодарском крае. *Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке».* 2017; 19(12): 295-296. [Khatkhe Yu.A., Zabolotskih N.V. Analiz zabolevaemosti miastenij v Krasnodarskom krae. *EHlektronnyj nauchno-obrazovatel'nyj vestnik «Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke».* 2017; 19(12): 295-296. (In Russ.).]
 18. Hyung S.L., Hye S.L., Ha Y.S. et al. The epidemiology of myasthenia Gravis in Korea. *Yonsei Medical Journal* 2016; 57(2): 419-25. DOI: 10.3349/ymj.-2016.57.2.419. PMID: 26847295.
 19. Chien-Hsu L., Hung-Fu T. Nationwide Population-Based Epidemiological Study of Myasthenia Gravis in Taiwan. *Neuroepidemiology* 2010; 35: 66-71 DOI: 10.1159/000311012.
 20. Singhal BS, Bhatia NS, Umesh T, Menon S. Myasthenia gravis: a study from India. *Neurol India.* 2008 Jul-Sep; 56(3): 352-355. PMID: 18974563.
 21. Phillips LH 2nd. The epidemiology of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 2003 Sep; 998: 407-412. PMID: 14592908
 22. Sanchez JL, Uribe CS, Franco AF, Jimenez ME, Arcos-Burgos OM, Palacio LG. Prevalence of myasthenia gravis in Antioquia, Colombia. *Rev Neurol.* 2002 Jun 1-15; 34(11): 1010-1012. PMID: 12134295.
 23. Binks S, Vincent A, Palace J. Myasthenia gravis: a clinical-immunological update. *J Neurol.* 2016; 263(4): 826-834. DOI: 10.1007/s00415-015-7963-5.
 24. Cetin H, Fülöp G, Zach H, Auff E, Zimprich F. Epidemiology of myasthenia gravis in Austria: rising prevalence in an ageing society. *Wien Klin Wochenschr.* 2012; 124(21-22): 763-768. DOI: 10.1007/s00508-012-0258-2.
 25. Gattellari M, Goumas C, Worthington JM. A national epidemiological study of Myasthenia Gravis in Australia. *Eur J Neurol.* 2012; 19(11): 1413-1420. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03698.x.
 26. Aragones JM, Altimiras J, Roura P. Prevalence of myasthenia gravis in the Catalan country of Osona. *Neurologia.* 2017; 32(1): 1-5. PMID: 25449965.
 27. Hellmann MA, Mosberg-Galili R, Steiner I. Myasthenia gravis in the elderly. *J Neurol Sci.* 2013; 325(1-2): 1-5. PMID: 23218585.

Поступила / Received 28.11.2017
Принята в печать / Accepted 19.01.2018

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

Контактная информация: Заболотских Наталья Владимировна; тел.: +7 (918) 121-61-51; e-mail: optimaznv@mail.ru; Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4.

Corresponding author: Natalia V. Zabolotskikh; tel.: +7 (918) 121-61-51; e-mail: evkuevda@mail.ru; 4, Sedina str., Krasnodar, Russia, 350063.

К 65-ЛЕТИЮ БЫКОВА ИЛЬИ МИХАЙЛОВИЧА



В марте 2018 года исполняется 65 лет со дня рождения декана стоматологического факультета, заведующего кафедрой фундаментальной и клинической биохимии Кубанского государственного медицинского университета, отличника здравоохранения Российской Федерации, заслуженного работника здравоохранения Кубани, заслуженного деятеля науки Кубани, академика РАЕ, доктора медицинских наук, профессора Ильи Михайловича Быкова. Профессор И.М. Быков начал свой путь в науке в Кубанском медицинском институте имени Красной Армии на кафедре биохимии. В 1982 году защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: "Действие отечественных препаратов пепсина на секреторную функцию желудка в норме и при патологии". В 2001 году защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему: "Биохимическая оценка гастроэнтерологических ферментных препаратов и выделенных из них биологически активных пептидов". Его диссертация явилась важным этапом в разработке новых подходов к изучению молекулярных аспектов нарушений механизмов регуляции пищеварительных и окислительных процессов в организме и способов их метаболической коррекции. И.М. Быков имеет широкое общественное признание в России и за рубежом, результаты его работы регулярно цитируются в монографиях, статьях и научных трудах отечественных и зарубежных

ученых. Им издано свыше 30 учебных и учебно-методических пособий, 2 монографии, опубликовано 400 научных трудов, является соавтором 8 патентов на изобретения и 3 открытий. Под руководством И.М. Быкова в 2004 году впервые на Кубани создан инновационный курс клинической биохимии. В дальнейшем благодаря трудам профессора И.М. Быкова в Кубанском государственном медицинском университете создана научная межотраслевая школа по направлению "Изучение молекулярных аспектов нарушений механизмов пищеварительных и окислительных процессов в организме, поиск способов их метаболической коррекции". Под руководством Быкова И.М. подготовлено 5 докторов и 22 кандидата наук, ведется подготовка 2 докторантов, 7 аспирантов и соискателей учёных степеней. Ученики И.М. Быкова также являются научными руководителями докторских и кандидатских диссертаций, что является отражением преемственности трех поколений исследователей и их воспитанников. Илью Михайловича отличает активная жизненная позиция, он успешно сочетает многогранную научно-педагогическую деятельность с руководящей работой декана стоматологического факультета, принимает участие в работе ЦПК и ЦМС Кубанского государственного медицинского университета, входит в редакционный совет и редколлегию журналов "Кубанский научный медицинский вестник", "Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина", "Вопросы питания", "Инновационная медицина Кубани", является председателем диссертационного совета Д208.038.02 при ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (по специальностям биохимия, патологическая физиология и стоматология), председателем общества биохимиков Южного Федерального округа. Проводит экспертизу научных работ и исследований по грантам Российского научного фонда. За высокие трудовые достижения И.М. Быков награжден пятью грамотами Кубанского государственного медицинского университета, двумя грамотами Департамента науки и образования Краснодарского края и почетной грамотой администрации Краснодарского края, благодарностью губернатора Краснодарского края. Под его руководством в 2011 году кафедра фундаментальной и клинической биохимии удостоена звания "Золотая кафедра России". Коллеги, ученики, сотрудники тепло поздравляют Илью Михайловича с 65-летием, искренне желают ему крепкого здоровья, сил и энергии для реализации творческих планов, достижения новых научных успехов.

Журнал
«Кубанский научный медицинский вестник»
2018 том 25 № 1

Journal
«Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik»
2018 volume 25 № 1

Reg. № PO382

Издатель и адрес редакции:

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.
350063, г. Краснодар, ул. М. Седина, 4.
Тел. (861) 268-55-02. <http://ksma.elpub.ru>
E-mail address: kubmedvestnik@gmail.com

Publisher and editorial office:

Kuban State Medical University.
350063, Krasnodar, Sedina street, 4.
Ph. (861) 268-55-02. <http://ksma.elpub.ru>
E-mail: kubmedvestnik@gmail.com

Гл. редактор
Технический редактор
Компьютерная верстка

В. Покровский
Л. Демская
И. Ландсман

Подписано в печать 20.02.2018.
Формат 60x90 ¹/₈. Бумага офсетная. Печать офсетная.
Объем 25 усл. печ. л. Тираж 500.
Свободная цена.

Отпечатано с оригинал-макета
в типографии ООО Полиграфическое объединение «Плехановец»,
г. Краснодар, ул. Челюскина, д. 12.