

УЧРЕДИТЕЛИ:

ФГБОУ ВО КубГМУ
Минздрава России

Министерство здравоохранения
Краснодарского края

Министерство здравоохранения
Республики Адыгея

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Аникин И. А.
д.м.н., проф., ФГБУ "СПб НИИ ЛОР"
МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Ашрафян Л. А.
д.м.н., проф., акад. РАН, ФГБУ
"НИИЦ АГП им. В.И.Кулакова"
МЗ РФ (Москва, Россия)

Барбухатти К. О.
д.м.н., ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ
(Краснодар, Россия)

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

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

Зефилов А. Л.
д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ФГБОУ
ВО Казанский ГМУ МЗ РФ (Казань,
Республика Татарстан, Россия)

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

Каприн А. Д.
д.м.н., проф., акад. РАН, ФГАОУ
ВО РУДН (Москва, Россия)

Киров М. Ю.
д.м.н., проф., ФГБОУ ВО СГМУ МЗ РФ
(Архангельск, Россия)

Коган М. И.
д.м.н., проф., ФГБОУ ВО РостГМУ
МЗ РФ (Ростов-на-Дону, Россия)

Концевая А. В.
д.м.н., ФГБУ "НИИЦ ПМ" МЗ РФ
(Москва, Россия)

Кулаков А. А.
д.м.н., проф., акад. РАН, директор
ФГБУ "ЦНИИСИЧЛХ" МЗ РФ
(Москва, Россия)

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

Лобзин С. В.
д.м.н., проф., ФГБОУ ВО СЗГМУ
им. И.И. Мечникова МЗ РФ
(Санкт-Петербург, Россия)

Лопатин Ю. М.
д.м.н., проф., ФГБОУ ВО ВолгГМУ
МЗ РФ (Волгоград, Россия)

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

Ноздрачев А. Д.
д.б.н., проф., акад. РАН, ФГБОУ ВО
СПбГУ (Санкт-Петербург, Россия)

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

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

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

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК '2018

ТОМ 25
№ 6

Журнал издается с 1920 г. Воссоздан в 1993 г.

СОДЕРЖАНИЕ

Алексеев С. Н.

Владимир Михайлович Покровский (к 90-летию со дня рождения)7

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

Тактика хирурга при urgentных осложнениях рака толстой кишки9

Алуханян О. А., Мартиросян Х. Г., Полуэктова И. В., Авакимян В. А.

Совершенствование хирургического лечения хронической ишемии
нижних конечностей14

Асриянц М. А., Астафьева О. В., Щербина В. Г.

Эхографическая оценка васкуляризации хориона у беременных
с диагнозом тромбофилия в I триместре методом трехмерной
реконструкции19

Астафьева О. В., Карякина И. В., Асланян Э. А., Михеева Н. В.

Маточно-шеечный угол как дополнительный ультразвуковой маркер
для прогнозирования преждевременных родов26

**Бахарева Н. С., Байбаков С. Е., Юлмуаметов Д. Р., Гордеева Е. К.,
Бахарева А. А.**

Соматотипологическая характеристика у представителей различных
возрастных периодов и ее значение в спортивной ориентации32

Бурлуцкая А. В., Савельева Н. В., Полищук С. В.

Структура и клинические проявления ювенильного
идиопатического артрита у детей в г. Краснодаре38

**Вагин И. В., Карипиди Г. К., Барышев А. Г., Савченко Ю. П.,
Базлов С. Б., Авакимян С. В., Попов А. Ю., Канксиди И. В.**

Использование теста тромбодинамики в комплексном
периперационном мониторинге свертывающей системы крови
у хирургических больных44

Порханов В. А. д.м.н., проф., академик РАН, ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ (Краснодар, Россия)
Почешхова Э. А. д.м.н., проф., ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ (Краснодар, Россия)
Радзинский В. Е. д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)
Редько А. Н. д.м.н., проф., ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ (Краснодар, Россия)
Семенов Ф. В. д.м.н., проф., ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ (Краснодар, Россия)
Сепиашвили Р. И. д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, академик АН Грузии, РУДН (Москва, Россия)
Сирак С. В. д.м.н., проф., ФГБОУ ВО СтГМУ МЗ РФ (Ставрополь, Россия)
Скибицкий В. В. д.м.н., проф., ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ (Краснодар, Россия)
Скоромец А. А. д.м.н., проф., академик РАН, ФГБОУ ВО СПбГМУ им. И.П. Павлова МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)
Славинский А. А. д.б.н., проф., ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ (Краснодар, Россия)
Тлиш М. М. д.м.н., доц., ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ (Краснодар, Россия)
Черноусов А. Ф. д.м.н., проф., академик РАН, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Москва, Россия)
Шашель В. А. д.м.н., проф., ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ (Краснодар, Россия)
Джан К. Ди Ренцо проф., Университет Перуджи (Перуджа, Италия)
Джованни Монни проф., Госпиталь Microcitmico (Кальери, Италия)
Олег Е. Осадчий д.м.н., доц., Университет Ольборга (Ольборг, Дания)
Фрэнк А. Червенек проф., Корнельский университет (Нью-Йорк, США)
РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ Председатель
Алексеев С. Н. д.м.н., доцент, ректор ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ (Краснодар, Россия)
Чередник И. Л. (отв. секретарь) д.м.н., проф., ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ (Краснодар, Россия)
Абдулкеримов Х. Т. д.м.н., проф., ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ (Екатеринбург, Россия)
Быков А. Т. д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ (Краснодар, Россия)
Быков И. М. д.м.н., проф., ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ (Краснодар, Россия)
Гайворонская Т. В. д.м.н., проф., ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ (Краснодар, Россия)

Глузмин М. И., Шевченко А. Г., Егорова Е. В., Глузмина М. М. Анализ заболеваемости заразными дерматозами населения Краснодарского края за последние 5 лет.....	50
Доменюк Д. А., Чуков С. З., Анфиногенова О. И., Ржепаковский И. В., Иванюта О. О. Применение компьютерной микротомографии в изучении морфоструктурных особенностей твердых тканей зубов при ранних формах кариозных поражений.....	57
Егорова И. А., Крутова В. А., Завгородняя А. Г. Оценка нарушений окислительного метаболизма у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза.....	68
Елагин В. В., Костина Д. А., Братчиков О. И., Покровский М. В., Покровская Т. Г. Исследование ренопротективных свойств производных эритропоэтина на модели ишемии-реперфузии почек	73
Жаров А. В., Колесникова Е. В., Пенжоян Г. А. Проблемы диагностики и лечения больных с фоновыми процессами и опухолевой патологией вульвы	78
Жукова Л. И., Городин В. Н., Ковалевская О. И., Козырева Е. В., Олейникова Е. С. Клиническая характеристика микоплазменной пневмонии у госпитализированных пациентов	83
Зорик В. В., Карипиди Г. К., Морозов А. В. Особенности хирургической тактики лечения острого калькулезного холецистита, протекающего на фоне сахарного диабета.....	90
Зудин П. С., Цаликова Н. А., Митронин В. А., Чунихин А. А., Фокина Т. Ю., Белозерова Н. Н., Зудина М. Н., Куваева М. Н. Анализ адгезии микроорганизмов к современным базисным материалам в ортопедической стоматологии	96
Каде А. Х., Ахеджак-Нагузе С. К., Терещенко О. А. Выявление влияния транскраниальной электростимуляции на стрессоустойчивость студентов тестом Т. Холмса и Р. Райха	100
Лежнева Л. П., Темирбулатова А. М., Степанова Э. Ф., Веселова Д. В. Динамика ранозаживления при лечении мазью с сухим экстрактом лапчатки	105
Лукашов В. Я., Кирпичев А. А., Кузьмин М. И., Свешников Г. Г. Морфологическая характеристика раневого процесса при оптимизированном хирургическом лечении распространенных гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области.....	110
Могильная Г. М., Фомичева Е. В., Блатт Ю. Е. Морфогистохимическая характеристика имплантата из полимолочной кислоты	114

Галенко-Ярошевский П. А.
д.м.н., проф., чл.-корр. РАН,
ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ
(Краснодар, Россия)

Гордеев М. Л.
д.м.н., проф., ФГБУ "НМИЦ
им. В.А. Алмазова" МЗ РФ
(Санкт-Петербург, Россия)

Домбровский В. И.
д.м.н., проф., ФГБОУ ВО РостГМУ
МЗ РФ (Ростов-на-Дону, Россия)

Зайратьянц О. В.
д.м.н., проф., ФГБОУ ВО МГМСУ
им. А.И. Евдокимова МЗ РФ
(Москва, Россия)

Иванова Н. Е.
д.м.н., проф., НИИ нейрохирургии –
филиал ФГБУ
"НМИЦ им. В.А. Алмазова" МЗ РФ
(Санкт-Петербург, Россия)

Калмыкова А. С.
д.м.н., проф., ФГБОУ ВО СтГМУ
МЗ РФ (Ставрополь, Россия)

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

Мазурок В. А.
д.м.н., проф.,
"НМИЦ им. В.А. Алмазова" МЗ РФ
(Санкт-Петербург, Россия)

Мартов А. Г.
д.м.н., проф., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ
им. А.И. Бурназяна ФМБА РФ
(Москва, Россия)

Олисова О. Ю.
д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ФГАУ
ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
МЗ РФ (Москва, Россия)

Пиголкин Ю. И.
д.м.н., проф., ФГАУ ВО Первый
МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ
(Москва, Россия)

Сенча А. Н.
д.м.н., ФГБУ "НМИЦ АГП им. В.И.
Кулакова" МЗ РФ (Москва, Россия)

Смирнов А. В.
д.м.н., проф., ФГБОУ ВО ВолгГМУ
МЗ РФ (Волгоград, Россия)

Толмачев И. А.
д.м.н., проф., Военно-медицинская
академия имени С.М. Кирова
(Санкт-Петербург, Россия)

Утц С. Р.
д.м.н., проф., ФГБОУ ВО
Саратовский ГМУ
им. В.И. Разумовского МЗ РФ
(Саратов, Россия)

Харитонов Л. А.
д.м.н., проф., ФГБОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
(Москва, Россия)

Чарчян Э. Р.
д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ФГБНУ
"РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского"
(Москва, Россия)

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

ЗАВ. РЕДАКЦИЕЙ

Полищук С. В.
канд. биол. наук

Новикова В. А., Аутлева Ф. Р., Сороченко А. А., Файзуллина Д. И., Нургадиева Е. В.	
Специфика овариального резерва женщин с хроническим сальпингоофоритом	119
Очаковская И. Н., Дурлештер В. М., Ни О. Г., Шабанова Н. Е.	
Результаты анкетирования врачей хирургического профиля по вопросам безопасности фармакотерапии.....	127
Писарева О. А., Арутюнян А. А., Шаланин В. В., Большакова О. В., Бессалова Е. Ю., Кубышкин А. В., Номеровская А. Ю., Еськова А. Ю.	
Патогенетические механизмы развития морфологических изменений кожи крыс при моделировании термического ожога	135
Поморцев А. В., Макухина Т. Б., Грушевская Ю. В.	
Возможности ультразвукового исследования в диагностике начального аденомиоза у пациенток с репродуктивными потерями	142
Сергиенко А. Н., Дашина В. В., Малышев А. В., Лысенко О. И., Янченко С. В.	
Изменение качества жизни детей после хирургического лечения отслойки сетчатки	149
Сирак С. В., Гатило И. А., Мазевская Ю. С.	
Идентификация личности по ДНК пульпы зуба	154
Шабанова Н. Е., Корочанская Н. В., Пономарева А. И.	
Оценка клинической и фармакоэкономической эффективности использования ингибиторов протонной помпы при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (гэрб)	160
Бейнарович С. В., Филимонова О. И.	
Современный взгляд на этиопатогенез дисфункциональных расстройств височно-нижнечелюстного сустава	164
Каде А. Х., Кравченко С. В., Трофименко А. И., Поляков П. П., Липатова А. С., Ананьева Е. И., Чаплыгина К. Ю., Уварова Е. А., Терещенко О. А.	
Современные методы оценки уровня тревожности грызунов в поведенческих тестах, основанных на моделях без предварительного обусловливания	171
Рябин Н. С., Катрич А. Н., Быков М. И., Сташ Р. Г.	
Возможности эндоскопической ультрасонографии в диагностике солидных новообразований поджелудочной железы.....	177
Соколова М. М., Киров М. Ю., Шелыгин К. В.	
Послеоперационный делирий: современные аспекты диагностики, профилактики и терапии.....	184
Триль В. Е., Бурлуцкая А. В.	
Легочная гипертензия в практике педиатра	192

FOUNDERS:

Kuban State Medical University
Ministry of Healthcare
of Krasnodar Krai
Ministry of Healthcare
of the Republic of Adygea

EDITOR-IN-CHIEF

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

EDITORIAL BOARD

Anikin I. A.
Dr. Sci. Med., Prof.,
Saint-Petersburg Research Institute
of Ear, Throat, Nose and Speech
(St Petersburg, Russia)

Ashrafyan L. A.
Dr. Sci. Med., Prof., Acad. RAS,
National Medical Research Center for
Obstetrics, Gynecology and Perinatology
named after Academician V.I. Kulakov
(Moscow, Russia)

Barbukhatti K. O.
Dr. Sci. Med., Prof. Kuban State Medical
University (Krasnodar, Russia)

Durleshter V. M.
Dr. Sci. Med., Prof., Kuban State Medical
University (Krasnodar, Russia)

Zabolotskikh I. B.
Dr. Sci. Med., Prof., Kuban State Medical
University (Krasnodar, Russia)

Zefirov A. L.
Dr. Sci. Med., Prof., Corr. Member RAS,
Kazan State Medical University
(Kazan, Republic of Tatarstan, Russia)

Kanorsky S. G.
Dr. Sci. Med., Prof., Kuban State Medical
University (Krasnodar, Russia)

Kaprin A. D.
Dr. Sci. Med., Prof., Acad. RAS,
Peoples' Friendship University of Russia
(Moscow, Russia)

Kirov M. Yu.
Dr. Sci. Med., Prof., Northern State
Medical University (Arkhangelsk, Russia)

Kogan M. I.
Dr. Sci. Med., Prof.,
Rostov-on-Don State Medical University
(Rostov-on-Don, Russia)

Kontsevaya A. V.
Dr. Sci. Med.,
National Medical Research Center for
Preventive Medicine (Moscow, Russia)

Kulakov A. A.
Dr. Sci. Med., Prof., Acad. RAS, director of
Central Research Institute of Dental and
Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia)

Kurzanov A. N.
Dr. Sci. Med., Prof., Kuban State Medical
University (Krasnodar, Russia)

Lobzin S. V.
Dr. Sci. Med., Prof., North-Western
State Medical University named after I.I.
Mechnikov (St Petersburg, Russia)

Lopatin M. Yu.
Dr. Sci. Med., Prof., Volgograd State
Medical University (Volgograd, Russia)

Medvedev V. L.
Dr. Sci. Med., Prof., Kuban State Medical
University (Krasnodar, Russia)

Nozdrachev A. D.
Dr. Biol. Sci., Prof., Acad. RAS,
Saint Petersburg State University
(St Petersburg, Russia)

Penzhoyan G. A.
Dr. Sci. Med., Prof., Kuban State Medical
University (Krasnodar, Russia)

Pomortsev A. V.
Dr. Sci. Med., Prof., Kuban State Medical
University (Krasnodar, Russia)

CONTENTS

Alekseenko S. N.

Vladimir Mikhailovich Pokrovskii (to 90-anniversary)7

**Avakimyan V. A., Karipidi G. K., Avakimyan S. V., Didigov M. T.,
Alukhanyan O. A.**

Tactics of the surgeon in urgent complications of colon cancer.....9

Alukhanyan O. A., Martyrosyan X. G., Poluektova I. V., Avakimyan V. A.

Progress in surgical treatment of chronic lower limb ischemia14

Asriyants M. A., Astafieva O. V., Shcherbina V. G.

Three-dimensional echographic evaluation of chorion vascularization in 1st
trimester of gestation in women with thrombophilia 19

Astaf'eva O. V., Karyakina I. V., Aslanyan E. A., Mischeeva N. V.

The uterocervical angle as an additional ultrasound marker for prediction
of preterm birth26

**Bakhareva N. S., Baybakov S. E., Yulmuhametov D. R., Gordeeva E. K.,
Bakhareva A. A.**

Somatotypological characteristic of the representatives of different age
periods and its importance in sports orientation32

Burlutskaya A. V., Savelyeva N. V., Polischuk S. V.

The structure and clinical manifestations of juvenile idiopathic arthritis
in children in krasnodar.....38

**Vagin I. V., Karipidi G. K., Barishev A. G., Savchenko U. P., Bazlov S. B.,
Avakimian S. V., Popov A. U., Kanksidi I. V.**

Using the thrombodynamics test in the integrated perioperative
monitoring of the blood coagulation system in surgical patients.....44

Gloozmin M. I., Shevchenko A. G., Egorova E. V., Gloozmina M. M.

Analysis of morbidity by infectious dermatosis of the population
of Krasnodar region in the last 5 years50

**Domenyuk D. A., Chukov S. Z., Anfinogenova O. I., Rzhepakovsky I. V.,
Ivaniuta O. O.**

Application of computer microtomography in the study
of morphostructural peculiarities of hard tissues of teeth
in early forms of carious lesions57

Egorova I. A., Krutova V. A., Zavgorodnyaya A. G.

Evaluation of oxidative metabolic disorders in women suffering
from chronic inflammatory diseases of small pelvis.....68

**Elagin V. V., Kostina D. A., Bratchikov O. I., Pokrovsky M. V.,
Pokrovskaya T. G.**

The study of renoprotective properties of erythropoietin derivatives
on the kidney ischemia-reperfusion model 73

Zharov A. V., Kolesnikova E. V., Penzhoyan G. A.

Problems of diagnosis and treatment of patients with background
processes and tumor pathology of the vulva 78

Porodenko V. A.
Dr. Sci. Med., Prof., Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

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

Pocheshkhova E. A.
Dr. Sci. Med., Prof., Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Radzinsky V. E.
Dr. Sci. Med., Prof., Corr. Member RAS, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Redko A. N.
Dr. Sci. Med., Prof., Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Semenov F. V.
Dr. Sci. Med., Prof., Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Sepiashvili R. I.
Dr. Sci. Med., Prof., Corr. Member RAS, Georgian AS academician, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Sirak S. V.
Dr. Sci. Med., Prof., Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)

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

Skoromets A. A.
Dr. Sci. Med., Prof., Acad. RAS, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (St Petersburg, Russia)

Slavinsky A. A.
Dr. Biol. Sci., Prof., Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Tlish M. M.
Dr. Sci. Med., Associate Prof., Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Chernousov A. F.
Dr. Sci. Med., Prof., Acad. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Shashe V. A.
Dr. Sci. Med., Prof., Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Gian Carlo 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)

Frank A. Chervenak
MD, Prof., Cornell University (New York, USA)

EDITORIAL COUNCIL
Chairman

Alekseenko S. N.
Dr. Sci. Med., rector of Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Executive Secretary

Cherednik I. L.
Dr. Sci. Med., Prof., Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Abdulkerimov Kh. T.
Dr. Sci. Med., Prof., Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

Bykov A. T.
Dr. Sci. Med., Prof., Corr. Member RAS, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Zhukova L. I., Gorodin V. N., Kovalevskaya O. I., Kozyreva E. V., Oleynikova E. S.	Clinical characteristics of mycoplasma pneumonia in hospitalized patients	83
Zorik V. V., Karipidi G. K., Morozov A. V.	Features of surgical tactics of treatment of acute calculous cholecystitis occurring against the background of diabetes mellitus	90
Zudin P. S., Tsalikova N. A., Mitronin V. A., Chunikhin A. A., Fokina T. Y., Belozerova N. N., Zudina M. N., Kuvaeva M. N.	Analysis of the adhesion of microorganisms to modern basic materials in prosthetic dentistry	96
Kade A. H., Achedzhak-Naguze S. K., Tereschenko O. A.	Detection of the influence of transcranial electrostimulation on the stress resistance of students by the test of T. Holmes and R. Rahe	100
Lezhneva L. P., Temirbulatova A. M., Stepanova E. F., Veselova D. V.	The dynamics of wound healing in the treatment with the ointment with a dry extract of potentilla	105
Lukashov V. Y., Kirpichev A. A., Kuzmin M. I., Sveshnikov G. G.	Morphological characteristics of the wound process in an optimized surgical treatment of widespread purulent-inflammatory processes of the maxillofacial area	110
Mogilnaya G. M., Fomicheva E. V., Blatt J. E.	Morphogistoschemical characteristic of the implant from polylactic acid	114
Novikova V. A., Autleva F. R., Sorochenko A. A., Fayzullina D. I., Nurgalieva E. V.	The specificity of the ovarian reserve of women with chronic salpingoophoritis	119
Ochakovskaya I. N., Durlshter V. M., Ni O. G., Shabanova N. E.	The results of a survey of surgeons on the safety of pharmacotherapy	127
Pisareva O. A., Arutyunyan A. A., Shalanin V. V., Bol'shakova O. V., Bessalova E. Yu., Kubyshekin A. V., Nomerovskaya A. Yu., Yeskova A. Yu.	Pathogenetic mechanisms of the development of morphological changes in the skin of rats in the modelling of a thermal burn	136
Pomortsev A. V., Makuhina T. B., Grushevskaya Y. V.	Ultrasound examination possibilities in adenomyosis diagnostics in patients with reproductive loss	142
Sergienko A. N., Dashina V. V., Malyshev A. V., Lysenko O. I., Yanchenko S. V.	Change in the quality of life of children after surgical treatment of retinal detachment	149

Bykov I. M.
Dr. Sci. Med., Prof., Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Gaivoronskaya T. V.
Dr. Sci. Med., Prof., Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Galenko-Yaroshevsky P. A.
Dr. Sci. Med., Prof., Corr. Member RAS, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Gordeev M. L.
Dr. Sci. Med., Prof., V.A. Almazov National Medical Research Center (St Petersburg, Russia)

Dombrovsky V. I.
Dr. Sci. Med., Prof., Rostov-on-Don State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Zairat'yants O. V.
Dr. Sci. Med., Prof., A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Ivanova N. E.
Dr. Sci. Med., Prof., Research Institute of Neurosurgery – affiliate of V.A. Almazov National Medical Research Center (St Petersburg, Russia)

Kalmykova A. S.
Dr. Sci. Med., Prof., Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)

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

Mazurok V. A.
Dr. Sci. Med., Prof., V.A. Almazov National Medical Research Center (St Petersburg, Russia)

Martov A. G.
Dr. Sci. Med., Prof., State Research Center A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency (Moscow, Russia)

Olisova O. Yu.
Dr. Sci. Med., Prof., Corr. Member RAS, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Pigolkin Yu. I.
Dr. Sci. Med., Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Sencha A. N.
Dr. Sci. Med., Prof., National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia)

Smirnov A. V.
Dr. Sci. Med., Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Tolmachev I. A.
Dr. Sci. Med., Prof., The S.M. Kirov Military Medical Academy (St Petersburg, Russia)

Uts S. R.
Dr. Sci. Med., Prof., Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (Saratov, Russia)

Kharitonova L. A.
Dr. Sci. Med., Prof., N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Charchyan E. R.
Dr. Sci. Med., Prof., Corr. Member RAS, B.V. Petrovsky Russian Research Surgical Center (Moscow, Russia)

Philip B. Schoettle
MD, PhD, Prof., Technical University of Munich (Munich, Germany)

MANAGING EDITOR

Polischuk S. V.
Cand. of Biol. Sci.

Syrak S. V., Gatilo I. A., Mazevskaya YU. S.

Identification of a person by the DNA of the pulp of the tooth..... 154

Shabanova N .E., Korochanskaya N. V., Ponomareva A. I.

Estimation of clinical and pharmacoeconomic efficiency of proton pump inhibitors during gastroesophageal reflux disease (gerd) treatment..... 160

Beinarovich S. V., Filimonova O. I.

Modern view on the etiology and pathogenesis of the temporomandibular joint dysfunction 164

Kade A. Kh., Kravchenko S. V., Trofimenko A. I., Poliakov P. P., Lipatova A. S., Ananeva E. I., Chaplygina K. Iu., Uvarova E. A., Tereschenko O. A.

Modern methods of anxiety assessment of rodents by tests based on unconditional behavior models 171

Ryabin N. S., Katrich A. N., Bykov M. I., Stash R. G.

The possibilities of endoscopic ultrasonography in the diagnostics of solid pancreatic neoplasms..... 177

Sokolova M. M., Kirov M. Y., Shelygin K. V.

Postoperative delirium: modern aspects of diagnosis, prevention and therapy 184

Tril V. E., Burlutsky A. V.

Pulmonary hypertension in pediatric practice 192

ВЛАДИМИР МИХАЙЛОВИЧ ПОКРОВСКИЙ

(к 90-летию со дня рождения)



3 ноября 2018 года исполнилось 90 лет со дня рождения нашего коллеги, выдающегося ученого, талантливого педагога, блестящего организатора науки профессора Покровского Владимира Михайловича. Покровский Владимир Михайлович родился 3.11.1928 г. в городе Краснодаре. Окончив с отличием Кубанский государственный медицинский институт им. Красной Армии в 1951 году, он пришел на кафедру нормальной физиологии, на которой протекали все этапы его творческого пути. В 1970 г. защитил докторскую диссертацию. С 1973 года по настоящее время Владимир Михайлович заведует кафедрой нормальной физиологии Кубанского государственного медицинского университета. В начале творческого пути профессиональная деятельность В.М. Покровского как идеолога и организатора науки была направлена на углубление и развитие научного направления, созданного на кафедре его учителем профессором П.М. Старковым. Внимание В.М. Покровского в эти годы сосредоточено на изучении влияния гипотермии на деятельность сердца. В.М. Покровский не ограничился описанием наступающих в деятельности сердца изменений под влиянием снижения его температуры. Он нашел пути использования температурного воздействия как метода анализа механизмов реализации отдельных свойств и функций сердца. В этот период вместе с учениками Ю.Р. Шейх-Заде и В.В. Воверейдт им издана монография «Сердце при гипотермии». Проводя исследование по изучению влияния гипотермии на деятельность сердца, Владимир Михайлович обратил внимание на ряд фактов, не укладывающихся в

принятые представления о механизмах формирования ритма сердца в целостном организме. Это послужило иницирующим моментом для создания нового научного направления. Выяснению механизмов формирования ритма сердца в организме посвящены исследования В.М. Покровского и его многочисленных учеников в настоящее время. Данный цикл уникальных работ имеет абсолютную новизну по характеру постановки вопроса и логике формирования экспериментальных задач. Это направление нашло отражение в монографии В.М. Покровского «Формирование ритма сердца в организме человека и животного», вышедшей в 2007 году. На этом направлении исследований получена система новых научных фактов, не имеющих аналогов в мировой науке. На их основе В.М. Покровским сформулированы принципиально новые представления о формировании ритма сердца в целостном организме как результате деятельности иерархически организованной системы структур и механизмов мозга и сердца. В естественных условиях существования организма человека и животного формирование ритма сердца является результатом взаимодействия поступающих из мозга по блуждающим нервам дискретных сигналов с ритмогенными структурами в сердце – синоатриальным узлом. При этом окончательным итогом является воспроизведение сердцем ритма сигналов, сформированных в мозге. Исследование системы ритмогенеза требовало разработки специальных нетрадиционных подходов и методов, при создании которых ярко проявился талант и научное предвидение исследователя. В. М. По-

кровским доказано, что интеграция двух иерархических уровней ритмогенеза обеспечивает надежность и функциональное совершенство системы генерации ритма сердца в интактном организме. Внутрисердечный генератор является жизнеобеспечивающим фактором, который поддерживает насосную функцию сердца, когда центральная нервная система находится в состоянии глубокого торможения. Центральный генератор обеспечивает адаптивные реакции сердца в естественных условиях.

В процессе изучения формирования ритма сердца в организме был создан метод, позволяющий установить роль сигналов, приходящих к сердцу из мозга по блуждающим нервам. Для этого человеку предлагали дышать с частотой светового или звукового сигнала. Частота сигнала, задающего ритм дыхания, превышала частоту биений сердца. Это приводило к развитию сердечно-дыхательного синхронизма (СДС). В процесс формирования СДС вовлечены структуры мозга от коры до продолговатого мозга, а на заключительном этапе формирование СДС обеспечивает взаимодействие ритмогенеза двух важнейших вегетативных функций – дыхания и сердцебиения. Количественная оценка параметров СДС открывает уникальную возможность объективно оценить взаимодействие этих механизмов и, следовательно, дать интегральную характеристику регуляторно-адаптивных возможностей организма. Показана высокая информативность метода в оценке регуляторно-адаптивного статуса организма при ряде функциональных состояний и заболеваний. Установлена возможность метода способствовать прогнозу развития ряда состояний организма человека; развита идея количественной характеристики регуляторно-адаптивного статуса организма в целях расширения области использования метода. Этап обобщения этого направления исследований представлен в коллективной монографии под общей редакцией В.М. Покровского «Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма», вышедшей в 2010 году. В книге описаны этапы открытия и становления явления сердечно-дыхательного синхронизма как метода объективной количественной оценки регуляторно-адаптивного состояния организма человека.

По результатам научных исследований В.М. Покровским опубликовано более 500 работ, в том числе 3 монографии и 190 статей в отечественных и зарубежных индексируемых журналах. В.М. Покровский – создатель научной школы, успешно осуществляющей подготовку научно-педагогических кадров: под его руководством подготовлено 13 докторов и 90 кандидатов наук.

Достойное место в творчестве В.М. Покровского занимает его педагогическая деятельность. Глубокое проникновение в процесс преподавания позволило В.М. Покровскому совместно с Г.Ф. Ко-

ротью возглавить авторский коллектив и создать учебник «Физиология человека» для студентов медицинских вузов, выдержавший с 1997 по 2002 годы пять стереотипных переизданий. В 2003 и 2007 годах учебник выпущен издательством «Медицина» во втором, а в 2011 и 2013 годах в переработанных и дополненных изданиях. Третье издание учебника переработано в соответствии с последними достижениями науки. Представлены новые факты и концепции, в авторский коллектив дополнительно привлечены высококвалифицированные специалисты в соответствующих областях физиологии. Особое внимание обращено на описание методов количественной оценки функционального состояния важнейших систем организма человека. Учебник полностью соответствует программе утвержденной МЗ России и предназначен для студентов медицинских вузов и факультетов. Несомненно, учебник является современным руководством, отвечающим самым высоким стандартам высшего образования. В 2005 году учебник удостоен премии Правительства России.

В.М. Покровский постоянно ведёт большую научно-организационную работу: он является членом центрального совета Российского физиологического общества им. И.П. Павлова, председателем Краснодарского отделения Российского физиологического общества, главным редактором журнала «Кубанский научный медицинский вестник», членом редколлегии Journal of Integrative Neuroscience, председателем Диссертационного совета Д. 208. 038. 01.

В.М. Покровский как учёный и педагог пользуется заслуженным признанием и авторитетом. Ему присвоены почетные звания Заслуженного деятеля науки России, Кубани и республики Адыгеи, почетного гражданина города Краснодара, героя труда Кубани. Он лауреат премии Правительства России в области образования, член-корреспондент РАЕН, академик Международной академии наук.

Ректорат университета, коллектив Кубанского государственного медицинского университета, редколлегия и редакционный совет журнала «Кубанский научный медицинский вестник», коллеги, ученики сердечно поздравляют Покровского Владимира Михайловича с юбилеем и искренне желают ему здоровья, сил, энергии и удачи для успешного достижения жизненных целей, реализации творческих планов и новых успехов в научной, педагогической и общественной деятельности.

Ректор С.Н. Алексееenko

В. А. АВАКИМЯН, Г. К. КАРИПИДИ, С. В. АВАКИМЯН, М. Т. ДИДИГОВ, О. А. АЛУХАНИЯН

ТАКТИКА ХИРУРГА ПРИ УРГЕНТНЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ

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

АННОТАЦИЯ

Цель. Выработка тактики лечения осложненного (перфорация опухоли, кровотечение из опухоли, острая обтурационная непроходимость) рака толстой кишки.

Материалы и методы. В клиническую разработку включено 324 больных с ургентными осложнениями рака толстой кишки. В срочном и неотложном порядке оперировано 269 больных и в отсроченном – 56 пациентов. Диагноз базировался на анамнезе, клинических, лабораторных и специальных методах исследования (УЗИ, КТ, ФГДС, колоноскопия, гистологическое исследование).

Результаты. Послеоперационная летальность при ургентных осложнениях рака толстой кишки составила 3,5%.

Заключение. Дано обоснование выбора метода и объема оперативного вмешательства в зависимости от локализации и характера осложнения рака ободочной кишки.

Ключевые слова: рак толстой кишки, осложнения, тактика хирурга

Для цитирования: Авакимян В.А., Карипиди Г.К., Авакимян С.В., Дидигов М.Т., Алуханян О.А. Тактика хирурга при ургентных осложнениях рака толстой кишки. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(6): 9-13. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-9-13.

For citation: Avakimyan V.A., Karipidi G.K., Avakimyan S.V., Didigov M.T., Alukhanyan O.A. Tactics of the surgeon in urgent complications of colon cancer. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(6): 9-13. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-9-13

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

TACTICS OF THE SURGEON IN URGENT COMPLICATIONS OF COLON CANCER

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 the work is to develop the tactics for the treatment of complicated colon cancer (tumor perforation, tumor bleeding, acute obturation obstruction).

Materials and methods. The clinical development included 324 patients with urgent complications of colon cancer. 269 patients were operated urgently and immediately, 56 operations were deferred. The diagnosis was based on anamnesis, clinical, laboratory and special research methods (ultrasound, CT, EGD, colonoscopy, histological examination).

Results. Postoperative mortality in urgent complications of colon cancer was 3.5%.

Conclusion. The rationale for the choice of method and volume of surgery, depending on the location and nature of complications of colon cancer, is provided.

Keywords: colon cancer, complications, surgeon's tactics

Введение

Необходимость данного исследования определяется частотой встречаемости [1, 2], трудностями диагностики (ошибочный диагноз достигает 20% [3], тяжестью осложнений (осложненный рак толстой кишки встречается в 25-32% случаев [3, 4]; большим числом послеоперационных осложнений, которые по данным [5, 6, 7] достигают 30-35%); высокой послеоперационной летальностью, кото-

рая колеблется от 5 до 13% [3, 4, 5, 8, 9]. Большое число осложнений и высокая послеоперационная летальность в значительной мере объясняются отсутствием единой тактики лечения и выбора метода оперативного пособия при неотложных состояниях, вызванных осложнениями рака толстой кишки.

Цель исследования: выработка тактики лечения осложненного (перфорация опухоли, кровоте-

чение из опухоли, острая обтурационная непроходимость) рака толстой кишки.

Материалы и методы

Всего было оперировано и включено в разработку 324 больных с осложненным раком ободочной кишки, находившихся на лечении в клинике госпитальной хирургии на базе 2 ЭХО МУЗ КГК БСМП г. Краснодара за период 2007 по 2017 годы. Мужчин было 151, женщин – 173 в возрасте от 37 до 92 лет. Средний возраст больных составил 56,7 года. Диагноз основывался на жалобах больного и анамнезе болезни, объективном статусе больного и лабораторных данных, лучевых методах диагностики (обзорная рентгеноскопия, УЗИ, КТ, МРТ) и колоноскопии, эндовидеокапсульного и гистологического методов исследования. Однако не у всех больных может быть использован указанный объем обследования. Одни методы, как, например, пассаж бария по ЖКТ, не имеют при ургентной ситуации диагностической ценности; другие, такие как колоноскопия, в том числе и видеокапсульная, ирригография – не могут быть использованы без специальной подготовки кишечника. Поэтому накопленный нами опыт показал, что для выбора правильной тактики хирурга при ургентных осложнениях рака толстой кишки достаточно использовать общеклиническое обследование больного, включая пальцевое исследование прямой кишки, общий анализ крови и мочи, ЭКГ, обзорную рентгенографию грудной и брюшной полости, желательное выполнение УЗ сканирования и КТ для исключения отдаленных метастазов.

Минимальный стандарт обследования больного с ургентными осложнениями опухоли ободочной кишки должен включать: общеклиническое обследование, в том числе и пальцевое исследование прямой кишки; общий анализ крови и мочи; ЭКГ; обзорную рентгенографию грудной и брюшной полости; УЗИ брюшной полости. При невозможности выполнения этого минимального объема обследования больной должен быть немедленно переведен в другое, более оснащенное, хирургическое отделение.

Важно отметить, что даже минимальное комплексное обследование больного в подавляющем большинстве случаев позволяет хирургу решить и ответить на главный вопрос – нужно ли больного оперировать в неотложном порядке. Совершенно недопустимо терять время на уточнение топического диагноза и характера осложнения патологического процесса.

Результаты и обсуждение

Все 324 больных были разделены на 4 группы.

1-ю группу составили 137 больных с острой толстокишечной непроходимостью;

2-я группа состояла из 97 больных с перфорацией опухоли и развитием распространенного перитонита;

3-ю группу составили 54 больных с паратуморозным инфильтратом, т.е. с местным ограниченным перитонитом;

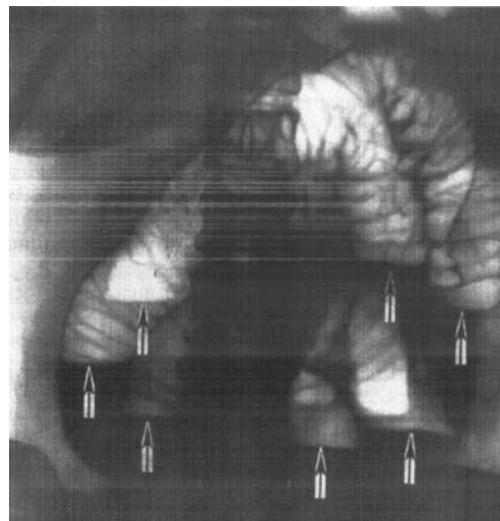


Рис. 1. Обзорная рентгенография брюшной полости, множественные чаши Клойбера, кишечные арки.

Fig. 1. Plain radiography of abdominal cavity, multiple Kloi-ber's bowls, intestinal arches.



Рис. 2. УЗИ брюшной полости – явления энтеростазы.

Fig. 2. Abdominal ultrasound – enterostasis phenomena.

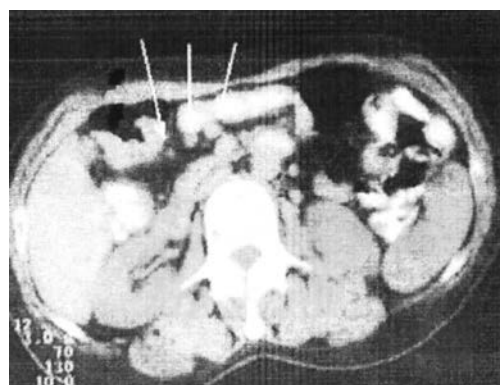


Рис. 3. КТ – утолщение стенки ободочной кишки (стрелка в центре) и увеличенные лимфатические узлы (стрелки слева и справа).

Fig. 3. CT – thickening of the colon wall (the arrow in the center and enlarged lymph nodes (left and right arrows).

4-ю группу составили 36 больных с опухолью толстой кишки, осложненной кровотечением.

Локализация опухоли в толстой кишке представлена в таблице 1.

Как видно из приводимой таблицы, наиболее часто встречаются опухоли, расположенные в слепой и сиг-

Локализация опухоли в толстой кишке

Localization of the tumor in the colon

Локализация опухоли в толстой кишке	Число больных	%%
Слепая кишка	70	21,7
Восходящая кишка	17	5,2
Печеночный изгиб толстой кишки	35	10,3
Поперечная ободочная кишка	8	2,5
Селезеночный изгиб толстой кишки	27	8,4
Нисходящая кишка	67	20,5
Сигмовидная кишка	99	31,1
Первично-множественный рак ободочной кишки	1	0,3
ИТОГО:	324	100,0

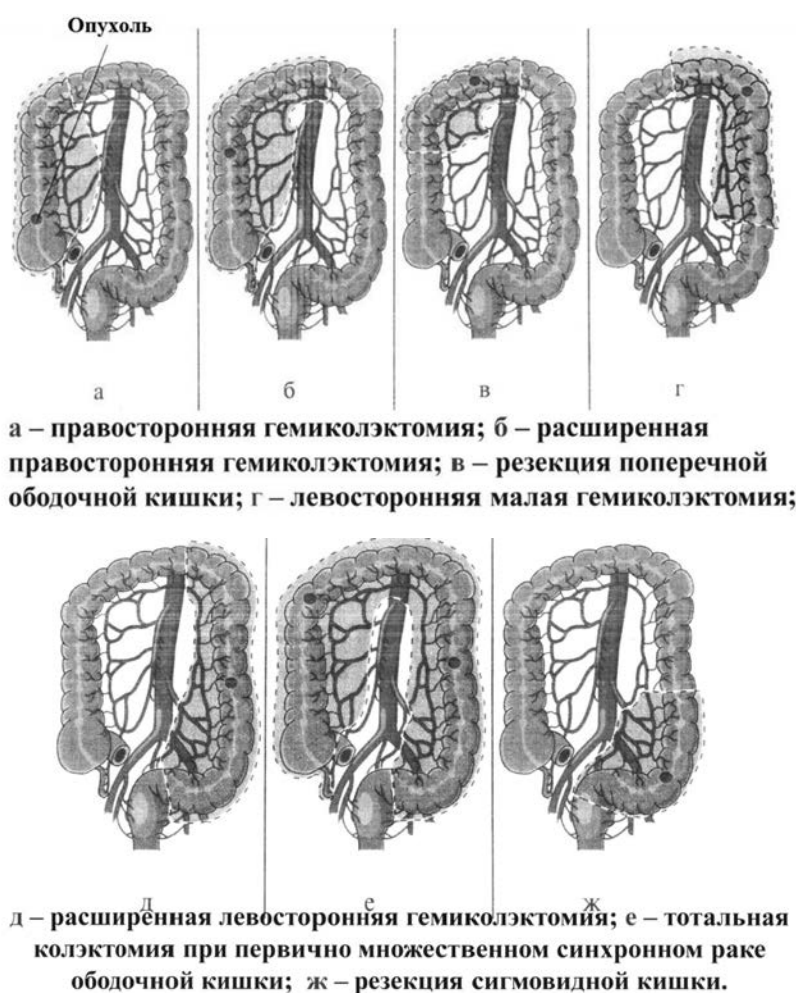


Рис. 4. Объем оперативного вмешательства при опухоли толстой кишки в зависимости от её локализации.

Fig. 4. The volume of surgery for colon tumor, depending on its location.

а – right hemicolectomy; б – extended right hemicolectomy; в – resection of transverse colon; г – left hemicolectomy; д – extended left hemicolectomy; е – total colectomy for primary multiple synchronous colon cancer; ж – resection of sigmoid colon.

мовидной кишке, значительно реже – в восходящей и поперечной ободочной кишке и очень редко – первично-множественный рак ободочной кишки (всего 0,3%).

Объем оперативного вмешательства при различных локализациях опухоли ободочной кишки представлен на рисунке 4.

Все 324 больных были подвергнуты оперативному вмешательству. В неотложном или срочном порядке было оперировано 268 пациентов, и в отсроченном порядке – 56.

В правой половине толстой кишки опухоль локализовалась у 122 больных. Характер оперативного вмешательства в зависимости от локализации опухоли в правой половине толстой кишки и его исход представлены в таблице 2.

В левой половине толстой кишки опухоль была диагностирована у 137 человек. Характер операции в зависимости от локализации опухоли в левой половине толстой кишки и их исходы представлены в таблице 3.

Таблица 2 / Table 2

Характер оперативного пособия у больных с опухолью правой половины толстой кишки в зависимости от её локализации

Характер операции	Локализация опухоли в толстой кишке (n)				
	Слепая	Восходящая	Печеночный изгиб	Число умерших	% от числа оперированных
ПГКЭ + ИТА	25	8	14	2	4,23
ПГКЭ + ТИС	22	6	12	5	12,50
ИТА	9	1	5	2	13,33
ТИС	14	2	4	2	10,00
Итого	70	17	35	11	—
ВСЕГО	122			11	9,02

Примечание: ПГКЭ – правосторонняя гемиколэктомия; ИТА – илеотрансверзо-анастомоз; ИМС – терминальная илеостомия.

Таблица 3 / Table 3

Характер оперативного пособия у больных с опухолью левой половины толстой кишки в зависимости от её локализации

Характер операции	Локализация опухоли в толстой кишке (n)				
	Селезеночный изгиб	Нисходящая	Сигмовидная	Число умерших больных	% от числа оперированных
РСУ+ ТСт	4	–	–	–	–
ЛГКЭ + ТСт	–	31	–	2	6,45
РС + КСт	–	–	86	4	4,65
ПКСт	–	7	9	4	25,00
Итого	4	38	95	10	—
ВСЕГО	137			10	7,3

Примечание: РСУ – резекция селезеночного угла толстой кишки; ТСт – трансверзостомия; ЛГКЭ – левосторонняя гемиколэктомия; РС – резекция сигмы; КСт – колостомия; ПКСт – проксимальная колостомия.

У 8 человек опухоль локализовалась в поперечно-ободочной кишке. Все они были оперированы в неотложном порядке. Всем этим больным была выполнена резекция поперечной ободочной кишки с наложением проксимальной и дистальной колостомы. Среди этих 8 больных летальных исходов не было.

У одного больного был первично множественный рак ободочной кишки с явлениями непроходимости в сигмовидной кишке. Ему была произведена колэктомия с терминальной илеостомией. Больной погиб на 5 сутки после операции от полиорганной недостаточности.

Таким образом, в неотложном и срочном порядке было оперировано 268 больных из 324, с 22 летальными исходами, что составляет 8,2%. Остальные 56 пациента были оперированы в отсроченном порядке после тщательного обследования. Группу из 56 человек составили больные, которые поступали в отделение с диагнозом: с острой кишечной непроходимостью (42 человека); с инфильтратом брюшной полости (5 больных) и кровотечением из опухоли (9 пациентов).

Характер оперативных пособий в этой группе больных был следующим. Правосторонняя гемиколэктомия с илеотрансверзоанастомозом была выполнена 6 больным без летального исхода, еще 2

пациентам была произведена резекция поперечной ободочной кишки с созданием трансверзо-трансверзоанастомоза, также без летального исхода; у 8 человек была произведена левосторонняя гемиколэктомия с созданием трансверзосигмоанастомоза, также без летального исхода. Ещё у 40 больных оперативное вмешательство заключалось в резекции сигмовидной кишки с созданием десцендоректального анастомоза, с двумя летальными исходами. Всего из 56 больных, оперированных в отсроченном порядке, умерло 2 человека, что составило 3,5 %.

В эту группу из 56 больных вошли те пациенты, у которых удалось достичь стабильного гемостаза консервативными мероприятиями (9 больных) или разрешить явления острой кишечной непроходимости консервативными мерами (42 больной) и ещё 5 больных с местным ограниченным перитонитом. В результате медикаментозной терапии была отмечена положительная динамика, что позволило этих больных тщательно обследовать и оперировать в «плановом» порядке. Всем этим 56 больным оперативное пособие было выполнено в один этап. Полученный нами опыт позволяет нам в классификации острой опухолевой кишечной непроходимости выделить острую полную и острую неполную кишечную непроходимость.

Острая полная непроходимость – это случай,

когда опухоль обтурирует весь просвет толстой кишки, и таких больных нужно оперировать в неотложном или срочном порядке после кратковременной предоперационной подготовки.

Острая неполная непроходимость – это случай, когда опухоль обтурирует просвет кишки не полностью, а клиника явлений острой кишечной непроходимости обусловлена обтурацией оставшегося просвета кишки каловыми массами. У таких больных с помощью клизм часто удается разрешить явления острой непроходимости толстой кишки. Таких больных представляется возможным, после обследования и уточнения характера патологического процесса, оперировать в отсроченном порядке, и оперативное вмешательство выполнить в один этап. Целесообразность такой тактики совершенно очевидна, так как послеоперационная летальность у этих больных в 2,5 раза ниже послеоперационной летальности у лиц, оперированных в неотложном порядке (3,5 против 8,9%).

Во всех случаях было произведено гистологическое исследование как биопсийного материала, так и самой опухоли и лимфатических узлов. Аденокарцинома высокодифференцированная была выявлена у 93 больных. Аденокарцинома умеренно дифференцированная отмечена у 101 больного. Аденокарцинома низкодифференцированная установлена у 80 больных. Слизистая аденокарцинома (мукоидный, слизистый, коллоидный рак) встретился у 19 пациентов. Перстневидноклеточный (мукоцеллюлярный) рак обнаружен у 11 человек. Недифференцированный рак выявлен у 13 больных и неклассифицируемый рак отмечен у 7 человек.

Заключение

При левосторонней локализации опухоли операцией выбора должна быть обструктивная резекция толстой кишки. Вместе с тем целесообразно выделение острой полной и острой неполной кишечной непроходимости. При острой неполной непроходимости возможно более полное обследование больного и более тщательная его подготовка к оперативному вмешательству, которое может быть выполнено в один этап.

При правосторонней локализации опухоли практически в половине случаев возможно выполнение оперативного пособия в один этап – правосторонняя гемиколэктомия с наложением илеотрансверзоанастомоза. Мы считаем, что независимо от характера осложнения опухоль должна быть удалена, если это технически возможно, а при высоком риске оперативного вмешательства операцию нужно заканчивать формированием

илеостомы, а иногда и колостомы.

Послеоперационная летальность после urgentных операций составляет 8,9%, а после отсроченных операций – 3,5% т.е. в 2,5 раза ниже, что позволяет считать принятую в клинике тактику лечения urgentных осложнений рака толстой кишки целесообразной.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петров Г.В. *Злокачественные новообразования в России в 2012 году*. Москва. ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена МЗ России. 2014. 250 с. [Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrov G.V. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2012 godu*. Moskva. FGBU MNI OI im. P.A. Gercena MZ Rossii. 2014: 250. (In Russ.)].
2. Лебедева Л.Н., Вальков М.Ю., Асахин С.М., Красильников А.В. Динамика заболеваемости и смертности при раке ободочной кишки 2000-2010 годах по данным Архангельского регионарного ракового регистра. *Экология человека*. 2014; 9: 18-23. [Lebedeva L.N., Valkov M.Y., Asakhin S.M. Dynamics of the incidence and mortality of colon cancer in the 2000-2010 according to data of the Arkhangelsk regional cancer registry: medical and ecological aspects. *Human ecology*. 2014; 9: 18-23. (In Russ., English abstract)].
3. *Ошибки в клинической онкологии: Руководство для врачей*. Под ред. В.И. Чиссова, А.Х. Трахтенберга. М. Медицина. 1993. 563 с. [Oshibki v klinicheskoy diagnostike. *Rukovodstvo dlya vrachej*. Pod. red. V. I. Chissova, A.H. Traktenberga. M. Medicina. 1993: 536. (In Russ.)].
4. Шалимов А.А., Саенко В.Ф. *Хирургия кишечника*. Киев. 1977. 248 с. [Shalimov A.A., Saenko V.F. *Hirurgiya kishechnika*. Kiev. 1977: 248. (In Russ.)].
5. Ганичкин А.М. *Рак толстой кишки*. Л. «Медицина». 1970. 416 с. [Ganichkin A.M. *Rak tolstoj kishki*. L. "Medicina". 1970: 416. (In Russ.)].
6. Литтманн И. *Брюшная хирургия*. Изд-во Академии наук Венгрии. Будапешт, 1970. 576 с. [Littmann I. *Bryushnaya hirurgiya*. Izd-vo Akademii nauk Vengrii. Budapest, 1970: 576. (In Russ.)].
7. *Неотложная абдоминальная хирургия*. Под ред. А.А. Гринберга. Москва. «Триада – Х». 2010. 493 с. [Neotlozhnaya abdominal'naya hirurgiya. Pod. red. A.A. Grinberga. Moskva. "Triada–X". 2010: 493. (In Russ.)].
8. Ефимов Т.Г., Ушаков Ю.М. *Осложненный рак ободочной кишки*. М. «Медицина». 1984. 147 с. [Efimov T.G., Ushakov Yu.M. *Oslozhnennyy rak obodochnoj kishki*. M. "Medicina". 1984: 147. (In Russ.)].
9. *Онкология. Национальное руководство*. Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. Изд-во «ГЭОТАР – Медицина». 2008. 1060 с. [Onkologiya. *Nacional'noe rukovodstvo*. Pod red. V.I. Chissova, M.I. Davydova. Izd-vo "GEHOTAR – Medicina". 2008: 1060. (In Russ.)].

Поступила / Received 10.09.2018

Принята в печать / Accepted 15.11.2018

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

Контактная информация: Авакимян Владимир Андреевич; тел.: +7(918) 497-06-07; e-mail: Avakimyansv@mail.ru; Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4.

Corresponding author: Vladimir A. Avakimyan; tel.: +7(918) 497-06-07; e-mail: Avakimyansv@mail.ru; 4 Sedina str., Krasnodar, Russia, 350063.

О. А. АЛУХАНИЯ, Х. Г. МАРТИРОСЯН, И. В. ПОЛУЭКТОВА, В. А. АВАКИМЯН

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

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

АННОТАЦИЯ

Цель. Расширить возможности хирургического лечения хронической ишемии нижних конечностей (ХИНК) при поражениях бедренно-подколенно-берцового артериального сегмента.

Материалы и методы. Обобщен опыт оперативных вмешательств у 43 пациентов мужского пола в возрасте от 52 до 75 лет с хронической ишемией нижних конечностей, обусловленной атеросклеротическими поражениями бедренно-подколенно-берцового сегмента. По классификации А. В. Покровского, у 24 (55,8%) пациентов определялась ишемия III степени, у остальных 19 (44,2%) – ишемия IV степени с наличием некрозов пальцев стоп (критическая ишемия). Все указанные больные перенесли реконструктивные вмешательства с использованием в качестве шунта предварительно подготовленной латеральной подкожной вены верхней конечности.

Результаты. В течение первых послеоперационных суток у 93% пациентов отмечались регрессирование болевого синдрома, потепление оперированной нижней конечности. Через 8-12 дней после реконструктивной операции у больных с IV степенью ишемии была выполнена некрэктомия или ампутация пальцев стоп. В ближайшем послеоперационном периоде (до 6 мес.) тромботических осложнений в реконструированном сегменте не отмечено. В сроки наблюдения от 6 месяцев до 5 лет проходимость шунтов сохранялась у 71% больных, клинически у всех пациентов с сохраненной проходимостью шунта определялась ишемия IIБ степени.

Заключение. Несмотря на «вынужденный» характер применения предварительно подготовленной *V. cephalica* из-за отсутствия «традиционных» венозных шунтов, и трудоемкость методики, последняя позволяет расширить возможности хирургического лечения пациентов с ХИНК III–IV степени при окклюзирующих поражениях бедренно-подколенно-берцового сегмента.

Ключевые слова: хроническая ишемия нижних конечностей, критическая ишемия, бедренно-дистальное шунтирование, артериовенозная фистула

Для цитирования: Алуханян О.А., Мартиросян Х.Г., Полуэктова И.В., Авакимян В.А. Совершенствование хирургического лечения хронической ишемии нижних конечностей. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(6): 14-18. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-14-18

For citation: Alukhanyan O.A., Martyrosyan X.G., Poluektova I.V., Avakimyan V.A. Progress in surgical treatment of chronic lower limb ischemia. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(6): 14-18. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-14-18

О. А. АЛУХАНИЯ, Х. Г. МАРТИРОСЯН, И. В. ПОЛУЭКТОВА, В. А. АВАКИМЯН

PROGRESS IN SURGICAL TREATMENT OF CHRONIC LOWER LIMB ISCHEMIA

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

ABSTRACT

Aim. The study was conducted to expand the variety of ways for surgical treatment of chronic ischemia of lower limbs complicated by the involvement of the femoropopliteal and pedial arterial segment.

Materials and methods. The experience of surgical interventions in 43 male patients aged 52-75 suffering from chronic ischemia of lower limbs complicated by the atherosclerotic involvement of the femoropopliteal and pedial segment has been summarized. According to the classification by A.V. Pokrovskiy, ischemia of the 3rd stage has been determined in 24 patients (55,8%), while ischemia of the 4th stage complicated by necrosis of the toes (critical ischemia) has been determined in other 19 patients (44,2%). All examined patients have undergone the reconstructive interventions using the prepared lateral subcutaneous vein of the upper extremity as a shunt.

Results. During the first day after the operation, the regression of pain syndrome as well as the warming of the lower extremity was indicated in 93% of patients. In 8-12 days after the reconstructive operation, the patients have undergone the

necrectomy or toe amputation. In the nearest postoperative period (less than 6 months) no thrombotic complications in the reconstructed segment have been determined. Within the observation period from 6 months to 5 years the bypass patency has been preserved in 71% of patients; ischemia of the 2nd B type has been revealed in all patients with the preserved bypass patency by the clinical examination.

Conclusion. Despite the “forced” character of usage of the prepared *V. cephalica* due to the absence of “traditional” venous shunts as well as the labor intensity of the method, it allows to expand the variety of ways for surgical treatment of patients suffering from chronic ischemia of lower limbs of the 3rd-4th stages complicated by occlusive involvements of the femoropopliteal and pedial segment.

Keywords: chronic ischemia of lower limbs, critical ischemia, femoral-distal shunting, arteriovenous fistula

Введение

Нередко при лечении пациентов с окклюзиями бедренно-подколенно-берцового артериального сегмента приходится прибегать к операциям бедренно-подколенного и бедренно-берцового шунтирования. При этом успешное выполнение указанных вмешательств определяется наличием как сохраненных «путей оттока», так и адекватного трансплантата, используемого в качестве шунта [1, 2, 3, 4].

В большинстве случаев шунтом служит большая подкожная вена (БПВ) нижней конечности, которая и в реверсированной позиции, и в позиции *insitu* обеспечивает лучшее сочетание диаметра и качества. При ее отсутствии могут использоваться малая подкожная вена (МПВ) нижней конечности или вены верхних конечностей. Невозможность в силу различных причин использовать аутовену вынуждает ангиохирургов прибегать к применению в качестве шунта синтетических сосудистых протезов, как правило, из политетрафторэтилена. Однако при инфраингвинальных реконструкциях, особенно в случаях формирования дистального анастомоза с подколенной артерией ниже коленного сустава или с берцовыми артериями, аутовена обладает лучшей проходимостью в отдаленном периоде по сравнению с протезом и является лучшим пластическим материалом [5, 6].

Обобщив наш многолетний опыт использования при бедренно-дистальных реконструкциях предварительно подготовленной латеральной подкожной вены руки (*V. cephalica*), мы хотим обратить внимание клиницистов на возможность увеличения случаев успешного лечения тяжелого контингента больных с хронической ишемией нижних конечностей.

Цель исследования: расширение возможностей хирургического лечения хронической ишемии нижних конечностей при поражениях бедренно-подколенно-берцового артериального сегмента.

Материалы и методы

43 пациента мужского пола в возрасте от 52 до 75 лет находились на обследовании и лечении с 2003-го по 2015 год. Причиной хронической ишемии нижних конечностей во всех случаях являлись атеросклеротические поражения бедренно-подколенно-берцового сегмента.

По классификации А. В. Покровского, у 24

(55,8%) пациентов определялась ишемия III степени, у остальных 19 (44,2%) – ишемия IV степени с наличием некрозов пальцев стоп. Из сопутствующих заболеваний у всех пациентов диагностирована ИБС, артериальная гипертензия – у 28 (65,1%), сахарный диабет – у 11 (25,6%).

По результатам ультразвукового дуплексного сканирования и рентгеноконтрастной ангиографии у всех пациентов была установлена окклюзия поверхностной бедренной артерии от устья. При этом у 27 (62,8%) больных подколенная артерия ниже щели коленного сустава и обе большеберцовые артерии были проходимы, у остальных 16 (37,2%) больных была выявлена окклюзия подколенной артерии на всем протяжении в сочетании с поражениями большеберцовых артерий в верхней трети голени. Лодыжечный индекс давления (ЛИД) составил $0,26 \pm 0,4$.

Для реваскуляризации нижних конечностей во всех случаях были показаны операции бедренно-подколенного и бедренно-берцового шунтирования. Однако БПВ оказалась не пригодной для применения в качестве шунта из-за рассыпного типа или малого диаметра в 34 случаях, в 4 случаях была варикозно и постфлебитически изменена, в 5 случаях отсутствовала после ранее перенесенной флебэктомии. Использование МПВ или вен верхних конечностей также оказалось невозможным из-за их недостаточного диаметра (до 3 мм). Применение синтетических протезов с учетом предполагаемого уровня дистальных анастомозов представлялось нежелательным, а иногда просто невозможным по финансовым причинам.

В сложившейся вынужденной ситуации мы предложили использовать в качестве аутовенозного шунта *V. cephalica* после предварительной подготовки. Для этого формировалась фистула между лучевой артерией и указанной веной на уровне лучезапястного сустава. Через 2-3 недели функционирования фистулы и «тренировки» вены по определенной методике происходило заметное расширение ее просвета. «Тренировка» вены начиналась со второй после операционной недели и заключалась в пережатии ее 5-6 раз в сутки манжеткой тонометра, наложенной на плечо. При этом давление в манжетке было ниже цифр диастолического давления в плечевой артерии с целью профилактики пережатия последней. Время пережатия постепенно увеличивалось с 30 секунд до 3 минут.



Рис. 1. Верхняя конечность до формирования артерио-венозной фистулы и на 9-е послеоперационные сутки.
Fig. 1. Upper Limb before arteriovenous fistula has been formed and on the 9th day after the operation.

Всем пациентам в сроки от 15 до 24 дней после формирования артериовенозной фистулы был выполнен второй этап оперативного лечения с использованием подготовленной *V. cephalica*. При этом бедренно-подколенное шунтирование ниже коленного сустава перенесли 27 (62,8%) пациентов, бедренно-заднелодыжечное шунтирование – 12 (27,9%), бедренно-переднелодыжечное шунтирование – 4 (9,3%).

Диаметр подготовленной в качестве шунта *V. cephalica* составил 7-8 мм, в 11 (25,6%) случаях пришлось удлинить ее линейным синтетическим протезом из политетрафторэтилена «Витафлон» диаметром 8 мм.

На рисунках 1-5 представлены вид верхней конечности до формирования фистулы и на девятые сутки после вмешательства, схема и функционирующая артериовенозная фистула, забор вены и подготовка ее в качестве шунта.

Результаты и обсуждение

Летальных исходов после выполненных бедренно-дистальных реконструкций не было.

В течение первых послеоперационных суток у 40 (93%) пациентов клинически отмечались регрессирование болевого синдрома, потепление оперированной нижней конечности на фоне отчетливой пульсации аутовенозного шунта и реконструированных артерий. При этом проходимость шунта во всех случаях подтверждена результатами дуплексного сканирования, зафиксировавшего магистрально-измененный кровоток по реверсированной *V. cephalica*, ЛИД на задней большеберцовой артерии увеличился до $0,81 \pm 0,6$.

В 3 (7%) случаях развился тромбоз аутовенозного шунта, что потребовало выполнения экстренной тромбэктомии. У 2 пациентов указанное вмешательство оказалось эффективным, функция шунта была восстановлена. У третьего па-

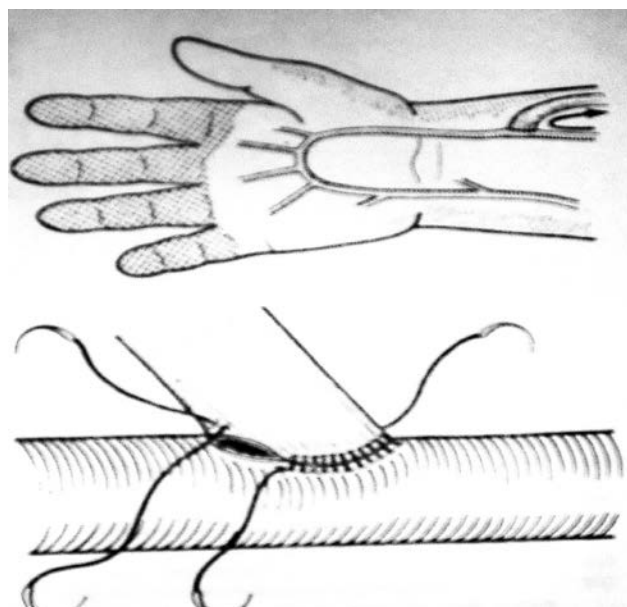


Рис. 2. Схема артерио-венозного анастомоза по типу «конец в бок» между латеральной подкожной веной и лучевой артерией.

Fig. 2. Scheme of arteriovenous side-to-end anastomosis between lateral subcutaneous vein and radial artery.

циента развился ретромбоз, повторные попытки тромбэктомии были неэффективными и завершились ампутацией на уровне средней трети бедра. Отметим, что у этого больного имелась ХИНК IV степени на фоне окклюзии подколенной и большеберцовых артерий до средней трети голени, он перенес бедренно-переднелодыжечное шунтирование.

Через 8-12 дней после реконструктивной операции у больных с IV степенью ишемии была выполнена некрэктомия или ампутация пальцев стоп.

42 (97,7%) пациента были выписаны из стационара с функционирующим шунтом и опорной конечностью, в ближайшем послеоперационном периоде (до 6 мес.) тромботических осложнений в

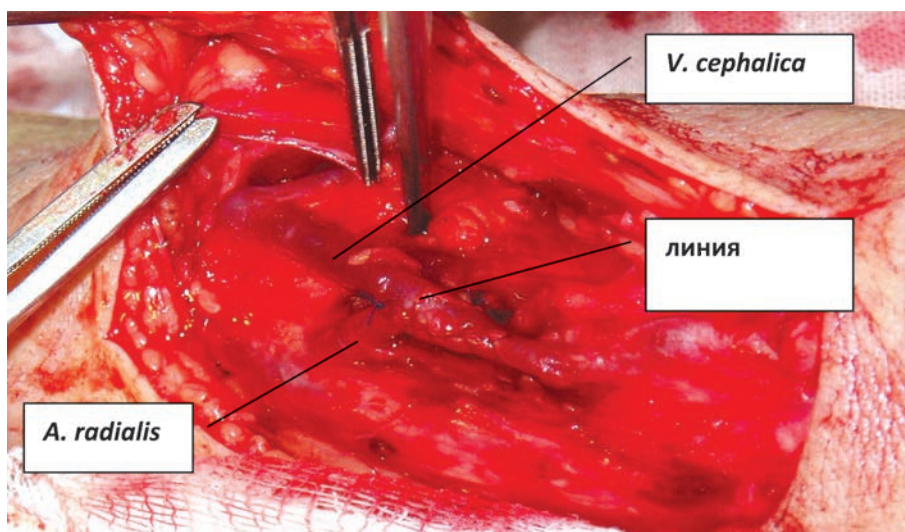


Рис. 3. Функционирующая артерио-венозная фистула.
Fig. 3. Active arteriovenous fistula.



Рис. 4. Вид верхней конечности после забора V. cephalica.
Fig. 4. Upper Limb after *V. cephalica* sampling.



Рис. 5. Подготовленная в качестве шунта V. cephalica.
Рис. 5. *V. cephalica* prepared as a shunt.

реконструированном сегменте нами не отмечено.

В отдаленном послеоперационном периоде (6-60 мес.) мы располагали информацией о 31 (72,1%) пациенте. Проходимость шунтов сохранялась у 22 (71%) больных. В 9 (29%) случаях развился тромбоз шунта через 12-15 месяцев после операции, при этом высокую ампутацию нижней конечности пришлось выполнить только у 3 пациентов, у остальных 6 больных удалось ограничиться проведением эффективной консервативной терапии. Клинически у всех пациентов с сохраненной проходимостью шунта и опороспособной конечностью имела место ишемия IIБ степени.

Приведенные выше результаты лечения пациентов с ХИНК III–IV степени согласуются с данными многих других клиницистов [5] и показывают, что, несмотря на достигнутые успехи реконструктивной хирургии артерий нижних конечностей, далеко не всегда лечение пациентов с критической ишемией нижних конечностей оказывается легкой задачей.

Нередко больные с окклюзией бедренно-подколенно-берцового артериального сегмента нуждаются в операциях бедренно-дистального шунтирования. При этом наличие сохраненных «путей оттока» является основным, но не единственным условием выполнения успешной операции. Не менее важным условием является наличие шунта достаточных длины и диаметра, причем в случаях формирования дистального анастомоза с подколенной артерией нижеколенного сустава или с большеберцовой артерией использование аутовены всегда предпочтительнее синтетических материалов [6].

Однако в клинической практике встречаются пациенты, у которых традиционные аутовенозные шунты не могут быть использованы по различным причинам (недостаточный диаметр, рассыпной тип строения, постфлебитические изменения, перенесенная ранее флебэктомия). В таких случаях приходится ограничиваться вмешательствами на глубокой артерии бедра или нереконструктивными операциями. С 2003 года в подобных случаях нами в качестве шунта применяется предварительно подготовленная *V. cephalica*, которая на первом этапе оперативного лечения анастомозировалась с лучевой артерией в нижней трети предплечья. Через 2-3 недели в результате функционирования фистулы происходило заметное расширение просвета *V. cephalica*, позволяющее с успехом использовать ее при бедренно-дистальных шунтированиях.

Необходимо отметить, что в самостоятельном виде описанная методика формирования артериовенозной фистулы в нижней трети предплечья была предложена в 1966 году Cimino [7] для под-

готовки пациентов к хроническому гемодиализу и широко используется в нефрологических центрах. Однако упоминаний о ее использовании с целью подготовки вены для бедренно-дистальных реконструкций в доступной литературе нам встретить не удалось.

Заключение

Таким образом, использование предварительно подготовленной *V. cephalica* можно рассматривать как вынужденную меру при отсутствии адекватного аутовенозного трансплантата, позволяющую расширить возможности хирургического лечения пациентов с ХИНК III–IV степени (критической ишемией) при окклюзирующих поражениях бедренно-подколенно-берцового сегмента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Национальные рекомендации по поведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (Российский согласительный документ). Часть 1. *Периферические артерии*. М: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2010. 176 с. [Nacional'nye rekomendacii po vedeniyu pacientov s sosudistoj arterial'noj patologiej (Rossijskij soglasitel'nyj dokument). Chast' 1. Perifericheskie arterii. M: Izd-vo NCSSH im. A.N.Bakuleva RAMN, 2010. 176 s. (In Russ.)].
2. Гавриленко А.В., Скрылев С.И. Хирургическое лечение больных с критической ишемией нижних конечностей, обусловленной поражениями артерий инфраингвинальной локализации. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2008; 14(3): 111-117. [Gavrilenko A.V., Skrylev S.I. Management of patients with lower limb critical ischaemia induced by lesions of infrainguinal arteries. *Angiology and Vascular Surgery*. 2008; 14(3): 111-117. (In Russ., English abstract)].
3. Bell P.R.F. Femoro-distal grafts – can the results be improved? Hunink M.G., Wong J.B., Donaldson M.C., Meyerovitz M.F., de Vries J., Harrington D.P. Revascularization for femoropopliteal disease. A decision and cost-effectiveness analysis. *JAMA*. 1995 Jul 12; 274(2): 165-71.
4. Покровский А.В. (ред.) Клиническая ангиология. В 2-х томах. М.: Медицина, 2004; 2: 888с. [Pokrovskij A.V. (red.) *Klinicheskaya angiologiya*. V 2-h tomah. M.: Medicina, 2004; 2: 888 s. (In Russ.)].
5. Савельев В.С., Кошкин В.М. *Критическая ишемия нижних конечностей*. М.: Медицина, 1997. 160 с. [Savel'ev V.S., Koshkin V.M. *Kriticheskaya ishemiya nizhnih konechnostej*. M.: Medicina, 1997. 160 s. (In Russ.)].
6. *Оперативная хирургия*. Под ред. И. Литтмана. Будапешт: Изд-во Акад. наук, 1982. 1175 с. [Operativnaya hirurgiya. Podred. I. Littmana. Budapesht: Izd-vo Akad. nauk, 1982. 1175 s. (In Russ.)].

Поступила / Received 02.10.2018

Принята в печать / Accepted 19.11.2018

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

Контактная информация: Алуханян Овик Арменович; тел.: +7 (918) 386-93-28; e-mail: alovik@yandex.ru; Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4.

Corresponding author: Ovik A. Alukhanyan; tel.: +7(918) 386-93-28; e-mail: alovik@yandex.ru; 4, Sedina str., Krasnodar, Russia, 350063.

М. А. АСРИЯНЦ, О. В. АСТАФЬЕВА, В. Г. ЩЕРБИНА

ЭХОГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ХОРИОНА У БЕРЕМЕННЫХ С ДИАГНОЗОМ ТРОМБОФИЛИЯ В I ТРИМЕСТРЕ МЕТОДОМ ТРЕХМЕРНОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ

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

АННОТАЦИЯ

Цель. Определить пороговые значения количественных показателей объемного кровотока хориона у беременных с тромбофилией в I триместре для прогноза невынашивания беременности и оценить эффективность антикоагулянтной терапии.

Материалы и методы. Проведено ультразвуковое исследование эмбриона и экстраэмбриональных структур с объемной реконструкцией хориона и определением количественных показателей с помощью программы VOCAL: индекса васкуляризации (VI), индекса потока (FI), индекса перфузии (VFI) у беременных с диагнозом тромбофилия с 7-й по 10-ю недели.

Результаты. Анализ количественных показателей: VI, FI и VFI у беременных в I триместре –показал высокую достоверность ($p < 0,001$) в значении VI и VFI у беременных с тромбофилией без лечения и у беременных группы контроля, а так же у беременных с диагнозом тромбофилия до и после назначения антикоагулянтной терапии. Наибольшую информативность среди показателей оценки васкуляризации хориона при прогнозировании невынашивания беременности имеет $VFI \leq 7,80$. Показатель VI за счет очень высокой специфичности ($SP = 82,6\%$) более информативен для прогнозирования благоприятного исхода.

Заключение. Использование предложенного метода позволяет выявить группу риска для прогнозирования невынашивания беременности в I триместре, своевременно назначить антикоагулянтную терапию и оценить ее эффективность.

Ключевые слова: трофобласт, невынашивание, тромбофилия, трехмерная реконструкция, Vocal

Для цитирования: Асриянц М.А., Астафьева О.В., Щербина В.Г. Эхографическая оценка васкуляризации хориона у беременных с диагнозом тромбофилия в I триместре методом трехмерной реконструкции. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(6): 19-25. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-19-25

For citation: Asriyants M.A. Astafieva O.V., Shcherbina V.G. Three-dimensional echographic evaluation of chorion vascularization in 1st trimester of gestation in women with thrombophilia. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(6): 19-25. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-19-25

M. A. ASRIYANTS, O. V. ASTAFIEVA, V. G. SHCHERBINA

THREE-DIMENSIONAL ECHOGRAPHIC EVALUATION OF CHORION VASCULARIZATION IN 1st TRIMESTER OF GESTATION IN WOMEN WITH THROMBOFILIA

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.

Aim. Determine the threshold values of quantitative indices of chorionic volume flow in pregnant women with thrombophilia in the first trimester of pregnancy for the prediction of miscarriage and evaluate the effectiveness of anticoagulant therapy.

Materials and methods. Ultrasound examination of the embryo and extraembryonic structures with volume reconstruction of the chorion and determination of quantitative indices using VOCAL program – vascularization index (VI), flow index (FI), vascularization flow index (VFI) in women with thrombophilia from 7th to 10th of the week of gestation.

Results. The analysis of the quantitative parameters VI, FI and VFI in pregnant women in the first trimester showed high reliability ($p < 0,001$) in the value of VI and VFI in pregnant women with thrombophilia without treatment and in the pregnant control group, as well as in pregnant women with thrombophilia before and after anticoagulant therapy. Among the most informative parameters for assessing the chorion vascularization in predicting miscarriage $VFI \leq 7,80$ has highest value for

negative outcome. Index VI due to the very high specificity (SP = 82.6%) better more informative for predicting a favorable outcome.

Conclusion. The use of the proposed method allows us to identify a risk group for predicting miscarriage in the first trimester in pregnant women with thrombophilia and promptly prescribe anticoagulant therapy and evaluate its efficiency.

Keywords: trophoblast, miscarriage, thrombophilia, 3D reconstruction, Vocal

Введение

Основной проблемой современной репродуктологии является невынашивание беременности (НБ). Несмотря на многочисленные и эффективные методы диагностики и лечения, разработанные в последние годы, частота НБ, по данным Всемирной Организации Здравоохранения, на протяжении нескольких лет составляет 15-27 % от всех желанных беременностей [1]. До 85% выкидышей и замерших беременностей приходится на долю I триместра беременности [2, 3]. За последние годы не прослеживается тенденции к снижению процента НБ, что, возможно, связано с существованием множества различных факторов, обуславливающих развитие данной патологии: иммунологических, генетических, эндокринных, инфекционных, тромбофилических, пороки развития матки, миомы матки, аденомиоз [1, 4]. В клинической практике у 45-50% женщин установить истинную причину, из-за которой произошло самопроизвольное прерывание беременности, не удается. Эти пациентки составляют особую группу "необъяснимого" НБ. Данная патология является многофакторным заболеванием, при котором у большинства беременных имеет место сочетание нескольких причин, обследование таких пациенток должно быть комплексным и включать в себя все необходимые современные клинические, инструментальные и лабораторные методы [1, 5, 6]. С практической точки зрения, выяснение причин привычной потери беременности является чрезвычайно важным, так как, зная причины и понимая патогенез прерывания беременности, можно более успешно проводить патогенетическое лечение, иначе оно становится симптоматическим и часто неэффективным. Наиболее распространенными причинами привычного НБ являются иммунологические факторы и нарушения в системе гемостаза [2, 5, 7, 8]. Известно, что в период гестации у женщин происходит перестройка всех систем организма, в том числе и свертывания крови. Физиологически протекающая беременность характеризуется наличием незначительных изменений состояния гемостаза в I триместре и постепенным увеличением коагуляционного потенциала во II и III триместрах. Наследственные тромбофилические дефекты гемостаза усугубляют это состояние. Возникающая патологическая

гиперкоагуляция в I триместре является неблагоприятным прогностическим признаком по развитию невынашивания [6]. По данным литературы, в 63% случаев перечисленное выше состояние является причиной привычного НБ и тромбофических осложнений во время беременности [4]. При исследовании системы гемостаза у беременных женщин с угрозой прерывания беременности и отягощенным акушерским анамнезом по НБ в анамнезе выявлены достоверные гиперкоагуляционные отклонения. Обнаруженные тромбофилические сдвиги могут играть определенную патогенетическую роль в развитии НБ [1, 3, 4, 7]. Вопросы, касающиеся наследственных тромбофилий и их влияния на течение беременности, остаются недостаточно изученными. В связи с этим возникает большой интерес к проблеме диагностики тромбофилий и дальнейшей профилактики тромбозов в акушерской практике.

Вышеизложенное послужило поводом предложить провести данное исследование для дальнейшего определения группы риска по НБ.

Для определения объемного кровотока в сосудах трофобласта проводится трехмерная реконструкция хориона с использованием программы VOCAL. Данные исследования проводятся в соответствии с принципом ALARA (основного принципа безопасного использования диагностического ультразвука – As Low As Reasonably Achievable, что означает «так низко, как благоразумно достижимо» – потенциальная выгода от использования доплерографической эхографии как в клинической практике, так и в научных исследованиях дает основание поддержать дальнейшее использование метода без заметного риска для плода).

Цель исследования: определить пороговые значения количественных показателей объемного кровотока хориона у беременных с диагнозом тромбофилия в I триместре для прогнозирования НБ и оценить эффективность антикоагулянтной терапии.

Материалы и методы

В исследование были включены 129 беременных женщин в возрасте от 18 до 40 лет на сроке беременности с 7-й по 10-ю недели для проведения первичного УЗИ при постановке на учет.

Пациентки были разделены на IV клинические группы.

I. Беременные с нормальным течением настоящей беременности и благополучным исходом прошлых беременностей (n=33).

II. Беременные с диагнозом тромбофилия, у которых данная беременность наступила на фоне приема антикоагулянтных препаратов (n= 28).

III. Беременные с диагнозом тромбофилия без приема до постановки на учет антикоагулянтной терапии (n=49),

- подгруппа А – до назначения лечения,
- подгруппа В – через 2 недели от начала лечения.

IV. Беременные с диагнозом тромбофилия, которые отказались от назначения антикоагулянтной терапии (n=19).

Набор материала осуществлялся с декабря 2017 года по июль 2018 года на базе ГБУЗ ДККБ МЗКК, в структуру которой входит Перинатальный центр. УЗИ эмбриона и экстраэмбриональных структур проводилось, согласно стандартному протоколу, в I триместре трансабдоминальными и трансвагинальными мультимодальными датчиками частотой 3-7 и 4-9 МГц соответственно, на аппаратах Voluson S8 и Voluson E8. При доплерографии использовались стандартные предустановки для исследования в I триместре, что соответствует принципу ALARA: частота доплеровского фильтра (flow filter) 100 МГц; TI меньше 1,0; MI – 1,0; время исследования не превышало 20 минут. Дополнительно с помощью трехмерной эхографии проводили расчет объема хориона и степень кровоснабжения в полученном объеме в программе VOCAL, определяли индекс васкуляризации (VI), индекс потока (FI), индекс перфузии (VFI) [9]. Все беременные подписывали добровольное информированное согласие для проведения УЗИ с применением доплерометрии, получено разрешение на проведение исследования на заседании этического комитета ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России 27 октября 2017 года, протокол № 55.

Для получения объемных данных осуществляют исследование специальным датчиком, предназначенным для трехмерного сканирования. «Захват» объемных данных начинается с получения 2Д изображения и наложением на него Vol Box (рамки объема) и рамки энергетического доплеровского картирования (ЭДК), которая является, в этом случае, рамкой объема. Первоначально 2Д изображение представляет собой центральный срез объемного объекта. Для «захвата» нужного объема сканирование производится от одной границы объекта до другой. Объемная рамка ограничивает трехмерное изображение, которое сохраняется во время проведения развертки. При «захвате» объемных данных датчик должен быть зафиксирован и неподвижен в области сканирования. Время развертки зависит от размера объемной рамки (диапазона, глубины, угла), а так же качества. Изображение в реальном времени получаемых В кадров с дополнительным ЭДК позволяет следить за качеством сканирования. Далее наборы объемных данных обрабатываются с помощью программной опции VOCAL. При обработке данных в программе VOCAL необходимо соблюдать определенные условия для получения истинного объема хориона и определения значений объемного кровотока. Трехмерный объект необходимо расположить в центре вращения, таким образом, чтоб главная ось контура проходила через центр объема. Контурирование проводится в режиме ручной трассировки, что позволяет вручную нарисовать контур хориона с помощью трекбола. В нашем исследовании угол

вращения составляет 15 градусов, что позволяет провести трассировку в 12 плоскостях. Автоматически производится расчет васкуляризации внутри хориона с помощью метода сравнения количества цветных элементов с количеством элементов шкалы серого в объеме хориона. Результат появляется на экране в виде гистограммы с данными количественных показателей: VI, FI, VFI. VI – является отношением числа цветных вокселей к общему числу вокселей, из которых состоит трехмерная эхограмма, т.е. он отражает "насыщенность" объекта сосудами. FI представляет собой медиану яркости цветных вокселей: чем выше скорость кровотока, тем ярче энергетические доплеровские сигналы и тем больше значения FI. VFI является соотношением средневзвешенного числа цветных вокселей к общему числу вокселей в трехмерной эхограмме. Для определения прогностической значимости различных параметров применялся ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic), с помощью которого производился расчет чувствительности и специфичности признаков, отражающих информативность каждого критерия, расчет проводился по методике L.D. Deloe. Определялись пороговые значения показателей для прогнозирования исхода беременности до 14 недель. Статистическое описание клинических признаков представлено средним арифметическим и 95% доверительным интервалом ($M \pm 2\sigma$). Для определения достоверности различий средних значений двух независимых выборок использовался непараметрический критерий проверки статистических гипотез о среднем U-тест Манна-Уитни. Проверка формы распределения производилась с помощью теста Шапиро-Уилка. Для сравнения средних показателей ИР в группе III до и после лечения использовался тест Уилкоксона. Для определения статистических различий в пропорциях частот качественных признаков был использован z-критерий для разности долей. Критическим уровнем значимости был определен $p < 0,05$. Результаты исследования обрабатывались с использованием программы SPSS Statistics v.23.

Результаты и обсуждение

При сборе анамнеза учитывались данные о детородной функции в клинических группах. У 36 (27,9%) женщин данная наступившая беременность была первая, одну беременность в анамнезе имели 44 (34,0%) пациентки. Две и более беременности имели 49 (38,0%) женщин.

При анализе исходов предыдущих беременностей были выявлены следующие закономерности. Наибольшее количество срочных родов с рождением здорового ребенка произошло у женщин I и III групп в 12,4 % и 12,4 % случаев соответственно. Наибольшее число предыдущих беременностей закончились искусственными абортами у женщин III группы – 18 (13,9%), самопроизвольные выкидыши в сроках до и после 12 недель произошли у 6 (4,7%) женщины во II группе, у 25 (19,3%)

**Показатели объема хориона и показатели объемного кровотока
в полученном объеме во всех клинических группах**

The parameters of the chorion volume and indices of the volume blood flow in the received volume in all clinical groups

группы	Показатели			
	VI	FI	VFI	Объем хориона
I	20,1±1,4 23,3 (13,6-26,3)	43,1±1,1 44,2 (41,9-48,2)	8,9±0,68* 10,7 (6-11,7)	36,7±3,8 32,2 (18,6-52,4)
II	19,1±1,6 24,2 (13-25,8)	43,1±1,3 44,2 (42,6-48,7)	8,7±0,78 10,7 (6,1-11,6)	70,3±9,6 53,0 (33,2-56,8)
III A	11,6±1,3 11,9 (4,3-16,6)	37,2±1,4 40,9 (27,5-45,2)	5,0±0,6* 3,6 (1,3-8,0)	10,8±1,2 8,4 (6,4-12,9)
III B	23,3± 0,99 25,5 (18,4-28,4)	42,7± 1,3 44,5 (43,0-48,5)	10,7± 0,48 11,7 (8,6-12,6)	42,6±1,7 41,6 (34,2-46,6)
IV	9,4±2,2 5,2 (1,0-15,4)	34,1±2,4 32,4 (34,3-44)	3,9±1,0 1,8 (0,4-7,6)	11,7±0,9 12,4 (8,5-13,6)
Ст. достоверность различий средних значений в клинических группах, p**				
I vs II	0,783	0,994	0,656	0,005
I vs III A	p <0,001	0,001	p <0,001	p <0,001
I vs III B	p <0,031	0,465	<0,018	0,024
I vs IV	p <0,001	0,002	p <0,001	p <0,001
II vs III A	p <0,001	0,003	0,001	p <0,001
II vs III B	0,016	0,793	0,022	0,09
II vs IV	p <0,001	0,003	0,001	p <0,001
III A vs IV	0,355	0,266	0,363	0,035
III B vs IV	p <0,001	0,002	p <0,001	p <0,001

Примечание: * – данные подчиняются нормальному распределению, ** – M±m, Me (25%-75% квартили); *** – использован непараметрический U-тест Манна-Уитни.

женщин в III группе и у 2 (1,6%) беременных в IV группе, наибольшее количество приходилось на III группу. У 4 (3,1 %) женщин во II и III группах беременность закончилась преждевременными родами. Во II группе в анамнезе были 2 (3,1%) мертворождения, у 47 (36,4%) пациенток во II, III и IV группах была диагностирована неразвивающаяся беременность.

Для изучения кровотоков в сосудах хориона рядом авторов предложено применение объемного сканирования с использованием специальной 3Д программы VOCAL. Крюкова Н.И. и соавторы проводили исследование объемного кровотока хориона с 11-и до 14-и недель у беременных старшего репродуктивного возраста [10]. Средние значения показателей объемного кровотока для беременных молодого возраста составляли: VI – 6,9% и VFI – 2,5%. При исследовании объемного кровотока у беременных старшего репродуктивного возраста, в условиях угрозы прерывания беременности, выявлено снижение показателей васкуляризации в полученном объеме в хорионе и значения индексов объемного кровоснабжения равны: VI – 3,6%, VFI – 1,1% [10]. Чайка В.К. и соавторы проводили исследование объемного кровотока у беременных с угрозой невынашивания при повышении продукции провоспалительных цитокинов на фоне гипопрогестеронемии на сроке гестации

10,6±0,8 недель. У беременных с иммунологической обусловленной угрозой прерывания на фоне гипопрогестеронемии объем хориона достоверно меньше по сравнению с показателями у женщин с благоприятным течением беременности (20±0,96 и 145±0,68 см³ соответственно, p<0,05), такая же закономерность прослеживается при изучении индекса васкуляризации VI хориона (5,2±1,03 и 16,7±0,65 соответственно, p<0,05) [11]. Мы предлагаем изучать объемный кровоток у беременных с диагнозом тромбофилия в период с 7-ой по 10-ю недели гестации, что позволит в более ранние сроки направить беременных группы риска на консультацию гематолога и позволит оценить эффективность антикоагулянтной терапии. Подана заявка к рассмотрению на изобретение № 2018103300 от 29.01.2018.

На основе данных гистограмм, полученных с помощью программы VOCAL, определены количественные показатели – объем хориона, значения VI, FI и VFI в клинических группах. Результаты представлены в таблице 1.

Статистический анализ объемной реконструкции хориона в группах показал, что имеется высокая степень достоверности различия показателей объема хориона и объемного кровотока в хорионе между I и III (A), I и IV, II и III (A), II и IV группами. Объем хориона и значения объемного кровотока у

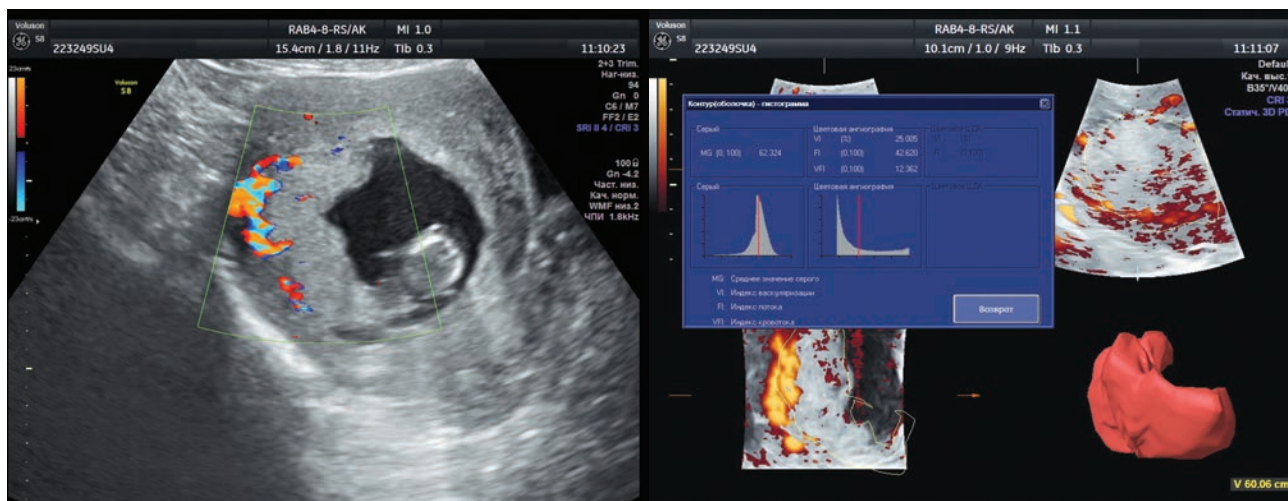


Рис. 1. Эхограмма кровотока в сосудах трофобласта в режиме ЦДК, полученная у беременной группы контроля и гистограмма у этой же беременной.

Fig. 1. Color doppler echogram and histogram of blood flow in the vessels of trophoblast in the pregnant woman in control group.



Рис. 2. Эхограмма кровотока в сосудах трофобласта в режиме ЦДК, полученная у беременной с тромбофилией без лечения и гистограмма у этой же беременной.

Fig. 2. Color doppler echogram and histogram of blood flow in the vessels of trophoblast in the pregnant woman with thrombophilia without treatment.

беременных с диагнозом тромбофилия до назначенного лечения значительно ниже, чем у беременных на фоне приема антикоагулянтной терапии и в группе сравнения.

Эхограммы и гистограммы полученные при обследовании объемного кровотока у беременных в I триместре представлены на рисунках 1, 2.

Беременные III клинической группы были направлены на консультацию гематолога и им была назначена антикоагулянтная терапия, затем через 2 недели было повторно проведено УЗИ с объемной реконструкцией хориона и определением количественных показателей кровотока в полученном объеме. Данные представлены в таблице 2.

Статистический анализ объемной реконструкции хориона у беременных III клинической группы показал, что имеется высокая степень достоверности различия показателей объема хориона и объемного кровотока до и после назначения антикоагулянтной терапии. Данный метод можно ис-

пользовать для оценки эффективности антикоагулянтной терапии.

Для определения чувствительности и специфичности показателей объемного кровотока было оценено течение настоящих беременностей до 14 недель. Данные представлены на рисунке 3.

В I и II группах благодаря наступлению беременности на фоне благоприятных условий роды происходили в срок. В III группе снижение перинатальных потерь было обусловлено своевременным применением антикоагулянтной терапии.

Для применения в клинической практике способа определения риска развития самопроизвольного выкидыша и неразвивающейся беременности у пациенток с диагнозом тромбофилия в сроке с 7-ой по 10-ю недели определены чувствительность, специфичность и пороговые значения показателей трехмерной реконструкции хориона, количественных показателей объемного кровотока. Результаты расчетов чувствительности и специ-

Таблица 2 / Table 2

Значения показателей васкуляризации в объеме хориона у беременных III группы до назначения антикоагулянтной терапии и после
Values of chorion volume vascularization in pregnant women of the III group before anticoagulant therapy and after

Показатель	До лечения	После лечения	Достоверность, p
объем хориона	10,8 ± 1,2	42,6 ± 1,7	<0,001
VI	11,6 ± 1,3	23,3 ± 0,99	<0,001
FI	37,2 ± 1,4	42,7 ± 1,3	0,002
VFI	5,0 ± 0,6	10,7 ± 0,48	<0,001

Таблица 3 / Table 3

Диагностическая значимость показателей объемного кровотока (VI, FI, VFI) в клинических группах
Diagnostic significance of volumetric blood flow indices (VI, FI, VFI) in clinical groups

Название индекса	AUC ± S.E. (CI, 95%)	p	Пороговые значения	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
VI	0,773 ± 0,061 (0,653; 0,893)	<0,001	≤17,2	74,8	82,6
FI	0,706 ± 0,075 (0,559; 0,852)	0,002	≤32,2	91,3	56,5
VFI	0,788 ± 0,054 (0,681; 0,895)	<0,001	≤7,80	77,7	73,9

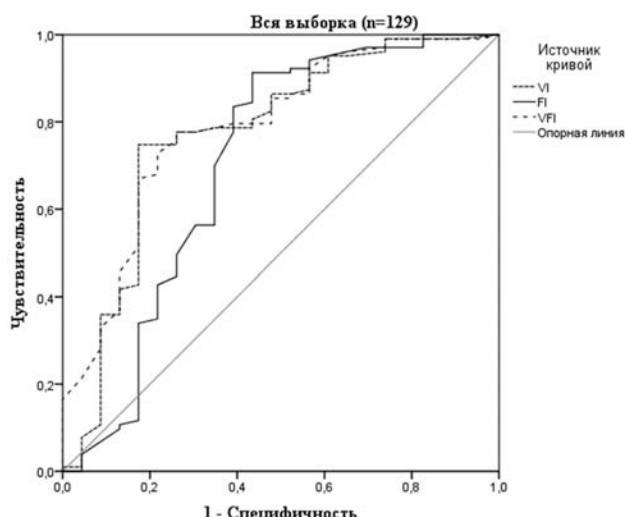


Рис. 3. Кривые ROC для значений VI, FI, VFI.
Fig. 3. ROC curves for VI, FI, VFI.

фичности показателей объемного кровотока и изображение ROC – кривой представлены в таблице 3 и на рисунке 3.

Наибольшую информативность среди показателей оценки васкуляризации хориона при прогнозировании исхода беременности имеет VFI (AUC=0,788 при $p<0,001$; $S_E=77,7\%$, $S_p=73,9\%$). Негативный исход наиболее вероятен при $VFI \leq 7,80$. Негативный исход также можно прогнозировать при пороговом значении VI $\leq 17,2$ ($p=0,001$; $S_E=74,8\%$, $S_p=82,6\%$) и FI $\leq 32,2$ ($p=0,002$;

$S_E=91,3\%$, $S_p=56,5\%$) (табл. 3, рис. 3). Показатель VI за счет очень высокой специфичности более информативен для прогнозирования благоприятного исхода.

Заключение

Применение объемной реконструкции хориона с определением показателей объемного кровотока у беременных с диагнозом тромбофилия является высоко информативным методом выявления групп риска по НБ и оценке эффективности антикоагулянтной терапии. Полученные пороговые значения показателей объемного кровотока в хорионе имеют высокую степень достоверности для определения риска по НБ среди беременных с диагнозом тромбофилия с 7-й по 10-ю неделю. Пациенткам с высоким риском неблагоприятного течения беременности необходимо рекомендовать консультацию гематолога для назначения лечения, с последующей оценкой эффективности антикоагулянтной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кухарчик Ю.В., Гутикова Л.В. Современные методы диагностики невынашивания беременности ранних сроков. Журнал. Гродненского государственного медицинского университета. 2012; 4(40): 23-25. [Kukharchik Yu.V., Gutikova L.V. Modern methods of diagnostics of recurrent early pregnancy loss. Educational Establishment "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus. 2012; 4(40): 23-25. (In Russ.).]
2. Зайнетдинова Л.Ф., Куренков Е.Л., Нигаметзянова Г.Р.

Сравнительная характеристика анамнестических данных женщин с разными формами неразвивающейся беременности. *Человек. Спорт. Медицина*. 2015; 2: 52-57. [Zaynetdinova L.F., Kurenkov E.L., Nigametzyanova G.R. Comparison of anamnestic data of women with different forms of non-developing pregnancy. *Human. Sport. Medicine*. 2015; 2: 52-57. (In Russ). DOI: 10.14529/ozfk150209].

3. Pfeffer P.L., Pearton D.J. Trophoblast development. *Reproduction (cambridge, england)*. 2012; 143: 231-246.

4. Озолина Л.А., Лапина И.А., Нестерова А.О. Тромбофилия в акушерстве и гинекологии (обзор литературы). *Вестник российского государственного медицинского университета*. 2014; 4: 80-85. [Ozoliny L.A., Lapina I.A., Nesterova A.O. Thrombophilia in Obstetrics and Gynecology: a Literature Review. *Bulletin of RSMU*. 2014; 4: 80-85. (In Russ.)].

5. Пестрикова, Т.Ю., Порубова Я.П. Наследственные формы тромбофилий у пациенток с бесплодием, вступающих в программу ВРТ. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2014; 1: 119-122. [Pestrikova T.Yu., Porubova I.P. Hereditary thrombophilia in women with infertility, join the programme assisted reproductive technology. *Far East Medical Journal*. 2014; 1: 119-122. (In Russ.)].

6. Канева Ф.М., Фролов А.Л., Ахметова В.Г., Хуснутдинова Э.К., Гильманов А.Ж. Особенности состояния гемостаза у женщин с невынашиванием беременности. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012; 8: 37-41. [Kaneva F.M., Frolov A.L., Akhmetova V.G., Khusnutdinova E.K., Gilmanov A.Zh. The characteristics of hemostasis condition in women with non-carrying of pregnancy. *Russian clinical laboratory diagnostics*. 2012; 8: 37-41. (In Russ.)].

7. Soares M.J., Chakraborty D., Renaud S.J., Kubota K., Bu P., Konno T., Rumi M.A.K. Regulatory pathways controlling the endovascular invasive trophoblast cell lineage. *Journal of reproduction and development*. 2012; 58: 283-287.

8. Cui Y., Wang W., Lou J., Srinivasan D.K., Peng J., Chen S., Wu S., Wu Q., Dong B., Liu M., Fang C., Liu Z., Dong L., Zhou Y., Cheng W., Huang X. Role of corin in trophoblast invasion and uterine spiral artery remodelling in pregnancy. *Nature*. 2012; 484: 246-250.

9. Фомина М.П. 3D доплерометрия плацентарного кровотока в прогнозировании неразвивающейся беременности. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2013; 5: 44-50. [Fomina M.P. 3d doppler ultrasound of placental blood flow in the prediction of a missed miscarriage. *Bulletin of Peoples' Friendship University of Russia. Series medical*. 2013; 5: 44-50. (In Russ.)].

10. Крюкова Н.И. Раннее прогнозирование фетоплацентарной недостаточности у беременных позднего репродуктивного возраста. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2012; 1: 44-48. [Kryukova, N. I. Early prediction of placental insufficiency in pregnant women of late reproductive age. *Mother and Child in Kuzbass*. 2012; 1: 44-48. (In Russ.)].

11. Чайка В.К. Особенности объемного кровотока хориона и доплерометрические характеристики кровотока в маточных артериях у беременных с угрозой прерывания в первом триместре на фоне гипопрогестеронемии. *Медико-социальные проблемы семьи*. 2012; 17(3): 13-22. [Chaika, V.K. Features of the chorion blood volume flow and Doppler blood flow characteristics in the uterine arteries in pregnant women with the threat of interruption in the first trimester against the background of hypoprogesteronemia. *Medical and social problems of the family*. 2012; 17(3): 13-22. (In Russ.)].

Поступила / Received 06.10.2018
Принята в печать / Accepted 27.11.2018

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

Контактная информация: Асриянц Мария Александровна; тел.: +7 (928) 036-66-64; e-mail: mariya.asriyants@gmail.com; Россия, 350000, г. Краснодар, ул. 40-летия Победы, д. 33/9.

Corresponding author: Mariya A. Asriyants; tel.: +7 (928) 036-66-64; e-mail: mariya.asriyants@gmail.com; 33/9, 40th anniversary of Victory str., Krasnodar, Russia, 350000.

О. В. АСТАФЬЕВА, И. В. КАРЯКИНА, Э. А. АСЛАНЯН, Н. В. МИХЕЕВА

МАТОЧНО-ШЕЕЧНЫЙ УГОЛ КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ МАРКЕР ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения

Российской Федерации, ул. Седина, д. 4, Краснодар, Россия, 350063.

²Кафедра лучевой диагностики. Бюджетное учреждение здравоохранения Муниципального Образования

Динской район «Центральная районная больница», ул. Кирпичная, 53а, станция Динская, Краснодарского края, Россия, 353202.

АННОТАЦИЯ

Цель. Определить информационную значимость маточно-шеечного угла для прогнозирования преждевременных родов при проведении ультразвуковой цервикометрии на сроке 16-20 недель.

Материалы и методы. Проведено обследование 340 беременных женщин на сроке с 16 по 20 недель в возрасте 20-35 лет, с применением ультразвуковой цервикометрии и измерением величины маточно-шеечного угла. Проведен анализ исхода родов (преждевременные роды или роды в срок) в зависимости от длины шейки матки и величины маточно-шеечного угла в сроках с 16-й по 20-ю неделю беременности.

Результаты. Преждевременные роды (до 37 недель) наступили у 32 пациенток (9,4%). Среднее значение маточно-шеечного угла в сроке 16-20 недель при преждевременных родах составило $104,2 \pm 0,9$ градусов, при родах в срок – $92,3 \pm 2,7$ градусов. При анализе взаимосвязи значения маточно-шеечного угла и наступления преждевременных родов, выявлено, что при величине маточно-шеечного угла $>105^\circ$ частота наступления преждевременных родов составила 81,2%, в то время как в группе родивших в срок величина маточно-шеечного угла $>105^\circ$ встречалась в 16,9% случаев (ОШ 21,333 [ДИ 8,363-54,418], $p < 0,05$).

Заключение. Маточно-шеечный угол является прогностически значимым критерием для прогнозирования преждевременных родов с чувствительностью 81,3%, специфичностью 83,1%. Диагностическая эффективность теста составила 83,1%.

Ключевые слова: преждевременные роды, длина шейки матки, маточно-шеечный угол, ультразвуковой маркер

Для цитирования: Астафьева О.В., Карякина И.В., Асланян Э.А., Михеева Н.В. Маточно-шеечный угол как дополнительный ультразвуковой маркер для прогнозирования преждевременных родов *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(6): 26-31. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-26-31

For citation: Astaf'eva O.V., Karyakina I. V., Aslanyan E.A., Micheeva N.V. The uterocervical angle as an additional ultrasound marker for prediction of preterm birth. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(6): 26-31. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-26-31

O. V. ASTAF'EVA, I. V. KARYAKINA, E. A. ASLANYAN, N. V. MICHEEVA

THE UTEROCERVICAL ANGLE AS AN ADDITIONAL ULTRASOUND MARKER FOR PREDICTION OF PRETERM BIRTH

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, 350063.²Department of Radiation Diagnostics. The budgetary health care institution of the Municipal Education of the Dinskaya district Central District Hospital Kirpichnaya str., 53A, Dinskaya, Krasnodar Region, Russia, 353202.

ABSTRACT

Aim. The study was conducted to determine the informative significance of the uterocervical angle for prediction of preterm birth using the ultrasound cervicometry at 16-20 weeks of pregnancy.

Materials and methods. 340 pregnant women aged 20-35 were examined at 16-20 weeks of pregnancy using the ultrasound cervicometry and by measuring the uterocervical angle. The interrelation analysis of the pregnancy outcome (preterm birth or birth at term) was carried out depending on the cervical length and the uterocervical angle value at 16-20 weeks of pregnancy.

Results. Preterm birth before 37 weeks occurred in 32 patients (9.4%). The average value of the uterocervical angle at 16-20 weeks was $104,2 \pm 0,9$ degrees in case of preterm birth and $92,3 \pm 2,7$ degrees in case of birth at term. While analyzing the interrelation of the uterocervical angle value and preterm birth, it was found that the frequency of preterm birth with the uterocervical angle of $>105^\circ$ was 81.2% and 16,9% in case of birth at term (OR 21,333 [CI 8,363-54,418], $p < 0,05$).

Conclusion. The uterocervical angle is a prognostically significant criterion for predicting preterm birth with the sensitivity of 81.3% and the specificity of 83.1%. The diagnostic effectiveness of the test was 83,1%.

Keywords: preterm birth, cervical length, uterocervical angle, transvaginal ultrasound marker

Введение

Важной и актуальной проблемой акушерства и гинекологии являются преждевременные роды (ПР), оказывая существенное влияние на перинатальную заболеваемость и смертность [1]. ПР формируют не только уровень здоровья нового поколения, но и существенно влияют на качество жизни, здоровье и репродуктивный потенциал женщин [2, 3, 4].

Текущие протоколы пренатального скрининга, во время первого и вторых триместров, идентифицируют только приблизительно 55-69% случаев спонтанных ПР [5]. Трансвагинальная эхография в настоящее время стала безальтернативным методом исследования, используемым для характеристики состояния шейки матки в сравнении с трансабдоминальным исследованием шейки матки с наполненным мочевым пузырем [6, 7]. Ультразвуковое исследование (УЗИ) является высокоинформативным, не инвазивным диагностическим методом в оценке состояния шейки матки у беременных женщин.

Анализ литературных данных показал, что укороченная длина шейки матки (менее 30 мм) при трансвагинальном УЗИ у пациенток с отсутствием клинической симптоматики и высоким риском является предиктором спонтанных ПР [8, 9, 10]. Однако такой ультразвуковой маркер, как маточно-шеечный угол, является малоизученным и не использованным в практике [11]. Маточно-шеечный угол может стать дополнительным ультразвуковым маркером прогнозирования ПР во втором триместре беременности [12]. Патофизиологические механизмы объясняются законами гравитации и тригонометрии: с развитием беременности сила тяжести беременной матки, согласно физическим законам, смещается в сторону шейки, и, в зависимости от угла наклона, шейный канал закрывается, если угол наклона острый, или приоткрывается, в случае, если угол наклона тупой [13]. Эти изменения в угле шейки матки могут быть использованы как один из наиболее эффективных маркеров прогнозирования спонтанных ПР [14].

Цель исследования: определить информационную значимость маточно-шеечного угла для прогнозирования ПР при проведении ультразвуковой цервикометрии.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 340 амбулаторных карт беременных (форма №111 индивиду-

альная карта беременной и родильницы) на сроке с 16 по 20 недель в возрасте 20-35 лет с января 2016 по декабрь 2017 гг. на базе БУЗ МО Динской район «Центральная районная больница» Краснодарского края. На момент исследования пациентки жалоб не предъявляли. Всем проводилось трансвагинальное ультразвуковое исследование, включающее оценку длины шейки матки и размера маточно-шеечного угла.

По длине шейки матки, на основании данных ультразвуковой цервикометрии, все пациентки были разделены на три группы:

I группа 19 человек (5, 6%) -длина шейки матки ≤ 25 мм;

II группа 158 человек (46, 5%) – длина шейки матки 26-35 мм;

III группа 163 человек (47, 9%) -длина шейки матки > 35 мм.

Критерии включения: все беременные женщины с одноплодной беременностью, не имеющие клинических проявлений угрожающих ПР, с тем или иным фактором риска их развития (полиморфизм генов системы гемостаза, персистенция условно-патогенных микроорганизмов в организме беременной, иммунологические и эндокринные факторы, социально-экономические риски), не имеющие отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза, прошедшие трансвагинальную цервикометрию и измерение маточно-шеечного угла в сроке 16-20 недель с целью возможности раннего выявления истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) и риска наступления ПР. Более ранние сроки (16 недель беременности) включены в исследование с целью динамической оценки состояния шейки матки при проведении второго ультразвукового скрининга беременных в срок 18-21 неделя по приказу МЗ РФ №572н. Критерии исключения: беременные с соответствующей симптоматикой, а именно: с жалобами на тянущие боли, влажалистые выделения с примесью крови, гипертонусом миометрия, многоплодная беременность, многоводие, маточные аномалии, доброкачественные заболевания матки и придатков, патология шейки матки в анамнезе, хирургическое лечение шейки матки в анамнезе, хронический метроэндометрит, табакокурение, злоупотребление наркотиками, алкоголем в анамнезе, системные заболевания. В исследование не включены беременные женщины со сроком 21 неделя, в виду прохож-

дения второго ультразвукового скрининга в более ранние сроки (в 20 недель) в исследуемых группах.

Обследование проводилось в условиях кабинета функциональной диагностики. Ультразвуковые исследования проводились на аппарате ALOKA -3500 (Япония), MEDISON 8000 (компания Samsung Medison) трансабдоминальным датчиком 3,5-6 МГц и трансвагинальным датчиком 4,5-7,5 МГц. При трансабдоминальной эхографии, оценивались фетометрические показатели, отсутствие врожденных пороков развития и маркеров хромосомных аномалий, отсутствие предлежания плаценты, признаков отслойки плаценты и пролабирования плодного пузыря. Затем проводилось измерение длины шейки матки. Цервикометрия проводилась трансвагинально при опорожненном мочевом пузыре, с оценкой состояния внутреннего и наружного зева [15, 16, 17]. Оценка длины шейки матки проводилась при продольном сканировании шейки матки от сомкнутой части внутреннего зева до наружного зева по кривизне шейки матки [3]. Использовалась методика контурирования цервикального канала. Влагалищный датчик располагался в переднем своде влагалища на глубине, необходимой для визуализации срединного сагитального сечения шейки матки и нижнего маточно-шеечного сегмента. На экране отображался ее внутренний и наружный зев, просвет цервикального канала и слизистая эндоцервикса. Маточно-шеечный угол – это угол, образованный шейкой матки и нижним сегментом матки. Измерение маточно-шеечного угла проводилось трансвагинально на основании визуализации угла, созданного двумя линиями: линией, проходящей по передней стенке матки, включая перешеек и внутренний зев, и линией, проведенной параллельно цервикальному каналу через внутренний и наружный зев [21].

В специально разработанной индивидуальной регистрационной карте отмечались антропометрические и социально-демографические характеристики пациенток (рост, вес, возраст, социально-экономический риск с учетом анамнеза жизни), акушерский анамнез; значения длины шейки матки и маточно-шеечного угла; исход родов.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программ SPSS Statistics 23.0, Microsoft Office Excel 2010. Методика статистического анализа полученных результатов включала расчет средней величины с вычислением средней арифметической (M), стандартной ошибки среднего значения (m) и вероятности различий (p). Сравнение количественных признаков, удовлетворяющих условиям нормального распределения и равенству дисперсий, проводилось с помощью t -критерия Стьюдента. Поскольку при проверке гипотезы о нормальном распределении данных (критерий Колмогорова-Смирнова) не все данные имели нормальное распределение, были применены методы непараметрической статисти-

ки – критерий (Мак-Немара) хи-квадрат для количественных переменных, отношение шансов с определением точного критерия Фишера для качественных переменных. Качественные характеристики представлены в виде процентной частоты и ее ошибки. При сравнении относительных показателей статистическая значимость оценивалась при помощи критерия χ^2 Пирсона, точного критерия Фишера, а также показателя отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ) и коэффициента корреляции Гамма. Различия считались статистически значимыми при значении вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Преждевременные роды до 37 недель наступили у 32 пациенток из 340, что составило 9,4%, роды в срок – у 90,6% (308 женщин). В первой клинической группе, где длина шейки матки была ≤ 25 мм ($22 \pm 2,3$ мм), ПР наступили у 18 пациенток (56,3%), только у 1 пациентки роды наступили в срок (0,3%) (ОШ 394,714 [ДИ 49,128-3171.289], $p < 0,05$), что является статистически достоверным. Величина маточно-шеечного угла в данной группе составила $107,3 \pm 2,3^\circ$. Во второй клинической группе, где длина шейки матки – 26-35 мм ($30 \pm 3,8$ мм), преждевременные роды наступили у 11 пациенток (34,3%), роды в срок – у 147 пациенток, что составило 47,7% случаев (ОШ 0,574 [ДИ 0,267-1,230], $p > 0,05$), что явилось статистически недостоверным. Величина маточно-шеечного угла в данной группе составила $101,2 \pm 3,7^\circ$. В третьей клинической группе, где измеренная длина сомкнутой части цервикального канала шейки матки составляла более 35 мм ($40,6 \pm 5,4$ мм) ПР наступили у 3 пациенток (9,4%), роды в срок – у 160 пациенток, что составило 52% случаев (ОШ 0,096 [ДИ 0,029-0,321], $p < 0,05$). Величина маточно-шеечного угла в третьей группе составила $92,6 \pm 3,8^\circ$. Длина шейки матки ≤ 25 мм, прогнозировала риск наступления ПР на сроке менее 37 недель с чувствительностью 56,3%, специфичностью 99,7% ($p < 0,001$; прогностическая ценность положительного теста 95,8%). Диагностическая эффективность теста составляет 95,6%. Зависимость исхода родов от длины шейки матки является статистически достоверной: $\chi^2 = 174,3$ при $p < 0,001$. Коэффициент корреляции Гамма составляет $\gamma = -0,883$, $p < 0,001$.

В зависимости от величины маточно-шеечного угла, по результатам ретроспективного анализа была проведена оценка диагностической значимости критерия маточно-шеечного угла для прогнозирования ПР.

Среднее значение маточно-шеечного угла в срок 16-20 недель при ПР составило $104,2 \pm 0,9$ градусов, при родах в срок – $92,3 \pm 2,7$ градусов. При анализе взаимосвязи значения маточно-шеечного угла и наступления ПР было замечено, что при величине маточно-шеечного угла $> 105^\circ$ ПР наступили у 26 пациенток. Частота наступления ПР была

Частота наступления преждевременных родов в зависимости от длины шейки матки

The incidence of preterm birth depending on the cervical length

Показатель	I группа (n=19)	II группа (n=158)	III группа (n=163)	Всего (n=340)
Количество ПР (%)	18 (56,3)	11 (34,3) ¹	3 (9,4) ^{2,3}	32 (100)
Количество родов в срок (%)	1 (0,3)	147 (47,7) ¹	160 (52,0) ^{2,3}	308 (100)
Среднее значение маточно-шеечного угла в зависимости от длины шейки матки				
Средняя величина маточно-шеечного угла	107,3±2,3°	101,2±3,7°	92,6±3,8°	103,4±6,2°

Примечание:

¹ – (ОШ 240,545 [ДИ 29,314-1973,884], $p < 0,05$) при сравнении показателей в группе I и II; статистически достоверные различия на уровне $p < 0,05$ при сравнении показателей в группе I и II (z-критерий для долей в случае сравнения частот и t-критерий Стьюдента в случае сравнения средних);

² – (ОШ 960,0 [ДИ 94,809-9720,641], $p < 0,05$) при сравнении показателей в группе I и III; статистически достоверные различия на уровне $p < 0,05$ при сравнении показателей в группе I и III (z-критерий для долей в случае сравнения частот и t-критерий Стьюдента в случае сравнения средних);

³ – (ОШ 3,991 [ДИ 1,092-14,587], $p < 0,05$) при сравнении показателей в группе II и III; статистически достоверные различия на уровне $p < 0,05$ при сравнении показателей в группе II и III (z-критерий для долей в случае сравнения частот и t-критерий Стьюдента в случае сравнения средних).

Таблица 2 / Table 2

Взаимосвязь величины маточно-шеечного угла и исхода родов

The interrelation between the value of the uterocervical angle and the birth outcome

Маточно-шеечный угол, измеренный в срок 16-20 недель беременности	Исход родов		P	Всего
	Преждевременные роды, n (%)	Роды в срок, n (%)		
≤95 градусов	0 (0)	154 (50,0)	$p < 0,05$	154
96-105 градусов	6 (18,8)	102 (33,3)	$p > 0,05$	108
>105 градусов	26 (81,2)	52 (16,9)	$p < 0,05$	78
Всего	32 (100)	308 (100)	$p < 0,05$	340

достоверно выше и составила 81,2%, в то время, как у 52 пациенток, родивших в срок, маточно-шеечный угол $>105^\circ$ встречался лишь в 16,9% случаев (ОШ 21,333 [ДИ 8,363-54,418], $p < 0,05$). Напротив, при величине маточно-шеечного угла $\leq 95^\circ$, ПР не наблюдалось, роды в срок наступили в 50% случаев ($p < 0,05$). Частота встречаемости величины маточно-шеечного угла 96-105° в группе родов в срок составила 33,3%, в группе ПР частота составила 18,8% случаев (ОШ 2,146 [ДИ 0,856-5,378], $p > 0,05$). Найденные различия не являются статистически достоверными. Маточно-шеечный угол более 105 градусов прогнозировал риск наступления ПР на сроке менее 37 недель с чувствительностью 81,3%, специфичностью 83,1 ($p < 0,001$; прогностическая ценность положительного теста 94,9% по сравнению с группой беременных, родивших в срок). Диагностическая эффективность теста составляет 83,1%. Зависимость исхода родов от величины маточно-шеечного угла является статистически достоверной: $\chi^2=70,2$ при $p < 0,001$. Коэффициент корреляции Гамма составляет $\gamma = -0,921$, $p < 0,001$.

Таким образом, судя по показателям чувствительности тестов, большей диагностической значимостью при прогнозировании ПР обладает показатель маточно-шеечного угла по сравнению с показателем длины шейки матки (точнее сомкнутой части цервикального канала).

Прогнозирование ПР представляет собой важную в практическом отношении проблему. Существуют две причины неудачных попыток снижения частоты ПР. Первая связана с отсутствием эффективной скрининговой программы по выявлению женщин группы высокого риска. Вторая причина обусловлена недостатком эффективных методов профилактики и лечения для предотвращения этого сложного осложнения беременности [15]. По мнению В.Е. Радзинского, ПР – это не просто роды не в срок, это роды у больной матери, больным ребенком [18].

При изучении зарубежных и отечественных литературных данных отмечено, что клиническое значение связи между длиной шейки матки и ПР окончательно пока не определено, так как даже женщины со значительным укорочением шейки

матки чаще рожают в срок, чем преждевременно [19]. Укорочение шейки матки может наблюдаться при анатомических особенностях (изначально короткая шейка), после применения различных видов деструктивного лечения шейки матки (ДЭК, конизация, вапоризация, эксцизия ш/матки), при ожирении, курении и др.. Укороченная длина шейки матки не всегда является маркером ПР, тогда как увеличение маточно-шеечного угла (формирование более тупого угла), измеренного в первом и втором триместре беременности, увеличивает вероятность спонтанных преждевременных родов, что подтверждается исследованиями Sochacki-Wojcicka N. и соавт., проведенными в 2015 году в Польше: величина маточно-шеечного угла $115,5^\circ$ в 1-м триместре и 126° во 2-м триместре были ассоциированы с риском самопроизвольных ПР, в то время как в группе родов в срок величина маточно-шеечного угла составила 85° и $91,5^\circ$ соответственно ($p < 0,001$) [21]. Аналогичное исследование было проведено в 2017 году Sur B. и соавт. [13]. Несмотря на то, что выборка данного исследования была небольшой (100 женщин с одноплодной беременностью) и включала в исследование беременных без факторов риска преждевременных родов, был выявлен значительный риск наступления ПР у женщин с длинной шейки матки $< 2,5$ см во 2-м триместре ($p = 0,001$). Величина маточно-шеечного угла $114,2^\circ$ в 1-м триместре и $127,66^\circ$ во 2-м триместре были ассоциированы с риском самопроизвольных ПР, в то время как в группе родов в срок маточно-шеечный угол составил $93,0^\circ$ и $103,65^\circ$ соответственно ($p < 0,001$). В отличие от представленных исследований, в нашем исследовании частота наступления преждевременных родов была достоверно выше при величине маточно-шеечного угла $> 105^\circ$ во 2-м триместре ($p < 0,05$).

К аналогичным выводам пришли и Dziadosz M. и соавт., которые провели ретроспективное когортное исследование с мая 2014 по май 2015 г. на сроке 16 0/7-23 6/7 недели беременности у 972 женщин с целью ультразвукового трансвагинального измерения длины шейки матки и маточно-шеечного угла [14]. По полученным данным маточно-шеечный угол ≥ 95 градусов достоверно ассоциирован со спонтанными ПР < 37 недель с чувствительностью 80,9%, а маточно-шеечный угол ≥ 105 градусов предсказал спонтанные ПР < 34 недель с чувствительностью 81,2% [14]. В проведенном нами исследовании маточно-шеечный угол более 105 градусов также предсказал риск ПР на сроке менее 37 недель с чувствительностью 81,3%. Как и в нашем исследовании, где длина шейки матки ≤ 25 мм, предсказала риск ПР на сроке менее 37 недель с чувствительностью 56,3%, специфичностью 99,7% ($p < 0,001$; прогностическая ценность отрицательного теста 95,6%), в исследовании Dziadosz M. и соавт., также длина шейки матки ≤ 25 мм достоверно предсказала

спонтанные преждевременные роды < 37 недель ($p < 0,001$; чувствительность, 62%; отрицательное прогностическое значение, 95%) и < 34 недели ($p < 0,001$; чувствительность, 63%; прогностическая ценность отрицательного теста 97%). Кроме того, Dziadosz M. и соавт. не выявили достоверного влияния на величину маточно-шеечного угла проведения хирургических манипуляций на шейке матки в анамнезе: дилатации и кюретажа шейки матки, эксцизионных процедур, аномальных результатов мазка по Папаниколау, курения или ожирения [14]. Таким образом, как и в проведенном нами исследовании, в исследовании профессора Dziadosz M. и соавт., значения маточно-шеечного угла имели большую прогностическую значимость, чем величина длины шейки матки в качестве маркера самопроизвольных преждевременных родов.

В Барселоне под руководством профессора Farràs Llobet A. и соавт. выполнено проспективное исследование маточно-шеечного угла во втором триместре как предиктора ПР [12]. Среднее значение маточно-шеечного угла во втором триместре при ПР составило $101,7^\circ$ [CI: 87-116,4], при родах в срок – $103,6^\circ$ [CI: 101,1-106,2]. Маточно-шеечный угол $> 105^\circ$ был обнаружен в 55,6% ПР и в 45,2% родов в срок, в то время как в проведенном нами исследовании маточно-шеечный угол $> 105^\circ$ был обнаружен в 81,2% ПР и в 16,9% родов в срок, что, вероятно, связано с различиями в выборках пациенток. Как и в нашем исследовании, тупой маточно-шеечный угол, выявленный в исследовании профессора Farràs Llobet A. и соавт. [12], был предложен как предиктор спонтанных ПР.

Таким образом, несмотря на значительные усилия, направленные на снижение частоты самопроизвольных преждевременных родов, они остаются основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности [20]. Данная проблема заслуживает всестороннего изучения и совершенствования диагностических и лечебных мероприятий, направленных на снижение количества самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов.

Заключение

Результаты выполненного нами исследования подтверждают высокую информативность маточно-шеечного угла при проведении ультразвуковой цервикометрии. Учитывая высокие значения чувствительности (81,3%) и специфичности (83,1%) диагностического теста, данный параметр может быть рекомендован к использованию при проведении ультразвуковой цервикометрии как дополнительный маркер для прогнозирования преждевременных родов. Использование двух эхографических критериев (длина шейки матки и маточно-шеечный угол) в перспективе будет обладать большей информативностью и точностью для

прогнозирования ПР. Это позволит проводить диагностику риска развития ИЦН и преждевременных родов на более ранних сроках беременности и, следовательно, определить правильную тактику ведения больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Howson C.P., Kinney M.V., McDougall L. et al. Born Too Soon: Preterm birth matters. *Reprod Health*. 2013; 10 (Suppl 1): S1.
2. Венцовская И.Б., Белая В.В., Загородняя А.С. Преждевременные роды- проблемы и перспективы их решения. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2013; 4(28): 10-11. [Ventskovskaia I.B., Belaia V.V., Zagorodniaia A.S. Premature birth – problems and ways of solution. *Reproductive Health. Eastern Europe*. 2013; 4(28): 10-11. (In Russ., English abstract).]
3. Кузibaева Р.К. Длина шейки матки как предиктор преждевременных родов. *Здравоохранение Таджикистана*. 2015; 2: 55-62. [Kuzibaeva R.K. The length of the cervix as a predictor of premature birth. *Zdravooohranenie Tadzhikistana*. 2015; 2: 55-62. (In Russ.).]
4. Belizán J.M., Hofmeyr J, Buekens P, Salaria N. Preterm birth, an unresolved issue. *Reprod Health*. 2013 Nov 15; 10(1): 58.
5. Stuart Cambell. Universal cervical-length screening and vaginal progesterone prevents early preterm births, reduces neonatal morbidity and is cost saving: doing nothing is no longer an option. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011; 38: 1-9.
6. Roberto Romero, Hyunyoung Ahn, Youssef Hussein, Lami Yeo, Steven J. Korzeniewski, Tinnakorn Chaiworapongsa and Sonia S Hassan, Transabdominal evaluation of uterine cervical length during pregnancy fails to identify a substantial number of women with a short cervix/ Edgar Hernandez-Andrade. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; Sep; 25(9): 1682-1689.
7. Susan Campbell Westerway, MAppSc (NMT), BASc (MRT), DMU, AMS, corresponding author 1, 4 Lars Henning Pedersen and Jon Hyett, Cervical length measurement: Comparison of transabdominal and transvaginal approach. *Australas J Ultrasound Med*. 2015 Feb; 18(1): 19-26.
8. Sandra O'Hara, Marilyn Zelesco and Zhonghua Sun, PhD corresponding author. Cervical length for predicting preterm birth and a comparison of ultrasonic measurement techniques. *Australas J Ultrasound Med*. 2013 Aug; 16(3): 124-134.
9. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 1: CD007235.
10. Arnela Ceric Banicevic, Miroslav Popovic, and Arnela Ceric. Cervical Length Measured by Transvaginal Ultrasonography and Cervicovaginal Infection as Predictor of Preterm Birth Risk *Acta Inform Med*. 2014 Apr; 22(2): 128-132;
11. Sepúlveda-Martínez A., Díaz F., Muñoz H., Valdés E., Parra-Cordero M.. Second-Trimester Anterior Cervical Angle

in a Low-Risk Population as a Marker for Spontaneous Preterm Delivery. *Fetal Diagn Ther*. 2017; 41(3): 220-225.

12. Farràs Llobet , Regincós Martí , Higuera , Calero Fernández , Gascón Portalés , Goya Canino , Carreras Moratona. The uterocervical angle and its relationship with preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018 Jul; 31(14): 1881-1884.
13. Sur B et al. Evaluation of the anterior cervical angle of the uterus to predict spontaneous preterm birth. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2017 Jun; 6(6): 2323-2327.
14. Dziadosz M., Bennett T.A., Dolin C., West Honart A., Pham A, Lee S.S.2, Pivo S., Roman A.S.. Uterocervical angle: a novel ultrasound screening tool to predict spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Sep; 215(3): 376.e1-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.03.033. Epub 2016 Mar 24.
15. Маланина Е.Н., Давидян Л.Ю., Касымова Д.Р., Хаитова Д.Т. Возможности трансвагинальной ультразвуковой оценки шейки матки в прогнозе преждевременных родов. *Современные проблемы науки и образования*. 2013; 3: 97-100. [Malanina E.N., Davidyan L.U., Kasymova D.R., Khaitova D.T. Cervical transvaginal sonography capabilities in predicting preterm birth. *Modern problems of science and education*. 2013; 3: 97-100. (In Russ., English abstract).]
16. Moorthy R.S. Transvaginal sonography *Med J Armed Forces India*. 2000 Jul; 56(3): 181-183.
17. Cervical scan [сайт]. The Fetal Medicine Centre; 2018 [обновлено 17 июля 2018; процитировано 20 июля 2017]. Доступно: <http://www.fetalmedicine.com>.
18. Радзинский В.Е., Костин И.Н. Преждевременные роды. *Акушерство и гинекология*. 2009; 4: 16-17. [Radzinsky V. Ye., Kostin I.N. Premature delivery. *Obstetrics and Gynecology*. 2009; 4: 16-17. (In Russ., English abstract).]
19. Усанов В.Д., Штах А.Ф., Ишкова М.В., Магдеева Н.И., Попова О.А., Тимшин А.В. Акушерские аспекты преждевременных родов. Современные представления. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2010; 1(13): 120-132. [Usanov V.D., Shtah A.F., Ishkova M.V., Magdeeva N.I., Popova O.A., Timshin A.V. Akusherskiye aspekty prezhdvremennykh rodov. Sovremennye predstavleniya. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenij. Povolzhskij region. Medicinskie nauki*. 2010; 1(13): 120-132. (In Russ., English abstract).]
20. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х, 2002. 304 с. [Sidel'nikova V.M. Privychnaya poterya beremennosti. M.: Triada-X. 2002; 304 p. (In Russ.).]
21. Sochacki-Wojcicka N., Wojcicka J., Bomba-Opon 'D, Wielgos M. Anterior cervical angle as a new biophysical ultrasound marker for prediction of spontaneous preterm birth. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015; 46: 376-9.

Поступила / Received 02.10.2018

Принята в печать / Accepted 20.11.2018

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

Контактная информация: Карякина Ирина Викторовна; тел.: +7 (918)- 450-97-79; e-mail: karjkin@rambler.ru; Россия, 353202, Краснодарский край, станица Динская, ул. Хлебобобная 63/1.

Corresponding author: Irina V. Karyakina; tel.: 8(86162) 6-18-20, +7 (918) 450-97-79; e-mail: karjkin@rambler.ru; 63/1, Chleborobnaya str., village Dinskaya, Krasnodar region, Russia, 353202.

Н. С. БАХАРЕВА, С. Е. БАЙБАКОВ, Д. Р. ЮЛМУАМЕТОВ, Е. К. ГОРДЕЕВА, А. А. БАХАРЕВА

СОМАТОТИПОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА У ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ПЕРИОДОВ И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ В СПОРТИВНОЙ ОРИЕНТАЦИИ

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

АННОТАЦИЯ

Цель. Теоретический анализ соматотипологической характеристики лиц второго детства, подросткового, юношеского и зрелого возрастных периодов и ее значение для спортивной ориентации.

Материалы и методы. В ходе теоретического анализа проведен поиск информации в базах данных Scopus, eLIBRARY, PubMed с использованием ключевых слов «somatotype», «morphometry», «somatometry».

Результаты. Представленные материалы рассматриваются с эколого-географических и этно-территориальных позиций, оказывающих существенное влияние на конституциональную гетерогенность популяции. Уточняются особенности соматотипологических характеристик юношей и девушек, занимающихся различными видами спорта. Заканчивая анализ литературы, можно констатировать, что в ряде исследований у здоровых лиц различных этно-территориальных групп наблюдали определенные соотношения основных типов телосложения. Однако при ближайшем знакомстве с этим материалом выявляются значительные противоречия относительно характера и степени выраженности этих сдвигов, а в некоторых случаях имеют место даже взаимоисключающие утверждения.

Заключение. Все изложенное дает основание сделать заключение о необходимости дальнейшего систематического изучения этих вопросов.

Ключевые слова: соматометрическая характеристика, типы телосложения, возрастные периоды

Для цитирования: Бахарева Н.С., Байбаков С.Е., Юлмухаметов Д.Р., Гордеева Е.К., Бахарева А.А. Соматотипологическая характеристика у представителей различных возрастных периодов и ее значение в спортивной ориентации. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(6): 32-37. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-32-37

For citation: Bakhareva N.S., Baibakov S.E., Yulmukhametov D.R., Gordeeva E.K., Bakhareva A.A. Somatotypological characteristic of the representatives of different age periods and its importance in sports orientation. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(6): 32-37. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-32-37

N. S. BAKHAREVA, S. E. BAYBAKOV, D. R. YULMUHAMETOV, E. K. GORDEEVA, A. A. BAKHAREVA

SOMATOTIPOLOGICAL CHARACTERISTIC OF THE REPRESENTATIVES OF DIFFERENT AGE PERIODS AND ITS IMPORTANCE IN SPORTS ORIENTATION

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

ABSTRACT

Aim. The study was designed for the theoretical analysis of the somatotypological characteristics of people of the second childhood, adolescent, youthful and mature age periods and their importance for sports orientation.

Materials and methods. In course of the theoretical analysis, the search was performed in Scopus, eLIBRARY and PubMed databases using the keywords "somatotype", "morphometry", "somatometry".

Results. The presented materials are considered from the ecological, geographical, ethnical and territorial perspectives that have a significant impact on the constitutional heterogeneity of the population. The features of the somatotypological characteristics of boys and girls participating in various sports are being specified. Concluding the analysis of the literature, it can be stated that in a number of studies, certain ratios of the main body types were observed in healthy individuals of various ethnical and territorial groups. However, upon closer acquaintance with this material, significant contradictions are revealed regarding the nature and the degree of manifestation of these shifts, and, in some cases, even mutually exclusive statements are made. **Conclusion.** In view of the above, it is possible to conclude that further systematic study of these issues is needed.

Keywords: somatometric characteristic, body types, age periods

Введение

Соматотипологическая характеристика детей, молодых и зрелых лиц, несомненно, представляет научный и практический интерес. В юношеском возрастном периоде в основном заканчиваются процессы роста и формирования организма и все значимые размерные признаки тела достигают дефинитивных величин [1].

Эколого-географическое состояние региона, в котором проживает обследуемый контингент, оказывает существенное влияние на конституциональную гетерогенность популяции [2]. В настоящее время немногочисленны сведения об особенностях физического развития лиц, относящихся к детскому, подростковому, юношескому и зрелому возрастным периодам, они недостаточны, фрагментарны, порою противоречивы и требуют дальнейшего исследования.

Цель исследования: теоретический анализ соматотипологической характеристики лиц второго детства, подросткового, юношеского и зрелого возрастных периодов и их значение для спортивной ориентации.

Материалы и методы

В ходе теоретического анализа проведен поиск информации в базах данных Scopus, eLIBRARY, PubMed с использованием ключевых слов «somatotype», «morphometry», «somatometry». Критерии возрастной периодизации установлены согласно рекомендациям VII Всероссийской конференции по проблемам морфологии, физиологии и биохимии (Москва, 1965 г.).

Результаты и обсуждение

В нашей стране наиболее употребительна номенклатура типов конституции, предложенная М. В. Черноруцким (1925 г.): астеник, нормостеник, гиперстеник. Наряду с этим в литературе можно встретить и другие названия этих типов, так, например астенический тип конституции обозначается как дыхательный, узкогрудый, гипопластический, гипотонический стенопластический, долихоморфный, лептосомный, цефалический, психический и др.

Нормостенический тип конституции обозначается как нормальный, нормотонический, нормо-атлетический, мезопластический, мезоморфный, мышечный, подвижный и т. д. Гиперстенический тип конституции обозначается как гиперпластический, широкогрудный, пикнический, гипертонический, абдоминальный, упитанный, пищеварительный, брахиморфный, эндоморфный [1].

С прикладной точки зрения соматический тип и морфофункциональное состояние организма важно учитывать при выборе средств и методов для улучшения состояния физического здоровья [3]; проведения профессионального отбора [4]; оценки пригодности допризывной молодежи к службе

в определенных родах войск [5]. Соматотип является фактором, определяющим особенности реактивности организма у элитных спортсменов, в том числе его силовые возможности [6].

В развитие отечественной спортивной антропологии большой вклад внес Э. Р. Мартиросов (1982). В цикле работ и в сводках приводятся собственные и литературные данные по широкому спектру антропометрических показателей у спортсменов различной специализации [1]. Однако данные получены несколько десятилетий назад и нуждаются в актуализации. Подобных современных сводок по данному вопросу не проводилось. Есть многочисленные и разрозненные исследования, в которых упоминаются отдельные габаритные размеры применительно к разным видам спорта в минимальном наборе (масса тела, длина тела) [1]. Высока значимость антропометрических исследований в оценке адаптационного потенциала высококвалифицированных спортсменов. Определение антропометрических показателей у элитных спортсменов затруднено, поскольку подобные исследования не предусмотрены в стандартизированных рамках, доступ к этой категории спортсменов ограничен.

Соматотип у детей второго детства

Антропометрический подход в детском возрасте актуален, так как позволяет оценить индивидуальные особенности организма. Соматотип детей – наиболее доступная для исследования, генетически детерминированная, устойчивая в онтогенезе и отражающая его динамику система, являющаяся значимым параметром для спортивной ориентации [1].

Согласно литературным данным, при обследовании 528 футболистов, относящихся ко второму возрастному периоду детства (Испания), обнаружили, что они крупнее и компактнее, имели тенденцию к эктоморфии, меньшие размеры окружности конечностей и подкожной жировой клетчатки по сравнению со сверстниками, не занимающимися спортом, у которых преобладал пикнический тип телосложения [7]. По данным других авторов, у 3227 малайзийских представителей второго детства изучили антропометрические параметры (рост, вес, обхват запястья, обхват колена, бицепса, подлопаточные кожные складки, отличия в разных этнических группах): китайцы и индийцы были более тяжелыми и высокими; малайцы более коротконогими (зависимость от экологии и характера питания на предшествующих этапах развития) [8]. В свою очередь другие авторы у 660 девочек (г. Барнаул, Алтайский край) выявили различия физического статуса в периоде второго детства в зависимости от проживания в городской и сельской местности, они отличались большей длиной ног и тела у горожанок; в 41% случаев у них – нормостенический тип телосложения, в 50% – астенический, 9% – гиперстенический

(для сравнения, у сельских жительниц 81% имел нормостенический тип телосложения, 11% – астенический и 8% – гиперстенический) [9].

Соматотип у лиц подросткового периода

Подростковый период представляет собой «стратегический» этап жизни, закономерно определяющий ее дальнейшее качество [10]. Соматотипологическая характеристика подростков является значимым критерием их спортивной ориентации.

Согласно литературным данным, у 74 чилийских гандболистов–подростков определяли антропометрический профиль: средний рост – 173 см, средняя масса – 68,5 кг, тенденция к мезоморфии; установили, что жировая компонента явилась отрицательным, а мышечная – положительным факторами при получении спортивных результатов (прыжков в высоту) [11]. Другие авторы у 181 хорватской волейболистки-подростка в разных игровых позициях обнаружили значительные отличия по росту и соматотипу, при отсутствии таковых в значениях массы и индекса массы тела [12].

В свою очередь при обследовании 528 футболистов элитных и субэлитных подростковых групп (Испания) исследователи обнаружили, что они крупнее и компактнее, имели тенденцию к эктоморфии, меньшие размеры окружности конечностей и подкожной жировой клетчатки по сравнению со сверстниками, не занимающимися спортом [13]. При сравнении 32 антропометрических параметров у 66 каякеров и 58 байдарочников-подростков (Испания), байдарочников охарактеризовали как сбалансированных мезоморфов; они имели большую высоту, массу тела, размах рук, размеры верхней части туловища [14]. В то же время в Перу обследовали лиц подросткового периода – 1669 мальчиков и 1955 девочек и выявили, что дети, которые проживали на значительной высоте над уровнем моря, обладали большей выносливостью, чем те, что жили на уровне моря [15]. Некоторые авторы при изучении русских 462 девочек и 372 мальчиков (Архангельск) и 90 калмыцких девочек (Элиста) установили гендерные различия в их самооценке своего физического облика – для девочек наиболее важной характеристикой был вес, для мальчиков – рост [16]. Согласно литературным данным, 249 гимнасток в возрасте 9-20 лет оценили по 16 антропометрическим признакам (рост, вес, длина, ширина и кожные складки и т.д.); мезоморфию выявили во всех возрастных категориях; динамика возраста приводила к увеличению пикнического типа телосложения с уменьшением эктоморфии [17].

Другие авторы у 710 корейских мальчиков-подростков проанализировали антропометрические данные и получили следующие результаты: средняя высота тела с 13 до 14 лет увеличивалась на 5 см, а с 15 до 16 лет – на 1-2 см; возрастали значения индекса массы тела, ширины плеч, что

использовалось при создании одежды и являлось мощным инструментом контроля за состоянием здоровья [18]. В свою очередь некоторые авторы у 1168 школьников из Чили (6-18 лет) изучили связь между компонентным составом тела, соматотипом и социально-экономическим статусом; ожирение наблюдалось в основном у девочек с низким социально-экономическим статусом, они в большей степени подвержены риску [19].

Соматотип юношеского возрастного периода

Значительное количество работ посвящено изучению соматотипов у лиц юношеского возрастного периода, занимающихся различными видами спорта. В юношеском возрастном периоде в основном заканчиваются процессы роста и формирования организма. В большинстве работ изучали антропометрические характеристики футболистов, однако полученные данные оказались неоднозначны.

Одни авторы при изучении антропометрических параметров 49 мексиканских футболистов двадцатилетнего возраста установили, что большинство футболистов характеризовались как сбалансированные мезоморфы; выявили взаимосвязь между типами телосложения и типами цифровой дерматоглифики [20]. Другие авторы у 180 спортсменов (мужской и женский футбол, теннис; средний возраст $19,73 \pm 5,8$ лет) изучили антропометрические профили: среднее значение роста оказалось $174,11 \pm 10,29$ см, средняя масса тела $66,88 \pm 12,67$ кг; преобладала мезоморфия ($4,2 \pm 0,95$, баллов); соматотип не позволял предсказать гипертрофию левого желудочка [21]. Третьи авторы при изучении 242 футболистов (Республика Косово) от 19 до 22 лет установили компонентный состав тела, соматотип, индекс массы тела, максимальное потребление кислорода; определили морфологические характеристики футболистов в разных игровых позициях. Вратари оказались выше ростом, с большей массой тела и шириной плеч по сравнению с другими игроками команды [22]. Четвертые исследователи придерживались противоположной точки зрения и сообщали, что у 72 спортсменов (баскетболистов и футболистов) из Литвы в возрасте от 18 до 24 лет (баскетболисты) были преимущественно эндоморфы, а футболисты – эктоморфы [23]. Согласно другим источникам, в Чили баскетболистов классифицировали как эндомезоморфов, имеющих жировую и мышечную массу, соответственно, 39,9% и 37,8%, индекс массы тела по Кетле, равный $24,6 \text{ кг/м}^2$ [24].

Некоторые источники констатировали, что у студентов, проживающих на территории Польши: 15 юношей – дзюдоистов и 154 лиц мужского пола, не занимающихся спортом (18-20 летнего возраста различия в соотношении мезо- и эктоморфности) [25].

У группы студентов, девушек и юношей, проживающих в Великобритании и занимающихся сёр-

фингом, изучили антропометрический профиль, а также соотношения эндо- и мезоморфности [26]. У чилийских студентов выявили гендерные различия: у девушек доминировала эндоморфность, а у юношей – мезоморфность; также исследование показало динамику компонентного состава (с 2012 по 2014 гг.) с тенденцией к увеличению эндоморфизма как в группе юношей, так и в группе девушек [27]. Установлены определенные соотношения соматотипа и жировой компоненты у юношей военных вузов Бразилии [28]; влияние соматотипа на усвоение жира и взаимосвязь его со статусом питания и уровнем гликемии [29].

При исследовании чилийских юношей (средний возраст $18,75 \pm 2,62$ лет) и девушек (средний возраст $18,50 \pm 1,91$), занимающихся тэквандо, результаты показали, что юношей классифицировали как сбалансированных мезоморфов, а девушек как мезо-эндоморфов; в обеих группах мезоморфия преобладала [30].

Другие авторы установили у иранцев, производственных альпинистов (14 юношей и 10 девушек), антропометрические профили: у девушек превалировал мезо-пикнический тип телосложения, выше оказалось относительное содержание жира; у юношей обнаружили мезо-экторморфный тип телосложения [31].

В статье проанализированы соматотипы у военных курсантов; разработали индивидуализированный подход, чтобы были соотнесены различные типы телосложения (в том числе микро-, мезо- и макро-соматотипы) и конкретные боевые навыки [32].

Представленные данные были бы неполными, если бы мы не указали на работы, содержащие сведения о 10 американских юношах (средний возраст $19,45 \pm 4,3$ года) и у 20 девушек (средний возраст $17,2 \pm 1,14$ года), у которых определяли антропометрический профиль, индекс массы тела у юношей – $20,58 \pm 0,35$ и у девушек – $20,67 \pm 0,55$; женщины имели более значительную эндоморфную компоненту [33].

Соматотип лиц зрелого возрастного периода

Согласно данным одних авторов, у 36 спортсменов-мужчин зрелого возрастного периода (Великобритания, средний возраст $26 \pm 9,8$ года) определен антропометрический профиль: средний рост $1,82 \pm 0,07$ м, средняя масса тела $79,5 \pm 12,9$ кг; исследования продемонстрировали связь соматотипа и анаэробной производительности, превалирование мезоморфии [34]. Согласно данным вторых авторов, у 19 профессиональных гандболистов (в возрасте от 20 до 36 лет) 4 различных национальностей (черногорцы, сербы, словенцы, испанцы) был определен антропометрический профиль: среднее значение индекса массы тела $24,9 \pm 2,9$, средний рост – $192,2 \pm 8,9$ см, средняя масса тела – $92,1 \pm 11,7$ кг; полученные значения соответствуют основным морфологическим характеристикам

гандболистов [35]. Согласно данным третьих исследователей, у 15 футболистов-параолимпийцев (Бразилия, средний возраст $24,0 \pm 5,7$ года) определены соматотипы и компонентный состав тела. Выявлено, что у игроков преобладает мезоморфный тип, у вратаря мезо-эндоморфный [36]. Согласно данным четвертых авторов, у 24 мужчин (средний возраст $23,2 \pm 2,91$ года) был установлен антропометрический профиль: средний рост $177,16 \pm 5,73$ см, средняя масса тела – $73,78 \pm 4,53$ кг, среднее значение индекса массы тела – $23,58 \pm 2,18$; были выделены 2 группы – экто- и мезоморфы; различия в соматотипах не изменяет величины острых реакций на гипотензию [37].

Некоторые исследователи констатировали, что у 146 спортсменов-турок зрелого возрастного периода (88 мужчин и 58 женщин) наиболее распространенным соматотипом явились эндоморфный и мезоморфный; подтвердили, что анатомическое строение тела подходило конкретному виду спорта и существенно влияло на результативность [38].

При изучении антропометрического профиля у 121 военного пожарного зрелого возрастного периода (средний возраст $37,3 \pm 8,5$ года) выявлена разница между оперативной и административной рабочими группами: среднее значение массы тела – 78,5 и 84,6 кг, индекса массы тела – 25,8 и 27,2 [39]. Другие авторы у 51 испанского горного велосипедиста зрелого возрастного периода (30,1 $\pm$ 3,9 года) изучали антропометрический профиль: элитные гонщики имели существенно ниже процент жира, общую площадь бедренной кости и больше площадь мышц бедра, ниже значения эндоморфной и более высокие значения эктоморфной компонент [40]. Что же касается соотношения между антропометрическим профилем и параметрами плетизмографии, то на материале данных у 285 взрослых мексиканцев обоих полов установили высокую степень корреляции между заявленными параметрами [41].

Таким образом, анализ литературных данных показывает, что представителям различных видов спорта свойственно особенное распределение вариантов соматотипа, то есть соматический фактор – «селективный». Существует несколько точек зрения на причины, обуславливающие морфологические различия у спортсменов разных специальностей. Одни исследователи считают, что эти различия возникают в связи с влиянием спортивных упражнений, другие – видят их в спортивном отборе, третьи – в совместном влиянии специфических спортивных упражнений и отбора. Воздействие этих факторов на конституциональный тип неодинаково на разных возрастных этапах [1].

Заключение

Заканчивая анализ литературы, можно констатировать, что в ряде исследований у здоровых лиц различных этно-территориальных групп наблюдали определенные соотношения

основных типов телосложения. Известно большое количество способов определения типов телосложения на основе измерения различных морфометрических признаков. Однако при ближайшем их рассмотрении выявляются значительные противоречия относительно характера и степени выраженности сдвигов, а в некоторых случаях имеют место даже взаимоисключающие утверждения. Логично думать, что эти противоречия обусловлены неоднородностью изученных групп, при формировании которых нередко не учитывали различные факторы. Все изложенное дает основание сделать заключение о необходимости дальнейшего систематического изучения этих вопросов при спортивной ориентации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Николенко В.Н. Соматическая конституция и клиническая медицина. *Практическая медицина*. 2017; 254 с. [Nikolenko V.N. Somatic constitution and clinical medicine. *Practical medicine*. 2017; 254 p. (In Russ., English abstract)].
2. Соколов А.Я. Особенности физического развития детей и подростков Магадана. *Гигиена и санитария*. 2003; 8: 40-41. [Sokolov A.Ya. Physical developmental features in Magadan children and adolescents. *Hygiene and sanitation*. 2003; 8: 40-41. (In Russ., English abstract)].
3. Картышева С.И. Сравнительная оценка некоторых антропометрических данных студентов физкультурного и физико-математического факультета педуниверситета. *Морфология – физической культуре, спорту и авиакосмической медицине: Материалы Всеросс. науч.-практ. конф., посвящ. 80-летию проф. В.Г. Петрухина*. 2001: 133-135. [Kartasheva S.I. Sravnitel'naya ocenka nekotorykh antropometricheskikh dannykh studentov fizkul'turnogo i fiziko-matematicheskogo fakul'teta peduniversiteta. *Morfologiya – fizicheskoy kul'ture, sportu i aviakosmicheskoy medicine: Materialy Vseross. nauch.-prakt. konf., posvyashch. 80-letiyu prof. V.G. Petruhina*. 2001: 133-135. (In Russ.)].
4. Негашева М.А. Мегapolis и особенности соматотипа как факторы повышенного риска ишемической болезни сердца. *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья*. 2001; 1: 32-37. [Negasheva M.A. Megapolis i osobennosti somatotipa kak factory povyshennogo riska. *Ishemischej bolezni serdca. Profilaktika zabolevanij i ukreplenie zdorov'ya*. 2001; 1: 32-37. (In Russ.)].
5. Perepelkin A.I., Mandrikov V.B., Krayushkin A.I. Individual and typological characteristics of the human foot in the age aspect. *Lulu Press*. 2015: 81.
6. Bidaurrazaga-Letona I., Zubero J., Lekue J.A., Amado M., Gil S.M. Anthropometry and somatotype of pre-adolescent soccer players: Comparisons amongst elite, sub-elite and non-elite players with non-players. *Collegium Antropologicum*. 2016; 40(4): 269-277.
7. Poh B.K., Wong J.E., Norimah A.K., Deurenberg P. Differences in Body Build in Children of Different Ethnic Groups and their Impact on the Prevalence of Stunting, Thinness, Overweight, and Obesity. *Food and Nutrition Bulletin*. 2016; 37(1): 3-13.
8. Filatova O.V., Pavlova I.P., Vascheulova I.V., Kovrigin A.O. The correlation between constitutional types and growth rates of girls from western Siberia. *Human Ecology (Russian Federation)*. 2015; 7: 13-19.
9. Мандриков В.Б. *Лица допризывного возраста (морфо-функциональный профиль и физическое развитие)*: монография. Волгоград: ВолГМУ; 2014: 168 с. [Mandrikov V.B. *Persons of pre-conscription age (morphofunctional profile and physical development)*: monograph. Volgograd: VolgGMU; 2014: 168 p. (In Russ.)].
10. Barraza Gómez F., Yáñez R., Tuesta M., Núñez P., Zamora Y., Rosales G. Anthropometric profile in Chilean handball players according to playing position. *International Journal of Morphology*. 2015; 33(3): 1093-1101.
11. Milić M., Grgantov Z., Chamari K., Ardigò L.P., Bianco A., Padulo J. Anthropometric and physical characteristics allow differentiation of young female volleyball players according to playing position and level of expertise. *Biology of Sport*. 2017; 34(1): 19-26.
12. Bidaurrazaga-Letona I., Zubero J., Lekue J.A., Amado M., Gil S.M. Anthropometry and somatotype of pre-adolescent soccer players: Comparisons amongst elite, sub-elite and non-elite players with non-players. *Collegium Antropologicum*. 2016; 40(4): 269-277.
13. Alacid F., Marfell-Jones M., Muyor J.M., López-Miñarro P.Á., Martínez I. Kinanthropometric comparison between young elite kayakers and canoeists. *Collegium Antropologicum*. 2015; 39(1): 119-126.
14. Bustamante Valdivia A., Maia J., Nevill A. Identifying the ideal body size and shape characteristics associated with children's physical performance tests in Peru. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*. 2015; 25(2): 155-165.
15. Godina E., Zadorozhnaya L. Self-perception of physical appearance in adolescents: Gender, age and ethnic aspects. *Collegium Antropologicum*. 2016; 40(2): 73-81.
16. Bacciotti S., Baxter-Jones A., Gaya A., Maia J. Body physique and proportionality of Brazilian female artistic gymnasts. *Journal of Sports Sciences*. 2018; 36 (7): 749-756.
17. Lee Y. Estimation of body size and growth patterns in Korean boys. *Journal of Physiological Anthropology*. 2015; 34(1): 20.
18. Lizana P.A., González S., Lera L., Leyton B. Association between body composition, somatotype and socioeconomic status in Chilean children and adolescents at different school levels. *Journal of Biosocial Science*. 2018; 50 (1): 53-69.
19. Juárez-Toledo L., Domínguez-García M.V., Laguna-Camacho A., Sotomayor-Serrano N., Balbás-Lara F. Somatotype and digital dermatoglyphic in Mexican football players. *Revista Internacional de Medicina y Ciencias de la Actividad Física y del Deporte*. 2018; 18 (70): 381-391.
20. Martínez-Cervantes T.J., Martínez-Martínez L.D.J., Martínez-Martínez T.J., Hernández-Suárez R.M.G., Gámez C.E.B., Garza J.Á., Salas-Fraire O. Relationship between left ventricular hypertrophy and somatotype of high performance athletes using structural equations modeling. *Archivos de Medicina del Deporte*. 2018; 35(1): 29-34.
21. Gjonbalaj M., Georgiev G., Bjelica D. Differences in anthropometric characteristics, somatotype components, and functional abilities among young elite Kosovo soccer players based on team position. *International Journal of Morphology*. 2018; 1: 41-47.
22. Gutnik B., Zuoza A., Zuoziene I., Alekrinskis A., Nash D., Scherbina S. Body physique and dominant somatotype in elite and low-profile athletes with different specializations. *Medicina (Lithuania)*. 2015; 51(4): 247-252.
23. Godoy-Cumillaf A.E.R., Cárcamo-Araneda C.R., Hermosilla-Rodríguez F.P., Oyarzún-Ruiz J.P., Viveros-Herrera J.F.J. Nutritional status by anthropometric and biochemical parameters

of college basketball players. *Nutricion Hospitalaria*. 2015; 32(6): 2828-2831.

24. Buško K., Pastuszak A., Kalka E. Body composition and somatotype of judo athletes and untrained male students as a reference group for comparison in sport. *Biomedical Human Kinetics*. 2017; 9(1): 7-13.

25. Barlow M.J., Rowe J., Ruffle O., Davidson M., O'Hara J. Anthropometric and Performance Perspectives of Female Competitive Surfing. *Human Movement*. 2016; 17(3): 154-161.

26. Alarcón V.C., Salazar C.M., Lepín C.Á., Aguilera C.J., Farías N.A. Variation on somatotype and waist circumference in a sample of university students between years 2012 and 2014 in the Temuco, Chile. *Nutricion Hospitalaria*. 2015; 32(1): 373-378.

27. de Sá Rego Fortes M., Amaral J.S., Marson R.A., Padez C.M.P., da Costa Oliveira F., Ferreira M.E.C. Anthropometric evaluation and body image of students of the high school military. *Adolescência e Saude*. 2016; 13(2): 33-39.

28. Fefelova V.V., Koloskova T.P., Kazakova T.V., Fefelova Yu.A. Alteration of serum lipid profile in young men with different somatotypes after food load. *Voprosy Pitaniia*. 2015; 84(1): 25-30.

29. Orellana Lepe G., Warnier Medina A., Olivares Fernández P., Yáñez-Sepúlveda R., Herrera Valenzuela T., Zapata Bastías J. Somatotype of taekwondo athletes at the regional training center in Valparaíso, Chile. *International Journal of Morphology*. 2018; 36(1): 201-205.

30. Arazi H., Rashidlamir A., Abolhasani M.Z., Hosaini S.A. Profiling and predicting performance of indoor rock climbers. *Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano*. 2018; 20(1): 82-94.

31. Zebzeev V.V., Koshkin E.V. Somatotype-specific combat skills building model for military cadets. *Teoriya i Praktika Fizicheskoy Kultury*. 2018; 6: 99-101.

32. Gamboa J.D., Omar E.-N.O., Leonidas B.-H., Alejandro G.-B., Lizana P.A. Body composition and somatotype of elite 10 kilometers race walking athletes. *Interciencia*. 2018; 43(4): 289-294.

33. Ryan-Stewart H., Faulkner J., Jobson S. The influence of

somatotype on anaerobic performance. *PLoS ONE*. 2018; 13(5): e 0197761.

34. Ramos-Sánchez F., Camina-Martín M.A., Alonso-de-la-torre S.R., Redondo-del-Río P., de-Mateo-Silleras B. Body composition and somatotype in professional men's handball according to playing positions. *Revista Internacional de Medicina y Ciencias de la Actividad Física y del Deporte*. 2018; 18(69): 91-102.

35. Lameira-de Oliveira G., Gonçalves P.S.P., Perini-de Oliveira T.A., Valentim-Silva J.R., Roquetti-Fernandes P., Fernandes-Filho J. Body composition and somatotype of athletes of Brazilian w5-a-side football team: Paralympic team Rio 2016. *Revista Facultad de Medicina*. 2018; 66(1): 25-29.

36. Senna G.W., Scudese E., Da Silva-Grigoletto M.E., Alias A., Fuqua J.D., Brandão P.P., Dantas E.H.M. Post resistance exercise hypotension on distinct types of somatotype characteristics. *Journal of Human Sport and Exercise*. 2018; 13(1): 36-49.

37. Şenol D., Özbağ D., Kafkas M.E., Açak M., Baysal Ö., Kafkas A.Ş., Taşkıran C., Çay M., Yağar D., Özen G. The clinical effects of somatotype difference on isokinetic knee muscle strength and dynamic balance scores. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*. 2018; 64(1): 28-36.

38. Knihs D.A., De Moura B.M., Reis L.F. Anthropometric profile of military firefighters: Comparison between operational and administrative work groups. *Revista Brasileira de Medicina do Trabalho*. 2018; 16(1): 19-25.

39. Sánchez-Muñoz C., Muros J.J., Zabala M. World and Olympic mountain bike champions' anthropometry, body composition and somatotype. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*. 2018; 58(6): 843-851.

40. Ramos-Jiménez A., Hernández-Torres R.P., Villalobos-Molina R., Urquidez Romero R. Plethysmographic and anthropometric validation of a 3D body image digitizer to determine body dimensions. *International Journal of Industrial Ergonomics*. 2018; 67: 1-5.

Поступила / Received 02.08.2018
Принята в печать / Accepted 12.10.2018

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

Контактная информация: Бахарева Нина Семеновна; тел.: 8(961)580-02-32; e-mail: bahareva_1955@mail.ru;
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Мира, д. 44.

Corresponding author: Nina S. Bakhareva; tel.: 8(961)580-02-32; e-mail: bahareva_1955@mail.ru;
44, Mira str., Krasnodar, Russia, 350063.

А. В. БУРЛУЦКАЯ, Н. В. САВЕЛЬЕВА, С. В. ПОЛИЩУК

СТРУКТУРА И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА У ДЕТЕЙ В г. КРАСНОДАРЕ

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 структуру (варианты, половую и возрастную характеристики) и проявления суставного синдрома у детей с ювенильным идиопатическим артритом в г. Краснодаре.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 89 историй болезни больных с впервые установленным диагнозом ювенильный идиопатический артрит, в возрасте от 2 до 15 лет.

Результаты. В результате исследования были диагностированы следующие варианты ювенильного идиопатического артрита: олигоарткулярный – у 62 пациентов (69,6%), полиарткулярный – у 24 пациентов (27%) и системный – у 3 детей (3,4%). В 1 группу вошли 62 пациента с олигоарткулярным вариантом, во 2-ю группу – 24 пациента с полиарткулярным вариантом. В половом аспекте среди всех исследуемых детей девочек оказалось в 1,5 раза больше, чем мальчиков. Также прослеживается преимущество женского пола внутри групп. Средний возраст начала заболевания всех пациентов с ювенильным идиопатическим артритом составил $8,9 \pm 0,4$ года. В 1-й группе средний возраст составил $9,6 \pm 0,5$ года, во 2-й группе – $7,4 \pm 0,4$ года. У детей с олигоарткулярным вариантом заболевания наиболее часто в процесс вовлекались коленные и голеностопные суставы. Во 2-й группе в патологический процесс вовлекались как крупные суставы, так и мелкие суставы кистей и стоп. Среди детей второй группы чаще выявлялись нейтрофильный лейкоцитоз, увеличенная СОЭ и положительные показатели иммунологических исследований. На рентгенограммах хрящевые и костные изменения обнаружены у 9% пациентов.

Заключение. Среди больных с ювенильным ревматоидным артритом жителей г. Краснодара доминирует олигоарткулярный вариант (69,7%), на втором месте полиарткулярный РФ-негативный вариант (25,8%), на третьем месте – системный вариант (3,4%), и на последнем – полиарткулярный РФ-позитивный вариант (1,1%). В половом аспекте среди всех пациентов девочек оказалось в полтора раза больше, чем мальчиков. Дебют суставного синдрома – преимущественно в раннем школьном и пубертатном возрастах. Суставный синдром проявлялся преимущественно артритом коленных, голеностопных суставов, а при полиарткулярном варианте еще и лучезапястных суставов и мелких суставов кистей и стоп. Среди пациентов признаки гуморальной активности и иммунного воспаления оказались более характерными для полиарткулярного варианта. В дебюте заболевания изменения хрящевой и костной тканей суставов, при проведении рентгенографии, выявлены у 9%.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, олигоарткулярный вариант, полиарткулярный вариант

Для цитирования: Бурлуцкая А.В., Савельева Н.В., Полищук С.В. Структура и клинические проявления ювенильного идиопатического артрита у детей в г. Краснодар. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(6): 38-43. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-38-43

For citation: Burlutskaya A.V., Savelyeva N.V. The structure and clinical manifestations of juvenile idiopathic arthritis in children in Krasnodar. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(6): 38-43. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-38-43.

A. V. BURLUTSKAYA, N. V. SAVELYEVA, S. V. POLISCHUK

THE STRUCTURE AND CLINICAL MANIFESTATIONS OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS
IN CHILDREN IN KRASNODAR

Department Of pediatrics №2, 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

ABSTRACT

Aim. The research was conducted to study the structure (variants, sexual and age characteristics) and manifestations of articular syndrome in children with juvenile idiopathic arthritis in Krasnodar.

Materials and methods. There was conducted a retrospective analysis of 89 case histories in patients aged 2-15 diagnosed with juvenile idiopathic arthritis for the first time.

Results. As a result of the study, the following variants of juvenile idiopathic arthritis were diagnosed: oligoarticular – in 62 patients (69,6%), polyarticular – in 24 patients (27%) and systemic – in 3 children (3,4%). Group 1 consisted of 62 patients with oligoarticular variant, and group 2 consisted of 24 patients with polyarticular variant. In the sexual aspect, there were 1,5 times more girls than boys among all the studied children. There are also a higher number of the females within the groups. The average age of the onset of the disease in all patients with juvenile idiopathic arthritis was $8,9 \pm 0,4$ years. In group 1, the average age was $9,6 \pm 0,5$ years, in group 2 – $7,4 \pm 0,4$ years. In children with oligoarticular variant of the disease, knee and ankle joints were more often involved in the process. In group 2, the pathological process involved both large joints and small joints of the hands and feet. Leukocytosis, accelerated erythrocyte sedimentation rate and positive results of immunological studies were more often detected among the children of the second group. On the radiographs, cartilage and bone changes were found in 9% of patients.

Conclusion. Among the patients with juvenile rheumatoid arthritis, the residents of Krasnodar, the oligoarticular variant dominates (69,7%), the polyarticular RF-negative variant is in second place (25,8%), the systemic variant is in third place (3,4%), and the polyarticular RF-positive variant is in last place (1,1%). In the sexual aspect, there were 1,5 times more girls than boys among all the patients. The onset of the joint syndrome mainly occurs in early school and puberty age. The articular syndrome was manifested mainly by the arthritis of the knee, ankle joints, and the polyarticular variant was also manifested by the arthritis of the wrist joints and small joints of the hands and feet. Among the patients, the signs of humoral activity and immune inflammation were more characteristic of the polyarticular variant. At the onset of disease, the changes of cartilaginous and bony tissues of the joints were identified by the radiography only in 9% of cases.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, oligoarticular variant, polyarticular variant

Введение

Ювенильный артрит, или юношеский идиопатический артрит (ЮИА) – артрит неустановленной причины, длительностью более 6 недель, развивающийся у детей в возрасте не старше 16 лет при исключении другой патологии суставов [1]. ЮИА это тяжелое, хроническое деструктивно воспалительное – заболевание суставов, в связи с чем, относится к категории наиболее значимых в социальном и медицинском аспектах заболеваниям и является одной из основных нозологических форм ревматических заболеваний в причине детской инвалидности в мире [2, 3].

В последние десятилетия отмечается тенденция к увеличению числа диагностируемых системных заболеваний, в том числе ЮИА. Это связано как с изменениями критериев диагностики и расширением диагностических возможностей, так и непосредственно с ростом заболеваемости системными заболеваниями [4]. Распространённость ЮИА у детей до 18 лет на территории Российской Федерации – 62,3 на 100 тыс., первичная заболеваемость – 16,2 на 100 тыс. Преимущественно страдают девочки. Летальность составляет 0,5-1% [1].

Традиционно диагноз ЮИА выставляется на основании клинических проявлений суставного синдрома, рентгенологических данных и результатов лабораторных исследований.

В настоящее время общепринятой является классификация ЮИА Всемирной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR 2007), в соответствии с которой выделяют следующие варианты заболевания [1, 5, 6]:

- системный ювенильный идиопатический артрит;
- олигоартикулярный ювенильный идиопатический артрит;
- полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит, РФ-негативный;
- полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит, РФ-позитивный;
- ювенильный псориатический артрит;
- артрит, ассоциированный с энтезитом;
- недифференцированный артрит.

ский артрит, РФ-позитивный;

- ювенильный псориатический артрит;
- артрит, ассоциированный с энтезитом;
- недифференцированный артрит.

Согласно данным многоцентрового регистра союза педиатров России, структура ЮИА в соответствии с дебютом у детей в Российской Федерации следующая: системный вариант – 21,7%; олигоартикулярный вариант – 33,5%; полиартикулярный серонегативный по РФ вариант – 37,4%; полиартикулярный серопозитивный по РФ вариант – 3,2%; артрит, ассоциированный с энтезитом – 2,6%; псориатический артрит – 0,4%; недифференцированный артрит – 1,1% [7]. Таким образом, в российской популяции детей чаще встречаются полиартикулярный (РФ-) и олигоартикулярный варианты ЮИА. Вышеперечисленные показатели это данные 3210 пациентов с ЮИА в возрасте до 18 лет, наблюдавшихся в ревматологических клиниках Российской Федерации и включенных в многоцентровую регистр с 2008 по 2013 гг.

Цель исследования: изучить структуру (варианты, половую и возрастную характеристики) и проявления суставного синдрома у детей с ЮИА в г. Краснодаре.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 89 историй болезни больных с впервые установленным диагнозом ЮИА, в возрасте от 2 до 15 лет, находящихся на обследовании и лечении в отделении кардио-ревматологии Детской городской клинической больницы №1 г. Краснодара в 2015–2017 гг.

У всех детей отмечался суставной синдром длительностью более 6 недель. На этапе постановки диагноза были исключены заболевания, протекающие со схожей клинической симптоматикой, такие как: реактивные артриты (после перенесенных инфекций – иерсиниоз, сальмонеллез, шигеллез, хламидиоз, токсокароз, токсоплазмоз

и др.), дебют системных заболеваний соединительной ткани, острая ревматическая лихорадка, септический артрит, геморрагический васкулит, туберкулез, вирусные гепатиты В и С, гемофилия, лейкозы, неопластические процессы и др.

Анализируя данные общего клинического осмотра по органам и системам, обязательно оценивали признаки суставного синдрома: отечность суставов, болезненность при пальпации и при движении в суставах, повышение местной температуры.

Из лабораторных методов диагностики изучали: показатели клинического анализа крови, данные биохимических и иммунологических анализов, С-реактивный белок (СРБ), ревматоидный фактор (РФ), АТ к ДНК и антитела к циклическому цитруллиннированному пептиду (АЦЦП).

Также проводился анализ данных инструментальных методов исследования: УЗИ пораженных суставов (наличие суставной жидкости, состояние синовиальной оболочки и суставного хряща), рентгенограмм (с целью выявления деструктивных изменений в костной и хрящевой тканях суставов). Для выявления наличия увеита анализировались результаты осмотра окулиста (с биомикроскопией глаза).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с применением программного пакета прикладных программ STATISTICA 10.0. Для количественных показателей рассчитывалась средняя арифметическая величина (М) и стандартная ошибка среднего (m). Статистическую значимость выявленных отличий в группах (p) по данным параметрам вычисляли с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В результате наблюдения были диагностированы следующие варианты ЮИА: олигоарткулярный (поражение 1-4 суставов) – у 62 пациентов (69,6%), полиарткулярный (поражение 5 и более суставов в течение первых 6 месяцев болезни) – у 24 пациентов (27%) и системный – у 3 детей (3,4%). Для выявления особенностей в половом и возрастном аспектах, а также в проявлениях су-

ставного синдрома, были сформированы 2 группы в зависимости от варианта течения ЮИА. В первую группу вошли 62 пациента с олигоарткулярным вариантом, во вторую – 24 пациента с полиарткулярным вариантом.

Дети с системным дебютом ЮИА в данное исследование не были включены из-за незначительного количества – всего 3 пациента. Но стоит отметить, что это все были мальчики в возрасте 4, 5 и 13 лет. Суставной синдром у них проявлялся полиартритом, с вовлечением коленных, голеностопных, плечевых, лучезапястных суставов, а также мелких суставов кистей. Из внесуставных проявлений доминировала длительная фебрильная или гектическая лихорадка, с неоднократными подъемами в течение суток, сопровождающаяся ознобами, миалгиями и артралгиями. Также присутствовали: кожный синдром в виде пятнисто-папулезной или уртикарной сыпи, лимфаденопатия и гепатоспленомегалия.

В половом аспекте среди всех детей с ЮИА девочек оказалось в 1,5 раза больше чем мальчиков: 54 девочки и 35 мальчиков (60,7% и 39,3% соответственно). Также прослеживается преимущество женского пола внутри групп (рис. 1).

В первой группе соотношение девочки : мальчики составило 1,5 : 1 ($p < 0,05$), во второй – 2,4 : 1 соответственно ($p < 0,05$).

Средний возраст начала заболевания всех пациентов с ЮИА составил $8,9 \pm 0,4$ года.

Дебют суставного синдрома в группе детей с олигоарткулярным вариантом пришелся на возраст 2-15 лет, средний возраст составил $9,6 \pm 0,5$ года. В группе детей с полиарткулярным вариантом начало заболевания отмечено в возрасте 3-15 лет, и средний возраст составил $7,4 \pm 0,4$ года, который оказался достоверно ниже по сравнению с первой группой ($p < 0,05$).

Внутри каждой группы средний возраст начала заболевания среди мальчиков и девочек достоверного различия не имел ($p > 0,05$). Выявлена достоверная разница среднего возраста начала заболевания девочек между группами: во второй



Рис. 1. Половая характеристика детей с ЮИА.

Fig. 1. Sexual characteristics of children with juvenile idiopathic arthritis.

Показатели среднего возраста детей в группах в зависимости от пола
Average age of children in the groups depending on sex

Пол	Средний возраст в годах, $M \pm m$	
	1-я группа (n=62) (олигоартикулярный вариант)	2-я группа (n=24) (полиартикулярный вариант)
Мальчики и девочки	9,6±0,5	7,4±0,4*
Мальчики	8,7±0,7	7,14±1,6
Девочки	10,0±0,7	7,5±0,6**

Примечание: Достоверность различий показателей между группами * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

группе этот показатель оказался ниже (табл. 1).

У детей с олигоартикулярным ЮИА суставной синдром был представлен артритом 1-4 суставов. Отмечались припухлость, болезненность и нарушение функции пораженных суставов. Также у большинства детей развивалась атрофия мышц, расположенных проксимальнее пораженного сустава. В патологический процесс вовлекались лучезапястные, тазобедренные, коленные, голеностопные суставы, а также мелкие суставы кистей и стоп.

Поражение одного сустава (моноартрит) выявлено у 11,3% (7 детей), и во всех случаях это был артрит коленного сустава. В остальных случаях, в течение 6 месяцев от начала заболевания, поражались 2-4 сустава. Наиболее часто в процесс вовлекались коленные и голеностопные суставы, реже – мелкие суставы пальцев кистей и стоп, лучезапястные и тазобедренные суставы (рис. 2).

Стоит отметить, что в первой группе, вовлечение мелких суставов пальцев кистей и стоп наблюдалось преимущественно у лиц женского пола: из 18 детей – девочек оказалось 15, что составило 83,3%.

В группе детей с полиартикулярным вариантом суставной синдром характеризовался поражением 5 или более суставов в течение первых 6 месяцев болезни. Согласно классификации полиартикулярный вариант ЮИА разделяют на РФ-негативный и РФ-позитивный (соответственно ревматоидный фактор отрицательный и положительный в двух случаях в течение 3 месяцев). В нашем исследовании, среди всех детей с полиар-

тикулярным вариантом, положительный РФ выявлен только у 2 пациентов (8%).

У детей во 2-й группе в патологический процесс вовлекались как крупные суставы – локтевые, лучезапястные, тазобедренные, коленные, голеностопные, так и мелкие суставы кистей и стоп (пястно-фаланговые, плюстно-фаланговые, межфаланговые). Поражения шейного отдела позвоночника и височно-нижнечелюстных суставов в дебюте заболевания не было отмечено. Пораженные суставы были опухшими, теплыми на ощупь, болезненными как при пальпации, так и при движении. Такой синдром как утренняя скованность присутствовал у всех детей с полиартикулярным вариантом. Во второй группе чаще вовлекались коленные, голеностопные, лучезапястные суставы и мелкие суставы кистей и стоп (рис. 3).

Лабораторные методы диагностики включали в себя показатели клинического анализа крови, биохимические и иммунологические исследования. В группе детей с олигоартикулярным вариантом средние показатели общего гемоглобина, количества лейкоцитов, процентное соотношение нейтрофилов и СОЭ были в пределах нормальных величин. Среди детей второй группы чаще выявлялся нейтрофильный лейкоцитоз и ускоренная СОЭ, которые увеличили средние величины этих показателей, по сравнению с первой группой (табл.2).

Частота выявления положительного СРБ и повышенных АТ к ДНК отмечена больше у детей в группе с полиартикулярным вариантом, и составила 92% и



Рис. 2. Частота встречаемости пораженных суставов у детей с олигоартикулярным вариантом.

Fig. 2. The frequency the occurrence of affected joints in children with the oligoarticular variant.

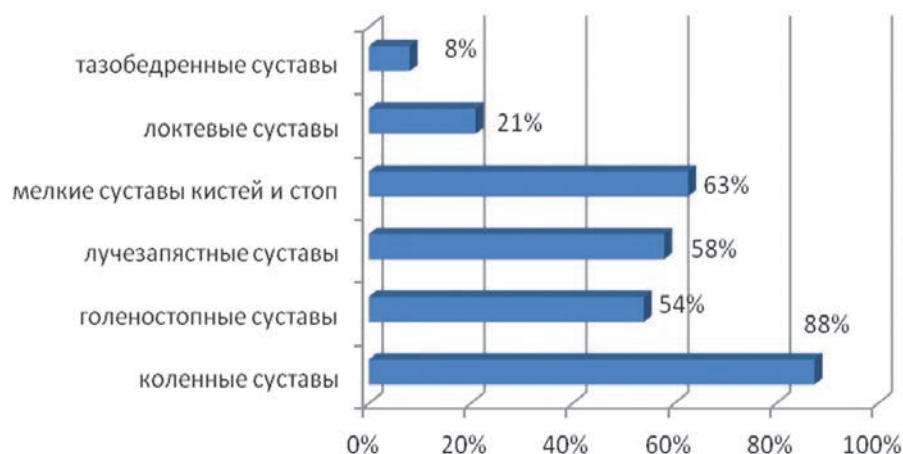


Рис. 3. Частота встречаемости пораженных суставов у детей с полиартикулярным вариантом.
Fig. 3. The frequency of occurrence of affected joints in children with the polyarticular variant.

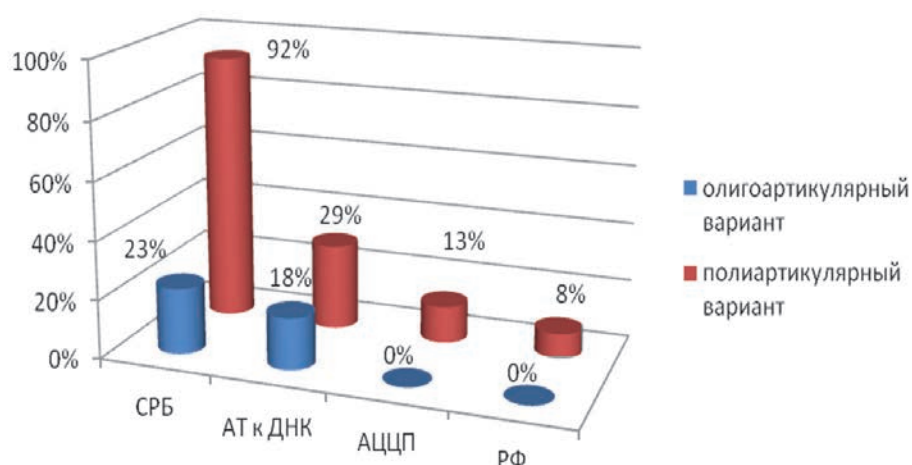


Рис. 4. Частота встречаемости показателей иммунологических исследований.
Fig. 4. The frequency of occurrence of the immunological studies indicators.

Таблица 2 / Table 2

Показатели клинического анализа крови в изучаемых группах

Indicators of clinical blood analysis in the studied groups

Группы	Гемоглобин (г/л)	Лейкоциты (х 10 ⁹ /л)	Нейтрофилы (%)	СОЭ (мм/ч)
1 (n=62) M±m	122,1±0,7	7,15±0,3	56,0±1,4	9,0±0,5
2 (n=24) M±m	120,8±1,1	10,8±0,6	64,4±2,1	15,2±1,0

29% соответственно (в 1-й группе – 23% и 18% соответственно). Наличие АЦЦП ассоциируются с эрозивно-деструктивным повреждением хрящевой ткани и прогрессированием заболевания. В нашем исследовании АЦЦП выявлены только у 12% (3 пациента) в группе с полиартикулярным вариантом (рис. 4).

При проведении УЗИ пораженных суставов отмечались следующие изменения в обеих группах: утолщение синовиальной оболочки, нечеткие контуры суставных поверхностей, увеличение количества синовиальной жидкости.

Появление изменений на рентгенограммах суставов зависит от продолжительности заболевания – чаще всего первые признаки появляются через 1-2 года от дебюта. В результате нашего анализа заключений рентгенограмм суставов, изменения были в виде

сужения суставной щели, эрозий и узураций суставных поверхностей, остеопороза, и на ранних стадиях заболевания выявлялись только у 6,5% детей с олигоартикулярным вариантом и у 16,7% – с полиартикулярным вариантом. А среди всех пациентов с ЮИА изменения на рентгенограммах выявлены у 9% (рис. 5).

Обязательно, на этапе постановки диагноза, каждый пациент был осмотрен окулистом с биомикроскопией глаза. Среди пациентов нашего исследования на ранних стадиях заболевания увеит не выявлен.

Заключение

Таким образом, среди больных с ЮИА жителей г. Краснодара, доминирует олигоартикулярный вариант (69,7%), на втором месте – полиартикуляр-

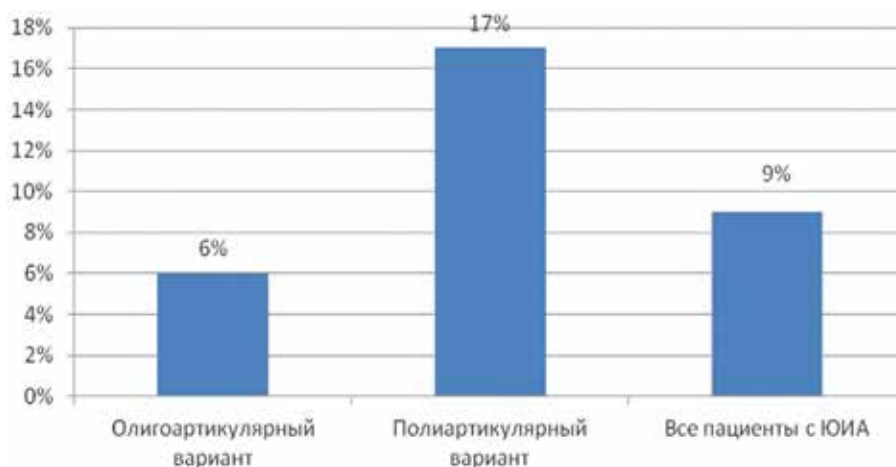


Рис. 5. Частота выявления изменений на рентгенограммах суставов.

Fig. 5. The frequency of detection of changes on the radiographs of the joints.

РФ-негативный вариант (25,8%), на третьем месте – системный вариант (3,4%), и на последнем – полиартрикулярный РФ-позитивный вариант (1,1%). В половом аспекте среди всех пациентов с ЮИА девочек оказалось в полтора раза больше чем мальчиков, а среди больных с полиартрикулярным вариантом женский пол доминировал почти в 2,5 раза. Дебют суставного синдрома у больных с ЮИА – преимущественно в раннем школьном и пубертатном возрастах. Суставной синдром проявлялся преимущественно артритом коленных, голеностопных суставов, а при полиартрикулярном варианте еще и лучезапястных суставов и мелких суставов кистей и стоп. Среди пациентов с ЮИА признаки гуморальной активности и иммунного воспаления оказались более характерными для полиартрикулярного варианта. В дебюте заболевания, среди всех больных с ЮИА, изменения хрящевой и костной тканей суставов, при проведении рентгенографии, выявлены только у 9%.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Баранов А.А., Алексеева Е.И., редакторы. *Клинические рекомендации для педиатров. Детская ревматология. Ревматические болезни у детей*. Москва: Союз педиатров России, 2016. 144 с. [Baranov A.A., Alekseeva E.I., editors. *Klinicheskie rekomendacii dlja pediatrov. Detskaja revmatologija. Revmaticheskie bolezni u detej*. Moscow: Sojuz pediatrov Rossii, 2016. 144 p. (In Russ.).]
2. Кузьмина Н.Н., Федоров Е.С., Movsisyan G.R., Салугина С.О. Аутовоспалительные заболевания-современный взгляд на проблему. *Научно-практическая ревматология*. 2009; 47(1): 63-75. DOI: 10.14412/1995-4484-2009-144. [Kuzmina N.N., Fedorov E.S., Movsisyan G.R., Salugina S.O. Autoinflammatory diseases – modern view on the problem. *Rheumatology Science*

and Practice. 2009; 47(1): 63-75. (In Russ., English abstract). DOI: 10.14412/1995-4484-2009-144].

3. Семенова О.В., Салугина С.О., Кузьмина Н.Н. Оценка качества жизни при ювенильных артритах. *Научно-практическая ревматология*. 2005; 43(1): 49-56. DOI: 10.14412/1995-4484-2005-557. [Semenova O.V., Salugina S.O., Kuzmina N.N. Quality of life assessment in juvenile arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2005; 43(1): 49-56. (In Russ., English abstract.). DOI:10.14412/1995-4484-2005-557].

4. Thierry S. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint. Bone. Spine*. 2014; 81(2): 112-117. DOI: 10.1016/j.jbspin.2013.09.003.

5. Алексеева Е.И. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14(1): 78-94. DOI: 10.15690/vsp.v14i1.1266. [Alekseeva E.I. Juvenile idiopathic arthritis: clinical picture, diagnosis, treatment. *Current pediatrics*. 2015; 14(1): 78-94. (In Russ., English abstract). DOI: 10.15690/vsp.v14i1.1266].

6. Combe B, Landewe R, Lukas CI. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2007; 66: 34-45. DOI: 10.1136/ard.2005.044354

7. Алексеева Е.И., Ахмедова С.А. Клинико-демографическая характеристика детей с ювенильным идиопатическим артритом в России: данные многоцентрового регистра союза педиатров России. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12(2): 218. [Alekseeva E.I., Ahmedova S.A. The clinical and demographic characteristic of children with juvenile idiopathic arthritis in Russia: data from the multipurpose registry of the union of paediatricians of Russia. *Pediatric pharmacology*. 2015; 12(2): 218. (In Russ., English abstract)].

Поступила / Received 20.09.2018

Принята в печать / Accepted 10.11.2018

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

Контактная информация: Савельева Наталья Владимировна; +7 (928) 263-29-23; e-mail: nvk.kem@mail.ru; Россия, 350089, г. Краснодар, ул. Яблоновская д. 7.

Corresponding author: Natalia V. Savelyeva; +7 (928) 263-29-23; e-mail: nvk.kem@mail.ru; 7, Yablonovskaya str., Krasnodar, Russia, 350053.

И. В. ВАГИН^{1,2}, Г. К. КАРИПИДИ¹, А. Г. БАРЫШЕВ^{1,2}, Ю. П. САВЧЕНКО¹, С. Б. БАЗЛОВ¹,
С. В. АВАКИМЯН¹, А. Ю. ПОПОВ², И. В. КАНКСИДИ²

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕСТА ТРОМБОДИНАМИКИ В КОМПЛЕКСНОМ ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ МОНИТОРИНГЕ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ У ХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения

Российской Федерации, ул. Седина, д. 4, Краснодар, Россия, 350063.

²ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1

имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. 1 Мая, д. 167, Краснодар, Россия, 350086.

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценить возможности теста «Тромбодинамика» в комплексном мониторинге свертывающей системы крови и выборе метода профилактики тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде у хирургических больных.

Материалы и методы. У 123 больных, оперированных по поводу острой хирургической патологии органов брюшной полости, в комплексной оценке состояния свертывающей системы крови использовался тест «Тромбодинамика». После статистической обработки методами вариационной статистики, результаты использовались для прогноза риска возникновения и изменения объема терапии тромбоэмболических осложнений с учетом современных представлений о тромбодинамических свойствах фибринового сгустка. Коррекция системы гемостаза основывалась на «Российских клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений», утвержденных совещанием экспертов 20.05.2015 г.

Результаты. Обнаружено, что у 101 (82,1%) пациентов после операций по поводу острых заболеваний органов брюшной полости, осложненных перитонитом, имелись нарушения в системе гемокоагуляции. Установлена прямая зависимость прогнозируемого риска тромбоэмболических осложнений от степени тяжести вторичного перитонита, у 52 (42,3%) больных потребовалась коррекция тромбопрофилактической терапии, что позволило исключить возникновение венозных тромбоэмболических осложнений.

Заключение. Использование теста «Тромбодинамика» в комплексной оценке качественных характеристик свертывающей системы крови в периоперационном периоде у хирургических пациентов с осложненным течением заболевания позволяет объективно оценить риски возникновения тромбоэмболических осложнений и провести коррекцию тромбопрофилактической терапии для исключения тромбоэмболических осложнений.

Ключевые слова: тест «Тромбодинамика», прогноз риска венозных тромбоэмболических осложнений

Для цитирования: Вагин И.В., Карипиди Г.К., Барышев А.Г., Савченко Ю.П., Базлов С.Б., Авакимян С.В., Попов А.Ю., Канксиди И.В. Использование теста тромбодинамики в комплексном периоперационном мониторинге свертывающей системы крови у хирургических больных. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(6): 44-49. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-44-49

For citation: Vagin I.V., Karipidi G.K., Barishev A.G., Savchenko U.P., Bazlov S.B., Avakimian S.V., Popov A.U., Kankside I.V. Using the thrombodynamics test in the integrated perioperative monitoring of the blood coagulation system in surgical patients. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(6): 44-49. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-44-49

I. V. VAGIN^{1,2}, G. K. KARIPIDI¹, A. G. BARISHEV^{1,2}, U. P. SAVCHENKO¹, S. B. BAZLOV¹,
S. V. AVAKIMIAN¹, A. U. POPOV², I. V. KANKSID²

USING THE THROMBODYNAMICS TEST IN THE INTEGRATED PERIOPERATIVE MONITORING
OF THE BLOOD COAGULATION SYSTEM IN SURGICAL PATIENTS

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. The research was conducted to evaluate the possibilities of the "Thrombodynamics" test in the integrated monitoring of the blood coagulation system and the choice of the method of prophylaxis of thromboembolic complications in the postoperative period in surgical patients.

Materials and methods. 123 patients were operated for acute surgical pathology of abdominal organs. The "Thrombodynamics" test was used in a complex assessment of the state of the blood coagulation system. After the statistical processing by the methods of variation statistics, the results were used to predict the risk of the occurrence and changes in the volume of therapy for thromboembolic complications, taking into account the current understanding of the thrombodynamic properties of the fibrinous clot. Correction of the hemostasis system was based on "Russian Clinical Recommendations for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Venous Thromboembolic Complications" approved by the Expert Meeting on May 20, 2015.

Results. It was found that 101 (82.1%) patients had abnormalities in the blood coagulation system after the surgery for acute abdominal cavity diseases complicated by peritonitis. We established the direct dependence of the predicted risk of thromboembolic complications on the degree of severity of secondary peritonitis. 52 (42.3%) patients needed a correction of thromboprophylactic therapy, which made it possible to exclude the occurrence of venous thromboembolic complications.

Conclusion. The use of the "Thrombodynamics" test in the complex evaluation of the qualitative characteristics of the blood coagulation system in surgical patients with a complicated course of the disease in the perioperative period makes it possible to objectively assess the risks of the thromboembolic complications and to correct a thromboprophylactic therapy to exclude the thromboembolic complications.

Keywords: "Thrombodynamics" test, prognosis of venous thromboembolic complications

Введение

Несмотря на значительные успехи современной клинической фармакологии, адекватная профилактика тромбозомболических осложнений (ТЭО) продолжает оставаться важнейшей проблемой ведения больных хирургического профиля в послеоперационном периоде [1, 2]. Это связано с частотой возникновения этих осложнений и серьезными последствиями для здоровья и жизни больного. По данным патологоанатомических исследований массивная тромбозомболия легочной артерии (ТЭЛА) выявляется более чем в 8% случаев после расширенных и комбинированных оперативных вмешательств на органах брюшной полости [3]. Даже при проведении малотравматичных операций существует достаточно серьезный риск развития тромбозомболических осложнений в послеоперационном периоде. При этом источником ТЭЛА в 90% наблюдений являются тромбозы, возникающие в системе нижней полой вены, которые у подавляющего числа пациентов протекают бессимптомно [4], что представляет серьезную опасность в плане возникновения ТЭЛА и местных посттромботических осложнений. Решить проблему может внедрение новых диагностических программ для улучшения качества прогноза и адекватной профилактики тромбозомболических осложнений.

В последнее время в клиническую практику внедряется тест «Тромбодинамика», при помощи которого регистрируются пространственно-неоднородные процессы, происходящие при свертывании крови, и с одинаково высокой чувствительностью выявляются нарушения системы свертывания: как гипо-, так и гиперкоагуляция [5, 6]. К достоинствам метода тромбодинамики относят возможность учета пространственно-неоднородных процессов, происходящих при свертывании крови,

выявления склонности к гиперкоагуляционным состояниям на ранней стадии, когда другие методы еще недостаточно информативны, высокую чувствительность к различным нарушениям системы свертывания до клинических проявлений [7, 8].

Нерешенные полностью вопросы механизмов тромбообразования у хирургических больных, сохраняющаяся высокая частота ТЭО в послеоперационном периоде, несовершенство методов диагностики, отсутствие критериев стратификации рисков и прогноза, а также недостаточно в этой связи «эластичные» методы профилактики определили необходимость выполнения данного исследования.

Цель исследования: оценить возможности теста «Тромбодинамика» в комплексном мониторинге свертывающей системы крови и выборе метода профилактики тромбозомболических осложнений в послеоперационном периоде у хирургических больных.

Материалы и методы

Нами изучено состояние гемокоагуляции в периоперационном периоде у 123 пациентов с ургентной патологией органов брюшной полости, находившихся на лечении в МБУЗ КГК БСМП и ГБУЗ «НИИ-ККБ № 1 им. проф. С.В.Очаповского» г. Краснодара в 2017 году. Средний возраст больных составил $59,4 \pm 4,9$ лет.

В соответствии с современными стандартами обследования и лечения больных с острой хирургической патологией органов брюшной полости всем больным проводились исследования свертывающей системы крови на базе клинической лаборатории с использованием аппаратов «ACL 9000»™, и «ACLTOP 500»™. При этом определялись показатели протромбинового времени (ПТВ), расчетное АЧТВ, МНО и уровень фибриногена.

Уровень содержания D-димера в сыворотке крови определяли с помощью аппарата «Cobas®h 232». За норму содержания D-димера принимали референтный интервал от 0 до 0,5 нг/мл. Положительными считались показатели более 1,0 нг/мл. При показателях от 0,5 до 1,0 нг/мл результат считался сомнительным. В этих случаях повторное исследование выполняли через 2-3 часа в зависимости от динамики клинических симптомов.

Вероятность тромбоза глубоких вен оценивалась по клиническому по индексу P.S.Wells [9], а вероятность тромбозомболических осложнений по шкале J.A.Caprini [10].

Параллельно со стандартной коагулограммой у больных основной группы в эти же сроки выполнялся тест «Тромбодинамики» с использованием лабораторной диагностической системы «Регистратор тромбодинамики Т-2».

Исследование осуществляли следующим образом: после забора крови у пациента, ее центрифугировали 10 минут при 1000-1500 g, для получения бедной тромбоцитами плазмы. Полученную обедненную тромбоцитами плазму, не позднее чем через 1 час после забора крови, помещали в специальную кювету со вставкой активатором, имеющей структурированное нанопокрывание из молекул тканевого фактора (тромбопластин) толщиной 30-50 нм, которое имитирует поврежденную сосудистую стенку сосуда и активирует процесс реакций свертывания крови. При этом создаются условия роста фибринового сгустка приближенные к условиям «in vivo» и имитация пространственного процесса образования сгустка от стенки сосуда вглубь его просвета. Встроенная цифровая камера прибора фиксирует размеры и скорость роста сгустка. Показатели выводились на экран персонального компьютера, подключенного к прибору, при этом оригинальная программа автоматически вычисляла исследуемые показатели.

Основные показатели теста тромбодинамики

были представлены:

1. Tlag (Lag Time) – время задержки роста сгустка (характеризует начальную фазу формирования сгустка);

2. Vo – начальная скорость роста сгустка (характеризует начальную фазу формирования сгустка);

3. Vs – стационарная скорость роста сгустка (характеризует пространственную фазу формирования сгустка);

4. D и CS – плотность и размеры сгустка (характеризуют структуру фибринового сгустка, концентрацию фибриногена в плазме крови и процесс роста сгустка в целом);

5. Tsp – время образования спонтанных сгустков (характеризует прокоагуляционный потенциал плазмы). Образование сгустков вдали от активатора характеризуется как состояние гиперкоагуляции.

Статистическую обработку проводили с применением методов дисперсионного анализа, с вычислением средней арифметической, ошибки средней арифметической и критерия Стьюдента, с использованием программы «Statistica 13», бесплатно распространяемой в сети Интернет.

Результаты и обсуждение

Наиболее часто встречались больные острым аппендицитом – в 23 (18,8%) наблюдениях. Всем им выполнена либо лапароскопическая аппендэктомия, либо аппендэктомия из стандартного доступа по Волковичу-Дьяконову. Ущемленная паховая грыжа диагностирована у 13 (10,6%) больных (рис. 1).

Ущемленная вентральная грыжа послужила показанием к оперативному лечению в 22 (17,9%) случаях. Перфоративная гастродуоденальная язва выявлена у 22 (17,9%) больных. У 19 (15,4%) пациентов причиной развития перитонита послужила спаечная кишечная непроходимость, а у 18



Рис. 1. Виды острой хирургической патологии у обследованных больных.
Fig. 1. Types of acute surgical pathology in the examined patients.

(14,6%) перфорация толстого или тонкого кишечника. Некроз жирового подвеса толстой кишки диагностирован у 3 (2,4%) больных, флегмона желудка у 2 (1,6%), сочетанная патология, потребовавшая симультанного оперативного вмешательства у 1 (0,8%) пациента.

У 110 (89,4%) больных из 123 острая хирургическая патология органов брюшной полости осложнялась перитонитом различной степени выраженности. В процессе наблюдения больные разделились на 3 группы.

В первую группу вошли 55 (44,7%) пациентов с отсутствием перитонита или с легкой степенью тяжести перитонита. Средние показатели MPI в группе составили $7,9 \pm 2,7$ балла, показатели шкалы APACHE II – $7,4 \pm 2,7$ балла, SOFA – $0,4 \pm 0,05$ балла. Показатели коагулограммы до операции у этих больных не имели статистически достоверных различий со значениями референтных интервалов (табл. 1).

Уровень содержания D-димера в сыворотке крови до операции составил $0,4 \pm 0,07$ нг/мл. Вероятность тромбоза глубоких вен по индексу Wells оценена как средняя на уровне 17%, а вероятность тромбозэмболических осложнений по шкале J.A. Caprini, как низкая, на уровне 1,5%. Однако, при проведении теста «Тромбодинамика» у пациентов с легкой степенью тяжести вторичного перитонита выявлено умеренное укорочение Tlag до $0,5 \pm 0,1$ мин. И увеличение начальной и стационарной скорости роста сгустков Vo до $63,5 \pm 5,5$ мкм/мин., Vs до $35,3 \pm 4,7$ мкм/мин. Спонтанного образования сгустков у этих больных не зарегистрировано. Полученные данные теста «Тромбодинамика» позволили пересмотреть прогноз вероятности тромбозэмболических осложнений у 34

(61,8%) больных первой группы и степень риска в пользу умеренного, что повлекло за собой изменение схемы профилактики.

Во вторую группу вошли 46 (37,4%) больных, у которых установлена средняя степень тяжести вторичного перитонита, что соответствовало $17,4 \pm 3,1$ балла MPI. У этих пациентов обнаружены статистически достоверные ($p < 0,05$) признаки начинающейся полиорганной дисфункции. Средний показатель шкалы APACHE II составил $12,9 \pm 2,2$ балла, SOFA – $1,9 \pm 0,1$ балла. При анализе результатов коагулограммы выявлено достоверное снижение показателей АЧТВ до $22,4 \pm 4,6$ с. и снижение МНО до $0,7 \pm 0,1$ у.е. На основании клинических данных и результатов лабораторных исследований вероятность тромбоза глубоких вен по индексу Wells оценена как средняя, а вероятность тромбозэмболических осложнений по шкале J.A. Caprini, как умеренная, на уровне 3-4%. По результатам теста «Тромбодинамика» установлено значительное умеренное укорочение Tlag до $0,27 \pm 0,06$ мин. И увеличение начальной и стационарной скорости роста сгустков Vo до $69,4 \pm 3,5$ мкм/мин., Vs до $44,3 \pm 5,2$ мкм/мин. Спонтанного образования сгустков у этих больных также не зарегистрировано. Полученные данные теста «Тромбодинамика» позволили у 18 (39,1%) больных из группы с вторичным перитонитом средней степени пересмотреть прогноз вероятности тромбозэмболических осложнений и степень риска в пользу высокого, что также повлекло за собой изменение схемы тромбопрофилактики.

Третью группу составили 22 пациента (17,9%) с тяжелым перитонитом (MPI – $24,5 \pm 2,7$ балла) результаты предоперационного обследования свидетельствовали о появлении достоверных при-

Таблица 1 / Table 1

Зависимость показателей интегральных шкал и состояния гемокоагуляции от степени тяжести перитонита

The dependence of the integral scales and the state of blood coagulation on the degree of the peritonitis severity

Показатели интегральных шкал, коагулограммы и теста «Тромбодинамики»	Степень тяжести перитонита		
	Легкая (n=55)	Средняя (n=46)	Тяжелая (n=12)
MPI (баллы)	$7,9 \pm 2,7$	$17,4 \pm 3,1^*$	$24,5 \pm 2,7^{**}$
APACHE II (баллы)	$7,4 \pm 2,7$	$12,9 \pm 2,2^*$	$22,3 \pm 3,7^{**}$
SOFA (баллы)	$0,4 \pm 0,05$	$1,9 \pm 0,1^*$	$2,7 \pm 0,3^{**}$
ПТВ (с)	$13,2 \pm 1,7$	$10,2 \pm 1,3$	$8,7 \pm 2,8$
АЧТВ (с)	$29,6 \pm 4,4$	$22,4 \pm 4,6^*$	$19,1 \pm 3,13$
Фибриноген (г/л)	$3,9 \pm 2,1$	$6,4 \pm 2,5^*$	$8,1 \pm 2,3$
МНО (у.е.)	$1,1 \pm 0,2$	$0,7 \pm 0,1^*$	$0,5 \pm 0,15^{**}$
Д-димер (нг/мл)	$0,4 \pm 0,07$	$0,7 \pm 0,13$	$1,2 \pm 0,1^*$
Tlag (Lag Time) (мин.)	$0,5 \pm 0,1$	$0,27 \pm 0,06^*$	$0,18 \pm 0,03^{**}$
Vo (мкм/мин)	$63,5 \pm 5,5$	$69,4 \pm 3,5$	$78,6 \pm 5,1^{**}$
Vs (мкм/мин)	$35,3 \pm 4,7$	$44,3 \pm 5,2^*$	$54,9 \pm 5,7^{**}$
Tsp (мин.)	-	-	$15,5 \pm 3,6$

Примечание: * – различия достоверны с показателями в столбце слева; ** – различия достоверны с обоими столбцами слева.

знаков полиорганной недостаточности на фоне гнойно-септического процесса, что позволило оценить их состояние, как сепсис средней степени тяжести. Средний показатель шкалы APACHE II составил $22,3 \pm 3,7$ балла, SOFA – $2,7 \pm 0,3$ балла. Показатели коагулограммы свидетельствовали о высоком риске тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде. Вероятность тромбоза глубоких вен по индексу Wells оценена как средняя, а вероятность тромбоэмболических осложнений по шкале J.A. Caprini, как высокая, на уровне $13,4 \pm 1,4\%$. Данные теста «Тромбодинамика» подтверждали результаты биохимической коагулограммы. С учетом появления феномена образования спонтанных сгустков в процессе проведения теста «Тромбодинамика» у всех больных с тяжелым перитонитом вероятность тромбоэмболических осложнений изначально оценена как очень высокая и применена соответствующая схема тромбопрофилактики (рис. 2).

Сразу после окончания операции проведено повторное исследование и оценка риска тромбоэмболических осложнений с учетом травматичности перенесенной операции. Операции малой травматичности выполнены у 39 (31,7%) пациентов: 23 (59%) лапароскопических аппендэктомий; 13 (33,3%) паховых грыжесечений по поводу ущемленной паховой грыжи без некроза ущемленного органа; 3 (7,7%) лапароскопических резекции некротизированного жирового подвеса толстой кишки.

В 76 (61,8%) случаях выполнялись операции средней степени травматичности – грыжесечение по поводу ущемленных вентральных грыж, по поводу спаечной кишечной непроходимости, перфорации тонкого и толстого кишечника.

У 8 (6,5%) больных проведены расширенные и большие операции, в 5 (4,1%) случаях обширные резекции толстого кишечника, 2 (1,6%) резекции желудка и одна симультанная операция в виде дуоденопластики, селективной проксимальной ваготомии и холецистэктомии. Существенных различий результатов коагулограмм с дооперационными показателями не обнаружено, однако при проведении теста «Тромбодинамика» у 19 больных после операции выявлен феномен спонтанного роста фибринового сгустка в среднем на 15-18 минутах наблюдения. До операции у этих больных спонтанного роста фибриновых сгустков не отмечалось. Отмеченное обстоятельство привело к необходимости пересмотра степени риска тромбоэмболических осложнений в пользу очень высокого и проведения соответствующей схемы профилактики.

Таким образом, применение теста «Тромбодинамика», с учетом современных представлений о тромбодинамических свойствах фибринового сгустка, в комплексном периоперационном мониторинге позволило обеспечить индивидуальный и более объективный подход к оценке состояния системы гемостаза степени риска тромбо-

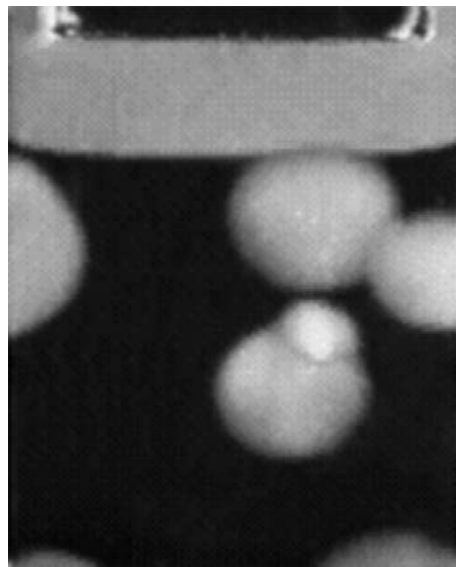


Рис. 2. Спонтанный рост фибриновых сгустков.
Fig. 2. Spontaneous growth of the fibrinous clots.

эмболических осложнений в послеоперационном периоде. У 52 (42,3%) больных до операции и у 19 (15,4%) пациентов после оперативного вмешательства с учетом результатов теста была пересмотрена степень риска осложнений в пользу более тяжелой. Это повлекло за собой изменение схемы тромбопрофилактики. Правильность принятых решений подтверждали результаты проведения профилактики и проводимые на 3, 5, 7 и 10 сутки исследования системы гемостаза, в том числе и с использованием теста «Тромбодинамика». Тромбоэмболических осложнений и тромбозов вен нижних конечностей не было выявлено ни у одного пациента. На протяжении послеоперационного периода у всех больных удавалось удерживать показатели МНО в зоне безопасных значений. Среднее МНО составило $1,8 \pm 0,2$ у.е., АЧТВ – $47,3 \pm 4,1$ с. По данным теста «Тромбодинамика» показатели скорости формирования сгустков соответствовали состоянию гипокоагуляции. Время задержки роста сгустка (Flag) составило $2,2 \pm 0,2$ мин., Vo – $24,7 \pm 3,2$ мкм/мин, Vs – $14,3 \pm 2,1$ мкм/мин. Спонтанного образования и роста фибриновых сгустков не зарегистрировано ни в одном наблюдении в послеоперационном периоде.

Заключение

Полученные результаты исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Изменения свертывающей системы крови регистрируются у подавляющего числа больных с острой хирургической патологией органов брюшной полости и степень их выраженности напрямую зависит от тяжести перитонита.

2. У 52 (42,3%) пациентов, оперированных в экстренном порядке по поводу ургентной патологии органов брюшной полости и перитонита, имела место недооценка степени тяжести риска тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде.

3. Схема профилактики была пересмотрена у 52 (42,3%) больных до операции и у 19 (15,4%) пациентов после оперативного вмешательства с учетом результатов теста «Тромбодинамики».

4. Применение теста «Тромбодинамика» для комплексной оценки свертывающей системы крови в периоперационном периоде позволяет получить полноценный, патофизиологически обоснованный результат, что способствует улучшению качества проводимой профилактики и минимизировать риски возникновения венозных тромбоэмболических осложнений в процессе лечения хирургических больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. *Флебология*. 2015; 4(2): 52. [Rossijskie klinicheskie rekomendacii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike venoznyh tromboembolicheskikh oslozhenenij. *Flebologiya*. 2015; 4(2): 52. (In Russ.)].
2. Hyers TM, Hull RD, Weg JG. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest*. 1995; 108(4): 335-351.
3. Duranteau J., Taccone F.S., Verhamme P., Ageno W. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Intensive care. *Eur J Anaesthesiol*. 2018; 35(2): 142-146.
4. Кириенко А.И., Леонтьев С.Г., Лебедев И.С., Селиверстов Е.И. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в хирургической практике. *Consilium medicum*. 2012; 8: 7. [Kirienko A.I., Leont'ev S.G., Lebedev I.S., Seliverstov E.I. Profilaktika venoznyh tromboembolicheskikh oslozhenenij v hirurgicheskoy praktike. *Consilium medicum*. 2012; 8: 7. (In Russ.)].
5. Вуймо Т.А. Лабораторный контроль антикоагулянтной терапии методом тромбодинамики. *Материалы общероссийской научно-практической конференции «Эффективная лабораторная медицина: методы и средства анализа, способы организации и стандарты практики»*. Москва. 2013: 76.

[Vujmo T.A. Laboratornyj kontrol antikoagulyantnoj terapii metodom trombodinamiki. *Materialy obshcherossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii «Effektivnaya laboratornaya medicina: metody i sredstva analiza, sposoby organizacii i standarty praktiki»*. Moskva. 2013: 76. (In Russ.)].

6. Серебрянский И.И. Новые лабораторные методы для оценки системы гемостаза. *Материалы общероссийской научно-практической конференции «Эффективная лабораторная медицина: методы и средства анализа, способы организации и стандарты практики»*. Москва. 2013: 83-84. [Serebrijskij I.I. Novye laboratornye metody dlya ocenki sistemy gemostaza. *Materialy obshcherossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii «Effektivnaya laboratornaya medicina: metody i sredstva analiza, sposoby organizacii i standarty praktiki»*. Moskva. 2013: 83-84. (In Russ.)].

7. Jacobs B., Henke P.K. Evidence-Based Therapies for Pharmacologic Prevention and Treatment of Acute Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Surg Clin North Am*. 2018; 98(2): 239-253.

8. Баландина А.Н. Регистрация фибринолиза методом тромбодинамики. *Материалы общероссийской научно-практической конференции «Эффективная лабораторная медицина: методы и средства анализа, способы организации и стандарты практики»*. Москва. 2013: 22. [Balandina A.N. Registraciya fibrinoliza metodom trombodinamiki. *Materialy obshcherossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii «Effektivnaya laboratornaya medicina: metody i sredstva analiza, sposoby organizacii i standarty praktiki»*. Moskva. 2013: 22. (In Russ.)].

9. Wells P.S. Excluding P.E. at the bedside with diagnostic imaging: management of patients with suspected embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med*. 2001; 135(2): 98-107.

10. Caprini J.A. Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism. *The American Journal of Surgery*. 2010; 199(1): 3-10.

Поступила / Received 05.09.2018
Принята в печать / Accepted 21.10.2018

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

Контактная информация: Вагин Иван Владимирович; тел.: +7 (918) 134-65-23; e-mail: vaginivan84@gmail.com;
Россия, 350000, г. Краснодар, ул. Героя Аверкиева, д. 10, кв. 256.

Corresponding author: Ivan V. Vagin; tel.: +7 (918) 134-65-23; e-mail: vaginivan84@gmail.com;
10/256, Geroy Averkieva str., Krasnodar, Russia, 350000.

М. И. ГЛУЗМИН, А. Г. ШЕВЧЕНКО, Е. В. ЕГОРОВА, М. М. ГЛУЗМИНА

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЗАРАЗНЫМИ ДЕРМАТОЗАМИ НАСЕЛЕНИЯ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 5 ЛЕТ

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клинический кожно-венерологический диспансер» министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. Рашпилевская, 179, г. Краснодар, Россия, 350020.

АННОТАЦИЯ

Цель. Проанализировать эпидемиологическую ситуацию по дерматомикозам и чесотке в Краснодарском крае ретроспективно и в динамике за 2013–2017 гг., определить тенденции, тренд развития эпидемиологической ситуации и дальнейшие ключевые направления в работе.

Материалы и методы. В исследовании использованы статистические данные форм № 9, № 34 за последние пять лет, которые формируют показатели заболеваемости заразными дерматозами в Краснодарском крае. Уровень заболеваемости населения региона косвенно связан с макроэкономическими и социальными объективными и субъективными процессами в обществе.

Результаты. Анализ показателей заболеваемости заразными кожными заболеваниями (далее – ЗКЗ) демонстрирует отрицательную динамику по чесотке и основным учетным дерматомикозам, кроме микозов стоп и кистей, в исследуемом пятилетнем периоде. Структурный анализ показывает соотношение половозрастных категорий больных при разных нозологиях: преобладание микозов стоп и кистей у взрослых больных женского пола и микроспории у детей мужского пола. Рассмотрена связь числа случаев заразных кожных заболеваний с территориальной градацией пациентов.

Заключение. Проведен ретроспективный анализ эпидемиологической ситуации по дерматомикозам и чесотке в Краснодарском крае, определены гендерные, возрастные и территориальные аспекты заразных дерматозов. Отмечены факторы, влияющие на распространение заразных дерматозов: климатические особенности самого южного региона РФ, миграционные потоки и социально-экономические спады. Перспективы профилактической работы включают повышение информированности населения и совместные мероприятия с немедицинскими службами с акцентом на активное выявление.

Ключевые слова: заразные кожные заболевания, микозы стоп и кистей, микроспория, трихофития, чесотка, заболеваемость, возрастные группы, городское и сельское население

Для цитирования: Глузмин М.И., Шевченко А.Г., Егорова Е.В., Глузмина М.М. Анализ заболеваемости заразными дерматозами населения Краснодарского края за последние 5 лет. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(6): 50-56. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-50-56

For citation: Gloozmin M.I., Shevchenko A.G., Egorova E.V., Gloozmina M.M. Analysis of morbidity by infectious dermatosis of the population of Krasnodar region in the last 5 years. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(6): 50-56. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-50-56

M. I. GLOOZMIN, A. G. SHEVCHENKO, E. V. EGOROVA, M. M. GLOOZMINA

ANALYSIS OF MORBIDITY BY INFECTIOUS DERMATOSIS
OF THE POPULATION OF KRASNODAR REGION IN THE LAST 5 YEARS

State budgetary healthcare institution "Clinical dermatovenerological dispensary" of the Ministry of healthcare of Krasnodar region, Rashpilevskaya str., 179, Krasnodar, Russia, 350020.

ABSTRACT

Aim. The aim was to evaluate the epidemiological situation of dermatomycosis and scabies in Krasnodar region, to identify the tendencies and the development trend of the epidemiological situation, as well as the main directions of work retrospectively and in the dynamics of 2013-2017.

Materials and methods. Statistical data forms №9, №34 in the last five years, which shape the incidence of contagious dermatoses in Krasnodar region, were used in the study. The morbidity rate of the population of the region is indirectly linked to macroeconomic and social objective and subjective processes in the society.

Results. The analysis of the incidence of infectious skin diseases (hereinafter – ISD) shows a negative trend for scabies and major dermatomycosis, with the exception of mycosis of the feet and hands, in the studied five-year period. Structural

analysis shows the ratio of sex-age categories of patients with different nosologies: the prevalence of the feet and hands mycoses in adult female patients and microsporia in male children. The link between the number of cases of contagious skin diseases and the territorial gradation of patients was considered.

Conclusion. A retrospective analysis of the epidemiological situation of dermatomycosis and scabies in Krasnodar region was conducted. Gender, age and territorial aspects of contagious dermatoses, and the development trends were identified over the analyzed period. The factors contributing to the spread of contagious dermatoses were studied: climatic features of the southern region of the Russian Federation, migration flows, and socio-economic declines. The prospects of preventive work include raising public awareness and joint activities with non-medical services with an emphasis on active detection.

Keywords: contagious skin diseases, mycosis of the feet and hands, microsporia, trichophytosis, scabies, incidence, age groups, urban and rural population

Введение

Микотические поражения кожи и ее придатков составляют значительную долю в структуре дерматологических заболеваний. Как инфекционные нозологии, они представляют определенную эпидемиологическую опасность и подлежат мониторингу и учету по формам Госстатотчетности № 9 и № 34 (утв. приказом Росстата от 29.12.2011 № 520 «Об утверждении статистического инструментария для организации Минздравсоцразвития России федерального статистического наблюдения за деятельностью учреждений системы здравоохранения»). Чесотка (scabies) является социально обусловленной, эпидемически значимой инфе-стацией и выступает в определенной степени маркером социально-экономического благополучия населения. Чесотка также подлежит сплошному статистическому учету. Показатели заболеваемости этими заразными дерматозами имеют экономическую составляющую, так как в ряде случаев присутствует необходимость выдачи листа нетрудоспособности, а также госпитализации по социальным показаниям.

Цель исследования: на основании темпов прироста (убыли) показателей заболеваемости по краю в целом и среди отдельных контингентов заболевших определить степень уязвимости, тренд ситуации и вектор дальнейших усилий в работе дерматовенерологов и смежных специалистов в этом важном для здравоохранения направлении.

Материалы и методы

Материалом для исследования являлись накопленные статистические данные по результатам поданных извещений формы 0-89/у-КВ о каждом случае регистрации дерматомикоза и/или чесотки у жителей Краснодарского края. Методом описательной статистики проведен ретроспективный анализ данных, аккумулированных в формах федерального статистического наблюдения № 9 «Сведения о заболеваниях инфекциями, передаваемыми половым путем, и заразными кожными болезнями» и № 34 «Сведения о больных заболеваниями, передаваемыми преимущественно половым путем, и заразными кожными болезнями» в Краснодарском крае с 2013-го по 2017 год. В данные статистические формы включаются только впервые выявленные случаи дерматомикозов

и чесотки, которые формируют первичную заболеваемость заразными кожными заболеваниями (далее – ЗКЗ) в отчетном году. Показатели заболеваемости рассчитаны на 100 тысяч соответствующего населения; их динамика, как положительная, так и отрицательная, косвенно отражает социальные тенденции в обществе.

Для самого южного региона Российской Федерации уровень заболеваемости дерматомикозами имеет всесезонную актуальность в силу климатических особенностей Краснодарского края и благоприятных условий для персистирования и распространения грибов. На заболеваемость такой сугубо антропонозной инфе-стацией, как чесотка, немаловажное влияние оказывает повышенный уровень всех видов миграции населения в регионе, что обусловлено географическим расположением края и наличием крупных транспортных путей и узлов.

Результаты и обсуждение

Проанализирована динамика роста (снижения) заболеваемости по основным учетным нозологиям и нозологическим группам ЗКЗ за последние пять лет. Оценивался удельный вес числа заболеваний в возрастной группе детей 0-14 лет относительно общего количества заболевших. Рассмотрена структура заболеваемости с позиции территориального, возрастного и гендерного аспектов.

Результаты статистического анализа эпидемиологической ситуации по заразным кожным заболеваниям в Краснодарском крае за 5 лет в динамике отражены в таблице 1.

Из таблицы 1 следует, что, за исключением микозов стоп и кистей, по другим ЗКЗ наблюдается отрицательная динамика, причем наиболее значительная по чесотке и трихофитии.

Микозы стоп и кистей являются собирательным понятием и представляют группу заболеваний, вызываемых различными возбудителями (*Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, дрожжеподобные, плесневые грибки и др.). Микозы стоп и кистей занимают преобладающую долю в структуре ЗКЗ, заболеваемость ими наибольшая в данной группе дерматозов и демонстрирует повышение в 2015 году и существенный прирост в пятилетнем периоде (30,4%). В сравнении со среднепятилетним показателем (84,4) прирост за-

Таблица 1 / Table 1

**Динамика заболеваемости заразными кожными заболеваниями
за 5 лет (2013–2017 гг.) в Краснодарском крае (на 100 тыс. населения)**

Dynamics of morbidity of contagious skin diseases in 5 years (2013–2017)
in Krasnodar region (per 100 thousand of population)

Годы	Микроспория	Трихофития	Микозы стоп и кистей	Чесотка
2013 г.	59,1	0,08	74,7	21,3
2014 г.	47,1	0,03	80,2	15,8
2015 г.	43,1	0,02	86,7	15,8
2016 г.	43,5	0,02	82,9	12,8
2017 г.	45,5	0	97,4	10,7
Темп прироста/ убыли за 5 лет	-23,0%	-100,0%	+30,4%	-49,8%

Таблица 2 / Table 2

**Заболеваемость микозами стоп и кистей мужчин и женщин,
городских и сельских жителей Краснодарского края**

The incidence of mycosis of the feet and hands in men and women,
urban and rural residents of Krasnodar region

Годы	Мужчины		Женщины		Городские жители		Сельские жители	
	Число случаев, чел.	ИП на 100 тыс.	Число случаев, чел.	ИП на 100 тыс.	Число случаев, чел.	ИП на 100 тыс.	Число случаев, чел.	ИП на 100 тыс.
2013	1697	68,6	2312	80,9	2891	101,4	1118	45,1
2014	1953	77,9	2418	83,5	2973	102,1	1398	56,1
2015	2041	80,7	2712	92,8	3304	112,1	1449	57,8
2016	1872	73,2	2700	91,3	3169	105,8	1403	55,7
2017	2109	81,7	3321	111,1	3791	124,6	1639	64,8

болеваемости микозами стоп и кистей в 2017 году составил 15,4%.

Неоднократно низкий уровень регистрации или даже отсутствие регистрации случаев микозов стоп и кистей за период 2013–2017 гг. отмечены в Абинском, Гулькевичском, Ленинградском, Успенском районах Краснодарского края. В то же время заболеваемость часто превышает средне-краевую в Выселковском, Калининском, Крымском и Усть-Лабинском районах, городе-курорте Анапе.

В значительной степени регистрируемый уровень заболеваемости микозами стоп и кистей зависит от таких факторов, как информированность населения о данной патологии, обращаемость потенциальных пациентов, а также настороженность смежных специалистов, и не всегда отражает истинную распространенность микотических поражений, особенно в старшей возрастной группе.

Об этом косвенно свидетельствуют показатели заболеваемости в разрезе гендерно-территориальных аспектов (табл. 2): интенсивный показатель микозов стоп и кистей у женщин (80,9-111,1 на 100 тыс. соотв. населения) выше, чем у мужчин (68,6-81,7) во все годы анализируемого периода. Заболеваемость микозами стоп и кистей жителей городов (101,4-124,6) практически в два раза превышает уровень в сельской местности (45,1-64,8).

Такое распределение может быть связано с большей доступностью специализированной помощи для городских жителей, с одной стороны, и скученностью населения в городе (общежития, интернаты и т. п.), с другой стороны.

Среди заболевших микозами стоп и кистей абсолютное большинство – взрослые больные (после 40 лет), часто с отягощенной соматической патологией. Дети до 15 лет в анализируемом периоде составляют не более 5,8% (в 2015 году) от общего числа больных (рис. 1).

Такое распределение объясняется возрастными изменениями кожи больных: усиление гиперкератоза на фоне менопаузы и/или патологии щитовидной железы у женщин, ухудшение микроциркуляции при других эндокринопатиях (сахарный диабет), старческие гиперкератозы, иммунодефицитные состояния и т. п.

Больные с микотическими поражениями стоп и кистей нуждаются в длительной терапии одновременно с коррекцией фоновой и сопутствующей патологии при участии смежных специалистов. При микозах с поражением ногтей (онихомикозах) длительность лечения существенно увеличивается.

Несмотря на то что в подавляющем большинстве случаев микозы стоп и кистей не являются причиной нетрудоспособности как таковой, дан-

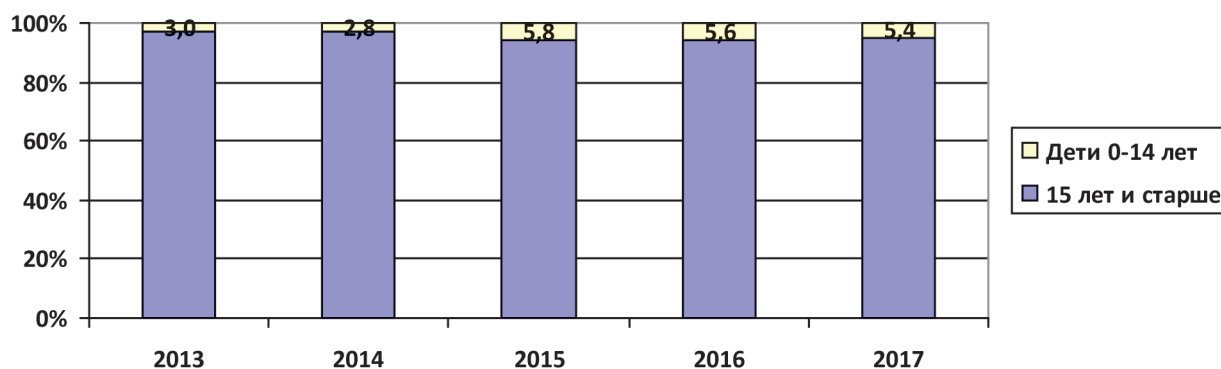


Рис. 1. Доля детей в структуре больных микозами стоп и кистей в Краснодарском крае в 2013–2017 гг.

Fig. 1. Percentage of children in the structure of patients with mycosis of the feet and hands in Krasnodar region in 2013–2017.

ные заболевания могут являться препятствием для работы в некоторых сферах обслуживания по эпидемиологическим показаниям (например, микотические поражения рук у повара и т. п.), что, соответственно, влечет за собой выдачу листка нетрудоспособности.

Микроспория – инфекционное заболевание, протекающее с поражением кожи и ее придатков, вызываемое патогенными грибами рода *Microsporum*. Микроспория, возбудителем которой является зоофильный грибок *M. canis*, относится к зооантропонозным инфекциям и связана с содержанием домашних животных, в основном кошек и собак.

Заболеваемость микроспорией в Краснодарском крае за анализируемый пятилетний период снизилась на 23,0% (табл. 1). В сравнении со среднепятилетним показателем (47,7) снижение заболеваемости в 2017 году составило 4,5%.

Традиционно высокий уровень заболеваемости этим дерматомикозом демонстрирует Ейский район. Неоднократно показатели заболеваемости значительно превышали среднекраевой уровень в Туапсинском, Приморско-Ахтарском и Славянском районах, в Новороссийске.

При этом данные статистических форм показывают, что микроспорией чаще болеют жители городских поселений (50,1–70,8 на 100 тыс. соотв. населения), тогда как заболеваемость в селе составляет 32,0–46,5 на 100 тыс. жителей (табл. 3). Возможной причиной такого соотношения являют-

ся большая распространенность участков с индивидуальной застройкой на территориях городских поселений, в том числе краевого центра, и значительная распространенность популяций домашних и бродячих кошек и собак. Мягкие климатические условия южного региона способствуют накоплению возбудителя в очагах инфекции.

Из таблицы 3 видно, что в разрезе гендерной структуры больных микроспорией заболеваемость лиц мужского пола несколько выше, чем женского (за исключением 2014 года).

Микроспория является преобладающей детской дерматофитией в Краснодарском крае. Из-за особенностей строения кожи к наиболее восприимчивому контингенту относятся дети старшего дошкольного и младшего школьного возраста. Доля детей 0-14 лет среди заболевших микроспорией по краю в анализируемом периоде составила 92,2–94,6% в разные годы (рис. 2). Продолжительность курса терапии достигает 30 дней в условиях стационара, часто дети госпитализируются с одним из родителей, которому выдается листок нетрудоспособности по уходу.

Трихофития – высококонтагиозное микотическое заболевание кожи и ее придатков, вызванное грибом рода *Trichophyton*. Может быть антропонозной, когда источником инфекции является человек, и зооантропонозной – эта форма трихофитии возникает при контакте с инфицированными животными.

Таблица 3 / Table 3

Заболеваемость микроспорией мужчин и женщин, городских и сельских жителей Краснодарского края

The incidence of microsporia in men and women, urban and rural residents of Krasnodar region

Годы	Мужчины		Женщины		Городские жители		Сельские жители	
	Число случаев, чел.	ИП на 100 тыс.	Число случаев, чел.	ИП на 100 тыс.	Число случаев, чел.	ИП на 100 тыс.	Число случаев, чел.	ИП на 100 тыс.
2013	1570	63,5	1602	56,1	2020	70,8	1152	46,5
2014	1184	47,2	1383	47,8	1645	56,5	922	37,0
2015	1175	46,4	1191	40,7	1478	50,1	888	35,4
2016	1286	50,3	1110	37,5	1591	53,1	805	32,0
2017	1316	50,9	1217	40,7	1642	54,0	891	35,2

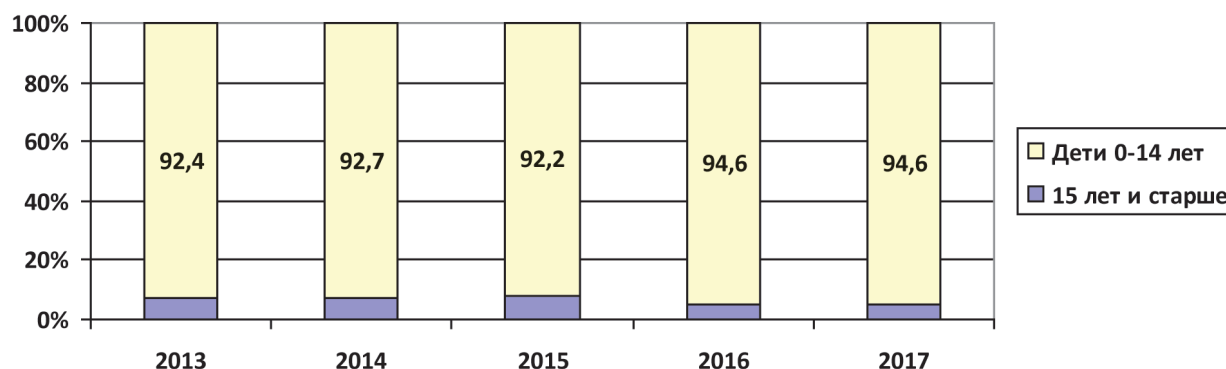


Рис. 2. Доля детей среди больных микроспорией в Краснодарском крае в 2013–2017 гг.

Fig. 2. Percentage of children among patients with microsporia in Krasnodar region in 2013–2017.

Таблица 4 / Table 4

Заболеваемость чесоткой мужчин и женщин, городских и сельских жителей Краснодарского края

The incidence of scabies in men and women, urban and rural residents of Krasnodar region

Годы	Мужчины		Женщины		Городские жители		Сельские жители	
	Число случаев, чел.	ИП на 100 тыс.	Число случаев, чел.	ИП на 100 тыс.	Число случаев, чел.	ИП на 100 тыс.	Число случаев, чел.	ИП на 100 тыс.
2013	560	22,6	582	20,4	616	21,6	526	21,2
2014	396	15,8	463	16,0	459	15,8	400	16,1
2015	429	17,0	439	15,0	490	16,6	378	15,1
2016	349	13,6	359	12,1	397	13,3	311	12,3
2017	303	11,7	294	9,8	312	10,3	285	11,3

Основным возбудителем трихофитии в настоящее время является антропофильный грибок *T. tonsurans*, реже встречается *T. violaceum*. При антропонозной трихофитии заражение происходит при контакте с больным человеком, а также его вещами. Зооантропонозная трихофития встречается главным образом у сельских жителей, может быть вызвана *T. gypsum* (переносчики – мыши, крысы) или *T. verrucosum* (переносчик – крупный рогатый скот, преимущественно телята).

Трихофития в Краснодарском крае представлена единичными спорадическими случаями. За последние 5 лет заболеваемость трихофитией в Краснодарском крае уменьшилась до нуля: в 2017 году не зарегистрировано ни одного случая трихофитии. Однако это не свидетельствует о ликвидации заболевания на территории края, поскольку всегда может иметься природный резервуар возбудителя.

У детей младшего и школьного возраста трихофитию диагностируют чаще в связи с особенностями строения кожи. За анализируемый период (2013–2017 гг.) было выявлено в общей сложности 8 случаев заболевания, и все у детей до 15 лет, все заболевшие – мальчики.

Поскольку Краснодарский край в значительной степени является сельскохозяйственным регионом, на его территории регистрируется в основном зооантропонозная трихофития. Из 8 случаев за пять лет 7 выявлено у сельских жителей (в 2016 году один случай трихофитии зарегистрирован в городе).

Чесотка относится к заразным дерматозам, подлежащим строгому учету. Возбудителем служит кожный паразит – чесоточный клещ (*Sarcoptes scabiei*). За последние 5 лет в Краснодарском крае наблюдается динамика со снижением заболеваемости населения, уровень чесотки снизился на 49,8% (табл. 1). В сравнении со среднепятилетним показателем (15,3) показатель заболеваемости чесоткой в 2017 году уменьшился на 30,0%.

На фоне прогрессивного снижения частоты регистрации случаев чесотки в целом по краю в некоторых районах неоднократно отмечалось значительное превышение среднекраевого показателя: в Новороссийске, Приморско-Ахтарском, Брюховецком, Курганинском и Павловском районах.

Наиболее активно чесотка выявляется среди трудоспособного населения, немаловажное значение имеет половой путь передачи клеща.

В анализируемом периоде (за исключением 2014 года) лица мужского пола несколько чаще болели чесоткой, чем женщины.

Городское и сельское население болеет чесоткой примерно с одинаковой частотой.

Согласно данным рисунка 3 доля детей от 0 до 14 лет составляет 33,3–41,2% от всех заболевших чесоткой.

При этом уровень заболеваемости детей 0–14 лет значительно выше, чем в среднем по популяции и в сравнении с населением края старше 14 лет (табл. 5).

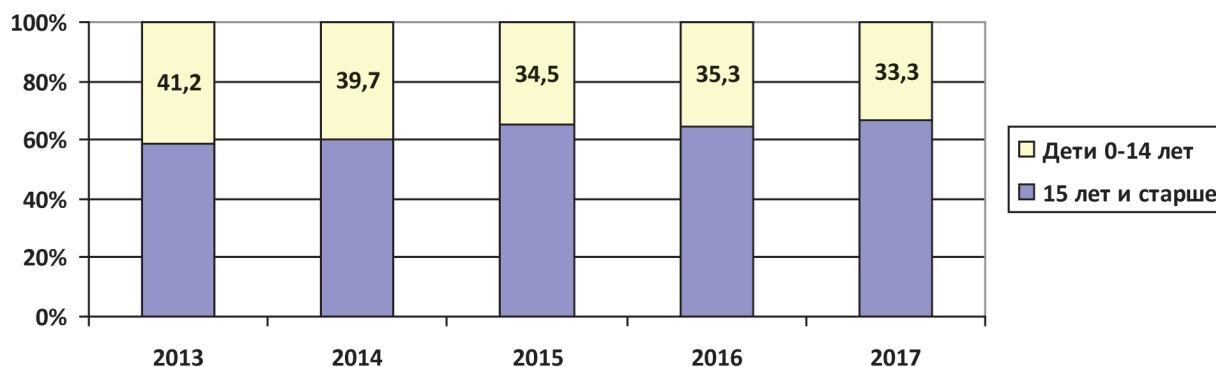


Рис. 3. Удельный вес детей 0-14 лет в структуре больных чесоткой в Краснодарском крае в 2013–2017 гг.

Fig. 3. The proportion of children aged 0-14 in the structure of patients with scabies in Krasnodar region in 2013–2017.

Восприимчивость детской кожи к заражению чесоточным клещом намного выше, чем у взрослых, в силу особенностей строения эпидермиса. Заболевание протекает часто с выраженным зудом и экссудацией с поражением ладоней, подошв и волосистой части головы, что не характерно для подростков и взрослых. В качестве источника заражения детей чаще выступают взрослые члены семьи.

Заклучение

За исключением микозов стоп и кистей, по остальным заразным кожным заболеваниям в Краснодарском крае в анализируемом пятилетнем периоде наблюдается отрицательная динамика, причем наиболее выраженная — по чесотке и трихофитии.

В значительной степени регистрируемый уровень заболеваемости микозами стоп и кистей зависит от таких факторов, как информированность населения о данной патологии, обращаемость потенциальных пациентов, активность врачей смежных с дерматологами специальностей.

Незначительное превалирование городского населения в структуре пациентов с чесоткой может быть связано с доступностью специализированной помощи и большей скученностью населения в городах.

В последние годы в Краснодарском крае регистрируются только единичные случаи трихофитии (со снижением до нуля), что обусловлено активизацией профилактики зооантропонозных инфекций смежными службами: ветеринарной в сельском хозяйстве и городах, а также в сфере жилищно-коммунального хозяйства по месту жительства и в общественных местах в условиях активной урбанизации сельских поселений Кубани.

На фоне прогрессивного снижения частоты регистрации случаев чесотки в целом по краю в некоторых районах неоднократно отмечалось значительное превышение среднекраевого показателя, что может быть связано с активной маятниковой и общей миграцией. Детская заболеваемость чесоткой выше средней в регионе.

Сложившаяся картина эпидемиологических тенденций по ЗКЗ в крупнейшем южном регио-

не РФ за последние пять лет в целом является вполне благоприятной. В то же время в обществе достаточно часто стали возникать социально-экономические кризисы разной степени интенсивности, что влечет изменение уровня заболеваемости социально обусловленными инфекциями и требует продолжения активных административных, образовательных, логистических межведомственных профилактических мероприятий по улучшению эпидемиологической ситуации путем своевременного выявления и санации больных среди завозных случаев и постоянного населения Кубани.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шевченко А.Г., Глузмин М.И., Егорова Е.В., Жестовский С.Д., Шеренговский Е.Г. Благоприятные тенденции микозов в Краснодарском крае в аспекте улучшения профилактики. *Тезисы Российско-китайского конгресса по медицинской микробиологии, эпидемиологии и клинической микологии (XX Кашкинские чтения). Проблемы медицинской микологии.* 2017; 19(2): 159. [Shevchenko A.G., Gloozmin M.I., Egorova E.V., Zhestovsky S.D., Sherengovsky E.G. Favorable trends of fungal infections in Krasnodar region in the aspect of prevention improving. *Abstracts of the Russian-Chinese Congress on medical Microbiology, epidemiology and clinical Mycology (XX Kashkin readings). Problems of medical Mycology.* 2017; 19(2): 159. (In Russ.).]
2. Шевченко А.Г., Глузмин М.И., Егорова Е.В., Ермакова Н.В., Федоров Р.Г. К вопросу микроспории в Краснодарском крае в 2016 году. *Тезисы Российско-китайского конгресса по медицинской микробиологии, эпидемиологии и клинической микологии (XX Кашкинские чтения). Проблемы медицинской микологии.* 2017; 19(2): 160. [Shevchenko A.G., Gloozmin M.I., Egorova E.V., Ermakova N.V., Fedorov R.G. To the question of microsporia in the Krasnodar region in 2016. *Abstracts of the Russian-Chinese Congress on medical Microbiology, epidemiology and clinical Mycology (XX Kashkin readings). Problems of medical Mycology.* 2017; 19(2): 160. (In Russ.).]
3. Глузмин М.И., Шевченко А.Г., Егорова Е.В. Аспекты заболеваемости дерматофитиями в Краснодарском крае. *Материалы 5-й научно-практической конференции Южного федерального округа «Актуальные вопросы инфекционной патологии».* Краснодар-Сочи-Майкоп: ОАО «Полиграф-ЮГ», 2010. 232 с. [Gloozmin M.I., Shevchenko A.G., Egorova E.V. Aspects of the morbidity of dermatophytosis in the Krasnodar region. *Materials 5 Scientific-practical conference, Southern Federal district «Actu-*

al issues of infectious pathology». Krasnodar-Sochi-Maykop: JSC «Poligraf-YUG», 2010. 232 p. (In Russ.).

4. Государственный доклад «О реализации государственной политики Краснодарского края в сфере охраны здоровья» 2014–2016 гг. [Gosudarstvennyj doklad «O realizacii gosudarstvennoj politiki Krasnodarskogo kraja v sfere ohrany zdorov'ya» 2014–2016. (In Russ.)].

5. Базаев В.Т., Бедоева З.Р. Спектр возбудителей дерматомикозов в Республике Северная Осетия – Алания. *Современная микология в России. Том 3. Материалы 3-го Съезда микологов России*. М.: Национальная академия микологии, 2012. 457–458. [Bazaev V.T., Bedoeva Z.R. The spectrum of causative agents of dermatomycoses in the Republic of North Ossetia-Alania. *Modern Mycology in Russia. Volume 3. Materials of the 3rd Congress of mycologists Russia*. M.: National Academy of Mycology, 2012. 457–458. (In Russ.)].

6. Гафаров М.М., Петрасюк О.А., Файзулин Н.К., Гущина Р.Г. Динамика заболеваемости микозами стоп в Башкирии. *Современная микология в России. Том 3. Материалы 3-го Съезда микологов России*. М.: Национальная академия микологии, 2012. 461–462. [Gafarov M.M., Petrasjuk O. A., Fayzulin N.K., Gushchina R.G. Dynamics of the incidence of fungal infections of feet in Bashkiria. *Modern Mycology in Russia. Volume 3. Materials of the 3rd Congress of mycologists Russia*. M.: National Academy of Mycology, 2012. 461–462. (In Russ.)].

7. Иванова М.А. Заболеваемость дерматомикозами детского населения Российской Федерации в 2011 г. *Современная микология в России. Том 3. Материалы 3-го Съезда микологов России*. М.: Национальная академия микологии, 2012. 468. [Ivanova M.A. The incidence of dermatomycoses of the child population of the Russian Federation in 2011. *Modern Mycology in Russia. Volume 3. Materials of the 3rd Congress of mycologists Russia*. M.: National Academy of Mycology, 2012. 468. (In Russ.)].

8. Сергеев Ю.В. Современные клинко-иммунологические особенности чесотки и новые подходы к ее диагностике и терапии. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2000; 4: 102–107. [Sergeev Yu.V. Sovremennye kliniko-immunologicheskie osobennosti chesotki i novye podkhody k ee diagnostike i terapii. *Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2000; 4: 102–107. (In Russ.)].

9. Соколова Т.В. Чесотка с позиции практического врача. *Врач*. 2006; 2: 69. [Sokolova T.V. Chesotka s pozicii prakticheskogo vracha. *Doctor*. 2006; 2: 69. (In Russ.)].

10. Соколова Т.В. Чесотка. Современное состояние проблемы. *Клин. геронтология*. 2007; 12: 49–59. [Sokolova T.V. Chesotka. Sovremennoe sostoyanie problemy. *Clinical gerontology*. 2007; 12: 49–59. (In Russ.)].

Поступила / Received 20.09.2018

Принята в печать / Accepted 13.11.2018

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

Контактная информация: Глузмин Михаил Иванович; тел.: 8 (861) 255-39-44, +7 (918) 288-84-77; e-mail: kkvd@miackuban.ru; Россия, 350020, г. Краснодар, ул. Рашпилевская, 179.

Corresponding author: Michael I. Gloozmin; tel.: 8 (861) 255-39-44, +7 (918) 288-84-77; e-mail: kkvd@miackuban.ru; 179, Rashpilevskaya str., Krasnodar, Russia, 350020.

Д. А. ДОМЕНЮК¹, С. З. ЧУКОВ¹, О. И. АНФИНОГЕНОВА², И. В. РЖЕПАКОВСКИЙ²,
О. О. ИВАНЮТА¹

ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЬЮТЕРНОЙ МИКРОТОМОГРАФИИ В ИЗУЧЕНИИ МОРФОСТРУКТУРНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ТВЁРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ ПРИ РАННИХ ФОРМАХ КАРИОЗНЫХ ПОРАЖЕНИЙ

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

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Северо-Кавказский федеральный университет», ул. Пушкина, д. 1, Ставрополь, Россия, 355002.

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценить возможности метода микрокомпьютерной томографии с последующим анализом изображения и определением минеральной оптической плотности деминерализованных участков для совершенствования ранней диагностики фиссурного кариеса постоянных моляров после прорезывания.

Материалы и методы. С использованием высокоразрешающего рентгеновского микротомографа «Skyscan 1176» («Bruker», Belgium), с последующей постобработкой и анализом полученных томограмм, исследованы 75 удалённых по ортодонтическим показаниям моляров детей в возрастной категории 8-11 лет. Из общего числа удалённых зубов сформированы группы исследований – зубы без признаков деминерализации, и зубы с кариозными поражениями в стадии белого, светло-коричневого, коричневого, чёрного пятен. На реконструированных 2D и 3D изображениях идентифицированы зоны во внешней (0,05-0,5 мм), средней (0,75-1,25 мм) и внутренней (1,5-2,0 мм) трети толщины эмалевого слоя с последующим вычислением в программе CTvox (3.3.0r1403, Bruker-microCT) усреднённых показателей рентгенологической (минеральной) плотности.

Результаты. По томограммам зубов исследуемых групп установлены усреднённые показатели минеральной оптической плотности эмали интактных зубов, а также зубов, имеющих различные виды кариозных поражений в пределах эмали. В порядке убывания параметров оптической плотности выявлена следующая последовательность: здоровая эмаль ($2,47 \pm 0,12$ г/см³) – кариес в стадии белого пятна ($2,41 \pm 0,11$ г/см³) – кариес в стадии светло-коричневого пятна ($2,32 \pm 0,07$ г/см³) – кариес в стадии коричневого пятна ($2,18 \pm 0,12$ г/см³) – кариес в стадии чёрного пятна ($1,81 \pm 0,12$ г/см³). Выявление корреляционных связей между цветом кариозного поражения и минеральной плотностью зубной эмали расширяет понимание механизмов развития патогенеза кариеса, и способствует совершенствованию лечебно-профилактических мероприятий, направленных на повышение кариесрезистентности.

Закключение. Применение метода микрокомпьютерной томографии, в комплексе с другими специальными методами, характеризует фиссурный кариес как последовательный, постепенно прогрессирующий деструктивный процесс твёрдых тканей зуба (от очаговой деминерализации до формирования полости), устанавливающий зависимость между интенсивностью внутренних нарушений и внешними разрушениями.

Ключевые слова: микрокомпьютерная томография, минеральная оптическая плотность, фиссурный кариес, деминерализация эмали, морфология эмали

Для цитирования: Доменюк Д.А., Чуков С.З., Анфиногенова О.И., Ржепаковский И.В., Иванюта О.О. Применение компьютерной микротомографии в изучении морфоструктурных особенностей твёрдых тканей зубов при ранних формах кариозных поражений. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(6): 57-67. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-57-67

For citation: Domenyuk D.A., Chukov S.Z., Anfinogenova O.I., Rzhepakovsky I.V., Ivanyuta O.O. Application of computer microtomography in the study of morphostructural peculiarities of hard tissues of teeth in early forms of carious lesions. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(6): 57-67. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-57-67

D. A. DOMENYUK¹, S. Z. CHUKOV¹, O. I. ANFINOGENOVA², I. V. RZHEPAKOVSKY², O. O. IVANIUTA¹

APPLICATION OF COMPUTER MICROTOMOGRAPHY IN THE STUDY OF MORPHOSTRUCTURAL
PECULIARITIES OF HARD TISSUES OF TEETH IN EARLY FORMS OF CARIOUS LESIONS

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.

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "North Caucasus Federal University", Pushkin str., 1, Stavropol, Russia, 355002.

ABSTRACT

Aim. The research was designed to assess the capabilities of the microcomputer tomography method with the subsequent image analysis and determination of the mineral optical density of demineralized areas to improve the early diagnosis of fissure caries of permanent molars after the eruption.

Materials and methods. Using a high-resolution X-ray microtomograph "Skyscan 1176" ("Bruker", Belgium) followed by post-processing and analysis of the obtained tomograms, 75 molars of children aged 8-11 were removed by orthodontic indications. Of the total number of teeth removed, research groups were formed – teeth without signs of demineralization and teeth with carious lesions in the stage of white, light brown, brown and black spots. In the reconstructed 2D and 3D images were identified the zones in the outer (0.05-0.5 mm), middle (0.75-1.25 mm) and inner (1.5-2.0 mm) thirds of the thickness of the enamel layer followed by the computation in the CTvox program (3.3.0-1403, Bruker-micro CT) of the averaged X-ray (mineral) density indicators.

Results. According to the tomograms of the teeth of the studied groups, the average indicators of the mineral optical density of the intact teeth enamel were identified as well as the average indicators of teeth with various types of carious lesions within the enamel. The following sequence was revealed in descending order of the parameters of optical density: healthy enamel (2.47 ± 0.12 g/cm³) – caries in the white spot stage (2.41 ± 0.11 g/cm³) – caries in the light brown spot stage (2.32 ± 0.07 g/cm³) – caries in the brown spot stage (2.18 ± 0.12 g/cm³) – caries in the black spot stage (1.81 ± 0.12 g/cm³). Identifying the correlations between the color of carious lesion and mineral density of tooth enamel broadens the understanding of the mechanisms of the development of caries pathogenesis and contributes to the improvement of therapeutic and preventive measures aimed at improving caries resistance.

Conclusion. The use of microcomputer tomography in combination with other special methods characterizes fissure caries as a sequential, gradually progressing destructive process of hard tooth tissues (from focal demineralization to cavity formation), which establishes the relationship between the intensity of internal disturbances and external damage.

Keywords: microcomputer tomography, mineral optical density, fissure caries, enamel demineralization, enamel morphology

Введение

Проблемы углублённого изучения патогенеза и ранней диагностики кариеса зубов в детском (под-ростковом) возрасте продолжают оставаться одними из актуальных и полностью неразрешённых задач современной стоматологической науки, так как незавершённость процессов минерализации твёрдых тканей после прорезывания значительно повышает риск возникновения кариозных поражений [1, 2, 3, 4].

Раннее выявление начальных форм кариеса у детского населения при сохранности поверхностного слоя и органической эмалевой матрицы, являющейся зоной нуклеации для роста кристаллов гидроксиапатитом, в комплексе с адекватной реминерализующей терапией, способствует усилению процессов реминерализации с последующим приостановлением (замедлением) развития кариозного поражения [5, 6, 7].

Фиссурный кариес, занимающий лидирующие позиции в структуре кариозных поражений зубов, возникает сразу после прорезывания зубов. Доказано наличие прямой корреляционной зависимости между риском возникновения фиссурного кариеса и исходной степенью минерализации зубной эмали [8, 9].

К числу востребованных и требующих своего разрешения, относятся вопросы, касающиеся разработки и совершенствования методов диагностики фиссурного кариеса постоянных зубов после прорезывания у детей. Противоречивость имеющихся клинко-диагностических данных об-

условлена с одной стороны, трудностью выявления начальных форм кариозных поражений, из-за специфики анатомической конфигурации и архитектоники жевательной поверхности прорезывавшегося зуба (особенность морфологии строения фиссур; преобладание гипоминерализованных участков над минерализованными; более длительный период гипоминерализации жевательной поверхности в сравнении с гладкими поверхностями зуба; значительная глубина фиссур в условиях гипоптороза; аккумуляция пищевых остатков; ретенция микроорганизмов в ямочно-фиссурных зонах с формированием агрессивной зубной бляшки; невозможность физиологической минерализации эмали; постоянное наличие кариесогенных бактерий и легко усвояемых углеводов в ротовой полости), с другой – несогласованностью стандартизированных оценочных критериев при морфологических исследованиях [10, 11].

Среди базовых клинических методов диагностики кариеса используются визуальные и тактильные исследования. Разработанные для визуальной диагностики фиссурного кариеса критерии, с учётом внешнего вида кариозных поражений, позволяют с различной степенью вероятности спрогнозировать глубину деминерализации твёрдых тканей зуба (Ekstrand K., 1998). Метод зондирования, как наиболее часто используемый способ определения фиссурного кариеса, вследствие малой чувствительности, низкой специфичности, возможности образования полостей из-за травматических повреждений эмали, не являет-

ся эффективным способом ранней диагностики. Из дополнительных методов выявления начальных стадий окклюзионного кариеса, классическая рентгенография показала свою несостоятельность ввиду существенной толщины здоровой эмали, препятствующей адекватному контрастированию. Диагностика фиссурного кариеса возможна только при распространении поражения за эмалево-дентинное соединение. Для определения фиссурного кариеса интерпроксимальную (bitewing) рентгенографию используют в качестве дополнения к визуальному исследованию, т.к. она помогает установить только полостной кариес дентина. Для качественной рентгенодиагностики фиссурного кариеса необходима прикусная проекция и устройства направления луча (beam-aiming device), позволяющие минимизировать перекрытия зубов. Также важно соблюдать время и дозу действия рентген излучения, способ проявления и качества плёнки и т.д. Согласно рекомендациям European Association of Pediatric Dentistry (2014), первое рентгеновское обследование детей проводят в 5-6 лет, следующее – через 3 года. При необходимости экстренного рентгеновского обследования (по клиническим показаниям), для уменьшения лучевой нагрузки используют плёнку с повышенной чувствительностью или цифровую рентгенодиагностику. Цифровая рентгенограмма имеет небольшую значимость в диагностике раннего фиссурного кариеса т.к. контрастное изображение доступно только с помощью компьютерной программы на экране монитора. Ограниченные возможности метода лазерной флуоресценции с помощью прибора DIAGNOdent («KaVo Dental», GmbH, Германия) при выявлении первичных дефектов эмали (D.1.1, D.1.2) обусловлены тем, что ранние поражения эмали не дают прироста интенсивности флуоресценции. Значительное увеличение флуоресцирования отмечается на более поздних стадиях развития кариеса (D.2, D.3, D.4), что связано со структурой и активностью бактерий, диффундирующих в окружающие твёрдые ткани, и концентрации продуктов их метаболизма (уровня инфицирования). Доказано, что наибольший вклад в эффективность диагностики вносит порфирин, активно флуоресцирующий именно под воздействием красного света. Авторы отмечают, что система DIAGNOdent, отличающаяся хорошей чувствительностью и селективностью, позволяет эффективно выявлять именно кариозные поражения (дефекты), однако при этом имеется высокая вероятность ложно-положительного диагноза [12, 13, 14].

Применение количественной лазер-индуцированной флуоресценции (Quantitative Light-induced Fluorescence, QLF), основанной на регистрации флуоресценции в ответ на коротковолновой возбуждающий импульсный световой поток ($\lambda=488$ нм), эффективно при выявлении деминерализации в пределах эмали. Использование QLF не

позволяет диагностировать кариес, ограниченный эмалью и проникающий в дентин, т.к. глубина распространения кариозного поражения в дентин не коррелирует с интенсивностью флуоресценции. Также, QLF не способен дифференцировать гипоплазию от кариозного поражения. При этом QLF имеет высокую специфичность (0,79-0,81), чувствительность (0,72-0,76) в диагностике кариеса дентина, дентального налёта и камня. Использование метода волоконно-оптической трансиллюминации (Fiber-optic transillumination, FOTI), как дополнительного для выявления апроксимального кариеса, так же не позволяет выявлять ранние кариозные поражения в пределах эмали. При диагностике фиссурного кариеса, метод FOTI имеет точность, аналогичную визуальному осмотру. Возможности цифровой волоконно-оптической трансиллюминации (Digital imaging fiber-optic transillumination, DIFOTI), являющейся цифровой модификацией системы FOTI, позволяют определять исключительно поверхностные размеры дефектов, но не глубину поражения. Система DIFOTI, позволяющая сохранять готовые снимки, имеет более высокую чувствительность, в сравнении с классической рентгенографией, при выявлении фиссурного, апроксимального кариеса и кариеса гладких поверхностей, при этом его специфичность незначительно ниже рентгенографии. Метод определения электрической проводимости (Electrical conductance), основанный на способности кариозных тканей зубов проводить ток различной величины, в зависимости от выраженности структурных изменений деминерализованных твёрдых тканей зубов, не позволяет различить деминерализованные и незрелые (гипоиминерализованные) фиссуры. Невысокая воспроизводимость электрометрии, в сравнении с другими системами измерений, связана с вариацией проводимости, которая обусловлена изменяющейся степенью дегидратации зуба или увлажнением его поверхности. При этом чувствительность электрометрии в выявлении окклюзионного кариеса составляет 93% с общей точностью 83% при относительно низких (77%) показателях специфичности [15, 16, 17].

В связи со статичностью (неподвижностью) объектов исследования (зубы с различной степенью деминерализации), а также отсутствием лимита радиационной нагрузки, высокоразрешающую, диагностически точную 3D реконструкцию с возможностью визуализацией всей внутренней трёхмерной структуры объекта при полном сохранении образца, можно получить с использование метода микрокомпьютерной томографии (микро-КТ). В современной отечественной и зарубежной научно-исследовательской и медицинской практике, метод микро-КТ с последующей постобработкой и анализом полученных томограмм, вызывает обоснованный интерес не только у клиницистов, но и у специалистов, изучающих вопросы

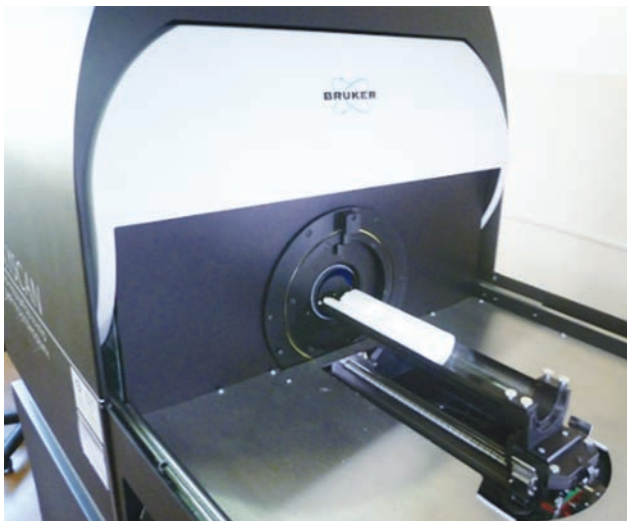


Рис. 1. Высокоразрешающий рентгеновский микротомограф «Skyscan 1176» («Bruker»).

Fig. 1. High resolution X-ray microtomograph «Skyscan 1176» («Bruker»).

морфологии человека и животных в норме, и при патологических состояниях. Внедрение данного метода (подхода) доказало свою состоятельность при решении задач реконструкции прецизионных биологических моделей (анатомических структур) с последующим компьютерным моделированием и исследованием имплантированных объектов в биологические ткани [18-22].

Кариесологи, опираясь на результаты химического и рентгеноструктурного анализа, в зависимости от степени деминерализации твёрдых тканей зубов (от меньшего к большему), установили цветовую кодировку минеральной плотности в следующей последовательности: белое, светло-коричневое, коричневое, чёрное пятно [23].

Несмотря на опубликованные работы отечественных и зарубежных авторов по изучению форм фиссурного кариеса у детей в период сменного (постоянного) прикуса, с учётом макро- и микроскопических, гистологических, рентгенологических исследований, сведения о применении метода микрокомпьютерной томографии в диагностике и патофизиологических особенностях течения ранних форм кариозных поражений постоянных моляров, единичны и имеют разрозненный характер, что и послужило целью настоящего исследования.

Цель исследования: оценить возможности метода микрокомпьютерной томографии с последующим анализом изображения и определением минеральной оптической плотности деминерализованных участков для совершенствования ранней диагностики фиссурного кариеса постоянных моляров после прорезывания.

Материалы и методы

Перед проведением исследований с участием детей получено заключение Комитета по биоэтике и информированные добровольные согласия родителей (попечителей, опекунов). Результаты этической экспертизы подтвердили соответствие

протоколов исследований международным и российским нормативно-правовым документам: Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964) «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками LXIV Генеральной Ассамблеи WMA (2013г.); ст. 24 Конституции РФ; «Правил клинической практики в РФ» (Приказ Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003); этических стандартов Комитета по экспериментам, стандартам проведения клинических исследований (ГОСТ Р 52379-2005); Федерального закона РФ № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» (от 21.11.2011).

Работа выполнена на базе межкафедральной научно-образовательной лаборатории экспериментальной иммуноморфологии, иммунопатологии и иммунобиотехнологии Института живых систем Северо-Кавказского федерального университета.

Для изучения структуры зубов использовали высокоразрешающий рентгеновский микротомограф «Skyscan 1176» («Bruker», Kartuizersweg, Kontich, Belgium) (рис. 1).

Среди наиболее значимых преимуществ микрокомпьютерной томографии следует выделить следующие: возможность создания трёхмерного (3D) микроскопического изображения морфологии изучаемого объекта, его внутренней микроструктуры (микротекстуры) при субмикронном разрешении; выявление участков патологически изменённых тканей и их характеристика; прижизненная динамическая оценка развития патологии и эффективности проводимой терапии на лабораторных животных в режиме реального времени без необходимости проведения эвтаназии в любых контрольных точках эксперимента; изучение фармакологической динамики *in-vivo*; визуализация биолюминесцентных и биохимических изменений в живых клетках экспериментальных животных; скрининг PET (positron emission tomography) и SPECT (single photon emission computed tomography) проб; применение, разработка и подтверждение (валидация) проб и биологических маркёров; отслеживание миграции клеток в условиях *in-vitro* и *in vivo*; соблюдение международных нормативно-правовых стандартов, принципов нравственности по гуманному обращению с животными.

При реализации метода микро-КТ применялась схема использования рентгеновского аппарата с малым размером фокального пятна, причём полезная форма рентгеновского излучения представлена конусом. Схема микро-КТ-сканирования: микрофокусная рентгеновская трубка освещает объект, а рентгеновская камера получает его увеличенные теневые проекции. На основе тысяч проекций, собранных под разными углами при вращении объекта, компьютер реконструирует набор виртуальных сечений объекта. Оператор может просматривать срез за срезом, получать срезы под любым углом и

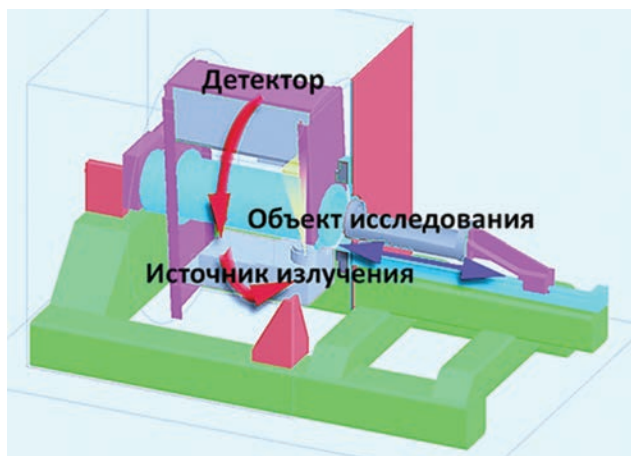


Рис. 2. Схема микро-КТ сканирования с применением острофокусного конического пучка.

Fig. 2. The scheme of a micro CT scan using a high-precision conical beam.

числовые характеристики трёхмерной внутренней микроструктуры по всему объёму или выделенной области исследования. Усовершенствованная конструкция сочетает подвижный объектный столик и рентгеновскую камеру, позволяя достигнуть высокого разрешения, удобства размещения крупных образцов, увеличения скорости сканирования. Использование изменяемой геометрии сканирования в микро-КТ значительно увеличивает скорость, сохраняет высокое разрешение, по сравнению с приборами, использующими фиксированную систему «источник-детектор» (рис. 2).

Параметры сканирования в Skyscan 1176 control program (10.0.0.0, Bruker-microCT, Бельгия): X-ray voltage 90 kV, X-ray current 270 μ A, filter Cu 0,1 mm, image pixel size 8,77 μ m, camera resolution setting high (4000-pixel field width), tomographic rotation 180°, rotation step 0,3.

Сканированные объекты реконструировались в программе Nrecon (1.7.4.2, Bruker-microCT, (Контит,

Бельгия)) со следующими основными параметрами реконструкции: ring reduction 20, beam hardening 30. Ориентация в пространстве (x, y, z) и выделение отдельных областей реконструированных материалов проводилась в программе DataViewer (1.5.6.2, Bruker-microCT, Контит, Бельгия). Визуализация и анализ данных проводилось в программе CT-analyser (1.18.4.0, Bruker-microCT, Контит, Бельгия). 3D визуализация полученных результатов, в зависимости от рентгенологической плотности, проводилась в программе CTvox (3.3.0r1403, Bruker-microCT, Контит, Бельгия) (рис. 3).

Томографическое исследование проведено на 75 удалённых по ортодонтическим показаниям первых, вторых постоянных молярах верхней, нижней челюсти детей в возрастной категории 8-11 лет. После экстракции зубы погружались в 2% водный раствор Монохлорамина Б на 30 минут с дальнейшим тщательным удалением остатков периодонтальной связки, мягких тканей, зубных (минерализованных, не минерализованных) отложений. В дальнейшем, до проведения микро-КТ исследования, зубы хранились в полностью готовом к использованию универсальном фиксирующем растворе нейтрального забуференного 10% формалина («Первая Лабораторная Компания», Россия). Из общего числа удалённых зубов были сформированы две группы исследований: группа сравнения – 12 зубов без признаков кариозных поражений и деминерализации (рис. 4а); основная группа – 56 зубов с признаками кариозных поражений и деминерализации. Зубы, включённые в основную группу, в зависимости от степени деминерализации твёрдых тканей разделены на следующие подгруппы: 1-ая подгруппа – 17 зубов с кариесом в стадии белого пятна (рис. 4б); 2-ая подгруппа – 14 зубов с кариесом в стадии светло-коричневого пятна (рис. 4в); 3-ая подгруппа –

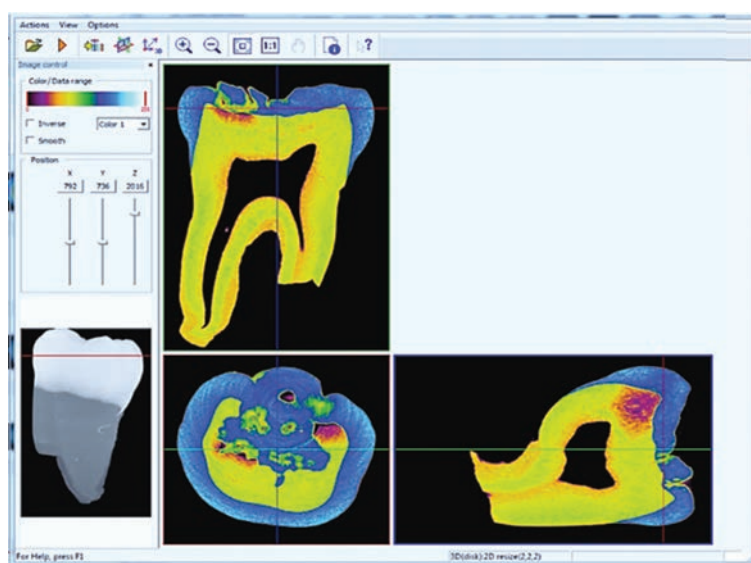


Рис. 3. Скриншот реконструированных 2D-проекций максимальной интенсивности на уровне верхней трети коронки зуба во фронтальной, аксиальной и сагиттальной плоскостях.

Fig. 3. The screenshot of the reconstructed 2D projections of the maximum intensity at the level of the upper third of the crown of the tooth in the frontal, axial and sagittal planes.

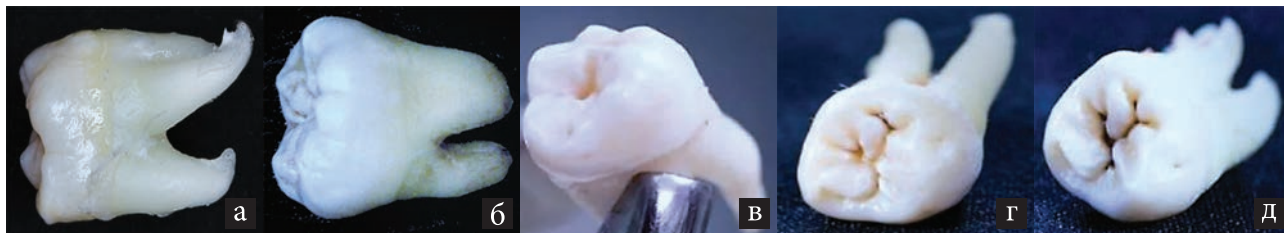


Рис. 4. Образцы зубов исследуемых групп: а – без признаков кариозных поражений; б – с кариесом в стадии белого пятна; в – с кариесом в стадии светло-коричневого пятна; г – с кариесом в стадии коричневого пятна; д – с кариесом в стадии чёрного пятна.

Fig. 4. The samples of teeth of the studied groups: а – without signs of carious lesions; б – with caries in the stage of a white spot; в – with caries in the stage of a light brown spot; г – with caries in the stage of a brown spot; д – with caries in the black spot stage.

13 зубов с кариесом в стадии коричневого пятна (рис. 4г); 4-ая подгруппа – 19 зубов с кариесом в стадии чёрного пятна (рис. 4д). Зубы, имеющие сочетанные (смешанные) типы кариозного поражения, в исследование не включались.

Перед определением рентгенологической (минеральной) плотности эмали зубов исследуемых групп в программе CTvox (3.3.0r1403, Bruker-microCT), сканированию подверглись два фантома известной плотности (0,25 и 0,75 г/см³) с последующим определением коэффициента затухания. Полученные данные были использованы для калибровки и количественного определения степени минерализации (деминерализации) эмали исследованных образцов методом микро-КТ.

Идентификацию зон (областей) для определения рентгенологической плотности деминерализованной эмали выявляли на реконструированных 2D и 3D изображениях путём измерения расстояния между исследуемой областью и точками возврата, а также по отношению к эмалево-дентинному соединению. Важно отметить, что зоны разрушения (деструкции) эмали и наружный слой эмали (50мкм) были исключены из исследований. Для каждой фор-

мы кариозного поражения, степень деминерализации оценивали с помощью окна плотности (диаметр 0,3×0,3 мм), которое направлялось в исследуемую область, а также смещалось на один шаг (step) в пределах каждого поражения в мезиальном, дистальном, щёчном и язычном направлениях. В связи с тем, что толщина эмалевого слоя существенно варьирует в верхней трети коронки зуба, изучение рентгенологической плотности очагов поражения (деминерализации) проводили во внешней (0,05–0,5 мм), средней (0,75–1,25 мм) и внутренней (1,5–2,0 мм) трети толщины эмали с вычислением средних цифровых значений, которые автоматически рассчитывались программой, и выводились в окно среза компьютерной томограммы (рис. 5).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics V18.0 на уровне значимости 0,05.

Результаты и обсуждение

Показатели минеральной плотности эмали зубов исследуемых групп с учётом цветовой кодировки кариозных поражений, полученные с ис-

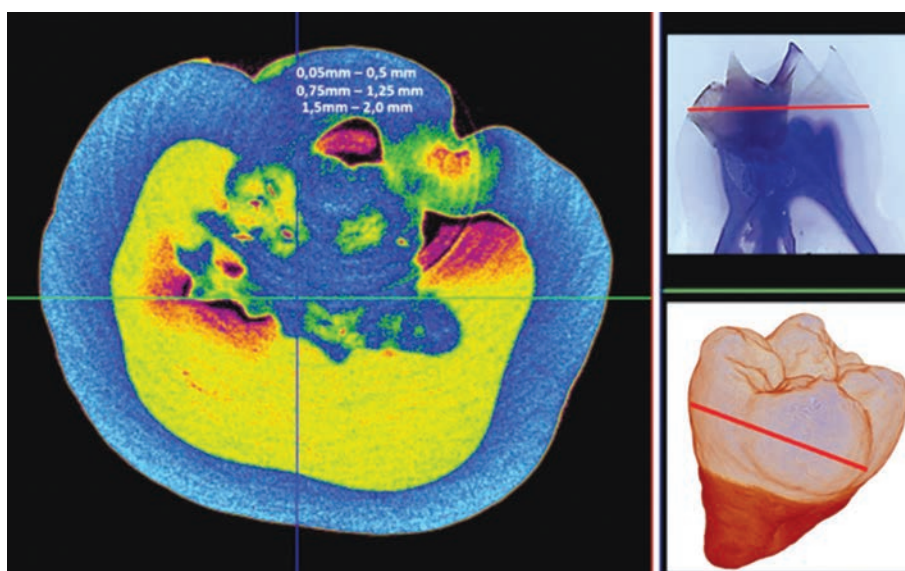


Рис. 5. Реконструированный сагиттальный срез деминерализованного моляра на уровне верхней трети коронки зуба (красной линии) с обозначенными зонами исследования. В боковом окне представлены реконструкции 3D изображений изучаемого зуба.

Fig. 5. The reconstructed sagittal slice of a demineralized molar at the level of the upper third of the crown of the tooth (red line) with marked study areas. The side window shows the reconstruction of the 3D images of the studied tooth.

Показатели минеральной плотности эмали зубов с учётом цветовой кодировки кариозных поражений, полученные с использованием микро-КТ, (г/см³), (M±m)

Indicators of the mineral density of tooth enamel, taking into account the color coding of carious lesions, obtained using micro-CT, (g/cm³), (M±m)

Форма кариозного поражения (цветовая кодировка)	Зоны исследования минеральной плотности эмали			
	Внешняя зона (треть) толщины эмали, 0,05-0,5 мм	Средняя зона (треть) толщины эмали, 0,75-1,25 мм	Внутренняя зона (треть) толщины эмали, 1,5-2,0 мм	Усреднённый показатель
Здоровая эмаль	2,58 ± 0,04	2,51 ± 0,06	2,35 ± 0,07	2,47 ± 0,12
Кариес в стадии белого пятна	2,50 ± 0,09*	2,46 ± 0,07*	2,31 ± 0,06*	2,41 ± 0,11*
Кариес в стадии светло-коричневого пятна	2,37 ± 0,08*	2,35 ± 0,06*	2,26 ± 0,03*	2,32 ± 0,07*
Кариес в стадии коричневого пятна	2,16 ± 0,16*	2,18 ± 0,13*	2,19 ± 0,11*	2,18 ± 0,12*
Кариес в стадии чёрного пятна	1,69 ± 0,13*	1,80 ± 0,14*	1,93 ± 0,21*	1,81 ± 0,12*

Примечание: * – статистически достоверно по отношению к показателям здоровой эмали, (p ≤ 0,05)

пользованием микро-КТ, представлены в таблице.

Результаты исследования минеральной плотности здоровой (интактной) зубной эмали свидетельствуют, что, наибольшая плотность отмечается во внешней зоне (2,58±0,04мм), наименьшая – во внутренней толщине эмали (2,35±0,07мм). Многие авторы доказательно утверждают, что поверхностная зона эмали (в отличие от глубоких слоёв) является наиболее резистентной к кариозному процессу из-за значительной степени минерализации, высокого физического сопротивления и микротвёрдости. Постепенное увеличение плотности по направлению к наружной поверхности эмали, по нашему мнению, обусловлено следующими причинами. Во-первых, от дентино-эмалевой границе к эмалевой поверхности двукратно увеличивается диаметр основных структурных единиц эмали (эмалевых призм). Во-вторых, сформированные S-образные (волнообразные) изгибы из пучков эмалевых призм аркадной или

гексагональной форм, присутствуют исключительно в подповерхностной и центральной зоне. В поверхностном слое эмаль зуба не имеет призматического строения и представлена безпризмной структурой. Данная морфоструктурная организация эмали препятствует возникновению радиальных трещин из-за неадекватного жевательного (окклюзионного) нагружения (рис. 6).

Оценка минеральной плотности ранних стадий кариозного поражения эмали зубов (белого, светло-коричневого пятен) указывает на аналогичную последовательность изменения плотности, схожую с интактными зубами. Максимальные параметры плотности зафиксированы во внешней зоне эмали (2,50±0,09мм и 2,37±0,08мм соответственно), минимальные – во внутренней (2,31±0,06мм и 2,26±0,03мм соответственно) (рис. 7 а,б). Последовательное снижение плотности по направлению к дентино-эмалевой границе связано с тем, что очаг деминерализации (кариозного поражения) имеет форму треугольника, основание которого обращено к наружной поверхности эмали, а вершина треугольника – к дентиноэмалевому соединению. Из факторов, устанавливающих наиболее высокие значения плотности в поверхностных отделах эмали, в сравнении с внутренними, при кариозных поражениях в стадии белого, светло-коричневого пятен, целесообразно выделить следующие. Во-первых, выявляемое специалистами при поляризационной микроскопии количество микропространств при белом, светло-коричневом кариозном пятне, увеличивается, в сравнении со здоровой эмалью (1%), достигая в наружном слое очага поражения 5%, в теле поражения – 15%. Во-вторых, полученные кариесологами данные электронной микроскопии свидетельствуют, что процесс деструкции начинается вдоль эмалевых призм с нарушением микроскопических связей, появлением щелей, изменением пространственной ориентации и формы кристаллов гидроксилатапов при их частичном разрушении. Формирующиеся

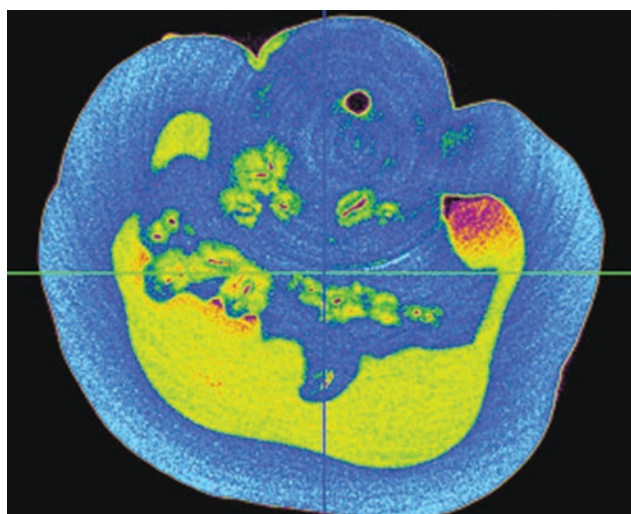


Рис. 6. Реконструированный сагиттальный срез интактного моляра на уровне верхней трети коронки зуба.

Fig. 6. The reconstructed sagittal slice of an intact molar at the level of the upper third of the crown.

в зоне деминерализации лакуны, заполняются органической субстанцией либо аморфными минеральными солями, которые поступают из слюны. Лакуны в очаге реминерализации заполняются гранулами фосфата кальция, причём их наличие установлено и в эмалевых призмах. Авторами не обнаружены процессы деструкции в органической строге в стадии белого и светло-коричневого пятна, однако выявлено нарушение связи белковой матрицы с минеральными компонентами в очаге деминерализации. В-третьих, результаты микрорентгенографических исследований убедительно доказывают, что степень минерализации эмалевых призм превышает аналогичные показатели оболочек эмалевых призм и межпризменного вещества, поэтому последовательность процессов деминерализации следующая: оболочки эмалевых призм, межпризменное вещество, эмалевые призмы. Снижение содержания кальций-фосфорных соединений, фторидов и других минеральных компонентов из межпризменной субстанции при кариозном поражении в стадии белого и светло-коричневого пятен, способствует расширению межпризменных микропространств и усилению процессов деминерализации в этой области. В-четвёртых, специалистами отмечено, что кариес на стадии белого и светло-коричневого пятен при площади поражения не более 1 мм², развивается с образованием двух зон – «прозрачной» и «тёмной». Подповерхностная эмалевая деминерализация при этом протекает без повреждения глубоких эмалевых слоёв и дентино-эмалевого соединения, а наружный эмалевый слой менее изменён над очагом поражения, чем глубокие слои. По нашему мнению, непрерывный процесс реминерализации со стороны ротовой жидкости и морфоструктурные особенности наружного слоя эмали способствуют продолжительному сохранению относительной целостности и оптической плотности внешнего эмалевого слоя. В связи с проницаемостью для красителей в стадии

белого, светло-коричневого пятен, начальные (ранние) процессы деминерализации, а также эффективность проведения реминерализующей терапии, можно диагностировать на клиническом приёме с помощью кариес-маркеров (красителей).

Анализ результатов изучения минеральной плотности кариозных поражений эмали в стадии коричневого и чёрного пятна свидетельствует об обратной последовательности изменения плотности, в сравнении с очагами белого и светло-коричневого цвета. Наибольшая плотность зафиксирована во внутренней зоне эмали ($2,19 \pm 0,11$ мм и $1,93 \pm 0,21$ мм соответственно), минимальная – во внешней зоне эмали ($2,16 \pm 0,16$ мм и $1,69 \pm 0,13$ мм соответственно) (рис. 8 а,б). Планомерное увеличение плотности по направлению к дентино-эмалевой границе, с нашей точки зрения, обусловлено тем, что очаг кариозного поражения (деминерализации) в сечении имеет форму трапеции, широкое основание которой обращено к наружной эмалевой поверхности, а узкое основание – к дентиноэмалевому соединению. Среди факторов, определяющих наиболее высокие показатели плотности по направлению к внутренней поверхности эмали, целесообразно выделить следующие. Во-первых, выявляемое при поляризационной микроскопии «тело» кариозного поражения, локализуется в подповерхностном участке, и представляет собой наибольшую по площади зону выраженной деминерализации. По данным авторов, в «теле» поражения отмечается снижение содержания до 20% минеральных веществ, увеличение объёма и расширение до 25% межпризменных микропространств, значительное повышение проницаемости при хорошо визуализированных линиях Ретциуса. Изменения в «теле» кариозного поражения затрагивают и кристаллическую структуру, проявляющуюся нарушением пространственной ориентации кристаллов в морфологическом строении

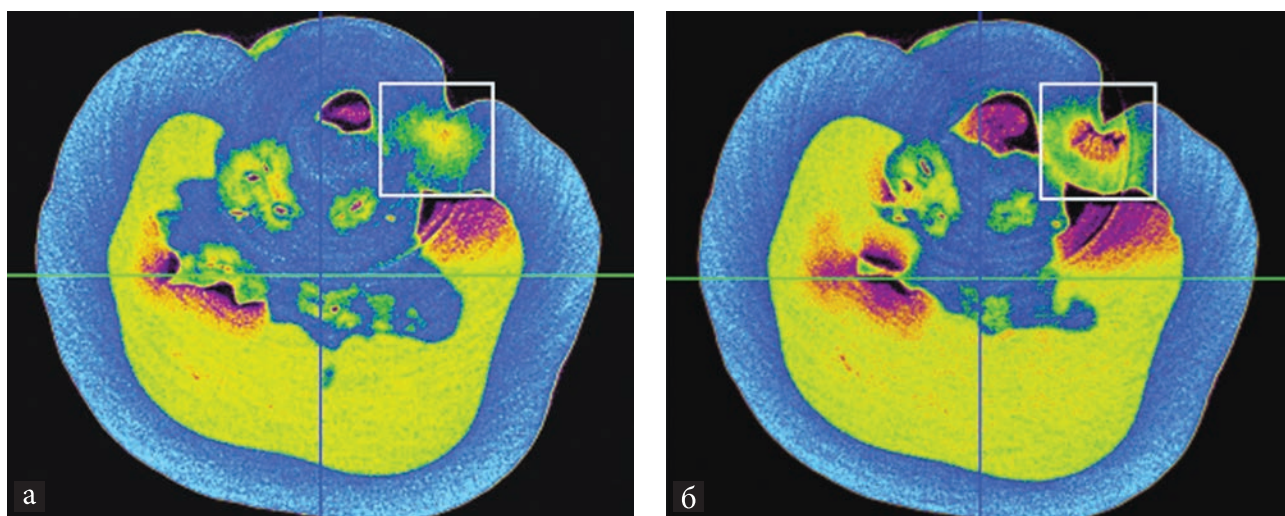


Рис. 7. Реконструированный сагиттальный срез моляра с кариозным поражением в стадии белого пятна (а) и светло-коричневого пятна (б) на уровне верхней трети коронки зуба.

Fig. 7. The reconstructed sagittal section of a molar with carious lesion in the stage of white spot (a) and light brown spot (b) at the level of the upper third of the tooth crown.

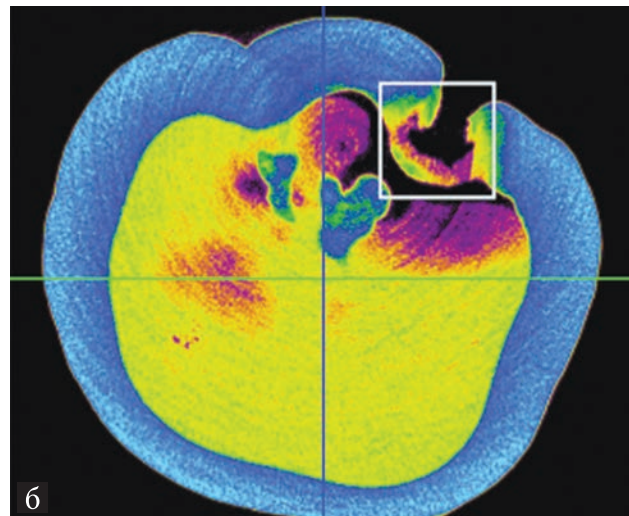
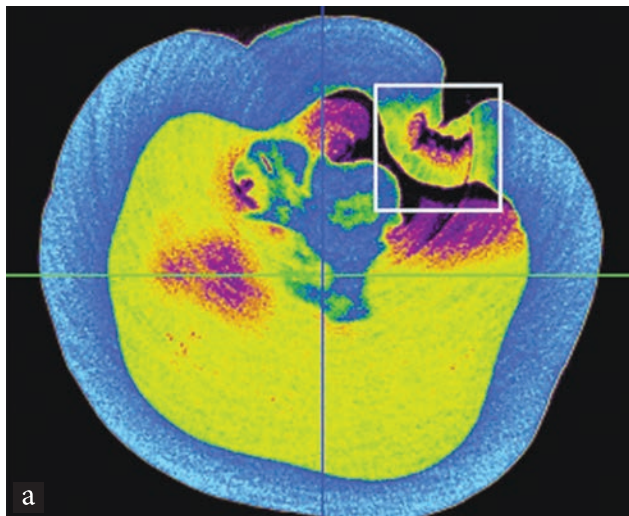


Рис. 8. Реконструированный сагиттальный срез моляра с кариозным поражением в стадии коричневого пятна (а) и чёрного пятна (б) на уровне верхней трети коронки зуба.

Fig. 8. The reconstructed sagittal section of a molar with a carious lesion in the stage of brown spot (a) and black spot (b) at the level of the upper third of the tooth crown.

гидроксипатитов, изменением размерных и объёмных параметров, появлением атипичных для нормальной эмали кристаллов. Кроме того, диффундировавшие в эмаль органические вещества, из-за протекающих окислительно-восстановительных процессов, превращаются в меланиноподобные вещества, окрашивая при этом очаг деминерализации в коричневый (чёрный) цвет. Во-вторых, структура «тёмной» зоны, располагаемой на границе с «телом» кариозного поражения по направлению к дентиноэмалевому соединению, кариесологами характеризуется как зона с незначительным (2-4%) объёмом микропространств. В данной зоне отмечается преобладание процессов реминерализации над имевшими в «теле» поражения процессами деминерализации. В-третьих, структура «прозрачной» зоны, граничащая с «тёмной» зоной кариозного поражения в направлении к дентиноэмалевому соединению, специалистами описывается как гиперминерализованная зона с наименьшими повреждениями. Поры, образующиеся в результате выведения из кристаллической решетки апатита кислоторастворимого карбоната, в данной области локализуются вдоль эмалевых призм, а объём микропространств соответствует «поверхностной» зоне (0,5-1,0%). Степень минерализации в проекции линий Ретциуса соответствует показателям здоровой (интактной) эмали.

Таким образом, результаты проведённого исследования наглядно демонстрируют возможности метода микрокомпьютерной томографии с последующим анализом изображения и определением минеральной оптической плотности в оценке степени деминерализационных изменений зубной эмали на всех стадиях развития кариозного поражения. Установленные показатели минеральной оптической плотности здоровой эмали, а также эмали с различной интенсивностью кариозных поражений (стадия белого пятна, стадия светло-коричневого пятна,

стадия коричневого пятна, стадия чёрного пятна), полностью согласуются с опубликованными данными зарубежными специалистами, проводивших аналогичные исследования методом микро-КТ [24-29].

Заключение

Микрокомпьютерная томография, как высокотехнологичная, прогрессивная и прецизионная методика, позволяет получить представление о внутреннем строении зуба, как органа ротовой полости, существенно расширив потенциал инструментов количественного и качественного анализа, минимизировав погрешности, связанные с инструментальными способами измерений. В отличие от рентгенографических исследований, микро-КТ позволяет получать 2D-проекции максимальной интенсивности и 3D-реконструкции псевдоцветного объёмного рендеринга при минимальной подготовке образцов. Применение 3D псевдоцветного объёмного (трёхмерного) окрашивания в микро-КТ позволяет отчётливо, и с высокой степенью точности, визуализировать очаги деминерализации (кариозного поражения) зубной эмали от здоровых твёрдых тканей, имеющих схожие показатели оптической (рентгенологической) плотности.

Являясь неинвазивным методом, и имея возможность получения данных с высоким пространственным разрешением (прецизионность 150-200 нанометров), и в короткие сроки (время сканирования объекта – 122 минуты), информативными и диагностически значимыми являются следующие функции микро-КТ: определение оптической (рентгенологической) плотности; количественное измерение геометрических величин на реконструированных томограммах; оценка линейных размеров в любой исследуемой плоскости (аксиальной, фронтальной, сагиттальной); визуализация внутренней трёхмерной структуры объекта с возможностью проведения других видов исследований; реконструкция трёхмер-

ных тел с дальнейшим определением их объёмов.

По результатам микрокомпьютерной томографии зубов исследуемых групп определены усреднённые показатели минеральной оптической плотности эмали интактных (здоровых) зубов, а также зубов, имеющих различные виды кариозных поражений эмали. В порядке убывания параметров оптической плотности установлена следующая последовательность (градиация): здоровая эмаль ($2,47 \pm 0,12$ г/см³) – кариес в стадии белого пятна ($2,41 \pm 0,11$ г/см³) – кариес в стадии светло-коричневого пятна ($2,32 \pm 0,07$ г/см³) – кариес в стадии коричневого пятна ($2,18 \pm 0,12$ г/см³) – кариес в стадии чёрного пятна ($1,81 \pm 0,12$ г/см³). Выявление корреляционных связей между цветом кариозного поражения (дефекта) и минеральной плотностью (степенью минерализации) зубной эмали расширяет понимание механизмов развития патогенеза кариеса, и способствует совершенствованию лечебно-профилактических мероприятий, направленных на повышение кариесрезистентности.

Применение метода микрокомпьютерной томографии, в комплексе с другими специальными методами (гистологическими, стереомикроскопическими, радиовизиографическими, оптическими и т.д.) позволяет утверждать, что фиссурный кариес представляет собой последовательный, постепенно прогрессирующий деструктивный процесс твёрдых тканей зуба (от очаговой деминерализации до формирования полости), характеризующий зависимость между интенсивностью (выраженностью) внутренних нарушений (изменений) и внешних разрушений (дефектов). Полученные данные указывают на целесообразность проведения активных вмешательств, направленных на предупреждение и стабилизацию процессов деминерализации твёрдых тканей зубов, путём внедрения индивидуальных профилактических программ детскому населению.

Микрокомпьютерная томография, как морфологически значимый метод получения чётких структурных изображений состояния твёрдых тканей зубов, может не только дополнять, но и заменять гистологический анализ при проведении стоматологических исследований с возможностью сохранения целостности изучаемого объекта.

Морфология, микроанатомия полости зуба и канално-корневых систем различных функционально-ориентированных групп зубов вариabельна и чрезвычайно сложна. Микрокомпьютерная томография, как высокоинформативный метод трёхмерной лучевой диагностики, позволяет детально изучить все особенности внутреннего строения полости зуба с возможностью получения высококачественных изображений внешних и внутренних анатомических особенностей.

Являясь неразрушающим методом исследования внутренней трёхмерной структуры образцов без их предварительной подготовки и обработки, использование метода микрокомпьютерной томо-

графии перспективно при оценке качественных, количественных показателей стоматологических материалов (керамика, композиты, сплавы металлов, облицовочные и базисные полимеры), использующихся при изготовлении зубных имплантатов, ортопедических конструкций и эстетических реставраций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Боровский Е.В., Леонтьев В.К. *Биология полости рта*. М.: Медицина. 1991; 304 с. [Borovskiy E.V., Leontyev V.K. *Biologiya polosti rta*. Moscow: The medicine, 1991; 304 p. (In Russ.)].
2. Goldberg M. Dental mineralization. *Int. J. Dev. Biol.*, 1995; 39: 93-110.
3. Быков И.М., Гильмиярова Ф.Н., Доменюк Д.А., Дмитриенко С.В., Иванюта С.О., Будаичев Г.М.-А. Оценка кариесогенной ситуации у детей с сахарным диабетом первого типа с учётом минерализующего потенциала ротовой жидкости и эмалевой резистентности. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(4): 22-36. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-22-36. [Bykov I.M., Gilmiyarova F.N., Domenyuk D.A., Dmitrienko S.V., Ivanyuta S.O., Budaychiv G. M.-A. Evaluation of cariogenic situation in children with type 1 diabetes mellitus given the mineralizing potential of saliva and enamel resistance. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(4): 22-36. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-22-36.
4. Детская терапевтическая стоматология. Национальное руководство / под ред. В.К. Леонтьева, Л.П. Кисельниковой. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010; 896 с. [Detskaya terapevticheskaya stomatologiya. Natsional'noye rukovodstvo. / edited by V.K. Leontyeva, L.P. Kiselnikova. Moscow: GEOTAR-Media, 2010; 896 p. (In Russ.)].
5. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Зеленский В.А., Карслиева А.Г. Оптимизация диагностики кариеса зубов у пациентов с зубочелюстными аномалиями на основе выявления прогностических факторов (Часть I). *Институт стоматологии*. 2014; 3(64): 37-39. [Domenyuk D.A., Davydov B.N., Zelensky V.A., Karslieva A.G. Optimizing the diagnosis of dental caries in patients with dental-anomalies based on the identification of prognostic factors (Part I). *Institute of Dentistry*. 2014; 3(64): 37-39. (In Russ., English abstract)].
6. Сайфуллина Х.М. Кариес зубов у подростков. М.: МЕДпресс. 2001; 95 с. [Sayfullina H.M. Kariyes zubov u podrostkov. Moscow: MEDpress, 2001; 95 p. (In Russ.)].
7. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Зеленский В.А., Карслиева А.Г. Системный анализ факторов риска возникновения и развития кариеса у детей с аномалиями зубочелюстной системы. Часть I. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2014; Т.13; 3(50): 40-47. [Domenyuk D.A., Davydov B.N., Zelensky V.A., Karslieva A.G. System analysis of risk factors for developing caries in children with dentoalveolar anomalies. Part I. *Pediatric dentistry and prevention*. 2014; 13; 3(50): 40-47. (In Russ., English abstract)].
8. Виноградова Т.Ф. Атлас по стоматологическим заболеваниям у детей. Учебное пособие. М.: МЕДпресс-информ. 2010; 168 с. [Vinogradova T.F. Atlas po stomatologicheskim zabolevaniy u detey. Uchebnoye posobiye. Moscow: MEDpress-inform, 2010; 168 p. (In Russ.)].
9. Доменюк Д.А., Карслиева А.Г., Быков И.М., Кочконян А.С. Оценка кариесогенной ситуации у детей с зубочелюстными аномалиями по микробиологическим и биофизическим показателям ротовой жидкости. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2014; 5: 36-46. DOI: 10.25207/1608-6228-2014-5-36-46.

- [Domenyuk D.A., Karslieva A.G., Bykov I.M., Kochkonyan A.S. Evaluation of cariogenic situation in children with dentoalveolar anomalies based on microbiological and biophysical indicators in oral liquid. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2014; (5): 36-46. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2014-5-36-46.
10. Базиков И.А., Доменюк Д.А., Зеленский В.А. Полуколичественная оценка кариесогенной микрофлоры у детей с зубочелюстными аномалиями при различной интенсивности морфофункциональных нарушений. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2015; Т. 10; 3(39): 238-241. DOI: 10.14300/mnnc.2015.10055. [Bazikov I.A., Domenyuk D.A., Zelensky V.A. Semi-quantitative assessment of cariogenic microflora in children with dental-maxillary anomalies at different intensities of morphofunctional disorders. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2015; Т. 10; 3(39): 238-241. (In Russ., English abstract). DOI: 10.14300/mnnc.2015.10055.
11. Луцкая И.К. *Рентгенологическая диагностика в стоматологии*. М.: Мед. лит. 2018; 128 с. [Lutskaya I.K. *Rentgenologicheskaya diagnostika v stomatologii*. Moscow: Medical literature, 2018; 128 p. (In Russ.)].
12. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Зеленский В.А., Карслиева А.Г. Оптимизация диагностики кариеса зубов у пациентов с зубочелюстными аномалиями на основе выявления прогностических факторов (Часть II). *Институт стоматологии*. 2014; 4 (65): 60-63. [Domenyuk D.A., Davydov B.N., Zelensky V.A., Karslieva A.G. Optimizing the diagnosis of dental caries in patients with dental-anomalies based on the identification of prognostic factors (Part II). *Institute of Dentistry*. 2014; 4 (65): 60-63. (In Russ., English abstract)].
13. Лучевая диагностика в стоматологии. Национальное руководство / гл. ред. тома А. Ю. Васильев. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010; 288 с. [Luchevaya diagnostika v stomatologii. Natsional'noye rukovodstvo. / editor-in-chief of volume A.Yu. Vasilyev. Moscow: GEOTAR-Media, 2010; 288 p. (In Russ.)].
14. Аржанцев А.П. Рентгенологические исследования в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Атлас. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016; 320 с. [Arzhantsev A.P. Rentgenologicheskiye issledovaniya v stomatologii i chelyustno-litsevoy khirurgii. Atlas. Moscow: GEOTAR-Media, 2016; 320 p. (In Russ.)].
15. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Зеленский В.А., Карслиева А.Г. Системный анализ факторов риска возникновения и развития кариеса у детей с аномалиями зубочелюстной системы. Часть II. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2014; Т.13; 4 (51): 51-60. [Domenyuk D.A., Davydov B.N., Zelensky V.A., Karslieva A.G. System analysis of risk factors for developing caries in children with dentoalveolar anomalies. Part II. *Pediatric dentistry and prevention*. 2014; 13; 4 (51): 51-60. (In Russ., English abstract)].
16. Минченя О.В., Яцук А.И., Ковальчук Н.В. *Диагностика и особенности кариеса зубов у детей: Учебное пособие*. Минск: БГМУ, 2011. 40 с. [Minchenya O.V., Yatsuk A.I., Koval'chuk N.V. *Diagnostika i osobennosti kariyesa zubov u detey: Uchebnoye posobiye*. Minsk: BGMU, 2011. 40 p. (In Russ.)].
17. Fearne J., Anderson P., Davis G.R. 3D X-ray microscopic study of the extent of variations in enamel density in first permanent molars with idiopathic enamel hypomineralisation. *Br Dent J.*, 2004; 196: 634-638.
18. Schwass D.R., Swain M.V., Purton D.G., Leichter J.W. A system of calibrating microtomography for use in caries research. *J. Caries Res.*, 2009; 43: 314-321.
19. Пихур О.Л., Плоткина Ю.В., Франк-Каменецкая О.В., Павлов М.Р. Компьютерная микромография при исследовании твердых тканей зубов. *Альманах клинической медицины*. 2008; 17: 236-237. [Pikhur O.L., Plotkina Yu.V., Frank-Kamenetskaya O.V., Pavlov M.R. Komp'yuternaya microtomografiya pri issledovanii tverdykh tkaney zubov. *Almanac of Clinical Medicine*. 2008; 17: 236-237. (In Russ.)].
20. Batranin A.V., Chakhlov S.V., Grinev D.V., Kapranov B.I., Klimenov V.A. Design of the X-Ray micro-CT scanner TOLMI-150-10 and its perspective application in non-destructive evaluation. *Applied Mechanics and Materials* 2013; 379: 3-10, <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/amm.379.3>.
21. Dowker S.E.P., Elliott J.C., Davis G.R., Wilson R.M., Cloetens P. Three-dimensional study of human dental fissure enamel by synchrotron X-ray microtomography. *Eur. J. Oral. Sci.* 2003; 114: 353-359.
22. Курякина Н.В., Морозова С.И. Кариес и некариозные поражения твердых тканей зубов. Учебное пособие. С-Пб.: Меди. 2005; 110 с. [Kuryakina N.V., Morozova S.I. Kariyes i nekarioznyye porazheniya tverdykh tkaney zubov. Uchebnoye posobiye. St. Petersburg: Medi, 2005; 110 p. (In Russ.)].
23. Dowker S.E.P., Elliott J.C., Davis G.R., Wilson R.M., Cloetens P. Synchrotron X-ray microtomographic investigation of mineral concentrations at micrometre scale in sound and carious enamel. *J. Caries Res.* 2004; 38: 514-522.
24. Farah R.A., Swain M.V., Drummond B.K., Cook R., Atieh M. Mineral density of hypomineralised enamel. *J. Dent.*, 2010; 38: 50-58.
25. Huang T.T.Y., Jones A.S., He L.H., Ali Darendeliler M., Swain M. Characterisation of enamel white spot lesions using X-ray microtomography. *J. Dent.*, 2007; 35: 737-743.
26. Clementino-Luedemann T.N., Kunzelmann K.H. Mineral concentration of natural human teeth by a commercial micro-CT. *Dent. Mater. J.*, 2006; 25: 113-119.
27. Neves A.A., Coutinho E., Cardoso M.V., Jaecques S.V., Meerbeek B.V. Micro-CT based quantification evaluation of caries excavation. *J. Dent. Mater.*, 2010; 26: 579-588.
28. He B., Huang S., Zhang C. Mineral densities and elemental content in different layers of healthy human enamel with varying teeth age. *J. Arch Oral Biol.* 2011; 56: 997-1004.
29. Neboda C., Anthonappa R.P., King. N.M. Tooth mineral density of different types of hypomineralised molars: a micro-CT analysis. *European Academy of Paediatric Dentistry*, 2017; 1; 3-8. DOI:10.1007/s40368-017-0306-8

Поступила / Received 18.10.2018
Принята в печать / Accepted 22.11.2018

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

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

И. А. ЕГОРОВА, В. А. КРУТОВА, А. Г. ЗАВГОРОДНЯЯ

ОЦЕНКА НАРУШЕНИЙ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

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

АННОТАЦИЯ

Цель. Изучение интенсивности окислительных нарушений у женщин с сочетанным течением хронического эндометрита и двустороннего сальпингоофорита.

Материалы и методы. Исследование проведено с участием 85 женщин, разделенных на 3 группы: контрольная – относительно здоровые испытуемые (n=30), 2-я группа – больные с хроническим эндометритом (n=29), 3-я группа – больные с хроническим эндометритом и сочетанным течением двустороннего сальпингоофорита (n=26). В плазме крови и смешанной слюне определяли показатели индуцированной пероксидом водорода хемилюминесценции. В эритроцитарной взвеси и смешанной слюне определяли содержание реагирующих с тиобарбитуровой кислотой продуктов окислительных модификаций.

Результаты. Определение содержания продуктов окислительных модификаций биомолекул и уровня индуцированной пероксидом водорода люминолзависимой хемилюминесценции показало интенсификацию свободнорадикальных процессов в крови и смешанной слюне больных воспалительными заболеваниями органов малого таза. В крови больных 2-3-й групп на 60-70% было увеличено значение тиобарбитурового числа и максимума вспышки хемилюминесценции. Площадь вспышки хемилюминесценции плазмы крови у больных хроническим эндометритом была увеличена на 73%, а у больных 3-й группы значительно больше – в 2,1 раза. В смешанной слюне больных 3-й группы было зафиксировано увеличенное значение максимума вспышки хемилюминесценции – на 45% и площади хемилюминесценции – на 43%, тогда как у больных 2-й группы было определено увеличенное значение только площади хемилюминесценции – на 42%.

Заключение. Результаты проведенных исследований свидетельствуют об увеличении интенсивности свободнорадикальных процессов на местном и системном уровнях у больных хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза, что может быть одним из факторов, обуславливающих обострение заболевания. У больных с сочетанным течением хронического эндометрита и двустороннего сальпингоофорита выраженность окислительных нарушений существенно выше, чем у больных с изолированным течением воспалительного процесса эндометрия.

Ключевые слова: хронический эндометрит, сальпингоофорит, окислительный стресс, хемилюминесценция, смешанная слюна, саливадиагностика

Для цитирования: Егорова И.А., Крутова В.А., Завгородняя А.Г. Оценка нарушений окислительного метаболизма у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(6): 68-72. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-68-72.

For citation: Egorova I.A., Krutova V.A., Zavgorodnyaya A.G. Evaluation of oxidative metabolic disorders in women suffering from chronic inflammatory diseases of small pelvis. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(6): 68-72. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-68-72.

I. A. EGOROVA, V. A. KRUTOVA, A. G. ZAVGORODNYAYA

EVALUATION OF OXIDATIVE METABOLIC DISORDERS IN WOMEN SUFFERING FROM CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES OF SMALL PELVIS

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

ABSTRACT

Aim. The study was conducted to evaluate the intensity of oxidative disorders in women suffering from a complex course of chronic endometritis and salpingo-oophoritis.

Materials and methods. The study was performed on 85 women divided into 3 groups: the control group – relatively healthy patients (n=30), the 2nd group – the patients suffering from chronic endometritis (n=29), the 3rd group – the patients suffering from a complex course of chronic endometritis and bilateral salpingo-oophoritis (n=26). The indices of chemiluminescence induced by the hydrogen peroxide were determined in the blood plasma and the mixed oral liquid. The content of products of oxidative modifications reacting to the thiobarbituric acid was determined in the erythrocyte meal and the mixed oral liquid.

Results. The evaluation of the content of the product of oxidative modifications in biomolecules as well as the level of luminal-dependent chemiluminescence induced by the hydrogen peroxide revealed the intensification of free-radical processes in blood and the mixed oral liquid of patients suffering from inflammatory diseases of small pelvis. The index of the thiobarbituric value and the maximal chemiluminescence flash increased by 60-70% in the blood of patients from the 2nd-3rd groups. The area of chemiluminescence flash of the blood plasma in patients suffering from chronic endometritis increased by 73%, while in patients suffering from a complex course of chronic endometritis and bilateral salpingo-oophoritis it was significantly higher – by 2.1 times. The increase in the value of the maximal chemiluminescence flash by 45% and the chemiluminescence area by 43% was detected in the mixed oral liquid of the patients from the 3rd group, while the increased value of only chemiluminescence area (by 42%) was revealed in patients of the 2nd group.

Conclusion. The results of the performed study revealed that the intensity of oxidative processes on the local and systemic levels in patients suffering from a complex course of chronic endometritis and double salpingo-oophoritis was significantly higher than in patients suffering from an isolated course of endometritis.

Keywords: chronic endometritis, salpingo-oophoritis, chemiluminescence, oxidative stress, chemiluminescence, mixed oral liquid, saliva diagnostics

Введение

Больные воспалительными заболеваниями органов малого таза составляют большую часть всех амбулаторных и стационарных больных гинекологического профиля. В структуре хронических форм воспалительных заболеваний органов малого таза лидирующие позиции занимают хронический эндометрит и сальпингоофорит. Нередко встречается коморбидное течение вышеуказанных нозологических форм [1, 2]. Хронический эндометрит и сальпингоофорит склонны к прогрессированию и развитию тяжелых инвалидизирующих осложнений, в том числе нарушений репродуктивной функции, таких как бесплодие и эктопическая беременность. Диагностируются данные заболевания часто на достаточно поздних стадиях, что является важной проблемой, так как запоздалое начало проведения терапевтических мероприятий является одним из факторов высокого риска развития осложнений у женщин [1, 2, 3]. Среди патобиохимических факторов прогрессирования заболевания можно выделить продукцию свободных радикалов на фоне снижения потенциала антиоксидантной защиты и развитие окислительного стресса, что характерно в целом для воспалительных заболеваний [4-9]. В ряде работ последних 5 лет показано развитие дисбаланса прооксидантно-антиоксидантной системы в крови и во влагалищных смывах больных хроническим эндометритом или сальпингоофоритом [10, 11, 12]. Показано развитие окислительного стресса и в экспериментальных работах, посвященных моделированию и коррекции воспалительных процессов эндометрия [13, 14]. Актуальность выбранного направления исследований также подтверждается эффективностью использования антиоксидантов для коррекции метаболических нарушений у рассматриваемых категорий больных. При этом во всех

анализируемых работах представлены данные окислительного метаболизма у больных с изолированными формами хронических воспалительных заболеваний органов малого таза. Между тем актуальным представляется изучение коморбидных форм. Коморбидными заболеваниями называют сочетанное течение нескольких, связанных какими-то общими патогенетическими звеньями, нозологических форм. Такие заболевания представляют интерес ввиду наличия, как правило, нескольких характерных черт, отличных от каждого из изолированных заболеваний, что может менять тактику диагностики и лечения.

Цель исследования: изучение интенсивности окислительных нарушений у женщин с сочетанным течением хронического эндометрита и двустороннего сальпингоофорита.

Материалы и методы

Исследование проведено с участием 85 женщин, которые были разделены на 3 группы. Первая группа была представлена практически здоровыми женщинами (n=30), наблюдавшимися в рамках диспансеризации взрослого населения. Вторая группа была представлена 29 больными с изолированным хроническим эндометритом в фазе обострения. Третья группа была представлена 26 больными хроническим эндометритом и сочетанным течением двустороннего сальпингоофорита также в фазе обострения. Все испытуемые проходили обследование и лечение в дневном стационаре клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Все испытуемые женщины давали письменное добровольное информированное согласие, в котором подробно описывались исследование, его цели и потенциальные риски. Для проведения лабораторных исследований у женщин на момент поступления в лечебно-профилактическое уч-

реждение производился забор крови из локтевой вены и нестимулированной смешанной слюны методом сплевывания [15]. Аналогичный биологический материал забирался через 12-14 дней проведения терапии по стандартным схемам.

В плазме крови и смешанной слюне определяли показатели индуцированной пероксидом водорода хемилюминесценции: максимальное значение вспышки хемилюминесценции (МВХЛ) и площадь хемилюминесценции (ПХЛ) при записи ее интенсивности в течение 25 секунд. В отмытой эритроцитарной взвеси и смешанной слюне определяли значение тиобарбитурового числа, отражающего концентрацию продуктов окислительных модификаций биомолекул, реагирующих в тест-системе *in vitro* с 2-тиобарбитуровой кислотой, в том числе малонового диальдегида [16, 17].

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью Stat plus LE. Значимость отличий между показателями испытуемых контрольной и опытных групп проводили с использованием Mann-Whitney U-test. Значимость отличий между показателями больных одной группы до и после проведения терапевтических мероприятий проводили с использованием W-критерия Вилкоксона. Различия принимали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Выбор непараметрических критериев был обусловлен отличием характера распределения изученных показателей от нормального, что было подтверждено определением критерия Шапиро-Уилка.

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований было установлено в основном увеличение показателей, характеризующих интенсивность свободнорадикальных процессов на местном и системном уровнях у исследуемых групп больных относительно значения показателей здоровых женщин. У больных с изолированным течением хронического эн-

дометрита были определены значения тиобарбитурового числа на 58% выше контрольных цифр, а площадь вспышки хемилюминесценции была зафиксирована на 73% выше значения соответствующего показателя практически здоровых испытуемых 1-й группы (табл. 1). После проведения лечения рассматриваемые показатели больных 2-й группы имели небольшую тенденцию к снижению, однако статистически значимых изменений установлено не было, изученные параметры оставались выше контрольных цифр на 34% и 60% соответственно для ТБЧ и ПХЛ.

Для больных с сочетанным течением хронического эндометрита с двусторонним сальпингоофоритом были характерны значения тиобарбитурового числа на 73% выше относительно группы практически здоровых женщин. Несмотря на более высокие значения данного показателя, статистически значимых отличий его от соответствующего показателя больных 2-й группы зафиксировано не было. Ключевым отличием окислительного метаболизма в плазме крови больных 3-й группы было высокое значение максимума и площади вспышки хемилюминесценции. Максимум вспышки хемилюминесценции был статистически значимо выше показателя контрольной группы на 57%, а площадь хемилюминесценции превышала контрольные цифры в 2,1 раза. Интересно также то, что значение площади вспышки хемилюминесценции плазмы крови больных 3-й группы до лечения было выше аналогичного показателя больных с изолированной формой хронического эндометрита на 22%. Проведение лечебных мероприятий также не способствовало снижению интенсивности окислительных процессов в крови.

На местном уровне в смешанной слюне также были определены изменения, свидетельствующие об усилении интенсивности окислительных нарушений (табл. 2). Так, было установлено, что в смешанной слюне больных с сочетанным тече-

Таблица 1 / Table 1

Показатели интенсивности свободнорадикальных процессов в крови больных хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза (Me (p0,25/p0,75))

Indicators of the intensity of free radical processes in the blood of patients with chronic inflammatory pelvic diseases (Me (p0,25/p0,75))

Исследуемые показатели	Исследуемые группы				
	1-я (контроль)	2-я		3-я	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ТБЧ, усл. ед.	8,5 (6,4/10,7)	13,4* (11,2/18,0)	11,4* (10,3/14,9)	14,7* (12,9/16,7)	12,1* (10,5/17,1)
МВХЛ, ед. пл.	0,23 (0,18/0,30)	0,34 (0,28/0,41)	0,28 (0,25/0,37)	0,36* (0,31/0,44)	0,29 (0,25/0,39)
ПХЛ, ед. пл.	0,45 (0,39/0,50)	0,78* (0,67/0,85)	0,72* (0,62/0,81)	0,95*^ (0,87/1,04)	0,84* (0,78/0,93)

Примечание: * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) в сравнении с показателем контрольной группы; ^ – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями подгрупп 2а и 3а; # – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями подгрупп до и после лечения.

**Показатели интенсивности свободнорадикальных процессов
в ротовой жидкости больных хроническими воспалительными заболеваниями
органов малого таза (Me (p0,25/p0,75))**

Indicators of the intensity of free radical processes in the oral liquid of patients with chronic inflammatory pelvic diseases (Me (p0,25/p0,75))

Исследуемые показатели	Исследуемые группы				
	1-я (контроль)	2-я		3-я	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ТБЧ, усл. ед.	2,4 (1,5/3,5)	3,1 (2,2/3,8)	3,2 (2,3/3,8)	4,7* (3,7/5,1)	3,9* (3,5/4,7)
МВХЛ, ед. пл.	0,60 (0,48/0,70)	0,84 (0,68/0,96)	0,78 (0,65/0,90)	0,87* (0,73/1,00)	0,80 (0,65/0,96)
ПХЛ, ед. пл.	1,12 (0,99/1,25)	1,59* (1,34/1,81)	1,35 (1,24/1,42)	1,60* (1,37/1,90)	1,63* (1,35/1,84)

Примечание: * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) в сравнении с показателем контрольной группы; ^ – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями подгрупп 2а и 3а; # – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями подгрупп до и после лечения.

нием хронического эндометрита с двусторонним сальпингоофоритом уровень тиобарбитурового числа больше в 2 раза, что статистически значимо превышает показатель группы относительно здоровых женщин. Кроме того, у больных 3-й группы было зафиксировано увеличенное значение уровня максимума вспышки хемилюминесценции на 45% и площади хемилюминесценции на 43%. У больных с изолированной формой хронического эндометрита было определено увеличенное на 42% значение только площади хемилюминесценции относительно значения соответствующего показателя контрольной группы. В то же время значения остальных изученных показателей статистически значимо не отличались от соответствующих показателей практически здоровых испытуемых лиц. Также интересно отметить отсутствие существенных изменений показателей, характеризующих интенсивность окислительных процессов, в смешанной слюне больных с сочетанным течением хронического эндометрита и двустороннего сальпингоофорита после проведения курса терапии, что было зафиксировано и на системном уровне в крови.

Определение таких показателей, как содержание продуктов окислительных модификаций биомолекул и уровень индуцированной пероксидом водорода люминол-зависимой хемилюминесценции, показало интенсификацию свободнорадикальных процессов в крови и смешанной слюне больных воспалительными заболеваниями органов малого таза. В крови больных 2-3-й групп на 60-70% было увеличено значение тиобарбитурового числа и максимума вспышки хемилюминесценции. Площадь вспышки хемилюминесценции плазмы крови у больных хроническим эндометритом была увеличена на 73%, а у больных с сочетанным течением хронического эндометрита с двусторонним сальпингоофоритом значительно больше – в 2,1 раза. Последний показатель бо-

лее объективно отражает длительное развитие и поддержание радикально-цепных реакций в биологических системах. Поэтому более высокое значение площади вспышки хемилюминесценции плазмы крови у испытуемых лиц 3-й группы свидетельствует о более значительных нарушениях окислительного метаболизма. Увеличенные значения тиобарбитурового числа часто характерны для тяжелого течения хронических форм патологического процесса, что связано с необходимостью большого количества времени для накопления продуктов окислительных модификаций биомолекул, прежде всего липидной химической природы. Таким образом, мы можем отметить, что выраженность окислительных нарушений у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза увеличена в среднем в 1,5-2 раза, при этом у больных с сочетанной формой патологии уровень свободнорадикальных процессов существенно выше, чем у больных с изолированным течением хронического эндометрита.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Неймарк А.И., Шелковникова Н.В. Хронический эндометрит как причина рецидивирующего цистита, осложненного синдромом тазовой боли, у женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*. 2011; 4: 100-103. [Neimark A.I., Shelkovnikova N.V. Chronic endometritis as a cause of recurrent cystitis complicated by pelvic pain syndrome in reproductive-age women. *Obstetrics and Gynecology*. 2011; 4: 100-103. (In Russ., English abstract)].
2. Тапильская Н.И., Карпеев С.А., Кузнецова И.В. Хронический эндометрит – субклиническое воспалительное заболевание органов малого таза. *Гинекология*. 2014; 16(1): 104-109. [Tapiiskaya N.I., Karpeev S.A., Kuznetsova I.V. Subclinical inflammatory diseases of the pelvic organs: chronic endometritis. *Gynecology*. 2014; 16(1): 104-109. (In Russ., English abstract)].
3. Kitaya K., Matsubayashi H., Yamaguchi K., Nishiyama R., Takaya Y., Ishikawa T., Yasuo T., Yamada H. Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal

complications. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2016; 75(1): 13-22. DOI: 10.1111/aji.12438.

4. Быков И.М., Басов А.А., Малышко В.В., Джимак С.С. и др. Динамика показателей прооксидантно-антиоксидантной системы в раневом отделяемом и плазме крови при моделировании гнойной раны и ее лечении аппаратным способом в жидкой фазе. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2017; 163(2): 237-241. [Bykov I.M., Basov A.A., Malysheko V.V., Dzhimak S.S., Fedosov S.R., Moiseev A.V. Dynamics of the pro-oxidant/antioxidant system parameters in wound discharge and plasma in experimental purulent wound during its technological liquid phase treatment. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2017; 163(2): 268-271. DOI: 10.1007/s10517-017-3781-3].

5. Быков И.М., Попов К.А., Цымбалюк И.Ю., Джимак С.С. и др. Метаболическая коррекция экспериментального аллоксанового диабета средствами антиоксидантной направленности. *Вопросы питания.* 2017; 86(3): 68-76. [Bykov I.M., Popov K.A., Tsybalyuk I.Yu., Dzhimak S.S., Shashkov D.I., Malysheko V.V., Baryshev M.G. The metabolic correction of the experimental alloxan diabetes by means of the antioxidant remedies. *Voprosy Pitaniia.* 2017; 86(3): 68-76. (In Russ., English abstract)].

6. Быков И.М., Басов А.А., Быков М.И., Ханферьян Р.А. Сравнительная оценка антиоксидантной активности и содержания прооксидантных факторов у различных групп пищевых продуктов. *Вопросы питания.* 2014; 83(4): 75-81. [Bykov I.M., Basov A.A., Bykov M.I., Khanferyan R.A. Comparative evaluation of antioxidant activity and content of prooxidant factors in different classes of foods. *Voprosy Pitaniia.* 2014; 83(4): 75-81. (In Russ., English abstract)].

7. Цымбалюк И.Ю., Попов К.А., Мелконян К.И., Сторожук А.П. Изменения в системе глутатиона при интраоперационной ишемии печени у крыс. *Современные проблемы науки и образования.* 2015; 5: 81. URL: <http://www.science-education.ru/128-21775> [Tsybalyuk I.Yu., Popov K.A., Melkonyan K.I., Storozhuk A.P. Glutathione system changes in rat with intraoperative hepatic ischemia. *Modern problems of science and education.* 2015; 5: 81. (In Russ., English abstract)].

8. Popov K.A., Bykov I.M., Tsybalyuk I.Yu., Bykov M.I. et al. Changes in state of the thiol linkages of an antioxidant system during ischemia and reperfusion, against a background of vascular exclusion in the rat liver. *Medical news of North Caucasus.* 2018; 13(3): 525-529. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13096>.

9. Ruder E.H., Hartman J., Goldman M.B. Impact of oxidative stress on female fertility. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2009; 21: 219-222.

10. Гавриш С.А., Конопля А.А., Локтионов А.Л., Конопля А.И. Магнито-инфракрасная лазерная (квантовая) терапия в коррекции иммунометаболических нарушений при хроническом эндометрите. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах.* 2015; 14(1): 516-523. [Gavrish S.A., Konoplya A.A., Loktionov A.L., Konoplya A.I. Magneto infrared laser (quantum) therapy in correction of the immunometabolic dis-

turbances at the chronic endometritis. *System analysis and management in biomedical systems.* 2015; 14(1): 516-523. (In Russ., English abstract)].

11. Ванько Л.В., Сафронова В.Г., Матвеева Н.К. Значение оксидативного стресса в развитии осложнений беременности и послеродового периода. *Акушерство и гинекология.* 2010; 2: 7-11. [Vanko L.V., Safronova V.G., Matveyeva N.K. Implication of oxidative stress in the development of complications of pregnancy and postpartum. *Obstetrics and Gynecology.* 2010; 2: 7-11. (In Russ., English abstract)].

12. Грежданев Г., Мотовилова Т., Гаревская Ю., Чурикова М. и др. Тиотриазолин в комплексной терапии сальпингоофорита. *Врач.* 2015; 1: 54-57. [Grechkanov G., Motovilova T., Garevskaya Yu., Churikova M., Boichenko T., Nikishov N. Combination therapy for acute salpingoophoritis. *Vrach (The Doctor).* 2015; 1: 54-57. (In Russ., English abstract)].

13. Краснова В.М., Голубева А.В., Копылова С.В., Семенникова С.В., Строганов А.Б. Изучение влияния экспериментального эндометрита у крыс на перекисное окисление липидов и белков плазмы крови. *Знание.* 2018; 5-2: 14-20. [Krasnova V.M., Golubeva A.V., Kopylova S.V., Semennikova S.V., Stroganov A.B. Study of influence of experimental endometritis in rats on peroxidation of lipids and proteins of blood plasma. *Znanie.* 2018; 5-2: 14-20. (In Russ., English abstract)].

14. Wei A., Feng H., Jia X.M., Tang H., Liao Y.Y., Li B.R. Ozone therapy ameliorates inflammation and endometrial injury in rats with pelvic inflammatory disease. *Biomed. Pharmacother.* 2018; 107: 1418-1425. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.07.137.

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

16. Цымбалюк И.Ю., Попов К.А., Есауленко Е.Е., Мелконян К.И. и др. Динамика метаболических показателей при частичной сосудистой изоляции печени у крыс. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2016; 3: 137-144. [Tsybalyuk I.Y., Popov K.A., Esaulenko E.E., Melkonyan K.I., Malysheko V.V., Tsyplenkov L.V. Dynamics of metabolic parameters partial vascular isolation of liver in rats. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2016; 3: 137-144. (In Russ., English abstract)].

17. Schneider C.D., Bock P.M., Becker G.F., Moreira J.C.F., Bello-Klein A., Oliveira A.R. Comparison of the effects of two antioxidant diets on oxidative stress markers in triathletes. *Biol Sport.* 2018; 35(2): 181-189. DOI: 10.5114/biolSport.2018.74194.

Поступила / Received 23.09.2018
Принята в печать / Accepted 30.11.2018

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

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

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

В. В. ЕЛАГИН¹, Д. А. КОСТИНА², О. И. БРАТЧИКОВ¹, М. В. ПОКРОВСКИЙ², Т. Г. ПОКРОВСКАЯ²

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕНОПРОТЕКТИВНЫХ СВОЙСТВ ПРОИЗВОДНЫХ ЭРИТРОПОЭТИНА НА МОДЕЛИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ ПОЧЕК

¹Кафедра урологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. К. Маркса, 3, Курск, Россия, 305041.

²Кафедра фармакологии и клинической фармакологии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования Национального исследовательского университета «Белгородский государственный университет», ул. Победы, 85, Белгород, Россия, 308015.

АННОТАЦИЯ

Цель. Изучить ренопротективные свойства производных эритропоэтина на экспериментальной модели ишемии-реперфузии почек.

Материалы и методы. В серии экспериментов на крысах-самцах линии Wistar изучали ренопротективные свойства асиалированного эритропоэтина (0,4 мкг/кг и 2,4 мкг/кг за 30 минут до индукции ишемии) и карбамилированного дарбэпоэтина (50 мкг/кг за 24 часа до ишемического стимула) в сравнении с эритропоэтином и дарбэпоэтином на 40-минутной билатеральной модели ишемии-реперфузии почек. Ренопротективные свойства оценивали по результатам биохимических маркеров острого почечного повреждения, динамики скорости клубочковой фильтрации и фракционной экскреции натрия, а также выраженности микроциркуляторных нарушений.

Результаты. Установлено, что профилактическое применение асиалированного эритропоэтина (дозозависимо) и карбамилированного дарбэпоэтина приводит к снижению сывороточной концентрации маркеров острого почечного повреждения, росту скорости клубочковой фильтрации, снижению фракционной экскреции натрия и уменьшению микроциркуляторных нарушений.

Заключение. Асиалированный эритропоэтин и карбамилированный дарбэпоэтин обладают выраженными ренопротективными свойствами и являются перспективными агентами для профилактики и лечения острого почечного повреждения.

Ключевые слова: эритропоэтин, асиалированный эритропоэтин, карбамилированный дарбэпоэтин, ишемия-реперфузия, preconditionирование, острое почечное повреждение

Для цитирования: Елагин В.В., Костина Д.А., Братчиков О.И., Покровский М.И., Покровская Т.Г. Исследование ренопротективных свойств производных эритропоэтина на модели ишемии-реперфузии почек. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(6): 73-77. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-73-77

For citation: Elagin V.V., Kostina D.A., Bratchikov O.I., Pokrovsky M.V., Pokrovskaya T.G. The study of renoprotective properties of erythropoietin derivatives on the kidney ischemia-reperfusion model. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(6): 73-77. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-73-77

V. V. ELAGIN¹, D. A. KOSTINA², O. I. BRATCHIKOV¹, M. V. POKROVSKY², T. G. POKROVSKAYA²

THE STUDY OF RENOPROTECTIVE PROPERTIES OF ERYTHROPOETIN DERIVATIVES ON THE KIDNEY ISCHEMIA-REPERFUSION MODEL

¹Department of urology of Kursk State Medical University, 3 K. Marx St., Kursk, Russia, 305041.

²The Department of pharmacology and clinical pharmacology of Belgorod National Research University, 85 Pobeda St., Belgorod, Russia, 308015.

ABSTRACT

Aim. The research was designed to study the renoprotective properties of erythropoietin derivatives on the kidney ischemia-reperfusion experimental model.

Materials and methods. The renoprotective properties of asialo erythropoietin (0.4 µg/kg and 2.4 µg/kg 30 minutes before the induction of ischemia) and carbamylated darbepoietin (50 µg/kg 24 hours before the ischemic stimulus) were studied in comparison with erythropoietin and darbepoietin in a series of experiments on male Wistar rats on a 40-minute bilateral model of renal ischemia-reperfusion. The renoprotective properties were evaluated by the results of biochemical markers of acute kidney injury, the dynamics of glomerular filtration rate and fractional sodium excretion, as well as the severity of microcirculatory disorders.

Results. It was found that the prophylactic use of asialo erythropoietin (dose-dependent) and carbamylated darbepoetin leads to a decrease in the serum concentration of markers of acute renal damage, an increase in the glomerular filtration rate, a decrease in fractional sodium excretion, and a decrease in microcirculatory disorders.

Conclusion. Asialo erythropoietin and carbamylated darbepoetin have the pronounced renoprotective properties and are the promising agents for the prevention and treatment of acute kidney injury.

Keywords: erythropoietin, asialo erythropoietin, carbamylated darbepoetin, ischemia-reperfusion, preconditioning, acute kidney injury

Введение

Острое почечное повреждение является одной из ведущих причин инвалидизации и смертности у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии [1, 2]. Одним из возможных механизмов острого почечного повреждения является ишемически-реперфузионная травма почек. Патогенетическая роль данного механизма важна в развитии осложнений кардиохирургических операций, трансплантации почек, рентгеноконтрастных исследований, онкоурологических вмешательств [1, 2, 3]. Однако до сих пор не разработана единая стратегия по эффективной профилактике острого почечного повреждения.

Основными механизмами, лежащими в основе ишемически-реперфузионной травмы, являются микроциркуляторные нарушения, дисбаланс вазоактивных веществ, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция и локальная активация воспаления, что приводит к структурным и функциональным нарушениям в почках [4, 5].

В связи с этим поиск фармакологических агентов с нефропротективными эффектами является стратегической задачей снижения заболеваемости и смертности от острого почечного повреждения. Одними из наиболее перспективных препаратов являются производные эритропоэтина [6, 7, 8].

Эритропоэтин (ЭПО) не только стимулирует эритропоэз, но и обладает широким спектром плейотропных эффектов: антиоксидантный, антиапоптотический и противовоспалительный [9]. Для реализации гематопозитической активности эритропоэтина необходимо его связывание с гомодимерными рецепторами (ЭПОР) в течение 24 часов, а для реализации плейотропных (цитопротекторных) эффектов необходимо кратковременное связывание с гетеродимерным рецептором ЭПОР- β CR, не участвующим в реализации эритропоэтической активности [10, 11]. В связи с этим перспективным направлением поиска новых лекарственных средств с цитопротекторной активностью является разработка производных эритропоэтина, обладающих преимущественно плейотропными эффектами.

Одними из таких производных стали асиалированные формы эритропоэтина (асиалоЭПО): асиалоЭПО представляет собой полностью десиалированную форму ЭПО с более коротким периодом полувыведения и более высоким сродством к ЭПОР в сравнении с эритропоэтином [12]. Дарбэпоэтин, генно-модифицированный эритропоэтин, напротив, имеет большую молекулярную массу в сравнении с эритропоэтином, в результате чего имеет больший период полувыведе-

ния [6]. Существует еще одна форма дарбэпоэтина, содержащая карбамилированные группы аминокислотных остатков: карбамилированный дарбэпоэтин, который не влияет на гемопозитическую активность, но сохраняет цитопротекторные свойства и имеет тот же длительный период полувыведения [6].

Высокая эффективность эритропоэтина в профилактике и лечении острого почечного повреждения ишемически-реперфузионного генеза, продемонстрированная как в доклинических, так и в клинических исследованиях, делает актуальным изучение ренопротективных эффектов производных эритропоэтина: асиалированных его форм и карбамилированного дарбэпоэтина.

Цель исследования: изучение ренопротективных свойств производных эритропоэтина на экспериментальной модели ишемии-реперфузии почек.

Материалы и методы

Исследование было выполнено в соответствии с требованиями ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», с соблюдением «European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS No. 123». Вивисекцию проводили в соответствии с этическими принципами обращения с лабораторными животными «European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS No. 123». Условия содержания животных: стандартная экспериментальная биологически чистая комната, освещение 12 ч/12 ч светлый/темный цикл, t 20-25° C.

Исследование проводили на крысах-самцах линии Wistar массой 180-220 г. Все крысы были разделены на следующие экспериментальные группы, по 10 животных в каждой:

- I – ложнооперированные (24 часа);
- II – ложнооперированные (72 часа);
- III – контрольная, моделирование 40-минутной ишемии-реперфузии (ИР) почек (24 часа реперфузии);
- IV – контрольная, моделирование 40-минутной ИР почек (72 часа реперфузии);
- V – предварительное внутрибрюшинное введение асиалированного эритропоэтина (асиалоЭПО) в дозе 0,4 мкг/кг за 30 минут до моделирования патологии (24 часа реперфузии);
- VI – предварительное внутрибрюшинное введение асиалоЭПО в дозе 0,4 мкг/кг за 30 минут до моделирования патологии (72 часа реперфузии);
- VII – предварительное внутрибрюшинное вве-

дение асиалоЭПО в дозе 2,4 мкг/кг за 30 минут до моделирования патологии (24 часа реперфузии);

VIII – предварительное внутрибрюшинное введение асиалоЭПО в дозе 2,4 мкг/кг за 30 минут до моделирования патологии (72 часа реперфузии);

IX – предварительное внутрибрюшинное введение эритропозтина (ЭПО) в дозе 50 МЕ/кг за 30 минут до моделирования патологии (24 часа реперфузии);

X – предварительное внутрибрюшинное введение ЭПО в дозе 50 МЕ/кг за 30 минут до моделирования патологии (72 часа реперфузии);

XI – предварительное подкожное введение карбамилированного дарбэпозтина (карбаДарбЭПО) в дозе 50 мкг/кг за 24 часа до моделирования патологии (24 часа реперфузии);

XII – предварительное подкожное введение карбамилированного дарбэпозтина в дозе 50 мкг/кг за 24 часа до моделирования патологии (72 часа реперфузии);

XIII – предварительное подкожное введение дарбэпозтина в дозе 0,45 мкг/кг за 24 часа до моделирования патологии (24 часа реперфузии);

XIV – предварительное подкожное введение дарбэпозтина в дозе 0,45 мкг/кг за 24 часа до моделирования патологии (72 часа реперфузии).

Моделирование ишемии-реперфузии почек

После 12-часовой пищевой депривации под наркозом (интраабдоминальным введением водного раствора хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг) выполнялась срединная лапаротомия. Петли кишечника отодвигали в сторону и с разницей в 5 минут производили наложение атравматичных сосудистых зажимов на почечные ножки на 40 минут. Ложнооперированные животные не подвергались двусторонней ишемии почек. В брюшную полость вводился 0,9%-ный раствор натрия хлорида (4-5 мл), и рана послойно ушивалась.

Измерение уровня микроциркуляции

Осуществляли с помощью аппаратно-программного комплекса MP100 (Biopac System, Inc., США) с модулем лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) LDF100C и поверхностного датчика TSD143, который накладывался на среднюю часть почки, не затрагивая область ворот. Уровень микроциркуляции измеряли сразу после снятия сосудистых зажимов с почки в течение 5 минут, через 24 или 72 часа реперфузии в зависимости от экспериментальной группы. Регистрация и обработка результатов производились с помощью программного обеспечения AcqKnowledge версии 3.8.1. Значения показателей выражались в перфузионных единицах (ПЕ).

Измерение концентрации креатинина, мочевины, натрия

В зависимости от экспериментальной группы через 12 или 48 часов реперфузии крыс помещали в метаболические клетки и осуществляли сбор мочи в течение 12 или 48 часов. Далее под наркозом производили релапаротомию и отбирали кровь из правого

желудочка для биохимических исследований. Измерялся суточный диурез. Концентрацию уровня креатинина, мочевины и натрия в сыворотке крови и моче измеряли по общепринятой методике с использованием автоматических и полуавтоматических анализаторов.

Расчет скорости клубочковой фильтрации и фракционной экскреции натрия

Клиренс эндогенного креатинина (скорость клубочковой фильтрации – СКФ) рассчитывался следующим образом:

$$СКФ = \frac{\text{креатинин мочи} \left(\frac{\text{мкмоль}}{\text{л}} \right) \times \text{объем мочи (мл)}}{\text{креатинин сыворотки крови} \left(\frac{\text{мкмоль}}{\text{л}} \right) \times \text{время (мин)}}$$

Фракционная экскреция натрия (ФЭН) рассчитывалась по следующей формуле:

$$ФЭН = \frac{\text{натрий мочи} \times \text{креатинин сыворотки крови}}{\text{натрий сыворотки крови} \times \text{креатинин мочи}} \times 100\%$$

Статистическая обработка данных

Для всех данных была применена описательная статистика: данные проверены на нормальность распределения. В случае нормального распределения были подсчитаны среднее значение (М) и стандартная ошибка среднего (m). Межгрупповые различия анализировались параметрическими (t-критерий Стьюдента) или непараметрическими (критерий Манна-Уитни) методами, в зависимости от типа распределения.

Результаты и обсуждение

Моделирование ишемии-реперфузии почек приводило к росту биохимических маркеров острого почечного повреждения: креатинина и мочевины, причем уровень мочевины возрастал в большей степени на первые сутки эксперимента, а креатинин – на третьи (табл. 1). Параллельно росту креатинина падала скорость клубочковой фильтрации, уровень которой к третьим суткам составлял лишь $0,06 \pm 0,01$ мл/мин (табл. 2). Канальцевые повреждения также нарастали от первых к третьим суткам эксперимента, что выражалось в значительном росте фракционной экскреции натрия (табл. 2). Микроциркуляторные нарушения также отмечались во всех временных точках эксперимента (табл. 3).

Профилактическое подкожное введение асиалированного эритропозтина за 30 минут до индукции ишемии приводило к дозозависимому снижению концентрации биохимических маркеров острого почечного повреждения, значительному росту скорости клубочковой фильтрации и уменьшению повреждения канальцевых структур, выражающимся в снижении фракционной экскреции натрия, превосходя по эффективности препарат сравнения – эритропозтин.

Предварительное подкожное введение карбамилированного дарбэпозтина в дозе 50 мкг/кг за 24 часа до моделирования патологии также приводило к снижению концентрации креатинина и мочевины, росту

Таблица 1 / Table 1

**Динамика сывороточных концентраций креатинина и мочевины
при введении изучаемых веществ ($M \pm m$; $n=10$)**

Dynamics of the serum creatinine and urea concentrations upon the administration of the studied substances ($M \pm m$; $n=10$)

Экспериментальная группа	Креатинин (мкмоль/л)		Мочевина (ммоль/л)	
	24 часа	72 часа	24 часа	72 часа
Ложнооперированные	55,7 $\pm$ 0,8	56 $\pm$ 1,52	5,35 $\pm$ 0,21	5,4 $\pm$ 0,14
ИР	57,9 $\pm$ 2,38	120 $\pm$ 3,45x	9,7 $\pm$ 0,68x	8,33 $\pm$ 0,23x
ИР + асиалоЭПО 0,4 мкг/кг	56,4 $\pm$ 2,37	73,9 $\pm$ 2,7x,y	6,27 $\pm$ 0,39x,y	6,86 $\pm$ 0,26x,y
ИР + асиалоЭПО 2,4 мкг/кг	54,4 $\pm$ 1,83	63,1 $\pm$ 2,2x,y	5,97 $\pm$ 0,25x,y	6,76 $\pm$ 0,33x,y
ИР + ЭПО	56,7 $\pm$ 2,43	79,6 $\pm$ 3,27x,y	7,38 $\pm$ 0,29x,y	7,06 $\pm$ 0,28x,y
ИР + карбаДарбЭПО	58,3 $\pm$ 2,29	70,8 $\pm$ 3,1x,y	6,14 $\pm$ 0,31x,y	6,52 $\pm$ 0,28x,y
ИР + ДарбЭПО	59,9 $\pm$ 1,79	85,1 $\pm$ 1,68x,y	7,13 $\pm$ 0,27 x,y	7,15 $\pm$ 0,37x,y

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с группой ложнооперированных животных; γ – $p < 0,05$ в сравнении с группой ишемии-реперфузии.

Note: * – $p < 0.05$ in comparison with the sham group; γ – $p < 0.05$ in comparison with the ischemia-reperfusion group.

Таблица 2 / Table 2

**Динамика скорости клубочковой фильтрации и фракционной экскреции натрия
при введении изучаемых веществ ($M \pm m$; $n=10$)**

Dynamics of the glomerular filtration rate and fractional sodium excretion upon the administration of the studied substances ($M \pm m$; $n=10$)

Экспериментальная группа	СКФ (мл/мин)		ФЭН (%)	
	24 часа	72 часа	24 часа	72 часа
Ложнооперированные	0,51 $\pm$ 0,03	0,49 $\pm$ 0,03	0,38 $\pm$ 0,02	0,5 $\pm$ 0,02
ИР	0,17 $\pm$ 0,02x	0,06 $\pm$ 0,01x	2,24 $\pm$ 0,12x	7,4 $\pm$ 0,78x
ИР + асиалоЭПО 0,4 мкг/кг	0,32 $\pm$ 0,04x,y	0,27 $\pm$ 0,02x,y	1,03 $\pm$ 0,11x,y	1,57 $\pm$ 0,09x,y
ИР + асиалоЭПО 2,4 мкг/кг	0,37 $\pm$ 0,03x,y	0,36 $\pm$ 0,03x,y	0,91 $\pm$ 0,09x,y	1,3 $\pm$ 0,09x,y
ИР + ЭПО	0,27 $\pm$ 0,03x,y	0,21 $\pm$ 0,02x,y	1,42 $\pm$ 0,11x,y	2,5 $\pm$ 0,09
ИР + карбаДарбЭПО	0,29 $\pm$ 0,02x,y	0,33 $\pm$ 0,04x,y	1,05 $\pm$ 0,05x,y	1,31 $\pm$ 0,11x,y
ИР + ДарбЭПО	0,21 $\pm$ 0,02x,y	0,22 $\pm$ 0,01x,y	1,37 $\pm$ 0,08x,y	2,36 $\pm$ 0,07x,y

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с группой ложнооперированных животных; γ – $p < 0,05$ в сравнении с группой ишемии-реперфузии.

Note: * – $p < 0.05$ in comparison with the sham group; γ – $p < 0.05$ in comparison with the ischemia-reperfusion group.

Таблица 3 / Table 3

**Динамика уровня микроциркуляции при введении изучаемых веществ
($M \pm m$; $n=10$)**

Dynamics of the microcirculation level upon the administration of the studied substances
($M \pm m$; $n=10$)

Экспериментальная группа	5 минут	24 часа	72 часа
Ложнооперированные	904,5 $\pm$ 60,43	870,5 $\pm$ 98	859 $\pm$ 67,98
ИР	209 $\pm$ 24,42x	418,1 $\pm$ 46,02x	315,5 $\pm$ 13,67x
ИР + асиалоЭПО 0,4 мкг/кг	489,6 $\pm$ 33,65x,y	636,4 $\pm$ 20,93x,y	521,8 $\pm$ 20,78x,y
ИР + асиалоЭПО 2,4 мкг/кг	670,4 $\pm$ 54,19x,y	725,6 $\pm$ 47,41x,y	689,3 $\pm$ 46,52x,y
ИР + ЭПО	459,8 $\pm$ 24,06x,y	662,9 $\pm$ 22,71x,y	490,5 $\pm$ 21,81x,y
ИР + карбаДарбЭПО	667,9 $\pm$ 40,34x,y	738,9 $\pm$ 26,77 x,y	696 $\pm$ 23,18x,y
ИР + ДарбЭПО	483,8 $\pm$ 19,21x,y	686 $\pm$ 27,39x,y	555,2 $\pm$ 25,46x,y

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с группой ложнооперированных животных; γ – $p < 0,05$ в сравнении с группой ишемии-реперфузии.

Note: * – $p < 0.05$ in comparison with the sham group; γ – $p < 0.05$ in comparison with the ischemia-reperfusion group.

скорости клубочковой фильтрации и уровня микроциркуляции, уменьшению фракционной экскреции натрия во всех временных точках эксперимента, превосходя по эффективности дарбэпоэтин в дозе 0,45 мкг/кг.

Защитная роль эритропоэтина продемонстрирована в многочисленных доклинических исследованиях на моделях ишемии-реперфузии различных органов и тканей [13-16]. Ренопротективные эффекты эритропоэтина были подтверждены и в клиническом исследовании: применение ЭПО в дозе 300 МЕ/кг у пациентов при проведении операции аортокоронарного шунтирования приводило к снижению частоты острого почечного повреждения, улучшению функции почек (по уровню креатинина и скорости клубочковой фильтрации) [17].

В настоящем исследовании мы продемонстрировали, что профилактическое введение производных ЭПО: асиалированного эритропоэтина и карбамилированного дарбэпоэтина - может значительно улучшить функциональное состояние почек, превосходя по эффективности эритропоэтин и дарбэпоэтин. Возможно, их более высокая эффективность обусловлена как особенностями фармакокинетики, так и более высоким сродством к гетеродимерным эритропоэтиновым рецепторам, участвующим в реализации механизмов цитопротекции.

Заключение

Результаты проведенного исследования демонстрируют, что асиалированный эритропоэтин в дозе 2,4 мкг/кг и карбамилированный дарбэпоэтин в дозе 50 мкг/кг обладают выраженными протективными свойствами на модели ишемии-реперфузии почек, выражающимися в снижении биохимических маркеров острого почечного повреждения, росте скорости клубочковой фильтрации и снижении фракционной экскреции натрия, а также коррекции микроциркуляторных нарушений во все временные точки эксперимента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chatauret N., Badet L., Barrou B., Hauet T. Ischemia-reperfusion: from cell biology to acute kidney injury. *Prog Urol*. 2014; 24(Suppl 1): 4-12.
2. Hammad F.T., Lubbad L. The effect of thymoquinone on the renal functions following ischemia-reperfusion injury in the rat. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*. 2016; 8(4): 152-159.
3. Mao H., Katz N., Ariyanon W., Blanca-Martos L., Adybelli Z., Giuliani A., Danesi T.H., Kim J.C., Nayak A., Neri M., Virzi G.M., Brocca A., Scalzotto E., Salvador L., Ronco C. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Cardiorenal Medicine*. 2013; 3(3): 178-199. DOI:10.1159/000353134.
4. Legrand M., Mik E.G., Johannes T., Payen D., Ince C. Renal hypoxia and dysoxia after reperfusion of the ischemic kidney. *Mol Med*. 2008; 14(7-8): 502-516.

5. Hussien N.I., Emam H.T. The potential protective effects of erythropoietin and estrogen on renal ischemia reperfusion injury in ovariectomized rats. *Alexandria Journal of Medicine*. 2016; 52(4): 325-335.
6. Reznikov K.M., Gorbunova N.S., Kolesnichenko P.D., Tverskoy A.V., Kostina D.A., Bashkatova D.A., Nikitina V.A. Search of new pharmaceuticals on the basis of darbepoetin in the treatment of ischemic stroke (review of literature). *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. 2017; 3(1): 125-136. DOI: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-125-136.
7. Peresyphkina A.A. Correction of ischemic optic neuropathy in rats by carbamylated darbepoetin. *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. 2018; 4(1): 43-50. DOI: 10.3897/rpharmacology.4.25262.
8. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury Kidney International supplements. 2012; 2(1).
9. Banaei S., Ahmadiasl N., Alihemmati A. Comparison of the Protective Effects of Erythropoietin and Melatonin on Renal Ischemia-Reperfusion Injury. *Trauma Monthly*. 2016; 21(3): e23005. DOI:10.5812/traumamon.23005.
10. Mofidi A., Bader A., Pavlica S. The use of erythropoietin and its derivatives to treat spinal cord injury. *Mini Rev. Med. Chem*. 2011; 11(9): 763-770.
11. Zhuchenko M.A., Serebryakova M.V., Seregin Yu.A., Cherepushkin S.A., Lobanova N.V., Klislin A.A., Vologzhannikova A.A., Kazakov A.S., Permyakov S.E. Carbamylated Darbepoetin Alfa: Structure and Properties. *Biotechnology*. 2017; 33(4): 28-43. DOI: 10.21519/0234-2758-2017-33-4-28-43.
12. Okada T., Sawada T., Kubota K. Asialoerythropoietin has strong renoprotective effects against ischemia-reperfusion injury in a murine model. *Transplantation*. 2007; 84(4): 504-510.
13. Должикова И.Н., Покровский М.В., Должиков А.А. Морфологическое и иммуногистохимическое исследование почек при ишемии и на фоне дистантного и фармакологического preconditionирования. *Научный аспект*. 2015; 2(3): 282-308. [Dolzhikova I.N., Pokrovskii M.V., Dolzhikov A.A. Morfologicheskoe i immunogistohimicheskoe issledovanie pochk pri ishemii i na fone distantnogo i farmakologicheskogo preconditionirovaniya. *Nauchnyj aspekt*. 2015; 2(3): 282-308. (In Russ.)].
14. 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.
15. Shabelnikova A.S., Peresyphkina A.A., Gubareva V.O., Levkova E.A., Dolzhikov A.A., Nikolaev S.B., Stepchenko A.A. Pharmacological preconditioning by recombinant erythropoietin as the possibility of increasing the stability of tissue of the retina to reperfusion ischemia in experiment. *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. 2016; 1(2): 25-29.
16. Moore E.M., Bellomo R., Nichol A.D. Erythropoietin as a novel brain and kidney protective agent. *Anaesth Intensive Care*. 2011; 39: 356-372.
17. Song Y.R., Lee T., You S.J., Chin H.J., Chae D.W., Lim C., Park K.H., Han S., Kim J.H., Na K.Y. Prevention of acute kidney injury by erythropoietin in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a pilot study. *Am J Nephrol*. 2009; 30: 253-260.

Поступила / Received 03.09.2018

Принята в печать / Accepted 27.10.2018

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

Контактная информация: Елагин Владислав Викторович; тел.: +7 (919) 219-02-85; e-mail: vlad.elagin2014@yandex.ru; Россия, 305021, г. Курск, пр-кт Победы, 44.

Corresponding author: Vladislav V. Elagin; tel.: +7 (919) 219-02-85; e-mail: vlad.elagin2014@yandex.ru; 44, Pobedy avenue, Kursk, Russia, 305021.

А. В. ЖАРОВ, Е. В. КОЛЕСНИКОВА, Г. А. ПЕНЖОЯН

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ФОНОВЫМИ ПРОЦЕССАМИ И ОПУХОЛЕВОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ВУЛЬВЫ

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

АННОТАЦИЯ

Цель. Оптимизация подходов к диагностике и тактике ведения женщин с фоновыми заболеваниями и опухолевой патологией вульвы.

Материалы и методы. В исследовании были задействованы более полутора тысяч пациенток из различных регионов России и ближнего зарубежья с предопухолевой и опухолевой патологией наружных половых органов. При первичной диагностике и мониторинге в процессе лечения и наблюдения использовались самые разнообразные методы, начиная от банального осмотра, пальпации, лабораторных исследований и заканчивая современными морфологическими исследованиями, КТ, МРТ и ПЭТ-диагностикой.

Результаты. Выявлены характерные отличия в фоновых процессах вульвы, которые позволили нам разделить их на две группы: первая – когда патологический процесс протекает на фоне дистрофических изменений тканей наружных половых органов; вторая – дерма и подкожная жировая клетчатка не изменены. Чёткие морфологические критерии двух вариантов изменений сопровождаются и существенно отличающейся клинической картиной. При патологии вульвы с нейродистрофическим процессом консервативные мероприятия имели невысокую эффективность. Проведение же фотодинамической терапии и лазерной вапоризации оправдано только у женщин молодого и среднего возраста с предраком. Установлено, что высокая эффективность хирургического лечения сочетается с большим числом ранних и поздних послеоперационных осложнений, что само по себе вызывает дискомфорт, боли, дизурические явления, диспареунию. Снизить частоту послеоперационных осложнений и улучшить функциональные и косметические результаты лечения можно лишь при использовании реконструктивно-пластических операций. Нами были разработаны и широко внедрены в повседневную практику способы закрытия раневых дефектов и оценена их эффективность.

Заключение. За последние 20 лет была проделана большая работа по решению актуальных вопросов, связанных с диагностикой и лечением фоновых процессов, предрака и рака вульвы. Однако в настоящее время нет ни одного центра, где бы на серьёзном уровне изучались теоретические вопросы, разрабатывались консервативные и инвазивные методики лечения, проводилась учебно-методическая работа с врачами. Без должного внимания к этим вопросам данная проблема вряд ли будет решена в ближайшее время как с теоретических, так и с практических позиций.

Ключевые слова: патология вульвы, фоновые процессы вульвы, склеро-атрофический лихен, ПВИ, рак вульвы

Для цитирования: Жаров А.В., Колесникова Е.В., Пенжоян Г.А. Проблемы диагностики и лечения больных с фоновыми процессами и опухолевой патологией вульвы. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(6): 78-82. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-78-82.

Forcitation: Zharov A.V., Kolesnikova E.V., Penzhoyan G.A., Problems of diagnosis and treatment of patients with background processes and tumor pathology of the vulva. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(6): 78-82. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-78-82.

A. V. ZHAROV, E. V. KOLESNIKOVA, G. A. PENZHOYAN

PROBLEMS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH BACKGROUND PROCESSES AND TUMOR PATHOLOGY OF THE VULVA

Federal state budgetary educational institution of higher education «Kuban state medical University»
of the Ministry of health of the Russian Federation, 4, Sedina str., Krasnodar, Russia, 350063.

ABSTRACT

Aim. The study was designed for the optimization of the approaches to the diagnosis and management of women with background diseases and tumor pathology of the vulva.

Materials and methods. The study involved more than a thousand and a half patients from different regions of Russia and CIS countries with precancerous and tumor pathology of the external genitals. A variety of methods were used in the primary diagnosis and monitoring in the treatment and observation, ranging from the banal examination, palpation,

laboratory studies and ending with modern morphological studies, CT, MRI and PET diagnostics.

Results. The characteristic differences in the background processes of the vulva were revealed, which allowed us to divide them into two groups: the first group – the pathological process occurs against the background of dystrophic changes in the tissues of the external genitals; the second group – the dermis and subcutaneous fat are not changed. Clear morphological criteria of two variants of changes are accompanied by a significantly different clinical picture. Conservative measures had low efficiency in the pathology of the vulva with a neurodystrophic process. Carrying out a photodynamic therapy and laser vaporization is justified only in young and middle-aged women with precancer. It was found that the high efficiency of surgical treatment is combined with a large number of early and late postoperative complications, which in itself causes discomfort, pain, dysuric phenomena, and dyspareunia. It is possible to reduce the frequency of postoperative complications and improve the functional and cosmetic results of the treatment only with the use of reconstructive plastic surgery. We have developed and widely implemented the methods of closing wound defects in everyday practice and evaluated their effectiveness.

Conclusion. Over the past 20 years, a lot of work has been done to address the topical issues related to the diagnosis and treatment of background processes, precancer and vulva cancer. However, at present, there is no center where theoretical issues are studied at a serious level, conservative and invasive methods of treatment are developed, and educational and methodical work with doctors is carried out. Without proper attention to these issues, this problem is unlikely to be solved in the near future, both from theoretical and practical points of view.

Keywords: pathology of the vulva, the background processes of the vulva, scleroatrophic lichen, PVI, cancer of the vulva

Введение

Наименее изученными в современной гинекологии и онкогинекологии остаются вопросы этиологии, патогенеза, клинического течения, выбора метода лечения фоновых процессов, предрака и рака вульвы. Вершиной айсберга этой патологии являются злокачественные опухоли вульвы. В 2016 году в России было выявлено 2009 случаев новых заболеваний, и заболеваемость составила 2,55 на 100 тыс. населения [1, 2]. Каждая вторая пациентка поступает в специализированное лечебное учреждение уже с местно-распространённым опухолевым процессом, когда шансы на успешное лечение резко сокращаются, и это несмотря на визуальную локализацию опухоли. Последнее говорит о несвоевременной диагностике и лечении фоновых процессов вульвы. Именно они являются той самой скрытой, подводной частью айсберга. К сожалению, число больных с фоновыми процессами и предраком вульвы существенно увеличилось за последнее время. В то же время отмечается омоложение патологии. Так, уже нередко склеротический лишай возникает в детском возрасте [1, 3]. В настоящее время не представляется возможным на основании учётной медицинской документации выяснить частоту распространённости указанной патологии. Если с доброкачественными опухолями вульвы подходы к диагностике, лечению и статистическому учёту в целом понятны, то с фоновыми процессами возникает много вопросов. Связано это с несколькими причинами. Прежде всего при постановке диагноза отсутствует единая классификационная терминология, основанная на объективных морфологических, иммунологических и молекулярно-генетических критериях. В основу большинства современных классификаций положены различные клинические и морфологические признаки весьма субъективного характера, что зачастую ставит практикующего врача в тупик при постановке диагноза. В результате основным диагнозом в

наших клиниках многие годы был «крауроз и лейкоплакия вульвы». Пациентки с таким диагнозом наблюдались и получали лечение долгие годы, но в конце концов у многих из них возникали предрак и внутриэпителиальный рак вульвы, которые были вовремя диагностированы и пролечены. В других же случаях опухоль выявлялась на этапе инвазивного рака. При этом у каждой второй пациентки, когда в опухолевый процесс вовлекались уретра, влагалище, анус, уже имелись метастазы в регионарных пахово-бедренных и тазовых лимфатических узлах.

Все перечисленные факты мотивировали нас к серьёзному изучению проблемы с целью улучшения диагностики, непосредственных и отдалённых результатов лечения у пациенток с фоновыми процессами, предраком и раком наружных половых органов.

Цель исследования: оптимизация подходов к диагностике и тактике ведения женщин с фоновыми заболеваниями и опухолевой патологией вульвы.

Материалы и методы

В исследованиях были задействованы более полутора тысяч пациенток из различных регионов России и ближнего зарубежья с предопухолевой и опухолевой патологией наружных половых органов. При первичной диагностике и мониторинге в процессе лечения и наблюдения использовались самые разнообразные методы, начиная от банального осмотра, пальпации, лабораторных исследований и заканчивая современными морфологическими исследованиями, КТ, МРТ и ПЭТ-диагностикой.

В практической деятельности нами было предложено деление фоновых процессов на две группы. Первая – когда патологический процесс протекает на фоне дистрофических изменений тканей наружных половых органов; вторая – дерма и подкожная жировая клетчатка не изменены. Чёткие морфологические критерии двух вариантов изменений сопровождаются и существенно отличающейся кли-

нической картиной. Данная классификация была выбрана в связи с тем, что до этого часто один и тот же патологический процесс имел несколько названий и, наоборот, различные по своей сути изменения тканей обозначались одним термином: «крауроз и лейкоплакия вульвы». И основной причиной этого было как раз непонимание патогенетических механизмов развития фонового процесса и морфологического субстрата, лежащего в его основе.

Присутствие вируса папилломы человека (ВПЧ) доказывалось при ПЦР-диагностике и/или наличии койлоцитоза в биопсийном материале.

Результаты и обсуждение

В первую очередь перед планированием лечения рекомендовано выяснить два основных момента:

1) патология протекает на фоне дистрофических процессов вульвы или таковая отсутствует,

2) ассоциирована патология вульвы с персистирующей ВПЧ-инфекцией или нет,

так как при наличии персистирующей вирусной инфекции после проведения деструктивных методов лечения необходима профилактическая противовирусная терапия.

Если же патология вульвы обусловлена нейро-дистрофическим процессом или развилась на его фоне, то консервативные мероприятия имеют невысокую эффективность. Процесс протекает с постепенно прогрессирующей атрофией и склерозом тканей вульвы и, по сути, является хроническим неизлечимым заболеванием. Резекции вульвы при этом не избавляют от выраженного зуда, у пациенток быстро возникает рецидив в области рубцов, и часто присоединяются функциональные нарушения (дизурия, диспареуния). Что касается фотодинамической терапии и лазерной вапоризации, то зуд исчезает на короткий промежуток времени и порой возобновляется с большей интенсивностью. Это происходит ввиду сохраняющихся изменённых тканей дермы и гиподермы со всеми патогенетическими механизмами, приведшими к этим изменениям. Следовательно, проведение этих манипуляций оправдано у женщин молодого и среднего возраста с предраком, когда необходимо сохранить орган и предотвратить развитие опухоли.

При наличии видимой патологии вульвы (лейкоплакия, кондиломы, папилломы) без дистрофического фона и ВПЧ-инфекции нецелесообразно начинать лечение с противовирусной терапии. В первую очередь необходимо произвести деструкцию патологического очага (фотодинамическая терапия, лазерная вапоризация, иссечение), а затем уже проводить противовирусную терапию. При проведении деструктивных методик, не подразумевающих хирургического удаления патологического очага, в обязательном порядке должна быть выполнена биопсия для исключения рака.

Нередко при фоновых процессах в области вульвы врач сталкивается с агрессивным, ре-

цидивизирующим течением, наличием дисплазии эпителия, когда есть все основания для хирургического лечения. Но оперативное вмешательство зачастую не проводится, и предпочтение отдаётся другим методам лечения, пока не разовьётся рак вульвы. Почему же так происходит? Высокая эффективность хирургического лечения сочетается с большим числом ранних и поздних послеоперационных осложнений. Обширные резекции вульвы и вульвэктомия приводят к образованию большого раневого дефекта, устранение которого составляет нелёгкую хирургическую задачу. Нагноение послеоперационной раны происходит практически у каждой второй пациентки. Частым исходом нагноения является грубое рубцевание тканей. Рубцы в области вульвы и промежности вызывают дискомфорт, боли, дизурические явления, диспареунию.

Следующей проблемой является близкое расположение опухоли с рядом расположенными анатомическими структурами (уретра, влагалище, анус) или переход на них, когда необходима их резекция. В свою очередь, выполнение комбинированных операций при распространённых формах заболевания и рецидивах ведёт к ещё большему числу послеоперационных осложнений. Снизить частоту послеоперационных осложнений и улучшить функциональные и косметические результаты лечения в данной ситуации можно лишь при использовании реконструктивно-пластических операций. В отечественной литературе отсутствовали сведения о реконструктивно-пластических операциях при хирургическом лечении патологии вульвы. Нами разработаны и широко внедрены в повседневную практику способы закрытия раневых дефектов и оценена их эффективность.

В зависимости от вида хирургического вмешательства и используемой реконструктивно-пластической операции выделяем следующие основные варианты лечения:

1. Обширные резекции вульвы:

а) передняя гемивульвэктомия с пластикой перемещёнными кожно-фасциальными предлобково-гипогастральными лоскутами на ножке;

б) задняя гемивульвэктомия с пластикой перемещёнными параллельными ягодично-бедренными кожными лоскутами на ножке;

в) субтотальная резекция вульвы с пластикой перемещёнными кожно-фасциальными бедренно-ягодичными лоскутами на ножке;

г) левосторонняя или правосторонняя гемивульвэктомия с пластикой перемещённым кожно-фасциальным лоскутом на ножке с задней поверхности бедра.

2. Вульвэктомия с пластикой перемещёнными кожно-фасциальными лоскутами на ножке с задних поверхностей бёдер.

Широкое иссечение поражённых тканей при фоновых процессах и предраке вульвы с адекватным выбором границ резекции и замещением раневого дефекта здоровыми тканями позволило

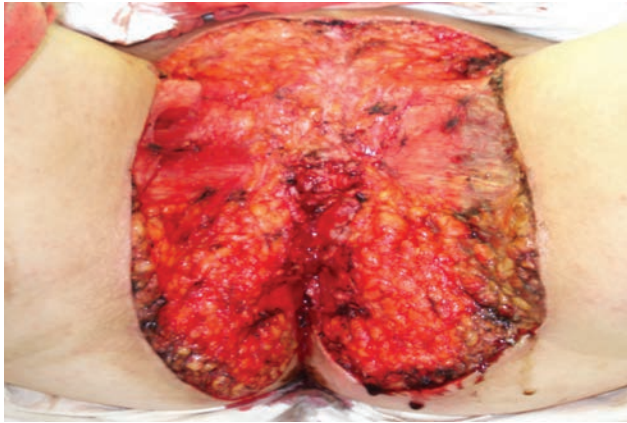


Рис. 1. Выполнена вульвэктомия с удалением промежности, резекцией кожи перианальной области, ягодиц, бёдер, лобка резекцией уретры и влагалища.

Fig. 1. Vulvectomy performed with the removal of the perineum, resection of the skin of the perianal area, buttocks, hips and mons pubis with the resection of the urethra and vagina.

снизить количество рецидивов на 42,9%, добиться выздоровления у 94,6% пациенток по сравнению с 51,7% больных, подвергнутых хирургическому лечению без применения пластических операций. Одновременно на порядок уменьшилось число ранних и поздних послеоперационных осложнений при лучших функциональных и косметических результатах лечения.

Внедрение в практику хирургического лечения больных опухолевой патологией вульвы реконструктивно-пластических операций ликвидировало ограничения, которые ранее его лимитировали. Стало возможным радикально оперировать больных с местно-распространённым опухолевым процессом с применением комбинированных и расширенных операций, добиваясь при этом хороших функциональных и косметических результатов лечения. На рисунке 1 представлен вид послеоперационной раны после комбинированной вульвэктомии по поводу третьего рецидива рака Педжета. Образовавшийся раневой дефект невозможно закрыть без применения пластической операции. На рисунке 2 – вид после пластического этапа операции.

В большинстве случаев хирургического лечения больных раком вульвы требуется удаление регионарного лимфатического коллектора из-за быстрого поражения пахово-бедренных лимфатических узлов. Операция может быть выполнена из отдельных разрезов и единым блоком с первичным очагом.

Большой практический опыт позволяет нам рекомендовать при одномоментных операциях выполнять лимфаденэктомию единым блоком с вульвой с использованием дугообразного разреза и иссечением паховых складок. В этом есть свои серьёзные преимущества. Не остаётся мостика между раной после вульвэктомии и лимфаденэктомией, что повышает радикализм операции. Нет риска некроза кожи оставленного мостика. Мобилизация тканей удобнее и проходит быстрее, а заживление протекает более благополучно с



Рис. 2. Успешное закрытие послеоперационной раны с использованием кожно-фасциальных лоскутов с задних поверхностей бёдер.

Fig. 2. Successful closure of the postoperative wound with the use of skin-fascial flaps from the back of the thighs.

лучшими функциональными и косметическими результатами лечения. Одноблочная операция может предусматривать как двустороннее удаление лимфатических узлов, так и одностороннее. На рисунке 3 представлен макропрепарат после односторонней операции с левосторонней пахово-бедренной лимфаденэктомией. В данной ситуации пахово-бедренная лимфаденэктомия выполнена с одной стороны ввиду латерального расположения опухоли и выраженной сопутствующей патологии у больной. Правосторонняя лимфаденэктомия произведена спустя 3 месяца. На рисунке 4 – вид операционного поля после вульвэктомии единым блоком с двусторонней пахово-бедренной лимфаденэктомией и пластикой раневого дефекта вульвы перемещёнными кожно-фасциальными лоскутами с задних поверхностей бёдер.

Широкое внедрение в повседневную практику таких операций позволило добиться стабильно высоких результатов лечения. Пятилетняя выживаемость у больных с распространёнными формами рака вульвы достигает 80%. Уже более 10 лет при первой стадии рака вульвы мы не наблюдали ни одного раннего рецидива заболевания, а пятилетняя выживаемость составляет 100%.

Первыми в России мы начали использовать неоадьювантную полихимиотерапию в плане комплексного лечения у больных местно-распространёнными формами рака вульвы, при этом полностью отказались от предоперационной лучевой терапии. Это позволило вывести ряд пациенток на хирургическое лечение за счёт хорошей резорбции опухоли, при этом не увеличивалось число послеоперационных осложнений за счёт исключения предоперационной лучевой терапии. Так, в 2002 году молодой женщине 18 лет выполнили комплексное лечение по поводу рака вульвы III стадии. На первом этапе была выполнена предоперационная ПХТ. На втором – хирургическое вмешательство. На третьем – послеоперационная лучевая терапия. Спустя 2 года после лечения женщина родила здорового ребёнка и через 12



Рис. 3. Макропрепарат: вульва единым блоком с левыми пахово-бедренными лимфатическими узлами.

Fig. 3. Macropreparation: vulva with a single block with the left inguinal-femoral lymph nodes.



Рис. 4. Операционное поле после вульвэктомии единым блоком с двусторонней пахово-бедренной лимфаденэктомией и пластикой раневого дефекта вульвы перемещёнными кожно-фасциальными лоскутами с задних поверхностей бёдер.

Fig. 4. Surgical field after vulvectomy with a single block with bilateral inguinal-femoral lymphadenectomy and plastics of the wound defect of the vulva with displaced skin-fascial flaps from the back of the thighs.

лет – второго. В настоящее время пациентка жива без признаков прогрессирования опухолевого процесса, развитие детей соответствует возрасту.

Заключение

Таким образом, за последние 20 лет была проделана большая работа по решению актуальных вопросов, связанных с диагностикой и лечением фоновых процессов, предрака и рака вульвы. Но, несмотря на это, качественных сдвигов с практических позиций в целом по стране не произошло. На уровне крупных гинекологических и онкологических центров этой проблеме практически не уделяется внимания. В настоящее время нет ни одного центра, где бы на серьёзном уровне изучались теоретические вопросы, разрабатывались консервативные и инвазивные методики лечения, проводилась учебно-методическая работа с врачами. Известно, что дистрофические процессы вульвы – патология наследственно обусловленная, но отсутствуют молекулярно-генетические исследования, идентифицирующие поломку генов, запускающих патогенетические механизмы болезни. Есть мнение об аутоиммунном характере поражения, но нет исследований, отвечающих на вопрос, какие сигнальные молекулы участвуют в развитии патологии. Почему у одних пациенток процесс протекает с преобладанием атрофии, у других – склеротических изменений тканей? Даже имеющиеся в настоящий момент крупные достижения в хирургическом лечении больных с опухолевой патологией вульвы используются недопустимо редко. В подавляющем большинстве случаев применяются способы операций, предложенные ещё в первой половине прошлого столетия. Это ведёт к чрезвычайно частым послеоперационным осложнениям, рецидивам заболевания,

плохим функциональным и косметическим результатам лечения. Без должного внимания к этим вопросам данная проблема вряд ли будет решена в ближайшее время, как с теоретических, так и с практических позиций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Жаров А.В. Оптимизация лечения больных с фоновыми процессами и предраком вульвы. Пермь. 2012. 68 с. [Zharov A.V. *Optimizatsiyalecheniyabolnykh s fonovymiprotsessami i predrakomvulvy*. Perm. 2012. 68 s. (In Russ.)].
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *ZlokachestvennyyenovooobrazovaniyavRossiiiv 2016 godu (zabolevayemostismertnost)*. M.: MNIOLim. P.A. Gertsena – filialFGBU «NMITsradiologii» MinzdravaRossii. 2018. 250 s. (In Russ.)].
3. Крапошина Т.П., Филюшкина А.Ю., Антонян М.Г. Этиология, патогенез и лечение склерозирующего лишая вульвы (обзор литературы). Вестник РГМУ. 2014. [Kraposhina T.P., Filyushkina A.Yu., Antonyan M.G. *Etiologiya. patogenez i lecheniye skleroziruyushchego lishaya vulvy (obzor literatury)*. Vestnik RGMU. 2014. (In Russ.)].

Поступила / Received 29.06.2018
Принята в печать / Accepted 10.11.2018

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict to finterest

Контактная информация: Жаров Александр Владимирович; тел.: 8 (918) 960-25-38; e-mail: zharov.1966@yandex.ru; Россия, 350004, г. Краснодар, ул. Минская, д. 122/5, кв. 15.

Corresponding author: Aleksandr V. Zharov; tel.: 8 (918) 960-25-38; e-mail: zharov.1966@yandex.ru; 15 fl., 122/5 h., Minskaya str., Krasnodar, Russia, 350004.

Л. И. ЖУКОВА^{1,2}, В. Н. ГОРОДИН^{1,2}, О. И. КОВАЛЕВСКАЯ², Е. В. КОЗЫРЕВА²,
Е. С. ОЛЕЙНИКОВА^{1,2}

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИКОПЛАЗМЕННОЙ ПНЕВМОНИИ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

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

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Специализированная клиническая инфекционная
больница» министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. Митрофана Седина, д. 204,
Краснодар, Россия, 350015.

АННОТАЦИЯ

Цель. Клинико-лабораторная характеристика и лечение микоплазменной пневмонии у госпитализированных в инфекционный стационар взрослых пациентов города Краснодара.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализирована частота встречаемости и характер клинических симптомов подтвержденной иммуноферментным анализом микоплазменной пневмонии у 35 больных, лечившихся в ГБУЗ СКИБ г. Краснодара.

Результаты. Микоплазменная пневмония у госпитализированных пациентов г. Краснодара встречается чаще у молодых мужчин, в холодное время года, протекает в среднетяжелой форме. При ранжировании клинических симптомов установлено, что приоритетными признаками заболевания являются острое начало, фебрильная температура, симптомы поражения верхних дыхательных путей, увеличение С-реактивного белка, сухой характер кашля и относительный моноцитоз в общем анализе крови, которые можно считать наводящими симптомами болезни. Больным с микоплазменной пневмонией показано назначение антимикробных препаратов из групп макролидов, фторированных хинолонов и тетрациклинов, либо в виде монотерапии, либо в комбинациях.

Заключение. Частота встречаемости и отсутствие патогномичных симптомов микоплазменной пневмонии обуславливает целесообразность включения в алгоритм обследования пациентов любыми пневмониями иммуноферментного анализа на антитела к «атипичным» возбудителям, что позволит своевременно уточнить диагноз и провести коррекцию этиотропной терапии.

Ключевые слова: микоплазменная пневмония, клинико-лабораторные признаки, антимикробная терапия

Для цитирования: Жукова Л.И., Городин В.Н., Ковалевская О.И., Козырева Е.В., Олейникова Е.С. Клиническая характеристика микоплазменной пневмонии у госпитализированных пациентов. Кубанский научный медицинский вестник. 2018; 25(6): 83-89. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-83-89

For citation: Zhukova L.I., Gorodin V.N., Kovalevskaya O.I., Kozyreva E.V., Oleinikova E.S. Clinical characteristics of mycoplasma pneumonia in hospitalized patients Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. 2018; 25(6): 83-89. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-83-89

L. I. ZHUKOVA^{1,2}, V. N. GORODIN^{1,2}, O. I. KOVALEVSKAYA², E. V. KOZYREVA², E. S. OLEJNIKOVA^{1,2}

CLINICAL CHARACTERISTICS OF MYCOPLASMA PNEUMONIA IN HOSPITALIZED PATIENTS

¹Federal state budgetary educational establishment of higher education «the Kuban state medical university»
Ministries of Health of the Russian Federation, str. Mitrofan Sedina, 4, Krasnodar, Russian Federation, 350063.

²The state budgetary establishment of public health services «Specialized clinical infectious hospital»
Ministries of Health of Krasnodar territory, str. Mitrofan Sedina, 204, Krasnodar, Russian Federation, 350015.

ABSTRACT

Aim. The research was designed for clinical and laboratory characteristics and treatment of respiratory mycoplasma pneumonia in adult patients hospitalized to the infectious diseases hospital of the city of Krasnodar.

Materials and methods. The frequency of occurrence and the nature of the clinical symptoms confirmed by ELISA analysis of mycoplasma pneumonia in 35 patients, who were treated in the State Budgetary Establishment of Public Health Services «Specialized Clinical Infectious Hospital» of Krasnodar, were retrospectively analyzed.

Results. Mycoplasma pneumonia in hospitalized patients of Krasnodar is more common in young men during the cold season and occurs in moderate form. When ranking the clinical symptoms, it has been established that the priority signs

of the disease are acute onset, febrile temperature, symptoms of lesions of the upper respiratory tract, increased CRP, dry coughing and relative monocytosis in the general blood test that can be considered the suggestive symptoms of the disease. Antimicrobial drugs from the macrolide, fluorinated quinolone and tetracycline groups, either as a monotherapy or in the combination, were prescribed for the patients with mycoplasma pneumonia.

Conclusion. The frequency of occurrence and the absence of pathognomonic symptoms of mycoplasma pneumonia make it advisable to include an enzyme immunoassay for antibodies to "atypical" pathogens in the examination algorithm of patients with any pneumonia, which will provide more accurate diagnosis and correction of etiologic therapy.

Keywords: mycoplasma pneumonia, clinical and laboratory signs, antimicrobial therapy

Введение

Микоплазма (*Mycoplasma pneumoniae*) относится к числу наиболее распространенных респираторных патогенов, вызывающих острые заболевания нижних дыхательных путей, наряду с пневмококком, гемофильной палочкой и вирусами [1]. Установлено, что органы дыхания человека способны поражать и другие микоплазмы, в частности *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*, колонизировать же дыхательный тракт могут 14 видов микоплазм [2, 3, 4]. Респираторные микоплазмы имеют ряд особенностей, которые определили их так называемую «атипичность»: внутриклеточная локализация, устойчивость к β -лактамам антибиотикам, способность к длительной персистенции в организме человека и невозможность культивирования на стандартных питательных средах [5]. Кроме микоплазм к атипичным возбудителям относятся *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci* [6]. Источником инфекции при респираторном токсоплазмозе является человек – больной и носитель, заражение реализуется аэрозольным механизмом. Проявлениями эпидемического процесса могут быть как спорадические случаи, так и вспышки, для которых в ряде стран отмечена определенная цикличность [7, 8]. В последнее десятилетие отмечается увеличение доли микоплазменных пневмоний в общей структуре внебольничных пневмоний, которое колеблется по данным разных публикаций от 10% до 40%, и, возможно, связано с улучшением качества диагностики данной инфекции [7, 9-13].

Рост заболеваемости респираторным микоплазмозом привел к детализации клинической картины и оптимизации лечебных мероприятий. Вопросы своевременной диагностики данной инфекции чрезвычайно важны, поскольку микоплазменная пневмония не всегда поддается лечению антимикробными препаратами первой линии. В то же время данные литературы касаются преимущественно респираторного микоплазмоза в педиатрической практике, в публикациях по взрослым больше обсуждаются проблемы урогенитального микоплазмоза [14-17]. Это связано с эпидемиологическими особенностями микоплазмоза, который чаще поражает определенные возрастные группы, а именно детей-школьников, подростков и лиц молодого возраста [18]. В этой связи представляют интерес особенности клинической симптоматики респираторного микоплазмоза у взрослых пациентов.

Цель исследования: клинико-лабораторная характеристика и лечение микоплазменной пневмонии у госпитализированных в инфекционный стационар взрослых пациентов города Краснодара.

Материалы и методы

Клиническое течение заболевания проанализировано у 35 больных микоплазменной пневмонией, лечившихся в ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» (ГБУЗ СКИБ) министерства здравоохранения Краснодарского края в 2017 г. (средний возраст $33,2 \pm 0,7$ года (18–64 лет), мужчин – 21 (60,0%), женщин – 14 (40,0%)).

Синдромально пневмонию диагностировали на основании анамнестических, физикальных, инструментальных и лабораторных методов обследования. Микоплазменную этиологию пневмонии подтверждали методом иммуноферментного анализа (ИФА), в котором определяли антитела к антигенам *Mycoplasma pneumoniae* (IgA, IgM, IgG), используя соответствующие сертифицированные наборы реагентов ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ».

При первичном обследовании, проводимом в среднем на $5,4 \pm 0,9$ (2–10) день болезни, IgA к микоплазменному антигену были обнаружены у 30 (85,7%) человек, IgM – у 14 (40,0%) и IgG – у 6 (17,1%) человек. При повторном исследовании крови, взятой в среднем на $11,0 \pm 1,0$ (7–17) день болезни, IgA к микоплазменному антигену были обнаружены у 31 (88,6%) человек, IgM – у 14 (40,0%) и IgG – у 10 (28,6%) человек.

Диагностировали микоплазменную инфекцию в случае обнаружения ранних антител (IgA и/или IgM), уровень которых сохранялся (с нарастанием, с убыванием, без динамики) при повторном исследовании, что исключало вероятность ложноположительных результатов. В ряде случаев диагноз подтверждали наличием IgA и/или IgM в сочетании с IgG (17,1% при первом исследовании и 28,6% – при повторном).

Другую возможную этиологию пневмонии, как и микст инфицирование, исключали с помощью иммуноферментного анализа на наличие в сыворотке крови антител к хламидиям и с помощью иммунохроматографического исследования на присутствие растворимого антигена легионелл в моче. У 8 (22,8%) пациентов проводили бактериологическое исследование мокроты, в том числе и на микобактерии туберкулеза.

Результаты и обсуждение

Средний койко-день госпитализированных пациентов составил $9,0 \pm 0,2$ (5-20) дня. В эпидемиологическом анамнезе только 3 (8,6%) больных отмечали контакт с имеющими симптомы острого респираторного заболевания людьми, остальные 32 (91,4%) связывали свой недуг с переохлаждением. Большинство пациентов 22 (62,9%) госпитализировались в холодное время года (осенне-зимние месяцы). Превалировало среднетяжелое течение болезни (33-94,3%). Тяжелая форма микоплазменной пневмонии отмечалась у 2 (5,7%) человек, которая в одном случае была обусловлена старческим возрастом, фоновой патологией и осложнениями в виде двустороннего гидроторакса и кровохарканья. Во втором случае тяжелое течение также было связано с развившейся дыхательной недостаточностью I степени. Таким образом, частота осложненного течения микоплазменных пневмоний в наших наблюдениях составила 2 (5,7%).

Сопутствующие заболевания были отмечены у 18 (51,4%) больных. При этом патология дыхательной системы в анамнезе в виде бронхиальной астмы имела у 2 (5,7%) пациентов, урогенитальной системы – у 9 (25,7%), печени – у 6 (17,1%), сердечно-сосудистой системы – у 5 (14,3%), эндокринной системы – у 4 (11,4%), желудочно-кишечного тракта – у 3 (8,6%), костно-мышечной системы – у 1 (2,9%), рецидив герпетической инфекции – у 2 (5,7%), аллергические реакции – у 2 (5,7%), беременность – у 2 (5,7%).

Предварительные диагнозы, выставленные врачами-инфекционистами, были следующими: внебольничная пневмония – 2 (57,1%) случаев, острое респираторное заболевание – 14 (40,0%), бактериальная кишечная инфекция – 1 (2,9%).

В большинстве случаев (32 – 91,4%) заболевание начиналось остро с фебрильной температуры ($38,1 - 41,0^\circ\text{C}$) средней продолжительностью $5,5 \pm 0,5$ суток. Только у 3 (8,6%) пациентов отмечалось подострое начало с субфебрилитета. Фебрильная температура в 21 (65,6%) из 32 случаев сменялась кратковременным субфебрилитетом, а общая продолжительность температурной реакции составила $7,2 \pm 0,5$ суток. Повышение температуры у всех больных сопровождалось слабостью, недомоганием, потливостью (14-40,0%), а также ломотой в теле (9-25,7%), ознобом (5-14,3%), головной болью (5-14,3%), реже – снижением аппетита (1-2,9%) и сухостью во рту (1-2,9%).

Ведущим синдромом клинической картины был респираторный. При этом у большинства пациентов обнаруживались признаки поражения верхних дыхательных путей. Так, на першение в горле жаловались 25 (71,4%) больных, заложенность носа – 18 (51,4%), боли в горле при глотании – 15 (42,9%), осиплость голоса – 1 (2,9%). Объективно при осмотре ротоглотки гиперемия последней выявлялись в 27 (77,1%) случаев. Симптоматику поражения нижних отделов респираторного тракта

в виде сухого кашля регистрировали у 21 (60,0%) пациента, кашля с мокротой – у 14 (40,0%), приступообразного кашля – у 8 (22,9%), более в грудной клетке при дыхании – у 7 (20,0%), одышки при физической нагрузке – у 6 (17,1%), жесткого дыхания – у 35 (100%), разнообразных (сухих и/или влажных) хрипов в легких – у 26 (74,3%).

При первом рентгенологическом исследовании, проводимом при поступлении на госпитализацию в среднем на $7,2 \pm 0,7$ дня болезни, у всех пациентов подтверждали пневмонию, очаги которой в 30 (85,7%) случаях располагались в одном, реже – в двух сегментах легких, и только в 5 (14,3%) случаях – полисегментарно. Интерстициальной пневмонии мы не отмечали. По степени заинтересованности легочной ткани процесс в 91,7% наблюдений был односторонним, чаще поражалось правое легкое (22-64,7%), реже – левое (12-35,3%).

В результатах исследования общего анализа крови в 16 (45,7%) случаях наблюдали лейкоцитоз, в 20 (57,1%) – моноцитоз, в 10 (28,6%) – лимфопению, реже – отмечали увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) – у 6 (17,1%) пациентов, нейтрофильный палочкоядерный сдвиг – у 5 (14,3%) и у 5 (14,3%) – нейтрофильный сегментоядерный сдвиг. Остальные показатели не отличались от нормы.

В биохимических исследованиях крови регистрировали повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) у 26 (74,3%) пациентов со средними показателями $81,9 \pm 15,3$ мг/л, активности ферментов креатинфосфокиназы (КФК) – у 6 (17,1%) со средними показателями $362,7 \pm 63,2$ Ед/л, аспаратаминотрансферазы (АСТ) – у 6 (17,1%) со средними показателями $42,9 \pm 2,7$ Ед/л, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – у 5 (14,3%) со средними показателями $370,4 \pm 43,2$ Ед/л, аланинаминотрансферазы (АЛТ) – у 4 (11,4%) пациентов со средними показателями $56,4 \pm 7,4$ Ед/л.

Микроскопическое и бактериологическое исследование мокроты, которую удалось получить только у 8 пациентов из 14 с влажным кашлем, продемонстрировало преимущественно слизисто-гноенный ее характер (7-87,5%), иногда с примесью крови (2-25,0%), редко гноенный характер (1-12,5%), отсутствие бактериальной флоры.

Расположив по частоте встречаемости клинико-лабораторные симптомы микоплазменной пневмонии, мы получили ее опорные диагностические признаки, наблюдаемые в большинстве (более 50,0%) случаев данного заболевания (рисунки). Как следует из рисунка, большинству больных, помимо острого начала с высокой температуры, были присущи признаки поражения верхних дыхательных путей, сохраняющиеся в период течения пневмонии и сухой характер кашля, а в лабораторных показателях – повышение уровней СРБ и относительный моноцитоз.

Лечение больных включало этиотропные антимикробные препараты, средства патогенетической и симптоматической терапии. В качестве этиотроп-

ного лечения 34 (97,1%) пациентов стартовали со среднетерапевтических доз цефалоспоринов III поколения с парентеральным введением, а в 14 случаях (40,0%) ограничивались одним курсом этих препаратов средней продолжительностью $8,3 \pm 0,4$ дня. В одном случае беременной пациентке антимикробную терапию начинали с полусинтетических пенициллинов. Большинство пациентов (21-60,0%) не имели эффекта от одного антимикробного препарата, поэтому на второй-третий день госпитализации проводилась коррекция антимикробной терапии госпитализации, преимущественно в виде комбинации препаратов. Наиболее часто использовались сочетание двух антимикробных препаратов – цефалоспоринов с макролидами (у 12 больных – 34,3%) и цефалоспоринов с фторхинолонами (7-20,0%), реже применялось сочетание полусинтетических пенициллинов с макролидами (1-2,9%) и цефалоспоринов с доксициклином (1-2,9%).

В 6 (17,1%) случаях назначался второй курс антимикробной терапии: комбинация цефалоспоринов с доксициклином (1-2,9%), фторхинолонов с доксициклином (1-2,9%), макролидов с доксициклином (1-2,9%), монотерапия фторхинолонами (2-5,7%), доксициклином (1-2,9%). Одной пациентке (2,9%) с тяжелым осложненным течением микоплазменной пневмонии потребовался третий курс комбинированной антимикробной терапии цефалоспоридами с доксициклином.

Приводим клинические примеры микоплазменной пневмонии.

Клинический пример 1.

Больная Е., 31 год, госпитализирована в ГБУЗ СКИБ 15.08.2017 г. в среднетяжелом состоянии бригадой скорой медицинской помощи на шестой день болезни.

Жалобы при поступлении на общую слабость, недомогание, потливость, повышение температуры тела до 39°C , першение и боли в горле, приступообразный сухой кашель.

Из анамнеза установлено, что заболела остро 10.08.2017 г., когда появились вышеперечисленные жалобы. За медицинской помощью к участковому врачу обратилась 11.08.2017 г. Был назначен амоксициллин 1000 мг, который пациентка принимала с 12.08.2017 г. В связи с отсутствием улучшения самочувствия вызвала скорую помощь.

В эпидемиологическом анамнезе контактов с больными, имеющими признаки простудных заболеваний, не имела. В то же время по роду профессиональной деятельности ежедневно общается с большим количеством людей. Отмечает и переохлаждение. Проживает в благоустроенной квартире с семьей, все члены которой здоровы.

Объективно при поступлении: состояние средней степени тяжести. $T - 37,3^{\circ}\text{C}$.

Телосложение нормостеническое. Кожные покровы повышенной влажности. Периферические лимфоузлы не увеличены. Менингеальных знаков нет. Очаговой неврологической симптоматики нет.

Ротоглотка гиперемирована, миндалины не увеличены. Носовое дыхание затруднено. В легких дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах, больше справа, хрипы не прослушиваются. Тоны сердца не приглушены, шумов нет, деятельность сердца ритмичная. Частота дыхательных движений – 18 в минуту. Сатурация кислорода 98%. Частота сердечных сокращений – 82 в минуту. Артериальное давление 120 и 80 мм рт. ст. Печень и селезенка не увеличены. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Нарушений мочеис-

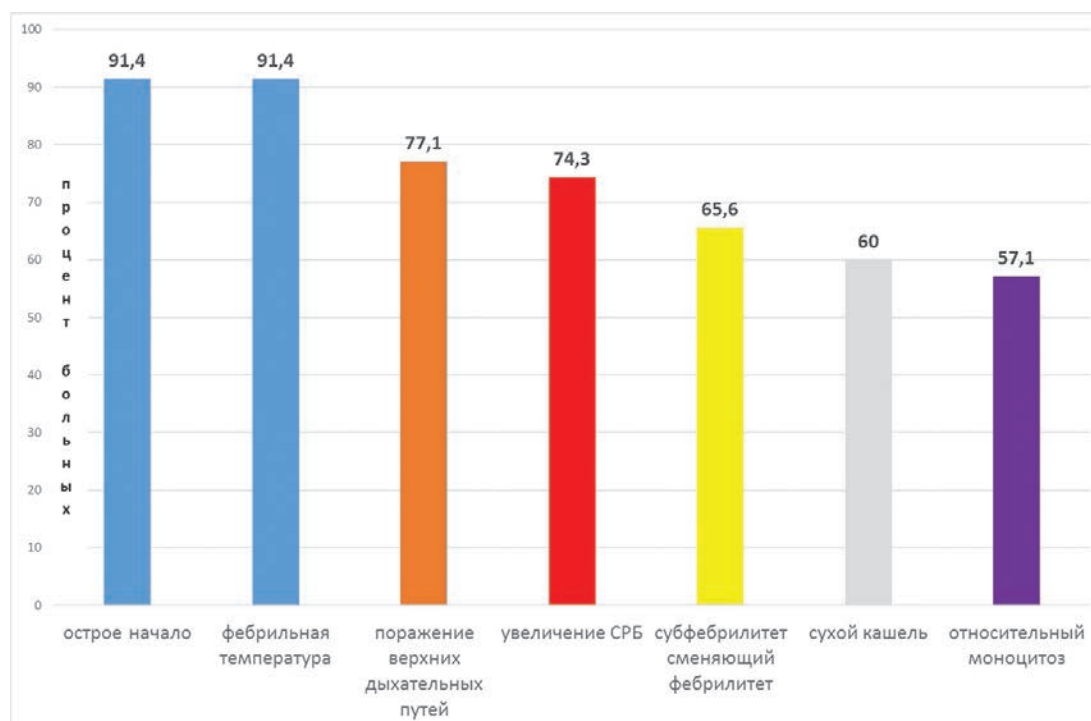


Рисунок. Ранжирование наиболее значимых диагностических симптомов микоплазменной пневмонии.
Figure. The ranking of the most significant diagnostic symptoms of mycoplasma pneumoniae.

пускания нет. Был выставлен предварительный диагноз: внебольничная правосторонняя пневмония? Сопутствующий диагноз: беременность 12 недель.

Из результатов обследования. Общий анализ крови от 16.08.2017 г. – лейкоциты $9,0 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты – $0,6 \times 10^9/\text{л}$, моноциты – $0,6 \times 10^9/\text{л}$, гранулоциты – $4,8 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $4,44 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 124,0 г/л, тромбоциты – $275 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 13 мм/час.

Общий анализ мочи от 16.08.2017 г. – без отклонений от нормы.

Биохимическое исследование крови от 16.08.2017 г.: мочевина – 3,1 ммоль/л, креатинин – 79 мкмоль/л, ЛДГ – 406 Ед/л, КФК – 103 Ед/л, СРБ – 166,6 мг/л, АЛТ – 14 Ед/л, АСТ – 22 Ед/л, глюкоза 4,2 ммоль/л.

Электрокардиограмма от 16.08.2017 г. – синусовый ритм 90 в минуту. Отклонение электрической оси сердца влево. Нарушение внутрижелудочковой проводимости.

На рентгенограмме легких от 16.08.2017 г. – признаки правосторонней пневмонии.

Иммуноферментные исследования от 18.08.2017 г.: IgM и IgG к *Chlamydia pneumoniae* – не обнаружены; IgA к *Mycoplasma pneumoniae* – 1,441 (положительный), IgM – 1,307 (положительный), IgG – 0,053 (отрицательный). В динамике от 25.08.2017 г.: IgA к *Mycoplasma pneumoniae* – 3,388 (положительный), IgM 2,317 – (положительный), IgG – 1,359 (положительный).

Иммунохроматографическое исследование на обнаружение антигена легионелл в моче от 18.08.2017 г. – результат отрицательный.

ПЦР соскоба со слизистой оболочки носоглотки на РНК вирусов гриппа от 16.08.2017 г. – результат отрицательный.

Спирометрия от 18.08.2017 г. – легкая рестрикция.

Мокроту для микроскопического и бактериологического исследования собрать не удалось (кашель сухой).

Клинический диагноз: основной – внебольничная правосторонняя пневмония, обусловленная *Mycoplasma pneumoniae*, средней степени тяжести; сопутствующий – беременность 12 недель; генитальный кандидоз, анемия I степени.

Проведено лечение. Ампициллин по 1,0 × 4 раза в сутки внутримышечно (15.08.2017 г.), цефтриаксон 2,0 в сутки внутримышечно (с 16.08.2017 г. по 25.08.2017 г.), спирамицин 3 мг 3 раза в сутки перорально (с 16.08.2017 г. по 25.08.2017 г.). Патогенетическая и симптоматическая терапия: дезинтоксикация, жаропонижающие препараты, полоскание ротоглотки, щелочные ингаляции.

В течение пребывания в стационаре самочувствие постепенно улучшалось. На третий день госпитализации (восьмой день болезни) нормализовалась температура. В то же время сухой приступообразный кашель, слабость и потливость, как и объективно расцененное среднетяжелое со-

стояние сохранялись до 8-го дня госпитализации (14-й день болезни). Выписана с выздоровлением и рекомендациями охранительного режима.

Таким образом, наличие пневмонии с продолжительным респираторным синдромом и противомикоплазменных антител с закономерной для острого инфекционного процесса динамикой позволили диагностировать у пациентки микоплазменную пневмонию. При выборе препаратов antimicrobial терапии учитывали этиологию заболевания и наличие беременности. Клинической особенностью заболевания явились длительность респираторного синдрома в виде катара верхних дыхательных путей, приступообразного сухого кашля, сохраняющегося на фоне прекращения лихорадки и разрешения пневмонии, отсутствие типичных для бактериальных и вирусных пневмоний изменений общего анализа крови послужило мотивацией в расширении лабораторной диагностики для поиска атипичных возбудителей.

Клинический пример 2.

Больной М., 26 лет, госпитализирован в ГБУЗ СКИБ 18.09.2017 г. в среднетяжелом состоянии бригадой скорой медицинской помощи на шестой день болезни.

Жалобы при поступлении на общую слабость, недомогание, повышение температуры тела до $39,5^\circ\text{C}$, влажный кашель, першение в горле, заложенность носа.

Из анамнеза: заболел остро 13.09.2017 г., когда появились слабость, недомогание, озноб, ломота в мышцах и суставах, заложенность носа, першение в горле, повышение температуры тела до $38,8^\circ\text{C}$. Самостоятельно принимал парацетамол, состояние не улучшалось. 15.09.2017 г. присоединился кашель. К лечению добавил цефиксим, но состояние ухудшалось, усилился кашель, температура достигла $39,5^\circ\text{C}$. Доставлен машиной скорой помощи, которую вызвал 18.09.2017 г.

В эпидемиологическом анамнезе контактов с больными, имеющими признаки простудных заболеваний, не имел. Проживает в благоустроенной квартире с семьей, все члены которой здоровы. Возможно переохлаждение.

Объективно при поступлении: состояние средней степени тяжести. Т – $38,5^\circ\text{C}$.

Кожные покровы нормальной окраски, сыпи нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. Менингеальных знаков нет. Очаговой неврологической симптоматики нет.

Ротоглотка гиперемирована, слизистая зернистая, миндалины не увеличены. Носовое дыхание не затруднено. В легких дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах, хрипы не прослушиваются. Тоны сердца не приглушены, шумов нет, деятельность сердца ритмичная. Частота дыхательных движений – 18 в минуту. Сатурация кислорода 98%. Частота сердечных сокращений – 80 в минуту. Артериальное давление 120 и 80 мм рт. ст. Печень и селезенка не увеличены. Сим-

птом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Нарушений мочеиспускания нет. Был выставлен предварительный диагноз: острая респираторная инфекция.

Из результатов обследования. Общий анализ крови от 18.09.2017 г. – лейкоциты $10,1 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты – $1,7 \times 10^9/\text{л}$, моноциты – $1,3 \times 10^9/\text{л}$, гранулоциты – $7,1 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $4,37 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 128,0 г/л, тромбоциты – $177 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 18 мм/час.

Общий анализ мочи от 18.09.2017 г. – без отклонений от нормы.

Биохимическое исследование крови от 18.09.2017 г.: мочевина – 3,7 ммоль/л, креатинин – 78 мкмоль/л, ЛДГ – 332 Ед/л, КФК – 1250 Ед/л, СРБ – 59,2 мг/л, АЛТ – 23 Ед/л, АСТ – 27 Ед/л, глюкоза 4,6 ммоль/л.

Электрокардиограмма от 04.10.2017 г. – синусовая брадикардия 55 в минуту. Вертикальное положение электрической оси сердца.

На рентгенограмме легких от 18.09.2017 г. – начальные признаки левосторонней пневмонии. На рентгенограмме легких от 25.09.2017 г. – левосторонняя сегментарная пневмония без видимой рентгенологической динамики от 18.09.2017 г.

Компьютерная томограмма легких от 27.09.2018 г. – признаки двусторонней нижнедолевой бронхопневмонии.

Иммуноферментные исследования от 26.09.2017 г.: IgM и IgG к *Chlamydia pneumoniae* – не обнаружены; IgA к *Mycoplasma pneumoniae* – 3,762 (положительный), IgM – 1,587 (положительный), IgG – 1,285 (положительный). В динамике от 02.10.2017 г.: IgA к *Mycoplasma pneumoniae* – 4,816 (положительный), IgM 2,903 – (положительный), IgG – 2,296 (положительный).

Микроскопия мокроты от 20.09.2017 г. цвет – белесоватый, характер – слизисто-гнойный, консистенция – умеренно вязкая, форма – комковидная, реакция – нейтральная, лейкоциты – большое количество в поле зрения, альвеолярный эпителий – единичный, плоский эпителий – 3,6 в поле зрения. Бактериологическое исследование мокроты от 21.09.2017 г. – микрофлора, включая туберкулезную палочку, не выделена.

Клинический диагноз: основной – внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, обусловленная *Mycoplasma pneumoniae*, средней степени тяжести.

Проведено лечение. Цефтриаксон 2,0 в сутки внутримышечно (с 18.09.2017 г. по 22.09.2017 г.), левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки внутривенно (с 19.09.2017 г. по 22.09.2017 г.), левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки перорально (с 23.09.2017 г. по 28.09.2017 г.), азитромицин 0,5 в сутки перорально (с 28.09.2017 г. по 04.10.2017 г.), доксициклин 0,2 в сутки перорально (с 28.09.2017 г. по 04.10.2017 г.), патогенетическая и симптоматическая терапия: дезинтоксикация, жаропонижающие препараты, щелочные ингаляции.

В течение пребывания в стационаре самочувствие постепенно улучшалось. На второй день госпитализации (седьмой день болезни) нормализовалась температура. Кашель становился все более редким, влажным, но сохранялся до 03.10.2017 г. Объективно состояние расценивалось как среднетяжелое до 03.10.2017 г. (15-го дня госпитализации, 20-го дня болезни). Выписан с выздоровлением и рекомендациями охранительного режима 04.10.2017 г.

Таким образом, наличие пневмонии с продолжительным респираторным синдромом и противомикоплазменных антител с закономерной для острого инфекционного процесса динамикой позволили подтвердить микоплазменную пневмонию у данного больного. Особенностью течения данной пневмонии явилось ее длительное течение, а также тот факт, что первоначальное сочетание антимикробных препаратов – цефалоспоринов III поколения и фторированных хинолонов способствовали купированию признаков интоксикации, но не препятствовали ограничению воспаления легочной ткани. Пациенту потребовался повторный курс антимикробных препаратов – сочетания макролида с доксициклином [19].

Заключение

Микоплазменная пневмония у госпитализированных в инфекционную больницу пациентов г. Краснодара встречается чаще у молодых мужчин, в холодное время года, протекает в среднетяжелой форме. Клиническими особенностями заболевания является острое начало, фебрильная температура, симптомы поражения верхних дыхательных путей, увеличение СРБ, сухой характер кашля и относительный моноцитоз в общем анализе крови. Именно затяжной респираторный синдром в виде приступообразного непродуктивного кашля в сочетании с ринитом либо фарингитом при отсутствии изменений общего анализа крови «бактериального» характера могут натолкнуть практикующего врача на мысль о микоплазменной природе пневмонии.

Большинство больных (60%) с микоплазменной пневмонией нуждаются в назначении комбинации антимикробных препаратов с использованием макролидов, фторированных хинолонов и тетрациклинов.

Все вышеизложенное свидетельствует о целесообразности включения в алгоритм обследования пациентов, больных пневмониями, иммуноферментного анализа на антитела к возбудителям «атипичных» пневмоний, что позволит своевременно уточнить диагноз и провести коррекцию этиотропной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аверьянов А.В. Хламидийная и микоплазменная инфекция при патологии нижних дыхательных путей. Лечебное дело. 2009; 4: 52-62. [Aver'janov A.V. Chlamydia and mycoplasma

infections in pathology of the lower respiratory tract. Lechebnoe delo. 2009; 4:5 2-62. (In Russ., English abstract)].

2. Лисин В.В., Коренько И.Е. Респираторный микоплазмоз. М.: 1988. 77 с. [Lisin V.V., Korenjako I.E. Respiratornyj mikoplazmoz. M.: 1988. 77 p. (In Russ.)].

3. Делягин В.М., Блохин Б.М., Мельникова М.А., Мельникова М.Б. Микоплазменная инфекция как междисциплинарная проблема. Лечебное дело. 2006; 4: 3-9. [Deljagin V.M., Blohin B.M., Mel'nikova M.A., Mel'nikova M.B. Mycoplasma infection as an interdisciplinary problem. Lechebnoe delo. 2006; 4: 3-9. (In Russ., English abstract)].

4. Морозова Н.В., Островская О.В., Холодок Г.Н., Морозова О.И., Наговицына Е.Б., Козлов В.К. Клинико-эпидемиологическая характеристика микоплазменных пневмоний у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012; 4(1): 50-54. [Morozova N.V., Ostrovskaja O.V., Holodok G.N., Morozova O.I., Nagovicyna E.B., Kozlov V.K. Clinical and epidemiological characteristics of mycoplasma pneumonia in children. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2012; 4(1): 50-54. (In Russ., English abstract)].

5. Щетинин Е.В., Батурин В.А., Батурина М.В. Респираторный микоплазмоз. Есть ли необходимость в оценке распространенности и эффективности противомикробных препаратов? Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2012; 1-2: 47-50. [Shhetinin E.V., Baturin V.A., Baturina M.V. Is there a need to estimate the prevalence and effectiveness of antimicrobials? Problems of standardization in health care. Problemy standartizacii v zdravooxranenii. 2012; 1-2: 47-50. (In Russ., English abstract)].

6. Шуб Г.М., Корженевич В.И., Лулева И.О. Краткий курс медицинской микробиологии. Саратов: 2001. 342 с. [Shub G.M., Korzhenevich V.I., Luneva I.O. Kratkij kurs medicinskoj mikrobiologii. Saratov: 2001. 342 p. (In Russ.)].

7. Островская О.В., Холодок Г.Н., Морозова Н.В., Ивахнишина Н.М., Наговицына Е.Б., Власова М.А., Сидорчук Н.Г. Частота респираторного микоплазмоза у детей Хабаровского края с 2004 года. Дальневосточный медицинский журнал. 2016; 3: 50-53. [Ostrovskaja O.V., Holodok G.N., Morozova N.V., Ivahnishina N.M., Nagovicyna E.B., Vlasova M.A., Sidorchuk N.G. The frequency of respiratory mycoplasmosis in children of the Khabarovsk Territory since 2004. Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal. 2016; 3: 50-53. (In Russ., English abstract)].

8. Atkinson T.P., Balish M.F., Waites K.B. Epidemiology, clinical manifestations, pathogenesis and laboratory detection of Mycoplasma pneumoniae infections. FEMSU Microbiol. Rev. 2008; 32(6): 956-973.

9. Chalker V.J., Stocki T., Mentasti M., et al. Mycoplasma pneumoniae infection in primary care investigated by real-time PCR in England and Wales. Eur J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2011; 30(7): 915-921.

10. Dekeyser S., Bonnel C., Martinet A., Descamps D. Usefulness of PCR test for the management of a Mycoplasma pneumoniae outbreak in Bethune Hospital (Pas de Calais, France). Pathol. Biol. (Paris). 2011; 59: 83-97.

11. Uldum S.A., Bangsbo J.M., Gahrn-Hansen B., et al.

Epidemic of Mycoplasma pneumoniae infection in Denmark, 2010 and 2011. Euro Surveill. 2012; 17(5).

12. Polkowska A., Harjunpaa A., Toikkanen S., et al. Increased incidence of Mycoplasma pneumoniae infection in Finland, 2010-2011. Euro Surveill. 2012; 17(5).

13. Waites K.B., Talkington D.F. Mycoplasma pneumoniae and its role as a human pathogen. Clin Microbiol Rev. 2004; 17(4): 697-728.

14. Кузнеченкова Т.В. Генитальная микоплазменная инфекция у женщин разных социальных групп. Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. 2010; 8(2): 78-82. [Kuznechenkova T.V. Genital mycoplasma infection in women of different social groups. Vestnik NGU. Serija: Biologija, klinicheskaja medicina. 2010; 8(2): 78-82. (In Russ., English abstract)].

15. Савенкова М.С., Савенков М.П., Самитова Э.Р., Буллик А.В., Журавлева И.А., Якубов Д.В., Кузнецова Е.С. Микоплазменная инфекция: клинические формы, особенности течения, ошибки диагностики. Вопросы современной педиатрии. 2013; 12(6): 108-114. [Savenkova M.S., Savenkov M.P., Samitova E.R., Bullih A.V., Zhuravleva I.A., Jakubov D.V., Kuznecova E.S. Mycoplasma infection: clinical forms, features of the course, diagnostic errors. Voprosy sovremennoj pediatrii. 2013; 12(6): 108-114. (In Russ., English abstract)].

16. Зайцева С.В., Застрожина А.К., Муртазаева О.А. Микоплазменная инфекция у детей (обзор литературы). Русский медицинский журнал. Педиатрия. 2017; 5: 327-334. [Zajceva S.V., Zastrozhina A.K., Murtazaeva O.A. Mycoplasma infection in children (literature review). Russkij medicinskij zhurnal. Pediatrija. 2017; 5: 327-334. (In Russ., English abstract)].

17. Мальцева Л.И., Зефирова Т.П., Лобова Л.А., Идиятуллина Э.Р., Фаттахова А.Р., Шишочкина И.М. Микоплазменная инфекция в акушерской и перинатальной патологии. Казанский медицинский журнал. 2005; 86(2): 131-135. [Mal'ceva L.I., Zefirova T.P., Lobova L.A., Idiyatullina E.R., Fattahova A.R., Shishokina I.M. Mycoplasma infection in obstetric and perinatal pathology. Kazanskij medicinskij zhurnal. 2005; 86(2): 131-135. (In Russ., English abstract)].

18. Заплатников А.Л., Майкова И.Д., Леписева И.В. Респираторный микоплазмоз в практике врача-педиатра. Медицинский совет. 2016; 01: 157-161. [Zaplatnikov A.L., Majkova I.D., Lepiseva I.V. Respiratory mycoplasmosis in the practice of a pediatrician. Medicinskij sovet. 2016; 01: 157-161. (In Russ., English abstract)].

19. Шестакова И.В., Городин В.Н., Котова Н.В. Основы применения антибактериальных препаратов в клинике инфекционных болезней. Практическое руководство. М.: ООО «Пре100 принт»; 2018. 192 с. [Shestakova I.V., Gorodin V.N., Kotova N.V. Osnovy primeneniya antibakterial'nykh preparatov v klinike infekcionnykh bolezney. Prakticheskoye rukovodstvo. M.: ООО «Pre100 print»; 2018. 192 p. (In Russ.)].

Поступила / Received 10.10.2018

Принята в печать / Accepted 23.11.2018

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

Контактная информация: Жукова Лариса Ивановна; тел.: (861) 253-63-91; e-mail: goukova@mail.ru;

Россия, 350015, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 204.

Corresponding author: Larisa I. Zhukova; tel.: (861) 253-63-91; e-mail: goukova@mail.ru; 204, Mitrofan Sedina str., Krasnodar, Russia, 350015.

В. В. ЗОРИК, Г. К. КАРИПИДИ, А. В. МОРОЗОВ

ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО КАЛЬКУЛЕЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТА, ПРОТЕКАЮЩЕГО НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

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

АННОТАЦИЯ

Цель. Улучшить результаты хирургического лечения острого калькулезного холецистита, протекающего на фоне сахарного диабета.

Материалы и методы. В нашей работе выполнен анализ результатов лечения 687 больных с острым калькулезным холециститом. В зависимости от наличия сахарного диабета все пациенты были разделены на две группы. Основная группа с сопутствующим сахарным диабетом составила 68 (9,9%) больных, а контрольная, без диабета – 619 (90,1%). Лапароскопическая холецистэктомия была выполнена 636 (92,6%) пациентам, а открытая холецистэктомия – 51 (7,4%).

Результаты. По данным гистологического исследования наибольшее количество деструктивных форм встречается у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом, оперированных после 24 часов. Меньше всего послеоперационных осложнений встречается у пациентов обеих групп, оперированных в срок от 12 до 24 часов, однако у больных с сахарным диабетом частота развития осложнений выше в 4-5 раз. Послеоперационные осложнения у пациентов с острым калькулезным холециститом, протекающим на фоне сахарного диабета наблюдались при открытой холецистэктомии в 33,3% случаев, а при лапароскопической операции – в 6,5%.

Заключение. У больных с острым холециститом и сопутствующим сахарным диабетом оперативное лечение следует выполнять на первые сутки, после предоперационной подготовки в течение первых 12 часов, направленной на компенсацию сахарного диабета и улучшение микроциркуляции. Предпочтение следует отдавать лапароскопической холецистэктомии, которая снижает количество послеоперационных осложнений в 5 раз, а летальность – в 4,5 раза.

Ключевые слова: острый калькулезный холецистит, сахарный диабет, лапароскопическая холецистэктомия, открытая холецистэктомия.

Для цитирования: Зорик В.В., Карипиди Г.К., Морозов А.В. Особенности хирургической тактики лечения острого калькулезного холецистита, протекающего на фоне сахарного диабета. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(6): 90-95. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-90-95

For citation: Zorik V.V., Karipidi G.K., Morozov A.V., Features of surgical tactics of treatment of acute calculous cholecystitis occurring against the background of diabetes mellitus. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(6): 90-95. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-90-95

V. V. ZORIK, G. K., KARIPIDI, A. V. MOROZOV

FEATURES OF SURGICAL TACTICS OF TREATMENT OF ACUTE CALCULOUS CHOLECYSTITIS OCCURRING AGAINST THE BACKGROUND OF DIABETES MELLITUS

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

ABSTRACT

Aim. The study was conducted to improve the results of the surgical treatment of acute calculous cholecystitis occurring against the background of diabetes mellitus.

Materials and methods. In course of our study, we analyzed the treatment results of 687 patients with acute calculous cholecystitis. Depending on the presence of diabetes, all patients were divided into two groups. The main group with concomitant diabetes mellitus included 68 (9,9%) patients, whereas the control group without diabetes included 619 (90,1%) patients. Laparoscopic cholecystectomy was performed on 636 (92,6%) patients, and open cholecystectomy was performed on 51 (7,4%) patients.

Results. According to the histological study, the greatest number of destructive forms occurs in patients with concomitant diabetes, operated after 24 hours. The least postoperative complications occur in patients of both groups operated from 12 to 24 hours. However, the incidence of complications is 4-5 times higher in patients with diabetes mellitus. Postoperative complications in patients with acute calculous cholecystitis occurring on the background of sugar diabetes were observed after open cholecystectomy in 33,3% of cases and in 6,5% of cases after laparoscopic surgery.

Conclusion In patients with acute cholecystitis and concomitant diabetes, surgical treatment should be performed on the first day after the preoperative preparation during the first 12 hours, aimed at compensating for diabetes and improving microcirculation. The preference should be given to laparoscopic cholecystectomy, which reduces the number of postoperative complications by 5 times and mortality by 4.5 times.

Keywords: acute calculous cholecystitis, diabetes mellitus, laparoscopic cholecystectomy, open cholecystectomy

Введение

Самым частым осложнением желчнокаменной болезни является острый калькулезный холецистит. В настоящее время по количеству поступающих пациентов с этой патологией в хирургические стационары он вышел на первое место, а по количеству прооперированных больных – на второе, уступая острому аппендициту. Встречаемость заболевания нарастает с возрастом, более 65 % пациентов находятся в возрастной группе от 60 до 80 лет [1, 2]. У этой категории больных, как правило, имеются выраженные сопутствующие заболевания и часто встречается сахарный диабет. Сочетание сахарного диабета и острого калькулезного холецистита, по данным литературы, может варьировать от 5 до 17%. Кроме того, частота развития острого холецистита и степень выраженности деструктивных изменений в стенке желчного пузыря у больных сахарным диабетом гораздо выше, чем у лиц того же возраста без диабета [3].

Сочетание острого очага воспаления и сахарного диабета отрицательно влияет на все обменные процессы, нарастают нарушения микроциркуляции, усугубляется инсулиновая недостаточность, вызывая ацидоз и усиление пареза капиллярного русла. Возникает синдром взаимного отягощения, при котором острый воспалительный процесс ведет к декомпенсации сахарного диабета, а возникшие нарушения обмена веществ и микроциркуляторные изменения усиливают деструкцию стенки в местном очаге [4].

У этой группы больных клиническая картина нередко стертая и не соответствует тяжести заболевания, чаще развиваются интраоперационные и послеоперационные осложнения. В связи с этим, летальность при остром калькулезном холецистите и сопутствующем сахарном диабете колеблется от 1,9 до 8%, достигая 46% в группе больных с деструктивным холециститом, осложненным перфорацией и перитонитом [3].

Основным методом лечения острого калькулезного холецистита является хирургическая операция. Большое значение для положительных исходов заболевания имеют: адекватная предоперационная подготовка, своевременный выбор метода хирургического лечения и малая травматичность операции [5].

Все вышеизложенное побуждает хирургов использовать новые технологии в лечении остро-

го калькулезного холецистита и сопутствующего сахарного диабета. В настоящее время широкое распространение получили лапароскопические методы, которые помогли снизить риск оперативного пособия у данного контингента больных. Однако, вопрос об оптимальных сроках оперативного лечения до сих пор остается дискуссионным. Одни авторы говорят, что оперировать больного не следует, не добившись полной компенсации сахарного диабета, а другие наоборот рекомендуют начинать оперативное пособие как можно раньше, так как существующий местный очаг воспаления не позволит добиться компенсации сахарного диабета и время будет упущено [6, 7, 8].

Цель исследования: улучшить результаты хирургического лечения острого калькулезного холецистита, протекающего на фоне сахарного диабета.

Материалы и методы

В нашей работе выполнен ретроспективный анализ 687 историй болезней больных, оперированных по поводу острого калькулезного холецистита, которые находились на стационарном лечении во II хирургическом отделении МБУЗ КГК БСМП г. Краснодара с 2014 года по 2017 год. Давность заболевания у поступивших больных варьировала от 12 часов до 7 суток. Мужчин было 153 (22,3%), женщин – 534 (77,7%). Возраст наблюдавшихся больных показал преобладание пациентов старшей возрастной группы: до 60 лет – 98 (14,3%), старше 61 года – 290 (42,2%), старше 71 года – 232 (33,8%) и старше 81 года – 67 пациентов (9,7%). Наличие сахарного диабета выявлено у 68 больных, что составило 9,9%. Кроме сахарного диабета, наиболее часто встречались: гипертоническая болезнь (51,7%), ишемическая болезнь сердца (16,9 %), ожирение (9,4 %), хронический бронхит (4,9 %), хронический пиелонефрит (1,4%), и ряд других заболеваний. Из всех оперированных больных лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ) выполнена 636 пациентам (92,6%), а открытая холецистэктомия (ОХЭ) – 51 пациенту (7,4%).

В зависимости от наличия сахарного диабета все пациенты были разделены на 2 группы: основная с сопутствующим сахарным диабетом 68 больных – 9,9% и контрольная – 619 (90,1%). Среди

больных основной группы легкая форма сахарного диабета была выявлена у 34 (50%) пациентов, средняя – у 26 (38,2%), тяжелая – у 8 (11,8%) человек. Этим пациентам обязательно проводилась консультация эндокринолога для уточнения типа сахарного диабета и определения плана мероприятий, направленных на компенсацию углеводного обмена. При поступлении в хирургический стационар больные сахарным диабетом переводились на лечение простыми формами инсулина, под постоянным контролем уровня гликемии. Применяли дробное введение простого инсулина 3-4 раза в сутки, а при необходимости переходили на введение малых доз по 6-8 ЕД через каждые 3-4 часа. В ходе предоперационной подготовки для компенсации обмена веществ и дезинтоксикации вводили внутривенно растворы электролитов, 4% раствор гидрокарбоната натрия, старались ликвидировать кетоацидоз и снизить уровень глюкозы крови до 13,9 ммоль/л. До и после операции для улучшения реологических свойств крови, тканевого кровотока в комплекс лечения добавлялись антикоагулянты, дезагреганты, антиоксиданты и другие сосудистые препараты.

Всем больным при поступлении в стационар выполнялось стандартное общеклиническое обследование. Помимо общего анализа крови и мочи, биохимического анализа, рентгенографии органов грудной клетки, ЭКГ проводилось ультразвуковое исследование брюшной полости и фиброэзофагогастродуоденоскопия для исключения патологии верхних отделов пищеварительного тракта.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости выполнялось в приемном отделении для оценки размера и состояния стенок желчного пузыря, его содержимого, наличия перивезикальных изменений в окружающих тканях, а также состояния вне- и внутрипеченочных желчных протоков.

Мы, как и другие авторы [7], выделяли 4 варианта изменений ультразвуковой картины в желчном пузыре и окружающих тканях.

1. Острый калькулезный холецистит без признаков деструкции. При этом варианте определяется небольшое увеличение размеров желчного пузыря (до 60-80 мм.), в просвете конкременты, толщина стенки составляет до 4 мм. Такие признаки выявлены были у 280 (40,8%) пациентов.

2. Острый калькулезный холецистит с признаками деструкции желчного пузыря. В случае этого варианта размеры желчного пузыря увеличиваются более 80 мм, толщина стенки превышает 4 мм., появляется ее «слоистость» и двойной контур. Изменений в окружающих тканях не наблюдается. В этой группе было 288 (41,9%) человек.

3. Острый деструктивный калькулезный холецистит с наличием воспалительных изменений в окружающих тканях (паравезикальный инфильтрат или абсцесс). Таких пациентов было 96 (13,9%).

4. Острый деструктивный калькулезный холецистит с распространенным перитонитом. При таком варианте на УЗИ определяется свободная жидкость в верхнем этаже или во всей брюшной полости. Такие изменения были выявлены у 23 (3,4%) больных.

Выбор метода хирургического пособия, прогноз течения заболевания мы определяли по разным показателям: клинической картине, колебаниям температуры тела, результатам клинических и биохимических анализов, но самым главным здесь был – вариант ультразвуковой картины желчного пузыря.

Результаты и обсуждение

ЛХЭ в основной группе с острым калькулезным холециститом и сопутствующим сахарным диабетом выполнена 62 (91,2%) пациентам, а в контрольной, без диабета – 574 (92,7%). ОХЭ выполнена в основной группе 6 больным, что составило 8,8%, а в контрольной – 45 (7,3%). Все пациенты основной и контрольной группы, в зависимости от вида оперативного лечения и срочности выполнения, условно были разделены на 3 подгруппы (табл. 1).

Подгруппа № 1 – экстренные операции (в течение первых 12 часов). Хирургическое пособие в основной группе выполнены 6 (8,8%) пациентам, из них 2 (2,9%) – лапароскопически, а 4 (5,9%) – лапаротомным доступом. В контрольной группе выполнено 36 (5,8%) операций, из них 8 (1,3%) – по малоинвазивной технологии, а 28 (4,5%) – открытым способом.

Подгруппа № 2 – срочные операции (при неэффективности консервативной терапии в течение 12-24 ч от момента поступления). В основной груп-

Таблица 1 / Table 1

Распределение больных по срокам и видам оперативного лечения

The distribution of patients according to the timing and types of surgical treatment

Группы	ЛХЭ (n=636)			ОХЭ (n=51)		
	экстренные	срочные операции	плановые операции	экстренные	срочные операции	плановые операции
Основная	2 (2,9%)	18 (26,6%)	42 (61,8%)	4 (5,9%)	1 (1,4%)	1 (1,4%)
Контрольная	8 (1,3%)	197 (31,8%)	369 (59,6%)	28 (4,5%)	10 (1,6%)	7 (1,2%)

Морфологические изменения в желчном пузыре в основной группе

Morphological changes in the gallbladder in the main group

Форма острого холецистита	экстренные операции (n=6)		срочные операции (n=19)		плановые операции (n=43)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Катаральный	2	33,3	1	5,3	0	0
Флегмонозный	2	33,3	15	79	29	67,4
Гангренозный	1	16,7	2	10,4	11	25,6
Перфоративный	1	16,7	1	5,3	3	7

пе срочные операции выполнены 19 (28%) больным, при этом 18 (26,6%) – лапароскопически и 1 (1,4%) – открытым способом. В контрольной группе выполнено 207 (33,4%) операций, из них 197 (31,8%) по методике ЛХЭ, а 10 (1,6%) лапаротомным доступом.

Подгруппа № 3 – плановые операции (выполнялись после стихания воспалительных явлений и частичным купированием приступа в последующие 2-3 сут. от поступления больного в стационар). Плановые операции в основной группе выполнены 43 (63,2%) пациентам, из них 42 (61,8%) – лапароскопически, а 1 (1,4%) – через лапаротомию. В контрольной группе выполнено 376 (60,8%) операций, из них 369 (59,6%) – по малоинвазивной технологии, а 7 (1,2%) – открытым способом.

Приведенные данные говорят о том, что фактически мы придерживались одной – «активно-выжидательной» тактики в основной и контрольной группах больных при ведении пациентов с острым деструктивным холециститом.

Для изучения влияния сахарного диабета на характер деструктивных изменений в стенке желчного пузыря, мы провели анализ данных патоморфологического исследования операционного материала в основной (табл. 2) и контрольной группах (табл. 3).

Анализируя приведенные данные, можно сказать, что у больных, страдающих сахарным диабетом гангренозный и перфоративный холецистит встречается в 27,9 % случаев, а у пациентов без диабета в – 4,5% ($p<0,05$), что достоверно меньше в 6,2 раза. Это объясняется патогенетическими особенностями течения острого калькулезного холецистита при сопутствующем сахар-

ном диабете. При этом обращает на себя внимание зависимость в основной группе степени деструктивных изменений в стенке желчного пузыря от сроков оперативного лечения. У пациентов, оперированных в первые сутки количество гангренозных и перфоративных форм составляет 7,3%, а позже 24 часов – 20,5% ($p<0,05$), то есть, чем позже выполнена операция, тем чаще встречаются выраженные деструктивные формы острого калькулезного холецистита при сопутствующем сахарном диабете. По данным литературы, между нарушением микроциркуляции и развитием деструктивных изменений в желчном пузыре существует прямая патогенетическая связь [3, 8]. Поэтому у больных сахарным диабетом на фоне микроангиопатии происходит более быстрое прогрессирование деструктивных изменений в стенке желчного пузыря при остром холецистите, чем у пациентов без диабета.

Для улучшения микроциркуляции крови у таких больных в пред- и послеоперационном периоде мы рекомендуем применять «Реамберин», который производит ООО «Научно-технологическая фармацевтическая фирма «Полисан» (Российская Федерация). Препарат представляет собой раствор для инфузий, основным действующим веществом которого является соль янтарной кислоты – сукцинат натрия. По данным литературы, сукцинат натрия является активным внутриклеточным энергизатором, усиливает кровоток, снижает свертываемость крови и предупреждает тромбообразование, уменьшает сосудистое сопротивление. Он повышает утилизацию кислорода тканями, корректирует метаболический ацидоз, улучшает микроциркуляцию,

Таблица 3 / Table 3

Морфологические изменения в желчном пузыре в контрольной группе

Morphological changes in the gallbladder in the control group

Форма острого холецистита	экстренные операции (n=36)		срочные операции (n=197)		плановые операции (n=369)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Катаральный	8	22,2	46	23,4	78	21,1
Флегмонозный	23	63,8	142	72,1	277	75,1
Гангренозный	3	8,4	5	2,5	9	2,4
Перфоративный	2	5,6	4	2,0	5	1,4

тканевой обмен, повышает устойчивость тканей к гипоксии и повреждающим воздействиям [9]. Приведенные нами данные позволяют предположить эффективность препаратов сукцината натрия в частности «Реамберина» для лечения нарушений микроциркуляции при остром холецистите на фоне сопутствующего сахарного диабета.

Для сравнения результатов хирургического лечения больных основной и контрольной групп нами был проведен анализ послеоперационных осложнений у пациентов, оперированных в разное время с момента госпитализации. Больше всего осложнений (инфильтраты, абсцессы, нагноения ран) в основной группе было среди оперированных в экстренном порядке – 16,6% и после 24 часов с момента поступления в стационар – 9,3%. Напротив, количество осложнений среди больных, оперированных в срок от 12 до 24 часов в основной группе составило – 5,2% ($p < 0,05$). Подобная тенденция наблюдалась и в контрольной группе. Наибольшее количество осложнений наблюдалось среди пациентов, оперированных до 12 и после 24 часов от момента поступления в стационар, что составило 2,8% и 2,1% соответственно, а осложнения у больных, оперированных в срок от 12 до 24 часов наблюдались в 0,9% случаев ($p < 0,05$). Полученные данные показывают, что меньше всего послеоперационных осложнений встречается в обеих группах у пациентов, оперированных в срок от 12 до 24 часов, однако в основной группе частота развития осложнений выше в 4-5 раз.

Кроме того, был проведен анализ послеоперационных осложнений у пациентов, оперированных открытым способом и по методике ЛХЭ в основной и контрольной группе. Количество осложнений среди оперированных по методике ЛХЭ в основной группе составило 6,5%, а в контрольной 0,8% ($p > 0,05$). Количество осложнений в основной группе среди оперированных открытым методом было 33,3%, а в контрольной – 13,3% ($p < 0,001$). Полученные результаты показывают, что у пациентов с острым калькулезным холециститом и сопутствующим сахарным диабетом, оперированных открытым способом с высокой достоверностью послеоперационные осложнения наблюдались в 33,3% случаев, а по методике ЛХЭ – 6,5%, что меньше в 5 раз.

После операции во II хирургическом отделении БСМП за время наблюдения всего умерло 15 пациентов, что составило 2,2 %. При этом летальность после ОХЭ составила – 1,8% (12 чел.) и после ЛХЭ (3 чел.) – 0,4% ($p < 0,05$). Следует отметить, что все трое умерших пациентов старше 75 лет, и смерть наступила в двух случаях от инфаркта миокарда и в одном случае – от тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).

Заключение

Таким образом, по данным патоморфологического исследования, у больных с острым

калькулезным холециститом и при сопутствующем сахарном диабете гангренозно-перфоративные формы достоверно встречаются в 6,2 раза чаще, чем у пациентов без диабета. При этом у лиц оперированных позже 24 часов количество выраженных деструктивных изменений возрастает до 20,5%. Частота воспалительных и гнойных изменений со стороны операционной раны была наименьшей у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом, оперированных в срок от 12 до 24 часов. Исходя из приведенных данных, у больных с острым холециститом и сопутствующим сахарным диабетом оперативное лечение следует выполнять на первые сутки, после предоперационной подготовки в течение первых 12 часов, направленной на компенсацию сахарного диабета и улучшение микроциркуляции. В пред- и послеоперационном периодах для улучшения микроциркуляции целесообразно использовать «Реамберин». При выборе метода оперативного лечения у пациентов с острым калькулезным холециститом и сопутствующим сахарным диабетом предпочтение следует отдавать лапароскопической холецистэктомии, которая снижает частоту развития послеоперационных осложнений в 5 раз, а летальность в 4,5 раза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Григорьева И.Н. Основные факторы риска желчнокаменной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2007; 6: 17-21. [Grigorieva I.N. The main risk factors for gallstone disease. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2007; 6: 17-21. (In Russ., English abstract).]
2. Ермолов А.С., Гуляев А.А. Острый холецистит: современные методы лечения. *Лечащий врач*. 2005; 2: 16-18. [Yermolov A.S., Gulyaev A.A. Acute cholecystitis: modern methods of treatment. *Attending physician*. 2005; 2: 16-18. (In Russ., English abstract).]
3. Ильченко А.А. *Болезни желчного пузыря и желчных путей*. М.: Миа; 2011. 880 с. [Ilchenko A.A. *Bolezni zhelchnogo puzrya i zhelchnyh putej*. M.: Mia; 2011. 880 p. (In Russ.).]
4. Савельев В.С., Петухов В.А. *Желчнокаменная болезнь и синдром нарушенного пищеварения*. М.: Боргес, 2010. 258 с. [Savelyev V.S., Petukhov V.A. *Zhelchnokamennaya bolezni i sindrom narushennogo pishchevareniya*. M.: Borges, 2010. 258 p. (In Russ.).]
5. Гальперин Э.И., Ветшев П.С. *Руководство по хирургии желчных путей*. М.: Видар-М; 2009. 568 с. [Galperin E.I., Vetshev P.S. *Rukovodstvo po hirurgii zhelchnyh putej*. M.: Vidar-M; 2009. 568 p. (In Russ.).]
6. Ковалев А.И., Цуканов Ю.Т. *Школа неотложной хирургической практики*. М.: Бином; 2014. 743 с. [Kovalev A.I., Tsukanov Y.T. *Shkola neotlozhnoj hirurgicheskoy praktiki*. M.: Binom; 2014. 743 p. (In Russ.).]
7. Шулуто А.М., Агаджанов В.Г. *Современные принципы хирургического лечения желчнокаменной болезни*. В кн.: Савельев В.С., редактор. *80 лекций по хирургии*. М.: Литтера; 2008. 382-387. [Shulutko A.M., Agadzhanov V.G. *Sovremennyye*

principy hirurgicheskogo lecheniya zhelch-nokamennoj bolezni. V kn.: Savelyev V.S., redactor. 80 lekcij po hirurgii. M: Litera; 2008. 382-387. (In Russ.)].

8. Bedirli A., Sozuer E., Yuksel O., Yilmaz Z. Laparoscopic cholecystectomy for symptomatic gallstones in diabetic patients. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech.* 2001; 11: 281-284.

9. Романцов М.Г., Коваленко А.Л. *Реамберин в клинической практике.* СПб.: Полисан; 2007. 48 с. [Romantsov M.G., Kovalenko A.L. *Reamberin v klinicheskoy praktike.* SPb.: Polisan; 2007. 48 p. (In Russ.)].

Поступила / Received 21.09.2018

Принята в печать / Accepted 13.11.2018

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

Контактная информация: Зорик Владимир Владимирович; тел.: 8 (918) 464-78-57; e-mail: vvzdoktor@mail.ru; Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4.

Corresponding author: Vladimir V. Zorik; tel.: 8 (918) 464-78-57; e-mail: vvzdoktor@mail.ru; 4, Sedina str., Krasnodar, Russia, 350063.

П. С. ЗУДИН, Н. А. ЦАЛИКОВА, В. А. МИТРОНИН, А. А. ЧУНИХИН,
Т. Ю. ФОКИНА, Н. Н. БЕЛОЗЕРОВА, М. Н. ЗУДИНА, М. Н. КУВАЕВА

АНАЛИЗ АДГЕЗИИ МИКРООРГАНИЗМОВ К СОВРЕМЕННЫМ БАЗИСНЫМ МАТЕРИАЛАМ В ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Десятская, д. 20, стр. 1, Москва, Россия, 127473.

АННОТАЦИЯ

Цель. Изучение адгезии образцов отечественного современного фотополимеризуемого базисного композитного материала в сравнении с другими материалами для изготовления базисов зубных протезов.

Материалы и методы. Для проведения микробиологического исследования на предмет первичной адгезии микроорганизмов к поверхности базисных материалов были проведены испытания пяти образцов материалов. Оценивали адгезию микроорганизмов к образцам базисных полимерных материалов с использованием индексной методики.

Результаты. В результате лабораторного исследования можно сделать заключение, что новый фотополимеризационный материал «Образец 1» для изготовления базисов съемных протезов обладает более низкой адгезионной активностью к колониеобразующим микроорганизмам *Prevotellaintermedia* и грибам *Candidakrusei* по сравнению с акриловыми пластмассами и термопластичными материалами «Образец 2» в 1,19 раза, с нейлоновым материалом «Образец 3» и мономерным материалом «Образец 4» в 1,14 раза при статистически достоверном вариативном ряде. Следует отметить, что покрывной лак «Аксил-LC», входящий в комплект набора базисного материала «Образец 1», увеличивает микробную адгезию в 1,36 раза.

Заключение. Адгезия микроорганизмов к материалам, которые применяются в стоматологической практике, обусловлена коэффициентом поверхностного натяжения: чем он больше, тем выше вероятность адгезии микроорганизмов на поверхности этих материалов. Исследуемый новый фотополимеризационный материал «Образец 1» без покрытия защитным лаком показал низкую адгезию ко всем основным патогенам. Покрытие конструкции защитным лаком, входящим в состав набора материала, значительно увеличивает адгезию микроорганизмов на поверхности материала. Установленные индексы адгезии микроорганизмов к материалу «Образец 1» позволяют рекомендовать его для изготовления базисов временных съемных протезов и имедиат-протезов при лечении на этапах дентальной имплантации.

Ключевые слова: базисный материал, микробная адгезия, имедиат-протез, съемное протезирование, планирование дентальной имплантации

Для цитирования: Зудин П.С., Цаликова Н.А., Митронин В.А., Чунихин А.А., Фокина Т.Ю., Белозерова Н.Н., Зудина М.Н., Куваева М.Н. Анализ адгезии микроорганизмов к современным базисным материалам в ортопедической стоматологии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(6): 96-99. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-96-99.

Forcitation: Zudin P.S., Tsalikova N.A., Mitronin V.A., Chunikhin A.A., Fokina T.Y., Belozeroва N.N., Zudina M.N., Kuvaeva M.N. Analysis of the adhesion of microorganisms to modern basic materials in prosthetic dentistry. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(6): 96-99. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-96-99.

P. S. ZUDIN, N. A. TSALIKOVA, V. A. MITRONIN, A. A. CHUNIKHIN, T. Y. FOKINA, N. N. BELOZEROVA,
M. N. ZUDINA, M. N. KUAЕVA

ANALYSIS OF THE ADHESION OF MICROORGANISMS TO MODERN BASIC MATERIALS IN PROSTHETIC DENTISTRY

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov of the Ministry of Health of the Russian Federation, 20/1 Delegatskaya Street, Moscow, Russian, 127473.

ABSTRACT

Aim. The research was conducted for the study of the adhesion of samples of the domestic modern photopolymerizable base composite material in comparison with other materials for the manufacture of the denture bases.

Materials and methods. Five samples of the materials were tested to conduct a microbiological study on the subject of primary adhesion of microorganisms to the surface of the base materials. The adhesion of microorganisms to the samples of the base composite materials was assessed using the index method.

Results. As a result of a laboratory research, it can be concluded that the new photopolymerization material «Sample 1» used for the manufacture of the bases for the removable dentures has 1, 19 times lower adhesive activity to the colony-forming *Prevotella intermedia* microorganisms and *Candida krusei* mushrooms in comparison with the acrylic plastics and thermoplastic materials «Sample 2»; 1,14 times in comparison with the nylon material «Sample 3» and with the monomer material «Sample 4» with a statistically reliable variable number. It should be noted that the Axil-LC topcoat varnish supplied with the Sample 1 basic material kit increases microbial adhesion by 1.36 times.

Conclusion. The adhesion of microorganisms to the materials that are used in dental practice is due to the surface tension coefficient – the greater the surface tension coefficient, the higher the probability of adhesion of microorganisms on the surface of these materials. The investigated new photopolymerization material «Sample 1» without coating with a protective varnish showed low adhesion to all major pathogens. Covering with a protective lacquer design, which is a part of the set of the material, significantly increases the adhesion of microorganisms on the surface of the material. The established indexes of microorganisms adhesion to the material «Sample 1» allow us to recommend it for the manufacture of bases for temporary dentures and immediate dentures in the treatment at the stages of dental implantation.

Keywords: base material, microbial adhesion, immediate prosthesis, removable prosthetics, planning of dental implantation

Введение

Сегодня в клиническую стоматологическую практику широко внедрены композиционные материалы, которые находят применение как в восстановительной терапии при лечении кариозных поражений зубов, так и при восстановлении зубов с использованием ортопедических методик съемными и несъемными конструкциями [1]. В то же время основным материалом для изготовления базисов съемных зубных протезов остаются пластмассы на основе акриловых полимеров. Но длительный опыт использования акриловых пластмасс для изготовления базисов протезов выявил ряд недостатков: явления непереносимости материала протеза, в том числе вызванной выделением остаточного мономера [2].

Пористость акриловых базисных материалов, связанная с технологически несовершенным процессом полимеризации, плохая полируемость приводят к контаминации на его поверхности биопленки микроорганизмов [3].

Применение нового отечественного фотополимеризуемого композитного материала позволяет упростить процесс изготовления базиса протеза, оптимизировать временные затраты [4].

Цель исследования: изучение адгезии образцов отечественного современного фотополимеризуемого базисного композитного материала в сравнении с другими материалами для изготовления базисов зубных протезов.

Материалы и методы

Для проведения microbiологического исследования на предмет первичной адгезии микроорганизмов к поверхности базисных материалов были проведены испытания 5 (пяти) образцов материалов: «Образец 1» («ВладМива») – без покрытия покрывным лаком «Аксил-LC»; «Образец 1» («ВладМива») – с покрывным лаком «Аксил-LC», входящим в состав набора; «Образец

2» (Израиль); «Образец 3» (Россия); «Образец 4» (Польша).

Для microbiологического исследования по изучению адгезии микроорганизмов к базисным материалам и получения референсных значений были изготовлены фрагменты образцов материалов размерами 5×5×2 мм по 15 для каждого материала. Всего для исследования было изготовлено 75 образцов. Данные образцы прошли аналогичную обработку, как и съемные протезы, перед передачей из лаборатории в клинику: шлифование, полирование с двух сторон, дезинфекцию. Обе стороны образца № 2 полировали и в соответствии с инструкцией наносили покрывной лак «Аксил-LC».

Оценивали адгезию микроорганизмов к образцам базисных полимерных материалов с использованием индексной методики [5].

Для проведения экспериментальных исследований *invitro* в тест-штампах присутствовали следующие виды бактерий и грибов: пародонтопатогенные бактерии *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, условно-патогенные бактерии *Streptococcus sanguinis*, дрожжевые грибы *Candida albicans*, *Candida Krusei*.

Результаты и обсуждение

Адгезия микроорганизмов в текучих средах к субстрату является первым этапом формирования микробных биопленок. После проведения исследования образцов с помощью исследовательского стереомикроскопа «Eclips» («Nikon», Япония) установлены параметры адгезии различных микроорганизмов. *Porphyromonas gingivalis* высокий уровень адгезии продемонстрировал к материалу «Образец 4»: $0,66 \pm 0,04$. Адгезия этого патогена к нейлоновому полимеру «Образец 3» и термопластичному «Образец 2» оказалась достоверно ниже: по $0,50 \pm 0,04$ к каждому. Индекс адгезии материала «Образец 1», полированного без покрытия лаком, оказался меньше, чем у ма-

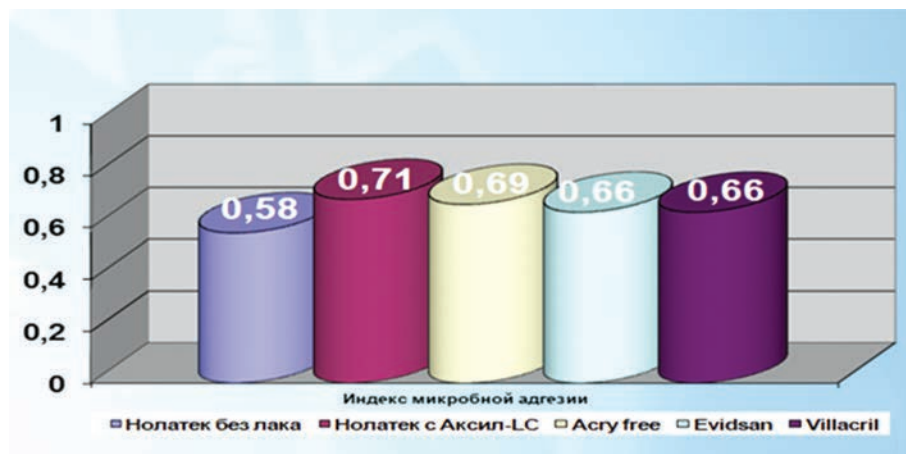


Рисунок. Результаты сравнительной оценки адгезии микроорганизмов к базисным материалам различных групп.
Figure. The results of a comparative evaluation of the adhesion of microorganisms to the base materials of different groups.

териала «Образец 4», но выше, чем у материалов «Образец 3» и Acryfree ($0,61 \pm 0,05$ при $p < 0,05$). Самый высокий индекс адгезии к *P.gingivalis* продемонстрировал «Образец 1» с покрытием лаком «Аксил-LC»: $0,75 \pm 0,04$.

Минимальный индекс адгезии у тест-штамма *Prevotellaintermedia* был отмечен к материалу «Образец 1», полированному без покрытия лаком ($0,50 \pm 0,03$ при $p < 0,05$). Однако у «Образца 1» с защитным покрытием лаком результат был значительно выше ($0,85 \pm 0,04$ при $p < 0,05$) и сравним с другими исследуемыми материалами, индекс адгезии которых к данному патогену составил для Acryfree $0,85 \pm 0,04$, для образца материала «Образец 3» – $0,82 \pm 0,04$, «Образец 4» продемонстрировал более низкий результат по сравнению с нейлоновым и термопластичным материалами: $0,75 \pm 0,04$.

Исследование адгезии штамма *St.sanguinis* позволило установить, что к материалу на основе MMA «Образец 4» микроорганизм обладает очень высокой адгезивной активностью ($0,89 \pm 0,04$ при $p < 0,05$), выраженный индекс адгезии отмечался у термопластичного материала Acryfree ($0,78 \pm 0,05$ при $p < 0,05$). Нейлоновый материал «Образец 3» продемонстрировал умеренную адгезионную активность ($0,65 \pm 0,04$ при $p < 0,05$). Самая низкая адгезионная активность определялась у фотополимера «Образец 1» без покрытия защитным лаком ($0,60 \pm 0,05$ при $p < 0,05$). В то же время фотополимеризационный материал «Образец 1», покрытый защитным лаком, показал большую адгезионную активность ($0,92 \pm 0,04$ при $p < 0,05$).

Низкий индекс адгезии к грибам *C.albicans* продемонстрировал материал на основе MMA «Образец 4»: на уровне $0,25 \pm 0,02$ ($p < 0,05$). Умеренные и высокие индексы адгезии продемонстрировали материалы термопласт Acryfree и нейлоновый «Образец 3»: $0,57 \pm 0,03$ ($p < 0,05$) и $0,75 \pm 0,04$ ($p < 0,05$) соответственно. Индекс адгезионной активности материала «Образец 1» без покрытия лаком показал средний результат между термопластом «Образец 2» и нейлоновым «Образцом 3»: $0,70 \pm 0,04$ ($p < 0,05$). «Образец 1» с покрытием

лаком продемонстрировал достоверно худший результат индекса адгезии к *C.albicans*: $0,85 \pm 0,04$ ($p < 0,05$).

C.krusei является редким видом грибов, которые способны к созданию биопленки. Этот вид статистически достоверно отличался более высоким уровнем адгезии ко всем материалам. Материал «Образец 1» без покрытия лаком продемонстрировал наименьший результат: $0,50 \pm 0,03$ ($p < 0,05$). Показания адгезионной активности для образца материала с защитным покрытием составили $0,58 \pm 0,04$, такой же результат продемонстрировал материал на основе нейлона «Образец 3». Термопластичный материал «Образец 2» и материал на основе MMA «Образец 4» продемонстрировали наибольшую адгезивную активность к *C.krusei* с результатом $0,75 \pm 0,03$, что может свидетельствовать о большей вероятности создания устойчивых колоний микроорганизмов на протезах, изготовленных из этих материалов.

Таким образом, в результате лабораторного исследования можно сделать заключение, что новый фотополимеризационный материал «Образец 1» для изготовления базисов съемных протезов обладает более низкой адгезионной активностью к колониеобразующим микроорганизмам *Prevotellaintermedia* и грибам *Candidakrusei* по сравнению с акриловыми пластмассами и термопластичными материалами «Образец 2» – в 1,19 раза ($p < 0,05$), с нейлоновым материалом «Образец 3» и с мономерным материалом «Образец 4» – в 1,14 раза ($p < 0,05$) при статистически достоверном вариативном ряде. Следует отметить, что покрывной лак «Аксил-LC», входящий в комплект набора базисного материала «Образец 1», увеличивает микробную адгезию в 1,36 раза ($p < 0,05$) (рисунок).

Заключение

Адгезия микроорганизмов к материалам, которые применяются в стоматологической практике, обусловлена коэффициентом поверхностного натяжения: чем он больше, тем выше вероятность адгезии микроорганизмов на поверхности этих

материалов. Исследуемый новый фотополимеризационный материал «Образец 1» без покрытия защитным лаком показал низкую адгезию ко всем основным патогенам.

Покрытие конструкции защитным лаком, входящим в состав набора материала, значительно увеличивает адгезию микроорганизмов на поверхности материала. Тем не менее установленные индексы адгезии микроорганизмов к материалу «Образец 1» позволяют рекомендовать его для изготовления базисов временных съемных протезов и имедиат-протезов при лечении на этапах дентальной имплантации.

Результаты, полученные в данном исследовании, должны быть использованы разработчиком и производителем материала для дальнейшей работы над улучшением физико-химических свойств покрывного лака.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Примерова А.С., Митронин А.В., Чунихин А.А. Клиническая оценка эффективности применения современных композиционных материалов в восстановительной терапии жевательной группы зубов. *Эндодонтия Today*. 2011; 4: 20-26. [Primerova A.S., Mitronin A.V., Chuniyin A.A. Klinicheskaja ocenka jeffektivnosti primenenija sovremennyh kompozicionnyh materialov v vosstanovitel'noj terapii zhevatel'noj gruppy zubov. *Endodontics Today*. 2011; 4: 20-26. (In Russ., English abstract)].

2. Воложин А.И., Денисов А.Б., Лебеденко И.Ю. и др. Адаптационные реакции зубочелюстной системы пациентов при протезировании (биохимические и иммунологические аспекты). *Российский стоматологический журнал*. 2004; 1: 4-9.

[Volozhin A.I., Denisov A.B., Lebedenko I.Ju. et al. Adaptation reactions of patients to dental-maxillary bridges in tooth replacement (biochemical and immunological aspects). *Rossiiskij stomatologicheskij zhurnal*. 2004; 1: 4-9. (In Russ., English abstract)].

3. Лебедев К. А., Митронин А. В., Журули Н. Б. и др. Этиологические факторы развития непереносимости стоматологических материалов и способы ее определения. *Эндодонтия Today*. 2007; 2: 12-18. [Lebedev K.A., Mitronin A.V., Zhuruli N.B. et al. Etiologic factors of dental materials antagonism development and ways of its determination. *Endodontics Today*. 2007; 2: 12-18. (In Russ., English abstract)].

4. Царёв В.Н., Лебеденко И.Ю., Коваленко О.И. Сравнительная оценка адгезии микроорганизмов к базисам съемных зубных протезов из термопластов. *Сборник трудов 7-й Всероссий. науч.-практ. конф. «Образование, наука, практика в стоматологии»*. М. 2010; 127-28. [Tsarjov V.N., Lebedenko I.Ju., Kovalenko O.I. Sravnitel'naya ocenka adgezii mikroorganizmov k bazisams'emnyh zubnyh protezov iz termoplastov. *Sbornik trudov 7-j Vseros. nauch.-prakt. konf. «Obrazovanie, nauka, praktika v stomatologii»*. М. 2010; 127-128. (In Russ.)].

5. Давыдова М.М., Плахтий Л.Я., Царев В.Н. Экспериментальные методы изучения адгезии микроорганизмов к стоматологическим материалам. *Микробиология, вирусология и иммунология полости рта*. Учебник. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2013; 260-266. [Davydova M.M., Plahtij L.Ja., Carev V.N. *Jeksperimental'nye metody izuchenija adgezii mikroorganizmov k stomatologicheskim materialam. Mikrobiologija, virusologija i immunologija polosti rta*. Textbook for higher educational institutions. Moscow: GJeOTAR-Media. 2013; 260-266 (In Russ.)].

Поступила / Received 22.10.2018

Принята в печать / Accepted 26.11.2018

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

Контактная информация: Зудин Павел Сергеевич; тел.: 8 (901) 555-55-30; e-mail: zudinx@mail.ru; Россия, 127473, г. Москва, Делегатская, д. 20, стр. 1.

Corresponding author: Pavel S. Zudin; tel.: 8 (901) 555-55-30; e-mail: zudinx@mail.ru; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, Russia, 127473.

А. Х. КАДЕ, С. К. АХЕДЖАК-НАГУЗЕ, О. А. ТЕРЕЩЕНКО

ВЫЯВЛЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ НА СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТЬ СТУДЕНТОВ ТЕСТОМ Т. ХОЛМСА И Р. РАЙХА

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 влияние транскраниальной электростимуляции на стрессоустойчивость студентов оцениваемую методом Т. Холмса и Р. Райха.

Материалы и методы. Наблюдения были выполнены на 127 студентах в возрасте 19-22 лет. Из них 50 юношей и 77 девушек. Испытуемые были разделены на две группы: основную группу (78 человек) и группу сравнения (49 человек). Студентам основной группы проводили транскраниальную электростимуляцию: 2 сеанса в неделю и 5 сеансов в неделю. Стрессоустойчивость оценивали по тесту определения стрессоустойчивости и социальной адаптации Т. Холмса и Р. Райха до курса транскраниальной электростимуляции и после него. В группе сравнения уровень стрессоустойчивости определяли в те же сроки. Транскраниальная электростимуляция (ТЭС) проводилась аппаратом «Трансаир-03» в положении испытуемого «сидя». Использовали величину импульсного тока 3 мА, частотой 7,5 Гц. Время воздействия — 30 минут. Результаты исследования обрабатывали при помощи компьютерной программы «Statistika 6,0».

Результаты. В конце учебного года у студентов выявили низкий, пороговый и высокий уровни стрессоустойчивости. Эти уровни стрессоустойчивости оставались без изменения у лиц, не проходивших транскраниальную электростимуляцию, а также у студентов проходивших 2 сеанса транскраниальной электростимуляции в неделю. После 5 сеансов транскраниальной электростимуляции в неделю у студентов выявили пороговый и высокий уровни стрессоустойчивости, низкого уровня не отмечено. После 5 сеансов транскраниальной электростимуляции общее количество баллов у лиц с пороговым уровнем стрессоустойчивости статистически значимо уменьшалось на 11,0% по сравнению с исходным. Общее количество баллов после транскраниальной электростимуляции у лиц с высоким уровнем стрессоустойчивости статистически значимо уменьшалось на 8,4%.

Заключение. Результаты свидетельствуют о повышении уровня стрессоустойчивости студентов и эффективности транскраниальной терапии при проведении не менее 5 сеансов в неделю.

Ключевые слова: стрессоустойчивость, транскраниальная электростимуляция

Для цитирования: Каде А.Х., Ахеджак-Нагузе С.К., Терещенко О.А. Выявление влияния транскраниальной электростимуляции на стрессоустойчивость студентов тестом Т. Холмса и Р. Райха. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(6): 100-104. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-100-104

For citation: Kade A.H., Achedzhak-Naguze S.K., Tereschenko O.A. Detection of the influence of transcranial electrostimulation on the stress resistance of students by the test of T. Holmes and R. Rahe. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(6): 100-104. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-100-104

A. H. KADE, S. K. ACHEDZHAK-NAGUZE, O. A. TERESCHENKO

DETECTION OF THE INFLUENCE OF TRANSCRANIAL ELECTROSTIMULATION
ON THE STRESS RESISTANCE OF STUDENTS BY THE TEST OF T. HOLMES AND R. RAHE

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

ABSTRACT

Aim. The study was designed to establish the influence of transcranial electrostimulation on the stress tolerance of students by the method of T. Holmes and R. Rahe.

Materials and methods. The observations were made on 127 students aged 19-22. They were 50 boys and 77 girls. The students were divided into the main group (78 people) and the comparison group (49 people). Transcranial electrostimulation was carried out for the students of the main group: 2 sessions per week and 5 sessions per week. Stress resistance

was assessed by the test of stress resistance and social adaptation of T. Holmes and R. Rahe before the course of transcranial electrostimulation and after it. The level of stress resistance was determined in the comparison group within the same time frame. Transcranial electrostimulation (TES) was performed by the "Transair-03" apparatus on the testees in the sitting position. The value of the pulse current of 3 mA, frequency 7.5 Hz was used. The exposure time was 30 minutes. The results of the study were processed with the help of the "Statistika 6.0" computer program.

Results. At the end of the school year, students had low, threshold and high levels of stress resistance. These levels of resistance to stress remained in those individuals who did not undergo transcranial electrostimulation, and also in students who had 2 transcranial electrostimulation sessions per week. After 5 sessions of transcranial electrostimulation per week, students had a threshold and high levels of stress resistance; there was no low level. After 5 sessions of transcranial electrostimulation the total number of points in students with a threshold level of stress resistance statistically decreased by 11,0% in comparison with the initial result. The total number of points after transcranial electrostimulation in students with a high level of stress resistance statistically decreased by 8,4%.

Conclusion. The results indicate an increase in the level of students' stress tolerance and the effectiveness of transcranial therapy for at least 5 sessions per week.

Keywords: stress resistance, transcranial electrostimulation

Введение

Одним из показателей существующего социально-экономического и общественного развития страны, важным индикатором будущего трудового, экономического, культурного, оборонного потенциала общества является состояние здоровья студентов [1].

Ухудшение состояния здоровья молодежи, в том числе студентов, представляет серьезную социальную опасность – отмечается массовое нарушение физического и нервно-психического здоровья, снижение устойчивости к факторам риска, ухудшение физического развития и физической подготовленности студентов [2].

Большинство студентов вузов испытывают хронический психозомоциональный стресс. Одним из существенных факторов его развития является резкое возрастание количества информации, а отсюда – неумение ее усваивать, систематизировать, использовать. Развивающийся дефицит времени, изменение образа жизни приводит к возникновению неуверенности. Все это может привести к развитию невроза. В связи с этим проблема повышения стрессоустойчивости является весьма актуальной [3].

Общеизвестно, что в защите организма от последствий сильного стресса принадлежит стресс-лимитирующим системам, ограничивающим избыточную активность стресс-реализующих систем. Стресс-лимитирующий эффект основан в большей степени на усилении продукции эндогенных опиоидных пептидов. Однако при хроническом стрессе развивается опиоидная толерантность, что может сопровождаться развитием стресс-индуцированной патологии. Поэтому в настоящее время интенсивно апробируются методы повышения стрессоустойчивости путем активации опиоидэргической системы [4].

Одним из путей повышения стрессоустойчивости является транскраниальная электростимуляция (ТЭС), приводящая к повышению активности опиоидэргической системы [5-9].

Для оценки влияния ТЭС на стрессоустойчи-

вость у студентов со стресс-индуцированной артериальной гипертензией использовали бостонский тест на стрессоустойчивость, шкалу социальной адаптации по Холмсу и Раге. Было установлено, что транскраниальная электростимуляция нормализует уровень артериального давления и повышает устойчивость к стрессу [10, 11].

Работ о влиянии ТЭС на уровень стрессоустойчивости у практически здоровых студентов в литературе мы не обнаружили.

Цель исследования: выявить характер влияния транскраниальной электростимуляции на стрессоустойчивость студентов, оцениваемую методом Т. Холмса и Р. Райха.

Материалы и методы

Наблюдения были выполнены на 127 студентах в возрасте 19-22 лет. Из них 50 юношей и 77 девушек. Все испытуемые были практически здоровы. Наблюдения были выполнены в конце учебного года.

Испытуемые были разделены на две группы: основную группу (78 человек) и группу сравнения (49 человек). Студентам основной группы проводили транскраниальную электростимуляцию: 2 сеанса в неделю и 5 сеансов в неделю.

Стрессоустойчивость оценивали по тесту определения стрессоустойчивости и социальной адаптации Т. Холмса и Р. Райха до курса ТЭС и после него [6]. В группе сравнения уровень стрессоустойчивости определяли в те же сроки.

Испытуемые отвечали на 43 вопроса. Ответы на каждый вопрос оценивались по количеству набранных баллов. По общему количеству баллов оценивали уровень стрессоустойчивости: 150-199 баллов – высокий; 200-299 – пороговый; 300 и более – низкий.

Транскраниальная электростимуляция проводилась аппаратом «Трансаир-03» в положении испытуемого «сидя». Использовали величину импульсного тока 3 мА, частотой 7,5 Гц. Время воздействия — 30 минут.

Результаты исследования обрабатывали при

Таблица 1 / Table 1

**Уровни стрессоустойчивости студентов группы сравнения
в исходном состоянии и через 2 недели**

Levels of stress resistance of the comparison group of students in the initial state
and after 2 weeks

Уровни стрессоустойчивости	Статистические показатели	Исходное	Через 2 недели
Низкий	n	15	20
	M	361,0	377,4
	±m	6,0	12,9
	SD	23,4	58,0
	P		>0,05
Пороговый	n	20	18
	M	247,7	250,7
	±m	1,7	1,7
	SD	7,6	8,0
	P		>0,05
Высокий	n	14	11
	M	169,8	166,4
	±m	3,3	1,9
	SD	12,3	6,3
	P		>0,05

Таблица 2 / Table 2

**Уровни стрессоустойчивости студентов основной группы
до и после 2 сеансов транскраниальной электростимуляции**

Levels of stress resistance of the main group of students before and after 2 sessions
of transcranial electrostimulation

Уровни стрессоустойчивости	Статистические показатели	До ТЭС	После ТЭС
Низкий	n	12	10
	M	361,3	350,0
	±m	8,1	7,6
	SD	28,4	24,0
	P		>0,05
Пороговый	n	12	10
	M	242,7	237,3
	±m	3,3	3,5
	SD	11,6	11,0
	P		>0,05
Высокий	n	14	18
	M	172,2	168,2
	±m	3,8	2,2
	SD	14,1	9,2
	P		>0,05

помощи компьютерной программы «Statistika 6.0». Вначале устанавливали нормальность распределения, далее использовали параметрические методы. Определяли M – среднюю арифметическую, SD – среднее квадратичное отклонение, ±m – ошибку средней арифметической. За достоверные различия в сравнении средних величин в парных сравнениях брали t-критерий Стьюдента при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В группе сравнения у студентов по методике Т. Холмса и Р. Райха определили уровни стрессоустойчивости: низкий (15 человек), пороговый (20

человек) и высокий (14 человек). Через 2 недели количество лиц с низким уровнем стрессоустойчивости увеличилось на 5 человек, количество лиц с пороговым уровнем стрессоустойчивости уменьшилось на 2 человека, а с высоким уровнем – на 3 человека. Статистически значимых изменений уровней стрессоустойчивости через 2 недели по сравнению с исходным состоянием отмечено не было (табл. 1).

После двух сеансов транскраниальной электростимуляции количество студентов с низким уровнем стрессоустойчивости уменьшилось на 2 человека, с пороговым – на 2 человека, а количество студентов с высоким уровнем стрессоустой-

**Уровни стрессоустойчивости студентов основной группы
до и после 5 сеансов транскраниальной электростимуляции**
Levels of stress resistance of the main group of students before and after 5 sessions
of transcranial electrostimulation

Уровни стрессоустойчивости	Статистические показатели	До ТЭС	После ТЭС
Низкий	n M ±m SD P	14 359,8 4,8 15,2	0
Пороговый	n M ±m SD P	11 235,6 2,3 7,6	10 209,7 1,6 5,1 <0,001
Высокий	n M ±m SD P	15 170,4 1,8 7,0	30 156,1 0,5 2,8 <0,001

чивости увеличилось на 4 человека. Статистически значимых изменений количества баллов в каждом уровне стрессоустойчивости не было (табл. 2).

Проведение пяти сеансов транскраниальной электростимуляции у 12 человек повышали уровень стрессоустойчивости от низкого до порогового и высокого. Общее количество баллов после транскраниальной электростимуляции у лиц с пороговым уровнем стрессоустойчивости достоверно уменьшалось на 11,0%. Количество лиц с высоким уровнем стрессоустойчивости после транскраниальной электростимуляции увеличивалось на 15 человек.

Общее количество баллов после транскраниальной электростимуляции у лиц с высоким уровнем стрессоустойчивости достоверно уменьшалось на 8,4%. Эти данные свидетельствуют о повышении уровня стрессоустойчивости (табл. 3).

Статистически значимых гендерных различий в динамике уровней стрессоустойчивости в группе сравнения и в основной группе не было.

После 5 сеансов транскраниальной электростимуляции в неделю студентов с низким уровнем стрессоустойчивости не отмечено, а количество лиц с высоким уровнем стрессоустойчивости увеличивалось в 2 раза.

Заключение

В конце учебного года у студентов в группе сравнения через 2 недели происходило снижение уровня стрессоустойчивости. Это проявлялось в увеличении числа лиц с низким уровнем стрессоустойчивости и уменьшении числа лиц с высоким уровнем стрессоустойчивости.

Такая динамика стрессоустойчивости свидетельствует о нарастающем отрицательном влиянии стрессорных факторов на организм студентов

к концу учебного года.

В целях предотвращения отрицательной динамики стрессоустойчивости студентам проводилась транскраниальная электростимуляция.

После 2 сеансов транскраниальной электростимуляции в неделю уменьшалось количество студентов с низким и пороговым уровнями стрессоустойчивости и увеличивалось количество лиц с высоким уровнем стрессоустойчивости, что указывает на положительный эффект электростимуляции. В то же время внутри группы лиц с высоким уровнем стрессоустойчивости 2-сеансовая транскраниальная электростимуляция оказалась неэффективной, поскольку достоверных различий не было.

Внутри группы лиц с пороговым и высоким уровнями стрессоустойчивости 5-сеансовая транскраниальная электростимуляция оказалась эффективной, поскольку после ее проведения достоверно снижалось общее количество баллов, при оценке уровня стрессоустойчивости.

Таким образом, для борьбы со стрессом, путем повышения стрессоустойчивости у студентов целесообразно использовать не менее 5 сеансов транскраниальной электростимуляции в неделю.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Здоровье студентов: социологический анализ. Отв. ред. И.В. Журавлева. Институт социологии РАН. М. 2012; 252 с. [Zdorov'e studentov: sociologicheskij analiz. Отв. red. I.V. Zhuravleva. Institut sociologii RAN. M. 2012; 252 s. (In Russ.).]
2. Волкова М.А. Здоровье студентов как параметр качества образовательного процесса. Вестник Южно-Уральского государственного университета. 2010; 3: 70-78. [Volkova M.A. Students' health as the quality factor of the educational process. Vestnik Juzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. 2010; 3: 70-78. (In Russ., English abstract)].
3. Новгородцева И.В., Мусихина С.Е., Пьянкова В.О. Учеб-

ный стресс у студентов-медиков: причины и проявления. *Медицинские новости*. 2015; 8: 75-77. [Novgorodceva I.V., Musihina S.E., P'jankova V.O. Training stress of medical students: causes and manifestations. *Medicinskie novosti*. 2015; 8: 75-77. (In Russ., English abstract)].

4. Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н., Нарыжная А.В., Пей Жан-Минг, Колар Ф., Жанг И., Портниченко А.Г., Ванг Х. Эндогенная опиоидная система как звено срочной и долговременной адаптации организма к экстремальным воздействиям, перспективы клинического применения опиоидных пептидов. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012; 6: 74-82. [Lishmanov Ju.B., Maslov L.N., Naryzhnaja A.V., Pej Zhan-Ming, Kolar F., Zhang I., Portnichenko A.G., Vang H. Endogenous opioid system as a mediator of acute and long-term adaptation to stress. Prospects for clinical use of opioid peptides. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2012; 6: 74-82. (In Russ., English abstract)].

5. Занин С.А., Каде А.Х., Кадомцев Д.В., Пасечникова Е.А., Голубев В.Г., Плотникова В.В., Шаров М.А., Азаркин Е.В., Кочарян В.Э. ТЭС-терапия. Современное состояние проблемы. *Современные проблемы науки и образования*. 2017; 1: 58. [Zanin S.A., Kade A.H., Kadomcev D.V., Pasechnikova E.A., Golubev V.G., Plotnikova V.V., Sharov M.A., Azarkin E.V., Kocharjan V.Je. TEBS-therapy. Current state of the problem. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. 2017; 1: 58. (In Russ., English abstract)].

6. Райгородский Д.Я. Методика определения стрессоустойчивости и социальной адаптации Т. Холмса и Р. Райха (Holmes T., Rahe R, 1967). *Практическая психодиагностика*. Самара, 2000; 149-153. [Rajgorodskij D.Ja. Metodika opredelenija stressoustojchivosti social'noj adaptacii T. Holmsa i R. Pajha (Holmes T., Rahe R, 1967). *Prakticheskaja psihodiagnostika*. Samara, 2000; 149-153. (In Russ.)].

7. Каде А.Х., Ахеджак-Нагузе С.К., Изменение стрессоустойчивости у студентов при применении транскраниальной электростимуляции. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 2: 78-81. [Kade A.Kh., Akhedzhak-Naguze S.K. The change in stress resistance of the students when applying transcranial electrostimulation. *Kubanskij nauchnyj meditsinskij vestnik*. 2018; 2: 78-81. (In Russ., English abstract). DOI:10.252070/1608-6228-2018-25-2-78-81].

8. Ахеджак-Нагузе С.К. Определение динамики стрессоустойчивости по методике «Прогноз» после транскраниальной электростимуляции. *Материалы международной конференции «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии IT + M&Ec'2018»* 2018; 235-238 [Akhedzhak-Naguze S.K. Assessment of the stress resistance dynamics by "prognosis" method after transcranial electrostimulation. *Proceedings of the International Conference «New Information Technology in Medicine, Pharmacology, Biology and Ecology IT + M&Ec'2018»* 2018; 235-238. (In Russ.)].

9. Ахеджак-Нагузе С.К. Оценка стрессоустойчивости после применения транскраниальной электростимуляции. *Материалы международной конференции «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии IT + M&Ec'2018»*. 2018; 238-241 [Akhedzhak-Naguze S.K. Stress resistance assessment after transcranial electrostimulation. *Proceedings of the International Conference «New Information Technology in Medicine, Pharmacology, Biology and Ecology IT + M&Ec'2018»*. 2018; 238-241. (In Russ.)].

10. Каде А.Х., Турова А.Ю., Губарева Е.А., Вчерашнюк С.П., Ковальчук О.Д. Влияние ТЭС-терапии на динамику клинических показателей у студентов со стресс-индуцированной артериальной гипертензией. *Успехи современного естествознания*. 2011; 5: 131. [Kade A.H., Turova A.Ju., Gubareva E.A., Vcherashnjuk S.P., Koval'chuk O.D. Vlijanie TJeS-terapii na dinamiku klinicheskikh pokazatelej u studentov so stress-inducirovannoj arterial'noj gipertenziej. *Uspehi sovremennogo estestvoznaniya*. 2011; 5: 131. (In Russ.)].

11. Каде А.Х., Ковальчук О.Д., Турова А.Ю., Губарева Е.А. Возможность применения транскраниальной электростимуляции для купирования стресс-индуцированной артериальной гипертензии у студентов вузов. *Фундаментальные исследования*. 2013; 5-1: 79-81. [Kade A.H., Koval'chuk O.D., Turova A.Ju., Gubareva E.A. Possibility of transcranial electrostimulation use for treatment of stress-hypertension in students. *Fundamental'nye issledovanija*. 2013; 5-1: 79-81. (In Russ., English abstract)].

Поступила / Received 20.09.2018
Принята в печать / Accepted 29.10.2018

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

Контактная информация: Каде Азамат Халидович; тел.: 8(988) 242-04-77; e-mail: akh_kade@mail.ru;
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4.

Corresponding author: Azamat Kh. Kade; тел.: 8(988) 242-04-77; e-mail: akh_kade@mail.ru; Sedina str., Krasnodar, Russia, 350063.

Л. П. ЛЕЖНЕВА¹, А. М. ТЕМИРБУЛАТОВА², Э. Ф. СТЕПАНОВА¹, Д. В. ВЕСЕЛОВА³

ДИНАМИКА РАНОЗАЖИВЛЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МАЗЬЮ С СУХИМ ЭКСТРАКТОМ ЛАПЧАТКИ

¹Кафедра фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии и ²кафедра биологии и физиологии с курсами биохимии и микробиологии Пятигорского медико-фармацевтического института филиала ФГБОУ ВО «ВолГМУ» Минздрава России, пр. Калинина, 11, г. Пятигорск, Россия, 357532.

³Кафедра общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, ул. Седина, 4, Россия, г. Краснодар, 350063.

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценка влияния мази с сухим экстрактом лапчатки на динамику процесса заживления полнослойной кожной раны.

Материалы и методы. Оценка ранозаживляющей активности предлагаемой лекарственной формы проводили на белых крысах линии Вистар.

Критерием оценки эффективности ранозаживляющего средства являлись результаты макроскопических исследований (площадь раневого дефекта, состояние струпа, наличие кровоизлияния под ним, степень выраженности воспалительных процессов в подлежащих тканях, включая глубоко расположенные тканевые структуры, вплоть до мышечных элементов) и результаты гистологического изучения. В процессе эксперимента животные были разделены на 4 группы: основная (лечение мазью с лапчатки экстрактом сухим), контрольная № 1 (лечение мазевой основой), контрольная № 2 (без лечения), контрольная № 3 (лечение препаратом «Хлорофиллипт»).

Результаты. Результаты проведенных макроскопических и гистологических исследований позволили заключить, что процесс ранозаживления при лечении мазью с лапчатки экстрактом сухим имел ряд особенностей. Предлагаемая лекарственная форма усиливала регенерацию многослойного плоского эпителия, ускоряла созревание грануляционной ткани, устраняла воспалительные явления, инфильтрацию уже в первые дни лечения, что привело к значительному сокращению сроков заживления при её применении (15-18 дней). У животных контрольных групп № 1 и № 2 описанные процессы происходили значительно медленнее, а воспалительная инфильтрация сохранялась почти на протяжении всего срока эксперимента. Заживление раневой поверхности отмечалось на 27-30-й день. Много общего отмечено в механизме и сроках ранозаживления при лечении мазью с лапчатки экстрактом сухим и препаратом сравнения «Хлорофиллипт».

Заключение. Мазь с сухим экстрактом лапчатки значительно ускоряет процесс заживления полнослойных кожных ран.

Ключевые слова: мазь, сухой экстракт лапчатки, гистологические исследования, ранозаживление, кожная рана

Для цитирования: Лежнева Л.П., Темирбулатова А.М., Степанова Э.Ф., Веселова Д.В. Динамика ранозаживления при лечении мазью с сухим экстрактом лапчатки. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(6): 105-109. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-105-109

For citation: Lezhneva L.P., Temirbulatova A.M., Stepanova E.F., Veselova D.V. The dynamics of wound healing in the treatment with the ointment with a dry extract of potentilla. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(6): 105-109. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-105-109

L. P. LEZHNEVA¹, A. M. TEMIRBULATOVA², E. F. STEPANOVA¹, D. V. VESELOVA³

THE DYNAMICS OF WOUND HEALING IN THE TREATMENT WITH THE OINTMENT WITH A DRY EXTRACT OF POTENTILLA

¹Department of pharmaceutical technology with the course of medical biotechnology and ²department of biology and physiology with courses in biochemistry and microbiology Medical Pharmaceutical Institute of Pyatigorsk branch of the Medical State University of Volgograd, Kalinina str., 11, Pyatigorsk, Russia, 357532.

³Department of public health and history of medicine of the Kuban state medical University of Minzdrav of Russia, Sedina str., 4, Krasnodar, 350063.

ABSTRACT

Aim. The study was designed for the evaluation of the effect of ointments with dry extracts of potentilla on the dynamics of the healing process of full-thickness skin wounds.

Materials and methods. The wound healing activity estimation of the proposed dosage form was conducted on white Wistar rats. The results of macroscopic studies (the area of the wound defect, the state of the scab, the presence of hemorrhage beneath it, the degree of inflammatory processes in the underlying tissues, including deeply located tissue structures, up to the muscle elements) and the results of histological examination were the criterion for evaluating the effectiveness of the wound healing agent. In the course of the experiment, the animals were divided into 4 groups: the main group (treatment with the ointment with a dry extract of potentilla), control group No. 1 (treatment with the ointment base), control group No. 2 (without treatment), and control group No. 3 (treatment with the «Chlorophyllipt» drug.

Results. The results of the macroscopic and histological studies made it possible to conclude that the wound healing process in the treatment with the ointment with a dry extract of potentilla had a number of features. The proposed dosage form enhanced the regeneration of the multilayered squamous epithelium, accelerated the maturation of the granulation tissue, and eliminated the inflammation and infiltration in the first days of treatment, which led to a significant reduction in the healing time when it was applied (15-18 days). In the animals of the control groups No. 1 and No. 2, the described processes occurred much more slowly, and inflammatory infiltration persisted almost throughout the entire experiment. The wound surface was healed on the 27-30th day. A lot of common features were noted in the mechanism and timing of wound healing in the treatment with the ointment with a dry extract of potentilla and a reference preparation – «Chlorophyllipt».

Conclusion. The ointment with a dry extract of potentilla significantly speeds up the healing process of full-thickness skin wounds.

Keywords: ointment, dry extract of potentilla, histological studies, wound healing, cutaneous wound

Введение

В российском здравоохранении большое внимание уделяется поиску новых высокоэффективных препаратов для лечения ран различного происхождения. Особый интерес в этом плане представляют изучение богатейшей флоры нашей страны и обоснование опыта народной медицины. Объектом нашего исследования выступила лапчатка прямая, корневища и корни которой содержат не менее 6% дубильных веществ. Нами была разработана технологическая схема получения лапчатки экстракта сухого, включающего не менее 25% дубильных соединений. Учитывая регенерирующие и антимикробные свойства указанных веществ, проведены биофармацевтические исследования по определению состава и технологии мази для лечения ран. Предложена лекарственная форма, содержащая: лапчатки экстракт сухой – 6 г; ПЭО-400 – 35 г; карбопол – 3 г; нипагин – 0,3 г; воду очищенную – до 100 г.

Цель исследования: состояла в оценке влияния мази с сухим экстрактом лапчатки на динамику процесса ранозаживления.

Материалы и методы

Оценку ранозаживляющей активности предлагаемой лекарственной формы проводили на белых крысах линии Вистар – самцах весом 200-250 г в количестве 40 особей. Полнослойную кожную рану воспроизводили через два дня после эпиляции шерсти животных с помощью специального устройства, представляющего собой щипцы с насадкой, обеспечивающей получение раневых дефектов с одинаковой первоначальной площадью – $400 \pm 0,6$ мм². В качестве средства для наркоза применяли внутримышечную инъекцию золетила. Площадь экспериментальной раны соизмеряли с размером используемых в исследованиях животных.

Критерием оценки эффективности препарата как ранозаживляющего средства являлись результаты макроскопических исследований (площадь

раневого дефекта, состояние струпа, наличие кровоизлияния под ним, степень выраженности воспалительных процессов в подлежащих тканях, включая глубоко расположенные тканевые структуры, вплоть до мышечных элементов) и гистологического изучения [1, 2].

Для проведения гистологических исследований животных забивали декапитацией. Вырезали участки кожи, содержащие раневой дефект, и прилегающую неповрежденную кожу вместе с подкожной клетчаткой. Кусочки кожи фиксировали двумя способами: в 10%-ном растворе формалина и в фиксаторе Шабадаша. Проводили обезвоживание в спиртах восходящей концентрации и заключали в парафин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилин-эозином, по Шиффу, по Ван-Гизону.

Макроскопические и гистологические исследования проводили через каждые три дня с начала эксперимента и до заживления.

Результаты и обсуждение

В процессе эксперимента животные были разделены на четыре группы: основная (лечение мазью с сухим экстрактом лапчатки), контрольная № 1 (лечение мазевой основой), контрольная № 2 (без лечения), контрольная № 3 (лечение растительным препаратом «Хлорофиллипт», обладающим антимикробным и ранозаживляющим действием) [3, 4].

Учитывая, что исследуемая мазь представляет собой недозированную лекарственную форму на основе фитопрепарата, ее наносили ежедневно на поверхность раневого дефекта толстым слоем с помощью стерильной пластмассовой лопаточки.

Определение площади раневой поверхности также проводили ежедневно с помощью специального устройства, представляющего собой пластиковую линейку с ручкой.

На рисунке 1 отражена динамика ранозаживления при лечении мазью с сухим экстрактом лапчатки.

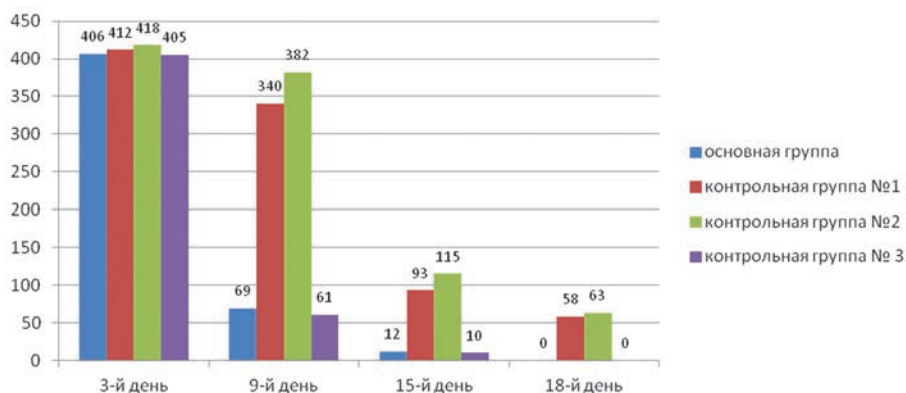


Рис. 1. Динамика ранозаживления при лечении мазью с сухим экстрактом лапчатки.

Fig. 1. The dynamics of wound healing in the treatment with the ointment with a dry extract of potentilla.

Третий день лечения

Макрокартинка. Во всех четырех группах животных наблюдали увеличение площади раневого дефекта в сравнении с первоначальной. В основной группе площадь раны составляла $406 \pm 0,5$ мм², струп был эластичный, при незначительном физическом воздействии отделялся, а под ним наблюдали незначительное кровоизлияние. В контрольной группе № 1 площадь раны $412 \pm 0,6$ мм². Струп более плотный, участок поврежденной ткани менее подвижный, отмечено уплотнение мышечной ткани, а при пальпации появились гнойные массы. В контрольной группе № 2 площадь раны $418 \pm 0,6$ мм², наблюдали жесткий струп, в глубоких тканях (включая мышцы) кровоизлияние и скопление гнойных масс. В контрольной группе № 3 площадь раневого дефекта $405 \pm 0,5$ мм². Струп мягкий, легко отторгающийся.

Гистологические исследования. В основной группе животных по периферии наблюдали рост многослойного плоского эпителия. Грануляционная ткань, образующая дно раневого дефекта, была разрыхлена, богата кровеносными элементами, отдельные из которых резко расширены и полнокровны [5]. В молодой грануляционной ткани обнаруживались фибробласты. Отмечена слабая воспалительная инфильтрация (рис. 2).



Рис. 2. Дно раневого дефекта в основной группе животных.

Fig. 2. The bottom of the wound defect in the main group of animals.

В контрольной группе № 1 раневой дефект был покрыт струпом, состоящим из фибриновых масс. На границе с грануляционной тканью отмечалась лейкоцитарная (нейтрофильная и сегментоядерная) инфильтрация. В подлежащих тканях наблюдали расширенные полнокровные сосуды, в глубоких участках дна раны были выражены отек и разрыхление.

В контрольной группе № 2 струп представлен резко утолщенной гомогенной, слабоструктурной массой с наличием осколков ядерных субстанций. В глубоких слоях на границе с демаркационной зоной велико количество клеточных элементов и нейтрофильных лейкоцитов, многие из которых в состоянии распада. Отмечен резко выраженный отек до мышечных элементов.

В контрольной группе № 3 на отдельных участках раневой поверхности наблюдали интенсивный рост многослойного плоского эпителия под струп. Отмечено формирование молодой грануляционной ткани.

Девятый день лечения

Макрокартинка. В основной группе животных раневой дефект занимал площадь $69 \pm 0,4$ мм². Струп частично отделен, под ним обнаруживалась розовая поверхность с мелкими очаговыми кровоизлияниями. В контрольной группе № 1 раневая поверхность сохраняла большой размер – $340 \pm 0,6$ мм². Струп спаян с подлежащими тканями, а при отделении отмечено значительное кровоизлияние. В контрольной группе № 2 раневой дефект площадью $382 \pm 0,6$ мм² был покрыт плотным струпом. По краю отмечена валикообразная приподнятость. В контрольной группе № 3 рана имела площадь $61 \pm 0,3$ мм² и была частично покрыта тонким струпом [6].

Гистологические исследования. В основной группе отчетливо прослеживался процесс эпителизации. Многослойный плоский эпителий по краю раны утолщен. Без четкой границы он истончался и в виде узкой полоски проникал под струп. Под эпителием выражена зрелая грануляционная ткань, богатая кровеносными сосудами. Коллагеновые волокна умеренно разрыхлены (рис. 3).

В контрольной группе № 1 участок эпителизации значительно меньше, чем в основной группе. Грануляционная ткань резко васкуляризирована,



Рис. 3. Раневой дефект покрыт пластом многослойного плоского эпителия. Дно раны сформировано зрелой грануляционной тканью.

Fig. 3. The wound defect is covered with a layer of multilayered squamous epithelium. The bottom of the wound is formed by a mature granulation tissue.

среди ее элементов преобладали фибробласты и расширенные сосуды капиллярного типа.

В контрольной группе № 2 отмечен слабый процесс эпителизации. Молодая грануляционная ткань насыщена полнокровными сосудами, лимфо-лейкоцитарными элементами. В глубоких участках дна раны выражена воспалительная инфильтрация.

В контрольной группе № 3 происходил активный процесс эпидермизации. Концы эпителиальных клиньев смыкались и сливались в многослойный клеточный пласт. Прослеживалась зрелая грануляционная ткань.

Пятнадцатый день лечения

Макрокартинка. В основной группе на месте раневой травмы отмечен вытянутый рубец размером $12 \pm 0,3$ мм. Поверхность розовая, по периферии наблюдался рост волос (восстановление шерстистости). В контрольной группе № 1 струп был сохранен на площади $93 \pm 0,4$ мм², под ним отмечалось кровоизлияние. В контрольной группе № 2 площадь раневого дефекта составляла $115 \pm 0,6$ мм². При отделении струпа рана кровоточила. В контрольной группе № 3 на месте раны прослеживался рубец размером $10 \pm 0,3$ мм. Отмечено начало восстановления шерстистости.

Гистологические исследования. В основной группе животных на месте раневого дефекта наблюдали эпидермальный пласт, а под ним грубоволокнистую соединительную ткань. В глубоких участках ткани выявлялись многочисленные фолликулы формирования волосных фолликулов, которые представлены концентрически расположенными клетками с крупными ядрами (рис. 4).

В контрольной группе № 1 под струпом определялась резко васкуляризированная, созревающая грануляционная ткань, содержащая лимфоидные клетки, фибробласты. Сосуды расширены, ориентация их вертикальная.

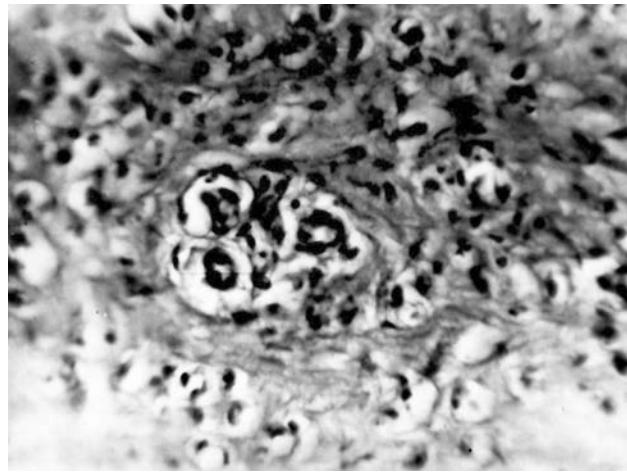


Рис. 4. В основной группе отмечено формирование волосных фолликулов.

Fig. 4. The formation of hair follicles was noted in the main group.

В контрольной группе № 2 по краю раневого дефекта выявлено резкое утолщение многочисленного эпителия с явлением кератинизации.

Грануляционная ткань молодая, разрыхленная, отечная. Волокнистые структуры очень тонкие, с фибропластическими клетками.

В контрольной группе № 3 эпидермальный пласт представлен несколькими слоями клеток. Соединительная ткань зрелая, со значительным количеством сформированных сосудов. Отмечено формирование волосных фолликулов.

Восемнадцатый день лечения

Макрокартинка. В основной группе животных раневой дефект не определялся. На его месте отмечено восстановление шерстистости. В контрольной группе № 1 раневая поверхность составляла $58 \pm 0,4$ мм², присутствовало кровоизлияние. В контрольной группе № 2 рана имела площадь $63 \pm 0,4$ мм². В контрольной группе № 3 раневой дефект не определялся.

Гистологические исследования. В основной группе на месте раневой поверхности отчетливо выражены эпидермизация и восстановление элементов собственно кожи (волосные фолликулы, сальные железы). Дерма образована плотно расположенными коллагеновыми волокнами (рис. 5).

В контрольной группе № 1 процесс эпидермизации выражен слабо. Отмечена резко васкуляризированная грануляционная ткань. В более глубоких слоях она грубоволокнистая, с умеренным количеством фибробластов.

В контрольной группе № 2 раневая поверхность покрыта тонким эпидермальным слоем. Разрыхленная, отечная грануляционная ткань в стадии созревания.

В контрольной группе № 3 прослеживался сплошной эпидермальный пласт. Отмечена базальная мембрана, подтверждающая восстановление функциональной взаимосвязи между эпидермисом и тканевыми элементами собственно

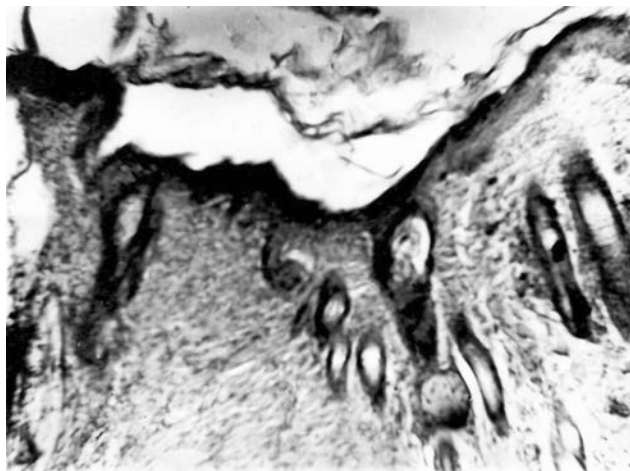


Рис. 5. Основная группа животных. Эпителизация раневого дефекта. Восстановление шерстистости.

Fig. 5. The main group of animals. Epithelization of the wound defect. Restoration of wooliness.

кожи. Соединительная ткань зрелая. Над поверхностью видны стержни волос [8, 7].

Заключение

Результаты проведенных макроскопических и гистологических исследований позволили заключить, что процесс восстановления раневого дефекта при лечении мазью с лапчатки экстрактом сухим имел ряд особенностей.

Предлагаемая лекарственная форма усиливала регенерацию многослойного плоского эпителия, ускоряла созревание грануляционной ткани, устраняла воспалительные явления, инфильтрацию уже в первые дни лечения, что привело к значительному сокращению сроков заживления при ее применении (15-18 дней). У животных контрольных групп № 1 и № 2 (лечение маевой основой и без лечения) описанные процессы происходили значительно медленнее, а воспалительная инфильтрация сохранялась почти на протяжении всего срока эксперимента. Заживление раневой поверхности отмечалось на 27-30-й день. Много общего отмечено в механизме и сроках ранозаживления при лечении мазью с лапчатки экстрактом сухим и препаратом сравнения «Хлорофиллипт».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гужва Н.Н., Пшуков Ю. Г., Колпак А. М., Домунян А. М., Ващенко Г. Н. Изучение антимикробной активности суммарных субстанций астрагалов эспарцетного и нутового. Материалы 49-й регион. конф. по фармации, фармакологии и подготовке кадров Пятигор. фармац. ин-та. Пятигорск; 1994. 164 с. [Guzhva N.N., Pshukov Yu.G., Kolpak A.M., Domunyan A.M., Vashchenko G.N. *Izuchenie antimikrobnosty aktivnosti summarnykh substancij astragalov ehsparcetnogo i nutovogo*. Materialy 49-j re-

gion, konf. po farmacii, farmakologii i podgotovke kadrov Pyatigor. farmac. in-ta. Pyatigorsk. 1994: 164. (In Russ.)].

2. Лежнева Л.П., Хаджиева З.Д., Темирбулатова А.М. Технологический поиск оптимальной композиции геля на основе фитокомплексов крапивы двудомной. *Науч. вестн. Белгородского гос. университета. Медицина. Фармация*. Март. 2017; 5 (37): 129-133. [Lezhneva L.P., Hadzhieva Z.D., Temirbulatova A.M. *Tekhnologicheskij poisk optimal'noj kompozicii gelya na osnove fitokompleksov krapivy dvudomnoj*. *Nauch.vedom. Belgorodskogo gos. universiteta. Medicina. Farmaciya*. Mart. 2017; 5 (37): 129-133. (In Russ.)].

3. Лежнева Л.П., Темирбулатова А.М. Биофармацевтические исследования по установлению концентрации фитокомплексов в составе наружных лекарственных форм. *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. Пятигорский медико-фармацевтический институт*. Пятигорск. 2015; 69: 133-135. [Lezhneva L.P., Temirbulatova A.M. *Biofarmaceuticheskie issledovaniya po ustanovleniyu koncentracii fitokompleksov v sostave naruzhnykh lekarstvennykh form*. *Razrabotka, issledovanie i marketing novoy farmaceuticheskoy produkci: sb. nauch. tr. Pyatigorskij mediko-farmaceuticheskij institut*. Pyatigorsk. 2015; 69: 133-135. (In Russ.)].

4. Луцевич О.Э., Тамразова О.Б., Шикунова А.Ю., Плешков А.С., Исмаилов Г.И.-О.,

5. Воротилов Ю.В., Толстых П.И. Современный взгляд на патофизиологию и лечение гнойных ран. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2011; 5: 72-77. [Lutsevich O. E., Tamrazova O.B., Shikunova A.Yu., Pleshkov A.S., Ismailov G.I.-O., Vorotilov V.Yu., Tolstykh P.I. *Sovremennyy vzglyad na patofiziologiyu i lechenie gnojnykh ran*. *Hirurgiya. Zhurnal im. N. I. Pirogova*. 2011; 5: 72-77. (In Russ.)].

6. Жукова О.В., Потеев Н.Н., Стенько А.Г., Бурдина А.А. Патогенез и гистоморфологические особенности рубцовых изменений кожи. *Клиническая дерматология и венерология*. 2009; 3: 4-9. [Zhukova O.V., Potekaev N.N., Stenko A.G., Burdina A.A. *Pathogenesis and histomorphological characteristics of cicatricial lesions of the skin*. *Clinical dermatology and venerology*. 2009; 3: 4-9. (In Russ., English abstract)].

7. Шафранов В.В., Короткий Н.Г., Таганов А.В., Борхунова Е.Н. Келоидные и гипертрофические рубцы: клинко-морфологические параллели. *Детская хирургия*. 1998; 4: 30-34. [Shafranov V.V., Korotkiy N.G., Taganov A.V., Borkhunova E.N. *Keloidnye i gipertroficheskie rubtsy: kliniko-morfologicheskie paralleli*. *Detskaya khirurgiya*, 1998; 4: 30-34. (In Russ.)].

8. Кузин М.И., Костюченко Б.М. *Раны и раневая инфекция. Руководство для врачей*. М., 1990. 688 с. [Kuzin M.I., Kostyuchenok B.M. *Rany i ranevaya infektsiya. Rukovodstvo dlya vrachev*. 1990: 688. (In Russ.)].

9. Гармаев Б.-Ц.Н., Хитрихеев В.Е., Бальхаев М.И., Николаева И.Г. Мягкие формы *Pentaphylloides fruticosa* L. при раневом повреждении у белых крыс. *Современные проблемы науки и образования*. 2016; 5: 11. [Garmaev B.-Ts.N., Khitrikheev V.E., Baljhaev M.I., Nikolaeva I.G. *Soft forms of Pentaphylloides fruticosa L. in wound injuries in white rats*. *Modern problems of science and education*. 2016; 5: 11. (In Russ., English abstract)].

Поступила / Received 17.10.2018

Принята в печать / Accepted 22.11.2018

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

Контактная информация: Веселова Дарья Валерьевна; тел.: 8(918) 957-06-70; e-mail: d_veselova@mail.ru;

Россия, 350002, г. Краснодар, пер. Константиновский, 24.

Corresponding author: Daria V. Veselova; tel.: 8(918) 957-06-70; e-mail: d_veselova@mail.ru; 24, Konstantinovskiy str., Krasnodar, Russia, 350002.

В. Я. ЛУКАШОВ, А. А. КИРПИЧЕВ, М. И. КУЗЬМИН, Г. Г. СВЕШНИКОВ

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАНЕВОГО ПРОЦЕССА ПРИ ОПТИМИЗИРОВАННОМ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

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 процессы, протекающие в мягких тканях при хирургическом лечении распространенных гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области, и подтвердить эффективность разработанной оптимальной хирургической технологии.

Материалы и методы. Проведено оперативное лечение 20 больных с распространенными гнойно-воспалительными процессами челюстно-лицевой области по разработанной хирургической технологии. Во всех случаях производился забор тканей из зоны патологического очага для патоморфологического исследования на всех этапах лечения.

Результаты. Морфологическое исследование препаратов, полученных при первичном хирургическом вмешательстве на гнойно-воспалительном очаге, показало картину серозно-гнойного воспаления с выраженной лейкоцитарной инфильтрацией. Некробиоз и некроз тканей преобладали в центре гнойно-воспалительного очага. Через 3 суток в ране начинался рост молодой грануляционной ткани с большим количеством капиллярных почек, выраженное снижение уровня лейкоцитарной инфильтрации, появление фибробластов и лимфо-гистиоцитарных элементов, образование волокнистой соединительной ткани.

Заключение. Морфологическая оценка раневого процесса показала положительную динамику и эффективность предложенного лечения пациентов с гнойно-воспалительными процессами челюстно-лицевой области.

Ключевые слова: гнойно-воспалительные процессы челюстно-лицевой области, хирургическое лечение, морфологическая характеристика

Для цитирования: Лукашов В.Я., Кирпичев А.А., Кузьмин М.И., Свешников Г.Г. Морфологическая характеристика раневого процесса при оптимизированном хирургическом лечении распространенных гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(6): 110-113. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-110-113

For citation: Lukashov V.Y., Kirpichev A.A., Kuzmin M.I., Sveshnikov G.G., Morphological characteristics of the wound process in an optimized surgical treatment of widespread purulent-inflammatory processes of the maxillofacial area. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(6): 110-113. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-110-113

V. Y. LUKASHOV, A. A. KIRPICHEV, M. I. KUZMIN, G. G. SVESHNIKOV

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE WOUND PROCESS IN AN OPTIMIZED SURGICAL TREATMENT OF widespread purulent- INFLAMMATORY PROCESSES OF THE MAXILLOFACIAL AREA

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 research was conducted to study the processes occurring in soft tissues in the surgical treatment of widespread purulent-inflammatory processes of the maxillofacial area and to confirm the effectiveness of the developed optimal surgical technology.

Materials and methods. A surgical treatment of 20 patients with the widespread purulent-inflammatory processes of maxillofacial area was carried out according to the developed surgical technology. In all cases, the tissue was taken from the area of the pathological focus for the pathomorphological examination at all stages of treatment.

Results. The morphological study of the drugs obtained during a primary surgery on the purulent-inflammatory focus

showed a picture of the serous-purulent inflammation with a severe leukocyte infiltration. Necrobiosis and tissue necrosis prevailed in the center of the purulent-inflammatory focus. After 3 days, the wound began to grow young granulation tissue with a large number of capillary kidneys, a marked decrease in the level of leukocyte infiltration, the appearance of fibroblasts and lymph-histiocytic elements, the formation of fibrous connective tissue.

Conclusion. The morphological assessment of the wound process showed a positive dynamics and the effectiveness of the proposed treatment of the patients with purulent-inflammatory processes of the maxillofacial area.

Keywords: purulent-inflammatory processes of the maxillofacial area, surgical treatment, morphological characteristics

Введение

Проблема хирургического лечения гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области не теряет своей актуальности. Количество больных с гнойно-воспалительными заболеваниями в хирургических стационарах стоматологического профиля составляет от 40,7 до 67,1%. Уровень летальности среди этой группы пациентов сохраняется, так как инфекционные процессы челюстно-лицевой области стремятся к распространению на смежные регионы и к генерализации [1].

Затруднения в лечении больных с обширными гнойно-воспалительными процессами челюстно-лицевой области связаны с особенностями анатомии и клиническими проявлениями инфекционного процесса. Подавляющее большинство челюстно-лицевых хирургов считает, что в основе лечения этих пациентов лежит хирургическое пособие. При этом тактика хирургического лечения варьирует от небольших локальных, в том числе множественных, разрезов до суперрадикальной хирургической обработки гнойного очага [2]. Часть авторов склоняется к консервативному лечению в начальных стадиях флегмонозного процесса [3].

Отсутствие единой тактики оперативного лечения на начальных стадиях гнойно-воспалительных процессов и при развитии осложнений побуждает к поиску оптимального хирургического лечения, основанного на своевременном вмешательстве и адекватном хирургическом пособии, способном оборвать патологический процесс и обеспечить быстрое и полноценное восстановление функции в зоне поражения.

Цель исследования: изучить процессы, протекающие в мягких тканях при хирургическом лечении распространенных гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области, и подтвердить эффективность разработанной оптимальной хирургической технологии.

Материалы и методы

Проведено оперативное лечение 20 больных с распространенными гнойно-воспалительными процессами челюстно-лицевой области по разработанной хирургической технологии. Во всех случаях производился забор тканей из зоны патологического очага для патоморфологического исследования на всех этапах лечения.

Примененные нами комбинированные доступы и оперативный прием разрабатывались из соображений сохранения и восстановления функции

пораженных регионов и оптимальных эстетических результатов.

Все доступы включали в себя послойное рассечение тканей, пораженных гнойно-воспалительным процессом.

При этом оценивали распространенность гнойного очага и производили оперативный прием, направленный на полную ликвидацию нежизнеспособных и пропитанных гноем тканей, широко раскрывали пораженные пространства челюстно-лицевой области и шеи, с ревизией и дренированием глубоких отделов.

Весь биоматериал подвергался макро- и микроскопическому патоморфологическому исследованию. Во время хирургической обработки гнойно-воспалительного очага забор материала проводился на границе с визуально сохраненными тканями в разных отделах челюстно-лицевой области и шеи в зависимости от распространенности процесса. Макроскопическая характеристика включала цвет, запах, наличия пропитывания гноем. При проведении вторичной хирургической обработки с ушиванием раны также забирался материал для гистологического исследования. Иссеченные ткани фиксировались в 10% растворе нейтрального формалина, после чего обезживались и поме-

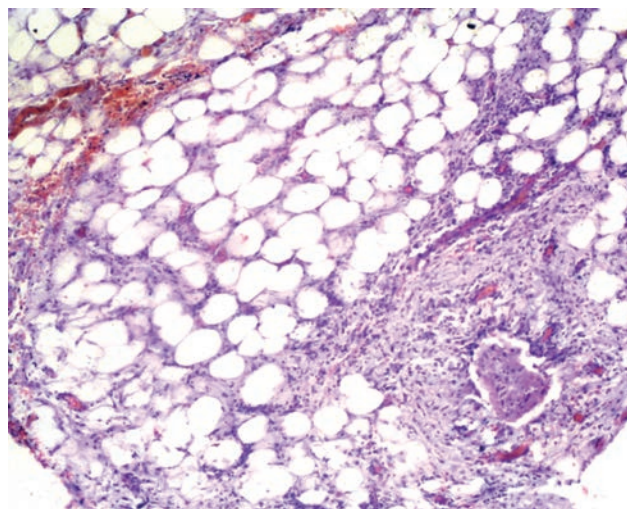


Рис. 1. Отек и гранулоцитарная инфильтрация подкожной жировой клетчатки поверхностных отделов операционной раны при первичном хирургическом вмешательстве. В просвете вены – фибриновый тромб. Окраска гематоксилин-эозином. $\times 100$.

Fig. 1. The edema and the granulocytic infiltration of subcutaneous fat of the superficial parts of the surgical wound during a primary surgery. Stained with hematoxylin-eosin. $\times 100$.

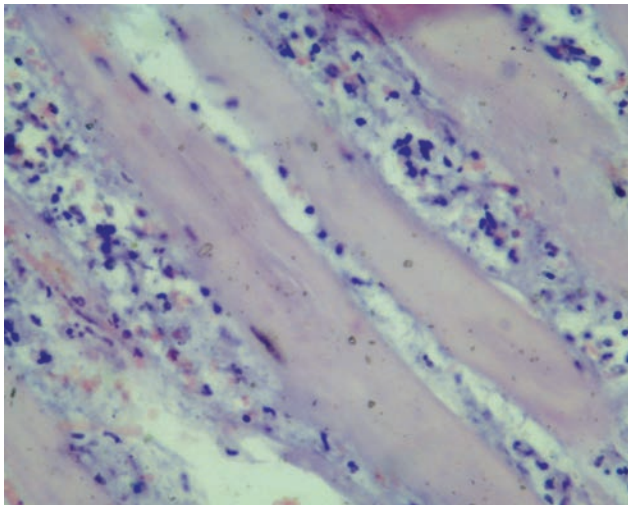


Рис. 2. Лейкоцитарная и микробная инфильтрация в межмышечных прослойках соединительной ткани, контактный некроз мышечных волокон. Окраска гематоксилин-эозином. ×400.

Fig. 2. The leukocyte and microbial infiltration in the intermuscular layers of connective tissue, contact necrosis of muscle fibers. Stained with hematoxylin-eosin. ×400.

щались в парафин по общепринятой методике [4]. Срезы тканей производили на санном микротоме МС-2, с толщиной среза 7-10 мкм. Окраска препаратов производилась гематоксилин-эозином и по ван Гизону.

Окрашенные препараты исследовались на бинокулярном микроскопе и фотографировались.

Результаты и обсуждение

Морфологическое исследование препаратов, полученных при первичном хирургическом вмешательстве на гнойно-воспалительном очаге, показало картину серозно-гнойного воспаления с выраженной лейкоцитарной инфильтрацией. Некробриоз и некроз тканей преобладали в центре

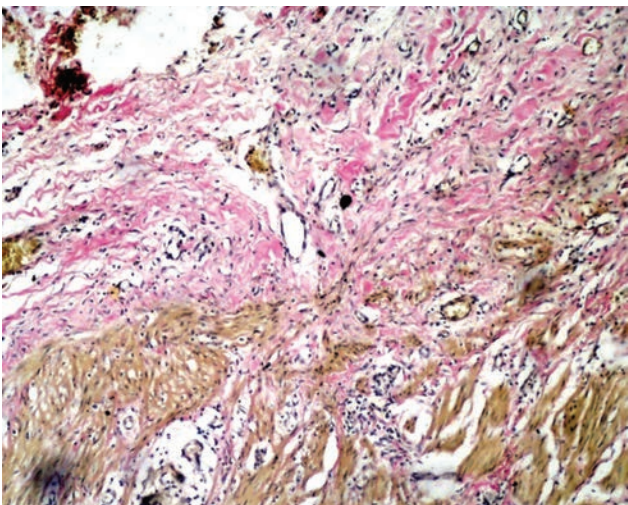


Рис. 4. Молодая фиброзная ткань прилежащая к мышечной в глубоких отделах операционной раны. Окраска пикрофуксином по ван Гизону. ×100.

Fig. 4. A young fibrous tissue adjacent to the muscle tissue in the deep parts of the operating wound. Stained with pikrofuksin by van Gieson. ×100.

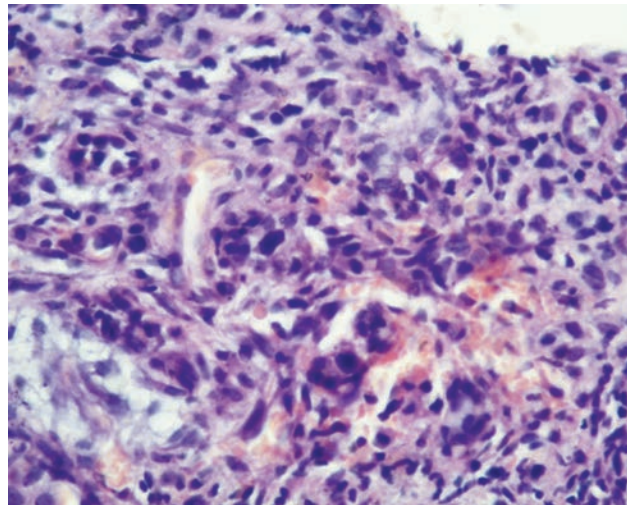


Рис. 3. Образование новых капилляров и большое количество фибробластов в созревающей грануляционной ткани через 3 суток после хирургической обработки распространенного гнойно-воспалительного процесса. Окраска гематоксилин-эозином. ×400.

Fig. 3. The formation of new capillaries and a large number of fibroblasts in the maturing granulation tissue 3 days after the surgical treatment of the widespread purulent-inflammatory process. Stained with hematoxylin-eosin. ×400.

гнойно-воспалительного очага. К периферии отмечались воспалительные изменения мягкотканых структур и очаговые некрозы.

В подкожной жировой клетчатке наблюдалась междольковая гранулоцитарная инфильтрация (рис. 1). Лейкоцитарная инфильтрация прослеживалась вдоль межмышечных прослоек соединительной ткани, содержащих микробы (рис. 2). Мышечные волокна, непосредственно прилежащие к соединительнотканым прослойкам, некротизировались в первую очередь. В нервных волокнах – явления некробиоза и демиелинизация.

Таким образом, мы наблюдали классическую картину альтеративно-экссудативного процесса. Во всех случаях присутствовала массивная лейкоцитарная инфильтрация тканей в центре, убы-

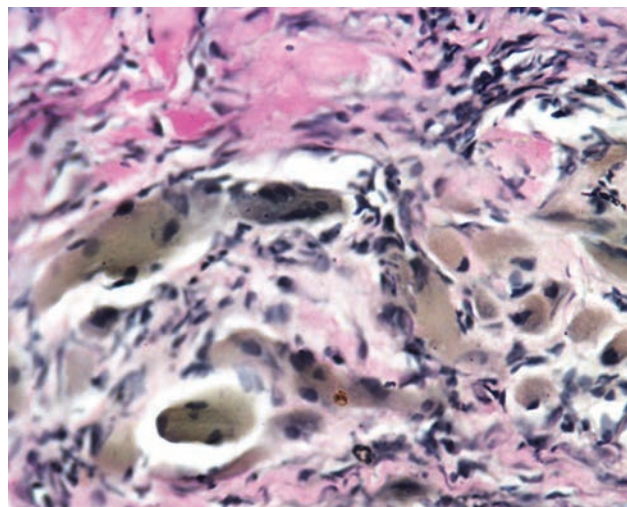


Рис. 5. Репарация мышечного волокна. Окраска пикрофуксином по ван Гизону. ×400.

Fig. 5. The repair of a muscle fiber. Stained with pikrofuksin by van Gieson. ×400.

вающая к периферии, очаговые скопления лейкоцитов в местах некроза тканей и локализации микроорганизмов. Это подтверждает данные литературы об участии нейтрофильных лейкоцитов в фагоцитозе микробов и некротизированных тканей, а также в процессах их лизиса.

Через 3-5 суток после оперативного вмешательства, направленного на хирургическую обработку гнойного очага проводилось повторное вмешательство, направленное на закрытие имеющихся ран. При этом производился повторный забор биоматериала с последующим гистологическим исследованием.

В это время в ране начинался рост молодой грануляционной ткани с большим количеством капиллярных почек, выраженное снижение уровня лейкоцитарной инфильтрации, появление фибробластов и лимфо-гистиоцитарных элементов, образование волокнистой соединительной ткани. Формирование грануляционной ткани характеризовалось активным образованием новых капилляров, большим количеством фибробластов (рис. 3). Глубокие отделы раны покрывала молодая фиброзная ткань, прилежащая к мышечной (рис. 4). Отмечались явления восстановления мышечных волокон, скопления мышечных симпластов в формирующейся рубцовой ткани (рис. 5). В нервных волокнах также присутствовали репаративные процессы. На пятые сутки рана была выслана молодой грануляционной тканью с явлениями фиброза и образования рубца.

Заключение

В результате проведенного хирургического вмешательства и последующего местного лечения удалось сократить первую фазу раневого процесса

до трех-пяти суток и получить продуктивный характер воспаления, что позволило выполнить раннюю повторную операцию, направленную на закрытие имеющихся ран с лучшими функциональными и эстетическими результатами. Морфологическая оценка раневого процесса показала положительную динамику и эффективность предложенного лечения пациентов с гнойно-воспалительными процессами челюстно-лицевой области.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Егоров О.А., Козлов В.А., Шульман Ф.И. Особенности клинического течения одонтогенного медиастинита, обусловленные механизмом его развития. *Материалы VI Международной конф. челюстно-лицевых хирургов и стоматологов*. Санкт-Петербург. 2001: 42. [Egorov O.A., Kozlov V.A., Shulman F.I. Osobennosti klinicheskogo techeniya odontogennogo mediastinita, obuslovlennye mehanizmom ego razvitiya. *Materialy VI mejdunarodnoy konferencii chelustno-litsevih hirurgov i stomatologov*. Sankt-Peterburg. 2001: 42. (In Russ.)].
2. Пузанов Д.П., Пузанов Д.П., Славинский В.Г. Хирургическое лечение верхних медиастинитов. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015; 8-4: 686-688. [Puzanov D.P., Puzanov D.P., Slavinskiy V.G. Hirurgicheskoe lechenie verhnih mediastinitov. *Mejdunarodnyy jurnal prikladnih i fundamentalnih issledovaniy*. 2015; 8-4: 686-688. (In Russ.)].
3. Рогинский В.В. Лимфаденит и периаденит. Воспалительные заболевания челюстно-лицевой области у детей. М.: Детстомиздат. 1998: 164-167. [Roginskiy V.V. *Lymphadenit i periadenit. Vospalitelnye zabolevaniya chelustno-litzevoy oblasti u detey*. M.: Detstomizdat. 1998: 164-167. (In Russ.)].
4. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники. Л.: Медгиз. 1961: 340. [Merkulov G.A. *Kurs patogistologicheskoy tehniki*. L.: Medgiz. 1961: 340. (In Russ.)].

Поступила / Received 20.09.2018

Принята в печать / Accepted 07.11.2018

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

Контактная информация: Лукашов Валерий Яковлевич; тел.: (861) 268-02-82; e-mail: lukashov.val@gmail.com; Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Рахпилевская, 31, оф. 412.

Corresponding author: Valery Y. Lukashov; tel.: (861) 268-02-82; e-mail: lukashov.val@gmail.com; r. 412, 31, Rashpilevskaya str., Krasnodar, Russia, 350063.

Г. М. МОГИЛЬНАЯ, Е. В. ФОМИЧЕВА, Ю. Е. БЛАТТ

МОРФОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИМПЛАНТА ИЗ ПОЛИМОЛОЧНОЙ КИСЛОТЫ

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

АННОТАЦИЯ

Цель. Характеристика морфоиммуногистохимического статуса импланта из полимолочной кислоты (ПК), расположенного в дерме.

Материалы и методы. Исследование выполнено на крысах (30 особей) с субдермальным введением препарата в объеме 0,05 мл. Оценку результатов проводили спустя две недели, 1 и 2 месяца после инъекции. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону, с помощью реакции Маллори и Массона. Коллагеновые волокна изучали после окраски пикросириусом красным в поляризованном свете. Для определения экспрессии ИГХ маркеров использовали моноклональные антитела СД68 и антитела к виментину.

Результаты. Показано, что темп синтеза коллагена на различных участках дермы разнится. Так вокруг импланта имеет место резкое увеличение объема волокнистого компонента, а в самом импланте – лишь тенденция к увеличению синтеза. При этом увеличение объема экстрацеллюлярного матрикса связано с коллагеном I и III типов.

Заключение. Выявленная активация синтеза коллагена фибробластами может быть использована в качестве регулятора объема матрикса, что весьма актуально для современной регенеративной медицины.

Ключевые слова: дерма, полимолочная кислота, имплант, филлер, неоколлагеногенез в дерме

Для цитирования: Могильная Г.М., Фомичева Е.В., Блатт Ю.Е. Морфогистохимическая характеристика импланта из полимолочной кислоты *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(6): 114-118. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-114-118

For citation: Mogilnaya G.M., Fomicheva E.V., Blatt J.E. Morphogistoschemical characteristic of the implant from polylactic acid. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(6): 114-118. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-114-118

G. M. MOGILNAYA, E. V. FOMICHEVA, J. E. BLATT

MORPHOGISTOSCHEMAICAL CHARACTERISTIC OF THE IMPLANT FROM POLYLACTIC ACID

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

ABSTRACT

Aim. The study was conducted for the characteristics of the morphoimmunohistochemical status of the implant from polylactic acid (PLA) located in the dermis.

Materials and methods. The study was performed on rats (30 individuals) with subdermal administration of the drug in a volume of 0,05 ml. The results were evaluated after two weeks, 1 and 2 months after the injection. The sections were stained with hematoxylin and eosin, according to Van Gieson, with the help of Mallory and Masson reaction. Collagen fibers were studied after the staining with picrosirius red under polarized light. Monoclonal antibodies of CD 68 and antibodies to vimentin were used to determine the expression of immunohistochemical markers.

Results. It is shown that the rate of collagen synthesis varies in different parts of the dermis. There is a sharp increase in the volume of the fibrous component around the implant, and there is only a tendency to increase in the synthesis in the implant itself. In this case, the increase in the volume of the extracellular matrix is associated with type I and III collagen.

Conclusion. The detected activation of collagen synthesis by fibroblasts can be used as a regulator of the volume of the matrix, which is very important for the modern regenerative medicine.

Keywords: dermis, polylactic acid, implant, filler, neocollagenogenesis in the dermis

Введение

Современная регенеративная медицина активно использует методы клеточной терапии для стимуляции процессов регенерации, а также для восстановления функции тканей в условиях их

повреждения. При этом наиболее эффективными считаются клетки фибробласты, реализующие способность к дифференцировке в нескольких направлениях [1, 2, 3]. Трафик фибробластов в место повреждения и их участие в регенеративном процессе может проходить по типу естественного ответа, присущего фибробласту – это активация синтеза компонентов экстрацеллюлярного матрикса и, прежде всего, коллагена. При этом продукция коллагена в дерме регулируется структурным состоянием ее экстрацеллюлярного матрикса. Многочисленные исследования, проводимые косметологической медициной, направлены, прежде всего, на изучение механизма активации стареющей дермы, когда инъекция филлера стимулирует локальную пролиферацию фибробластов, включая значительное число реакций, приводящих к увеличению механической силы дермы [4, 5].

Рассматриваемая нами проблема синтеза коллагена фибробластами (неоколлагеногенез) – это не только частный случай изменения объема дермы, но и перспектива возможности регулирования заданного количества продуцируемого экстрацеллюлярного матрикса.

Среди значительного числа филлеров, используемых для изменения объема мягких тканей, особое внимание привлекают биodeградирующие синтетические полимеры, разработанные на основе α -полимолочной кислоты, клинический эффект которой реализуется за счет развития контролируемого воспаления с медленным разрушением вводимого имплантата и отложением в ткани коллагена [6].

Цель исследования: характеристика морфоиммуногистохимического статуса имплантата из полимолочной кислоты (ПК), расположенного в дерме.

Материалы и методы

В настоящем исследовании для изучения эффекта стимуляции фибробластов дермы мы использовали препарат полимолочной кислоты (AestheFill, Korea), который интерпретируется как биологически совместимый компонент, не вызывающий отторжения, обладающий механическими свойствами, которыми можно управлять. Этот продукт полностью резорбируется и элиминируется из организма естественным путем [7].

Объектом исследования послужили беспородные крысы-самцы весом 200-250 г. (30 особей, ПЛЖ «Рапполово» Ленинградской области). Эксперимент проводился с разрешения Этического комитета ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных». Крыс содержали в стандартных условиях с контролируемым режимом температуры и свободным доступом к воде и пище. Всем животным вводили препарат полимолочной- α -кислоты субдермально в объеме 0,05 мл в заднюю часть шеи (холку). В

группе интактных животных (контроль) использовали стерильный физиологический раствор в той же дозе. Оценку результатов проводили спустя две недели, 1 и 2 месяца после инъекции. Для морфологического изучения использовали биоптаты кожи, которые подвергали стандартной гистологической обработке. Полученные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону, а также с помощью реакций Маллори и Массона [8]. Для типирования фибриллярных структур дермы использовали окраску пикросириусом красным [9] с последующим изучением микропрепаратов в поляризованном свете при скрещенном анализаторе и поляризаторе микроскопа МП-8, где превалирование красного спектра в поляризованном свете интерпретировали как показатель наличия коллагена I типа, а превалирование зеленого спектра – как факт присутствия коллагена III типа. Изучение количественного соотношения коллагенов I и III типа в препаратах, окрашенных с пикросириусом красным, проводили, используя автоматизированный морфометрический метод определения содержания компонентов внеклеточного матрикса и количественной оценки ядерных антигенов [10].

С целью определения экспрессии ИГХ маркеров использовали моноклональные антитела CD68 (LabVision), виментин (LabVision) и системы визуализации Ultra Vision LP (LabVision). Исследование проводили на серийных парафиновых срезах толщиной 4 мкм с полилизинным покрытием. Постановку гистохимической реакции осуществляли согласно протоколам, прилагаемым к используемым антителам. Для завершения окрашивания осуществляли фоновое контрастирование срезов Hematoxylin II (Roshe, Швейцария). С целью контроля окраски использовали эталоны позитивных и негативных образцов. Для морфометрической характеристики доли объема аморфного и волокнистого компонентов дермы и имплантата использовали микропрепараты, окрашенные по Ван-Гизону. При этом микрофотографии в формате TIF получали с помощью цифровой камеры для микроскопии DCM 310 и программы Scion Image. Соотношение аморфного и волокнистого компонента рассчитывали как процент площади видеозаписи микропрепарата при увеличении 40x10. Измеряемая площадь составляла 100x100 пиксел компьютерного монитора класса SVGA при его разрешении 600x800 пикселей. Все цифровые данные подвергались статистической обработке по программе Microsoft Excell.

Результаты и обсуждение

Изучение микропрепаратов после инъекции полимолочной кислоты (ПК) в субдермальную зону в срок, соответствующий 2 неделям, показало, что при окраске стандартными гистологическими красителями участок введения четко типифируется за счет окружающей его капсулы. Она сформирована рыхлой соединительной тканью с большим коли-

чеством кровеносных сосудов с явлением стаза. На наружной стороне капсулы, обращенной к прилежащим тканям, типично большое число коллагеновых волокон. В некоторых случаях различия в толщине капсулы, окружающей имплант, отсутствуют. С пролонгированием срока наблюдения до 1 месяца в центре импланта появляются группы коллагеновых волокон, разделяющих его на отдельные территории. Структура этих прослоек соответствует капсуле, окружающей имплант. В зоне самого импланта типичны различного размера вакуоли, окруженные моноцеллюлярным слоем. Форма вакуолей, окружающих микросферы с ПК, различна, в некоторых из них видно оксифильно (или базофильно) окрашенное содержимое. Между микро-сферами располагаются элементы матрикса с достаточно большим количеством клеток, различных по форме (уплощенные, округлые) и величине. С удлинением срока наблюдения до 2-х месяцев происходит снижение размеров импланта и уменьшение объема полости микросфер.

Морфометрия объема волокнистого и аморфного компонентов на участках импланта и дермы, прилежащей к нему, показали, что для импланта соотношение названных компонентов меняется лишь ко 2-му месяцу наблюдения с увеличением объема фибриллярного компонента до $34,2 \pm 1,4$ ($24 \pm 2,1$ в контроле) при $p < 0,05$. На участке дермы над имплантом объем волокнистого компонента также нарастает, составляя $31,1 \pm 1,4$, и это различие по отношению к норме статистически достоверно ($p < 0,001$). Объем аморфного компонента в этих условиях снижается.

Результаты выявления коллагенов I и III типов в окраске пикросириусом красным и последующая поляризационная микроскопия показали, что спустя 2 недели после введения ПК в зоне вокруг импланта дифференцируется капсула. При этом капсула содержит волокна, которые обнаруживают свечение от желтого к красному спектру, что указывает на присутствие в ней коллагена I типа. Более тонкая наружная капсула с короткими фибриллами дает свечение красного и желтого цветов, последний в виде «штрихов». Спустя 1 месяц после введения импланта, эффект свечения в зоне капсулы сохраняется с превалированием в ее составе коллагена I типа. Однако во внутренней части этой капсулы появляются волокна зеленого цвета, что указывает на присутствие коллагена III типа (рис. 1).

Через 2 месяца внутри импланта появляются волокна, обнаруживающие свечение красного, желтого и зеленого цветов, но эти волокна достаточно короткие. Местами типичны микросферы, ограниченные желто-красными волокнами, формирующими стенку отдельных микросфер. Результаты морфометрического изучения доли, занятой коллагеном I и III типов, показали, что в срок, соответствующий 2 неделям после инъекции, капсула, окружающая имплант на поверхно-

сти, обращенной к дерме (внутренняя), содержит 17,2 % коллагена III типа и 82,8 % – I типа. Наружная капсула обнаруживает сочетание этих типов коллагена 31,7 % и 68,27 % соответственно.

Участок дермы над имплантом характеризуется присутствием изученных коллагенов в равных соотношениях: первого 48,6 % и третьего типа – 51,4%. С удлинением срока наблюдения в зоне внутренней части капсулы изменения типов коллагена связаны с увеличением доли коллагена III типа (41,08 %) и снижением содержания коллагена I типа (58,92 %). В тоже время соотношение этих коллагенов на участке наружной капсулы практически не меняется. На участке дермы с удлинением срока наблюдения соотношение изученных типов коллагена сохраняется.

При иммуногистохимическом обнаружении виментина спустя 2 недели после инъекции в зоне импланта выявляется большое число микросфер, стенки которых окрашены в темно-коричневый цвет. Между микросферами видны диффузно окрашенные округлые или вытянутые клетки, интенсивность реакции высокая. В стенке кровеносных сосудов окрашены эндотелиальные клетки.

На участке дермы, находящейся над поверхностью импланта, в зоне сосочкового слоя выявляется большое количество уплощенных отростчатых клеток, окрашенных в темно-коричневый цвет. Клетки этого типа инфильтрируют все участки дермы и стенки кровеносных сосудов. Спустя один месяц, число интенсивно окрашенных клеток в зоне и сосочкового, и сетчатого слоев нарастает.

Для зоны импланта характерно нарастание уровня содержания виментина во всех его структурных компонентах: в отростчатых клетках, в зоне вокруг сосудов, в клетках между микросферами. При этом реакцию обнаруживают периферическая часть импланта, в центральной его части упомянутые компоненты не окрашены (рис. 2).

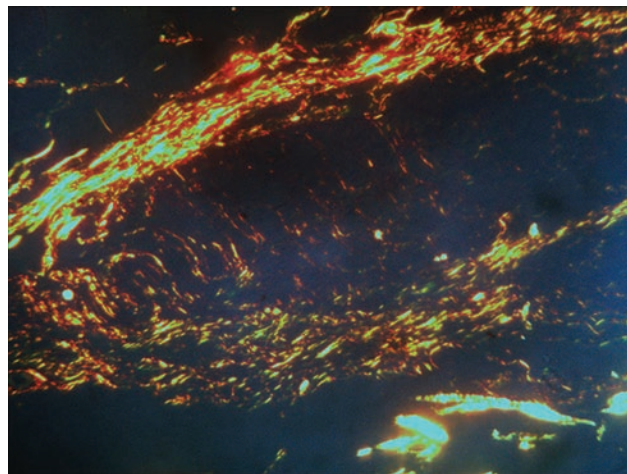


Рис. 1. Участок дермы через 1 месяц после введения импланта. Коллагены I и III типов в окраске пикросириусом красным. Поляризационная микроскопия. (Об.40×; Ок.10×)

Fig. 1. Section of the dermis 1 month after the implantation. Collagen types I and III in the staining with picosirius red. Polarization microscopy. (O.40×; Ok.10×)

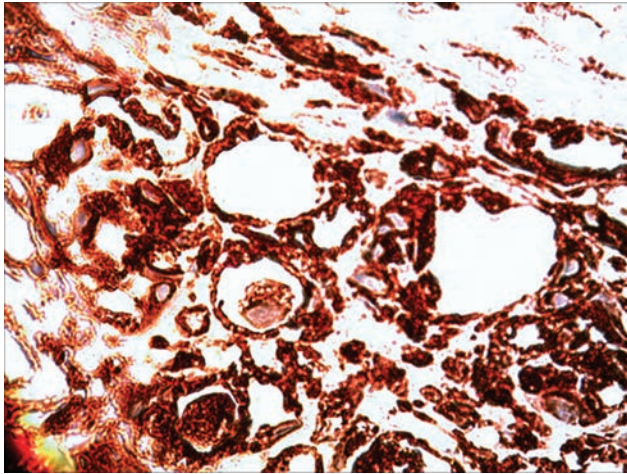


Рис. 2. Зона введения ПК, видны микросферы, окруженные макрофагами и фибробластами, положительно окрашенные на виментин. Иммуногистохимическая реакция (Об.20х; Ок.10х).

Fig. 2. The zone of introduction of polylactic acid, microspheres surrounded by macrophages and fibroblasts, positively stained for vimentin, are visible. Immunohistochemical reaction (O.20x; Ok.10x).

Через 2 месяца при иммуногистохимическом выявлении виментина в зоне дермы над имплантом количество положительно окрашенных клеток снижается, но сохранившиеся клетки обнаруживают такую же интенсивную реакцию. Имплант окрашивается по всей площади, сохраняя очень интенсивную реакцию, в нем окрашиваются оболочки микросфер, их содержимое, расположенные между микросферами клетки, сосуды и встречающиеся гигантские клетки инородных тел (рис. 3).

В клетках этого типа много ядер, они типично являются как пустоты на фоне интенсивно окрашенной цитоплазмы.

При избирательном выявлении макрофагов с CD68 оказалось, что спустя 2 недели клетки этого типа в зоне импланта отсутствуют, однако их достаточно много в зоне дермы над имплантом. Располагаются они в основном между кровеносными сосудами. Спустя 1 месяц клетки с CD68 смещаются в зону границы сосочкового и сетчатого слоев дермы. Содержимое их имеет вид гранул, окрашивающихся умеренно.

Единичные клетки появляются и в самом импланте. К концу второго месяца клетки, экспрессирующие CD68, удается увидеть лишь в дерме над имплантом.

Полученные данные показали, что спустя две недели после инъекции полимолочной кислоты имплант уже отграничен от зоны дермы капсулой. С учетом данных литературы, за этот срок на поверхности биоматериала и вокруг него происходит каскад реакций, связанных с адсорбцией и десорбцией белков крови, что, в конечном счете, приводит к формированию «временной матрицы» с набором веществ, обеспечивающих в дальнейшем реакцию ткани на инородное тело, а затем и процесс заживления [7, 11]. Исходом такой реакции следует считать факт формирования биологиче-

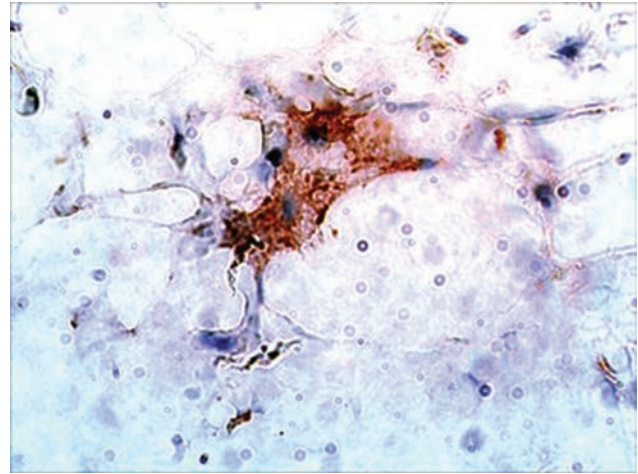


Рис. 3. Зона введения ПК, видны микросферы и гигантские клетки инородных тел положительно окрашенные на виментин. Иммуногистохимическая реакция (Об.20х; Ок.10х).

Fig. 3. The zone of introduction of polylactic acid, microspheres and giant cells of foreign bodies are positively stained for vimentin. Immunohistochemical reaction (Ob.20x; Oks.10x).

ской системы, способной к модуляции активности макрофагов, а также к пролиферации и активации фибробластов, задействованных в воспалительной реакции, а затем и в процессе заживления.

Начало образования грануляционной ткани относится к концу 2-й недели, то есть к изученному нами сроку наблюдения. При этом, между микросферами ПК появляются фибробласты, капилляры и отдельные коллагеновые волокна. Изменения прослеживаются и в зоне импланта, и в дерме над ним. Так, на второй неделе после введения импланта, вокруг него появляется соединительнотканная капсула с преимущественным содержанием коллагена I типа. В зоне импланта вокруг микросфер формируется капсула, образованная одним слоем уплощенных клеток. Между микросферами много клеток макрофагального типа. На участке дермы, прилежащем к импланту, появляются фибробласты.

Спустя 1 месяц имплант содержит уже до 40 % микросфер, а остальной объем составляет сформированная грануляционная ткань. При этом микросферы импланта полностью инкапсулированы, оболочка их сформирована фиброцитами и коллагеновыми волокнами. Число макрофагов снижается. Можно считать, что имплант стимулирует выработку коллагена, который не только окутывает микросферы, но и формирует капсулу импланта.

Полимолочная кислота стимулирует процесс неоколлагеногенеза, при этом механизм ее действия сопоставим с индуцированием воспалительной реакции. Одним из этапов этого воспаления может служить эффект инкапсулирования микросфер за счет синтеза фибробластами коллагена [12]. Эти данные перекликаются с результатами исследований, проведенных Lamperle et al [13]. Авторы утверждают, что инъекция ПК может сформировать «живой скафолд», в котором про-

цесс синтеза соединительной ткани с постоянным клеточным обновлением интегрируется с достаточно хорошим кровоснабжением.

Характер участия макрофагов с CD68 в разрывающемся процессе может быть представлен как один из ранних этапов реакции на инородное тело [14, 15]. Последующее участие макрофагов в ремоделировании экстрацеллюлярного матрикса дермы, скорее всего, связано с секрецией ими белков с формированием фиброза. Отдельные макрофаги объединяются в гигантские клетки инородного тела, и этот эффект можно интерпретировать как макрофагальная реакция с пролонгированным механизмом удаления инородного тела.

Заключение

На участке дермы, прилежащей к импланту, эффект индукции проявляется увеличением числа фибробластов и уровня содержания в них виментина. Фибробласты заполняют не только сосочковый, но и сетчатый слой дермы, их много и вокруг волосяных фолликулов. При этом высокое содержание виментина удерживается до двух месяцев, а затем снижается. Фибробласты с высоким уровнем содержания виментина характерны для сосочкового слоя, а с низким или умеренным – для сетчатого. В некоторых случаях фибробласты, нагруженные виментином, мигрируют в зону эпидермиса, достигая в нем зернистого слоя. В связи с имеющимися в литературе данными [3] роль этих промежуточных филаментов для фибробласта видится в активации их пролиферации, а также в синтезе ими фактора TGF- β 1. Все описанные изменения позволяют считать участие ПК в синтезе коллагена.

Таким образом, выявленная активация синтеза коллагена фибробластами может быть использована в качестве регулятора объема матрикса, что весьма актуально для современной регенеративной медицины.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бозо И.Я., Деев Р.В., Пинаев Г.П. «Фибробласт» – специализированная клетка или функциональное состояние клеток мезенхимального происхождения? Вестник эстетической медицины. 2011; 10(2): 101-107. [Bozo I.Ja., Deev R.V., Pinaev G.P. Is "Fibroblast" a specialized cell or a functional condition of mesenchymal cells derivatives? Vestnik yesteticheskoi mediciny. 2011; 10: 2. (In Russ; English abstract)].
2. Fisher G. Varani J., Voorhees J. Looking older: fibroblast collapse and therapeutic implications. Arch. Dermatol. 2008; 144: 666-672. DOI:org/10.1001/archderm.144.5.666.
3. Meleshina A.V., Bystrova A.S., Rogovaya O.S. et al. Tissue

– Engineered Skin Constructs and Application of Stem Cells for Creation of Skin Equivalents. STM. 2017; 9(1): 198-2018. DOI:org/10.17691/stm2017.9.1.24.

4. Eckest B, et al. Impaired mechanical stability, migration and contractile capacity in vimentin-deficient fibroblast. J. Cell Sci. 1998; 111(13): 1897-1907.

5. Varani J., Dame M.K. et al. Decreased Collagen Production in Chronologically Aged Skin. The American Journal of Pathology. 2006; 168(6): 1861-1868. DOI:org/10.2353/ajpath.2006.051302.

6. Lowe N.J., Maxwell C.A., Patnaik R. Adverse reaction to dermal fillers: review. Dermatol Surg. 2005; 11(2): 1616-1625.

7. Goldberg D., Guana A., Volk A., et al. Single-arm study for the characterization of human tissue response to injectable poly-L-lactic acid. Dermatol Surg. 2013; 39: 915-922. DOI:org/10.1111/dsu.12164.

8. Pearce A. Histochemistry. Theoretical and applied. London. 1968. 561 p.

9. Rich L., Whittaker P. Collagen and Picrosirius Red Staining: a polarized light assessment of fibrillar hue and spatial distribution. Braz.J. Morphol.Sci. 2005; 22: 97-104.

10. Гуменюк И.С., Чуприненко Л.М., Сотниченко А.С., Гайворонская Т.В., Гуменюк С.Е., Губарева Е.А., Кувейда Е.В., Крутова В.А., Алексеенко С.Н. Автоматизированный морфометрический анализ как метод определения содержания компонентов внеклеточного матрикса и количественной оценки ядерных антигенов. Архив патологии. 2017; 79(5): 49-56. [Gumenyuk I.S., Chuprinenko L.M., Sotnichenko A.S., Gaivoronskaya T.V., Gumenyuk S.E., Gubareva E.A., Kuevda E.V., Krutova V.A., Alekseenko S.N. Avtomatizirovannyi morfometricheskii analiz kak metod opredeleniya soderzhanija komponentov vnekletochного матрикса i kolichestvennoy ocenki jadernyh antigenov. Arhiv patologii. 2017; 79(5): 49-56. (In Russ)].

11. Chang F. Shen Y., Mohanasundaram P. et al. Vimentin coordinates fibroblast proliferation and keratinocyte differentiation in wound healing via TGF- β -Slug signaling. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016; 113(30): E4320-4327. DOI:org/10.1073/pnas.1519197113.

12. Schierle C., Casas L. Nonsurgical rejuvenation of the aging face with injectable poly-L-lactic acid for restoration of soft tissue volume. Aesthet Surg J. 2011; 31: 95-109. DOI:org/10.1177/1090820x10391213.

13. Lamperle G., Knapp T., Sadick N. et al ArteFill permanent injectable for soft tissue augmentation: I. Mechanism of action and injection techniques. Aesth Plast Surg. 2010; 34: 264-272. DOI:org/10.1007/s00266-009-9413-1.

14. Stein P., Vitavska O., Peter Kind. et al. The biological basis for poly-L-lactic acid-induced augmentation. Journal of Dermatological Science. 2015; 78: 26-33. DOI:org/10.1016/j.jdermsci.2015.01.012.

15. Vleggaar D., Fitzgerald R., Lorenc P. Composition and mechanism of action of Poly-L-Lactic Acid in soft tissue augmentation. Journal of Drugs in Dermatology. 2014; 13: Issue 4.

Поступила / Received 05.09.2018

Принята в печать / Accepted 23.10.2018

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

Контактная информация: Фомичева Евгения Васильевна; тел.: +7 (918) 151-44-48; e-mail: fomevg@mail.ru; 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4.

Corresponding author: Evgenia V. Fomicheva, tel.: +7 (918) 151-44-48, e-mail: fomevg@mail.ru; 4, Sedina str., Krasnodar, Russia, 350063.

В. А. НОВИКОВА¹, Ф. Р. АУТЛЕВА², А. А. СОРОЧЕНКО³, Д. И. ФАЙЗУЛЛИНА⁴, Е. В. НУРГАЛИЕВА^{1,5}

СПЕЦИФИКА ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМ САЛЬПИНГООФОРИТОМ

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования
Российской Федерации (ФГАОУ ВО РУДН), ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198.

²Общество с ограниченной ответственностью «Медосмотр 23», ул. Имени космонавта Гагарина, д. 118,
Краснодар, 350049.

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

⁴Казанский филиал ООО «Ава-Петер», ул. Гвардейская, д. 52/2, Казань, 420073.

⁵Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница №29
им. Баумана», Госпитальная пл., 2, Москва, 111250

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценка влияния хронического сальпингоофорита на овариальный резерв женщин в различные фазы репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Выполнено проспективное, контролируемое, открытое когортное исследование в 2013-2018 гг. (n=202). Основную группу составили женщины с хроническим сальпингоофоритом (ХрСО), обратившиеся за прегравидарным консультированием (n=138). В соответствии с фазой репродуктивного возраста основная группа была разделена на подгруппы: ранний репродуктивный возрастной период (РРП, n=44), период расцвета (ПР, n=56), поздний репродуктивный период (ПРП, n=38). Группу контроля составили условно-здоровые женщины репродуктивного возраста (n=64). Овариальный резерв (ОР) оценивался на основании сывороточного уровня антимюллера гормона (АМГ), ингибина В, эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), УЗ-оценке числа антральных фолликулов (АФ), объема яичников.

Результаты. Возраст женщин варьировал от 18 до 40 лет. На основании проведения дискриминантного анализа установлено, что основными показателями, определяющими специфичность ОР при ХрСО в зависимости от фазы репродуктивного возраста являются: число антральных фолликулов, уровень эстрадиола и АМГ (лямбда Уилкса = 0,35503, p<0,0001). Специфику ОР женщин с ХрСО (отличие от группы контроля), независимо от фазы репродуктивного возраста, исходно и при оценке через 6 месяцев определяют: число АФ, уровень эстрадиола и АМГ; при аналогичной оценке через 12 месяцев – число АФ и АМГ. Доказана специфика ОР при ХрСО, зависящая от фазы репродуктивного возраста, посредством анализа с обучением нейронных сетей (доля верных ответов более 80%). У женщин с ХрСО установлены линейные связи между значениями каждого параметра ОР исходно, при оценке через 6 и 12 месяцев, рассчитаны уравнения линейной регрессии, позволяющие рассчитать вероятные значения отдельных параметров ОР в динамике через 6 и 12 месяцев.

Закключение. Хронический сальпингоофорит (ХрСО) ассоциирован со снижением овариального резерва у женщин репродуктивного возраста. Влияние ХрСО на некоторые параметры овариального резерва зависят от возрастной фазы репродуктивного периода, усиливается со временем (в динамике через 6, 12 месяцев). Наличие ХрСО у женщин, планирующих в будущем беременность, требует проведения профилактических и лечебных мероприятий, направленных на сохранение овариального резерва, предпочтительную реализацию фертильности в раннем репродуктивном возрасте – до начала снижения овариального резерва.

Ключевые слова: хронический сальпингоофорит, фазы репродуктивного возраста, фертильность женщины, репродуктивное здоровье, овариальный резерв

Для цитирования: Новикова В.А., Аутлева Ф.Р., Сороченко А.А., Файзуллина Д.И., Нурғалиева Е.В. Специфика овариального резерва женщин с хроническим сальпингоофоритом. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(6): 119-126. DOI:10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-119-126

For citation: Novikova V.A., Autleva F.R., Sorochenko A.A., Fayzullina D.I., Nurgalieva E.V. The specificity of the ovarian reserve of women with chronic salpingoophoritis. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(6): 119-126. DOI:10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-119-126

V. A. NOVIKOVA¹, F. R. AUTLEVA², A. A. SOROCHENKO³, D. I. FAYZULLINA⁴, E. V. NURGALIEVA^{1,5}

THE SPECIFICITY OF THE OVARIAN RESERVE OF WOMEN WITH CHRONIC SALPINGOOPHORITIS

¹Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of

Russia" of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (FSAEI HE RUDN) Miklouho-Maclay str., 6, Moscow, Russia, 117198.

²Limited Liability Company "Medical Examination 23", named after cosmonaut Gagarin str., 118, Krasnodar, Russia, 350049.

³Federal 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.

⁴Kazan branch of Limited Liability Company Ava-Peter, Gvardeyskaya str., 52/2, Kazan, Russia, 420073.

⁵State budgetary health care institution "City Clinical Hospital №29 named after N.E. Bauman", Gospitalnaya sq., 2, Moscow, 111250.

ABSTRACT

Aim. The research was conducted for the assessment of the impact of chronic salpingoophoritis on the ovarian reserve of women in various phases of reproductive age.

Materials and methods. A prospective, controlled and open cohort study was performed in 2013-2018 (n=202). The main group consisted of women with chronic salpingoophoritis (ChrSO) who applied for preconception consultation (n=138). In accordance with the reproductive age phase, the main group was divided into subgroups: the early reproductive age period (ERP, n=44), the peak reproductive age period (PRP, n=56), the late reproductive period (LRP, n=38). The control group consisted of conditionally healthy women of reproductive age (n=64). The ovarian reserve (OR) was estimated on the basis of the serum level of antimüllerian hormone (AMH), inhibin B, estradiol, follicle stimulating hormone (FSH), an ultrasound-based assessment of the number of antral follicles (AF), and the ovarian volume.

Results. The age of women ranged from 18 to 40 years. Based on the discriminant analysis, it was found that the main indicators determining the specificity of the OR in ChrSO, depending on the phase of reproductive age, are the number of antral follicles, estradiol level and AMH (Wilks' lambda = 0.35503, p<0.0001). The specificity of the OR of women with ChrSO (difference from the control group), regardless of the phase of reproductive age, initially and when evaluated after 6 months, is determined by the number of AF and the level of estradiol and AMH; the number of AF and AMH is determined with a similar estimate after 12 months. The specificity of the OR in ChrSO, which is dependent on the reproductive age phase, has been proved through the analysis with the neural networks training (the proportion of correct answers is more than 80%). The linear relationships were established between the values of each OR parameter in women with ChrSO. Initially, when estimating after 6 and 12 months, linear regression equations were calculated, allowing the values of individual OR parameters to be calculated over 6 and 12 months.

Conclusion. Chronic salpingoophoritis (ChrSO) is associated with a decrease in ovarian reserve in women of reproductive age. The effect of ChrSO on some parameters of the ovarian reserve depends on the age phase of the reproductive period, which increases with time (after 6, 12 months). The presence of ChrSO in women planning future pregnancies requires preventive and therapeutic measures aimed at preserving the ovarian reserve and the preferred implementation of fertility in early reproductive age before the ovarian reserve starts to decline.

Keywords: chronic salpingoophoritis, reproductive age, female fertility, reproductive health, ovarian reserve

Введение

Сохранение и восстановление фертильности женщины остаётся глобальной задачей современной гинекологии, репродуктологии [1]. Повышение уровня репродуктивной культуры населения, развитие системы охраны репродуктивного здоровья с учетом особенностей состояния здоровья женщин, в том числе с использованием вспомогательных репродуктивных технологий, оказание помощи женщинам в ситуации репродуктивного выбора составили одно из направлений «Национальной стратегии» действий в интересах женщин на 2017 – 2022 годы, утверждённой распоряжением Правительства Российской Федерации [2]. В 2016 году Европейский региональный комитет ВОЗ на шестьдесят шестой сессии (Копенгаген, Дания) предложил «План действий по охране сексуального и репродуктивного здоровья в поддержку выполнения Повестки дня в области устойчивого развития на период до 2030 г. в Европе – никого не оставить без внимания» [3].

Хронические воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) представляют известную угрозу для репродуктивного здоровья женщины, часто протекая бессимптомно. Отсутствие инфекции нижних половых путей не исключает диагноз ВЗОМТ. Несмотря на то, что ВЗОМТ принято считать характерными для молодых женщин [4, 5], они диагностируются в 1,1% случаев у женщин в возрасте от 16 до 45 лет [6]. Острые воспалительные заболевания придатков матки чаще наблюдаются в возрастной группе 20-25 лет, хронические процессы и их последствия – у женщин 26-40 лет [7]. Несмотря на то, что у некоторых женщин возможна спонтанная регрессия симптомов, около 20% женщин с ВЗОМТ становятся бесплодными, у 40% развивается хроническая боль. К особенностям современного социума относят так называемые связанные с путешествием инфекции, передающиеся половым путем [8] или сезонные острые воспалительные заболевания органов малого таза [9].

Сегодня регламентированы принципиальные диагностические и лечебные подходы относитель-

но ВЗОМТ [5, 10], известен потенциальный негативный эффект ВЗОМТ на овариальный резерв женщины. До настоящего времени исследуется вклад возраста в функционирование репродуктивной системы [11]. Так, поздний репродуктивный возраст женщины требует особого преимплантационного скрининга для повышения эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [12]. Сохраняется дискуссия по поиску уникальных маркеров для оценки овариального резерва у женщин, планирующих или не планирующих беременность, вступающих или не вступающих в программы ВРТ [13, 14, 15].

Несмотря на то, что репродуктологи рассматривают ВЗОМТ как потенциальный фактор риска снижения овариального резерва, в современных руководствах, касающихся ВЗОМТ, отсутствуют рекомендации по контролю овариального резерва, мерах по его сохранению и профилактике снижения. Сохраняющаяся необходимость в изучении влияния ВЗОМТ на состояние овариального резерва женщин явилась основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: оценка влияния хронического сальпингоофорита на овариальный резерв женщин в различные фазы репродуктивного возраста, планирующих беременность.

Материалы и методы

Выполнено проспективное, контролируемое, открытое когортное исследование в 2013 – 2018 гг. В изучаемую когорту включено 202 женщины. Основную группу составили женщины с хроническим сальпингоофоритом (код МКБ-Х: N70), обратившиеся за прегравидарным консультированием (фертильные планы женщины) (n=138). В соответствии с фазой репродуктивного возраста основная группа была разделена на подгруппы: ранний репродуктивный возрастной период (РРП, n=44), период расцвета (ПР, n=56), поздний репродуктивный период (ПРП, n=38). Группу контроля составили условно-здоровые женщины репродуктивного возраста (n=64).

Из исследования исключались женщины не репродуктивного возраста, имеющие патологию, способную конкурентно отразиться на овариальном резерве, перенесшие в анамнезе оперативные вмешательства на органах малого таза.

Возрастная градация женщин по фазам репродуктивного периода определялась рекомендациями STRAW10+ [16] и Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE), применяемыми репродуктологами [17]. Овариальный резерв оценивался на основании сывороточного уровня антимюллерова гормона (АМГ, нг/мл), ингибина В (пг/мл), эстрадиола (Э, пмоль/л) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ, мМЕ/мл), УЗ-оценке числа антральных фолликулов (АФ), объема яичников (см³).

Учитывая нормальность распределения, указывались средние значения параметров (М) и стандартное отклонение (SD). Достоверность отличий

оценивалась на основании критерия Стьюдента. С целью дискриминации (разделения) параметров овариального резерва у женщин с ХрСО в зависимости от фазы репродуктивного возраста проводился дискриминантный анализ. Применялся анализ данных при помощи автоматизированных нейронных сетей (многослойного персептрона (multilayer perceptron, MLP) и радиальной базисной функции (radial basis function, RBF) с оценкой точности их обучения (не менее 80%), тестирования, валидации; интегральная оценка чувствительности и специфичности данного анализа подтверждалась построением ROC-кривой. На основании расчета уравнения линейной регрессии оценивали уровень некоторых параметров овариального резерва в динамике (через 6 и 12 месяцев), рассчитывался коэффициент линейной корреляции (r).

Результаты и обсуждение

Возраст женщин варьировал от 18 до 40 лет, в основной группе составлял $29,77 \pm 6,5$ года, в группе контроля – $27,72 \pm 7,09$ года. Возраст женщин основной группы соответствовал фазам репродуктивного возраста: $22,00 \pm 2,05$ года (19-24 года) в раннем репродуктивном возрастном периоде (РРП), $29,93 \pm 2,61$ года (25-33 года) в периоде расцвета (ПР), $37,47 \pm 1,58$ года (35-40 лет) в позднем репродуктивном периоде (ПРП).

Была проведена в динамике (исходно, через 6 и 12 месяцев) сравнительная оценка маркеров овариального резерва в зависимости от наличия или отсутствия ХрСО (табл. 1).

На основании сравнения средних величин установлено, что маркеры овариального резерва (ОР) при наличии ХрСО (основная группа) и его отсутствии (контроль) отличаются. Так же отмечены различия внутри основной группы в зависимости от фазы репродуктивного возрастного периода. Так, достоверным отличием ОР при ХрСО (основной группы) от ОР при отсутствии ХрСО (контроль) явились уровни ФСГ, эстрадиола, ингибина В и объем яичника ($p < 0,01$), т.е. все изучаемые параметры овариального резерва кроме АМГ.

Отличием ОР при ХрСО для РРП vs. ПР явился уровень эстрадиола ($p < 0,05$), для РРП vs. ПРП – уровень АМГ ($p < 0,05$) и объем яичников ($p < 0,01$), для ПР vs. ПРП – уровень ФСГ ($p < 0,05$), АМГ ($p < 0,05$) и объем яичников ($p < 0,05$).

Достоверным отличием ОР при отсутствии ХрСО (контроль) от ОР при ХрСО в РРП явились число АФ, уровень ФСГ ($p < 0,01$) и объем яичника ($p < 0,05$), в ПР – все исследуемые параметры овариального резерва ($p < 0,01$) за исключением объема яичника, в ПРП – все параметры овариального резерва ($p < 0,01$).

На основании проведения дискриминантного анализа нами было установлено, что основными показателями, определяющими специфичность ОР при ХрСО в зависимости от фазы репродуктивного возраста, являются: число антральных

Таблица 1/ Table 1

Значения маркеров овариального резерва в динамике вне зависимости от фазы репродуктивного возрастного периода Dynamics of markers of the ovarian reserve, regardless of the phase of the reproductive age period

Группа	Время исследования	Возрастной период	Число АФ		Объем яичника, см ³		ФСГ мМЕ/мл		Э, пмоль/л		АМГ, нг/мл		Ингибин В, пг/мл	
			M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
ХрСО	Исходно	РРП	6,55	1,97	10,20	3,43	7,09	2,24	71,70	26,15	3,45	2,23	94,15	22,57
	Через 6 мес.		6,27	2,49	8,77	4,01	7,48	2,05	81,27	32,16	3,27	2,11	85,65	16,78
	Через 12 мес.		6,91	2,07	7,95	2,95	7,83	2,05	68,41	23,47	3,15	2,12	80,76	17,42
	Исходно	ПР	5,78	2,82	9,38	4,30	8,18	4,31	106,90	49,26	3,18	2,67	89,33	37,68
	Через 6 мес.		5,29	2,35	8,48	3,59	8,60	3,68	92,65	32,83	2,79	2,31	81,41	35,32
	Через 12 мес.		4,57	2,04	6,93	2,79	9,33	4,05	81,74	27,42	2,55	2,17	71,58	33,23
	Исходно	ПРП	4,79	2,57	6,84	2,17	12,56	9,48	112,42	72,14	1,27	1,23	58,87	49,28
	Через 6 мес.		3,39	2,40	4,89	1,88	14,23	10,54	86,07	38,76	1,09	1,10	52,14	47,24
	Через 12 мес.		3,00	2,36	4,32	1,60	14,60	12,15	90,63	46,76	1,04	1,09	51,09	43,71
	Исходно	-	9,06	0,95	11,38	6,46	5,30	1,06	84,19	28,28	9,69	4,97	117,39	28,87
	Через 6 мес.	-	9,00	1,14	9,25	3,93	5,74	1,30	82,43	24,15	9,63	4,94	114,20	27,37
	Через 12 мес.	-	9,63	0,49	9,13	2,56	5,92	0,59	74,58	11,87	9,59	4,92	113,32	24,35
Контроль														

Примечание: АФ – антральные фолликулы, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, Э – эстрадиол, АМГ – антимюллеров гормон, мес. – месяц, РРП – ранний репродуктивный период, ПР – период расцвета, ПРП – поздний репродуктивный период, ХрСО – хронический сальпингофорит; М – среднее значение, SD – стандартное отклонение.

Note: AF - antral follicles, FSH - follicle-stimulating hormone, E - estradiol, AMH - antimullers hormone, mon. - month, ERP - early reproductive period, PRP - peak reproductive period, LRP - late reproductive period, ChrSO - chronic salpingoophoritis; M - mean value, SD - standard deviation.

фолликулов, уровень эстрадиола и АМГ (лямбда Уилкса = 0,35503, $p < 0,0001$).

Различие показателей ОР у женщин с ХрСО в различной фазе репродуктивного возрастного периода от аналогичных показателей группы контроля доказывается при расчете канонических корней (рис. 1).

При дискриминантном анализе было установлено, что специфику ОР женщин с ХрСО (отличие от группы контроля), независимо от фазы репродуктивного возраста, исходно и при оценке через 6 месяцев определяют число АФ, уровень эстрадиола и АМГ; при аналогичной оценке через 12 месяцев специфичность ОР определялась только числом АФ и АМГ (табл. 2).

Доказательством специфики ОР при ХрСО, зависимой от фазы репродуктивного возрастного периода, в сравнении с ОР при отсутствии ХрСО явился анализ с обучением нейронных сетей (табл. 3). Доля верных ответов более 80% при построении обучающих сетей подтвердила, что ХрСО влияет на состояние овариального резерва женщины репродуктивного возраста, ассоциировано с его возрастной фазой.

При построении ROC-кривых для многослойного перцептрона (MLP) и радиальной базисной функции при обучении (RBF) нейронных сетей подтверждена достоверная значимость различий в состоянии ОР у женщин с ХрСО в различные фазы репродуктивного возраста и у женщин в группе контроля (рис. 2).

У женщин с ХрСО установлены линейные связи между значениями каждого параметра ОР ис-

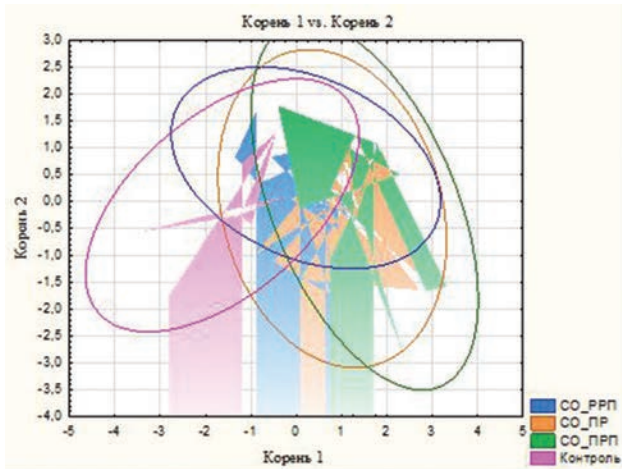


Рис. 1. Отличие параметров овариального резерва у женщин с хроническим сальпингоофоритом в различной фазе репродуктивного возрастного периода и в группе контроля. Дискриминантный анализ. Канонические корни

Fig. 1. The difference in ovarian reserve parameters in women with chronic salpingoophoritis of different phases of the reproductive age period and in the control group. Discriminant analysis. Canonical roots

ходно, при оценке через 6 и 12 месяцев, рассчитаны уравнения линейной регрессии, позволяющие рассчитать значения отдельных параметров ОР через 6 и 12 месяцев для женщин с ХрСО (табл. 4).

В группе контроля параметры ОР исходно и в динамике были сопоставимы.

В настоящем исследовании мы предприняли попытку классифицировать (дискриминировать)

Таблица 2 / Table 2

Дискриминантная значимость параметров овариального резерва у женщин с хроническим сальпингоофоритом, независимо от репродуктивного возраста, и в динамике

Discriminant significance of the parameters of the ovarian reserve in women with chronic salpingoophoritis, regardless of reproductive age, and in the dynamics

Параметры	Лямбда Уилкса	p	Толерантность
<i>Исходные значения</i>			
Число АФ	0,49	0,00	0,91
Э	0,45	0,02	0,96
АМГ	0,59	0,00	0,92
<i>Через 6 месяцев</i>			
Число АФ	0,45	0,00	0,89
Э	0,41	0,01	0,92
АМГ	0,53	0,00	0,84
<i>Через 12 месяцев</i>			
Число АФ	0,46	0,00	0,89
АМГ	0,41	0,00	0,89

Примечание: АФ – антральные фолликулы, Э – эстрадиол, АМГ – антимюллеров гормон.

Note: AF - antral follicles, E - estradiol, AMH - antimulers hormone.

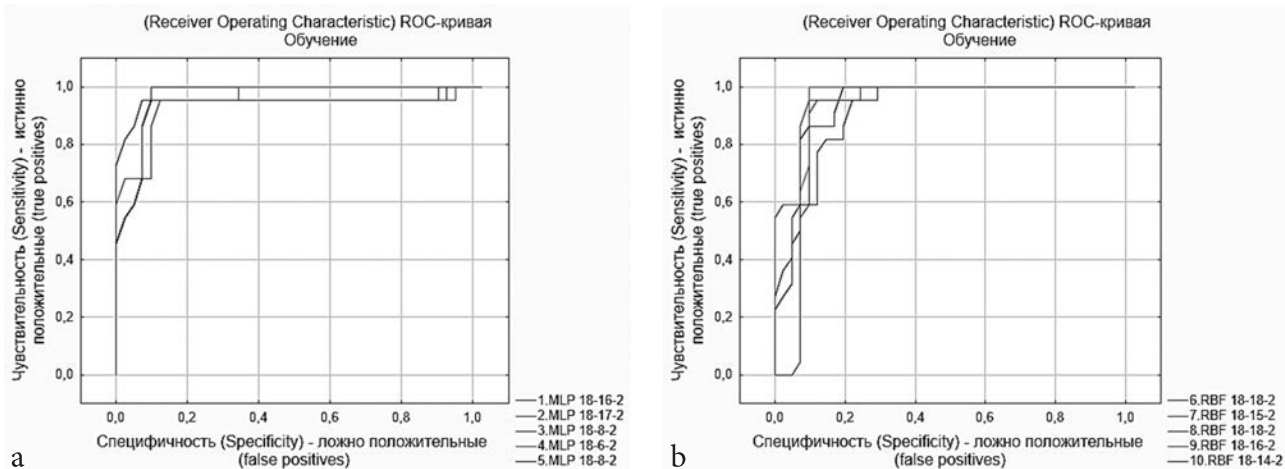


Рис. 2. ROC-кривые для многослойного перцептрона (MLP) (а) и радиальной базисной функции при обучении (RBF) (б) нейронных сетей.

Fig. 2. ROC curves for multilayer perceptron (MLP) (a) and radial basic function (RBF) (b) in neural networks training.

ROC- площадь под кривой	6. RBF 18-18-2	7. RBF 18-15-2	8. RBF 18-18-2	9. RBF 18-16-2	10. RBF 18-14-2
	0,9207	0,9606	0,9074	0,9618	0,9368
	11. MLP 18-8-2	12. MLP 18-8-2	13. MLP 18-15-2	14. MLP 18-11-2	15. MLP 18-14-2
	0,9274	0,9252	0,929	0,9357	0,9302

Таблица 3 / Table 3

Результаты обучения нейронных сетей при сравнении параметров овариального резерва у женщин с хроническим сальпингоофоритом в зависимости от фазы репродуктивного возраста и у женщин группы контроля

The results of neural networks training when comparing the parameters of the ovarian reserve in women with chronic salpingoophoritis, depending on the phase of reproductive age and women in the control group

№ сети	Название сети	Точность обучения (Training perf.)	Точность тестирования (Test perf.)	Точность валидации (Validation perf.)	Алгоритм обучения (Training algorithm)	Ошибка функции (Error function)	Функция активации (Hidden activation)	Выходная функция активации Output activation
MLP – многослойный перцептрон								
1	MLP 18-16-2	96,825	100	91,667	BFGS 16	SOS	Identity	Tanh
2	MLP 18-17-2	93,651	100	100	BFGS 18	SOS	Logistic	Exponential
3	MLP 18-8-2	93,651	100	100	BFGS 5	SOS	Logistic	Logistic
4	MLP 18-6-2	95,238	100	100	BFGS 6	SOS	Identity	Tanh
5	MLP 18-8-2	95,238	100	100	BFGS 3	SOS	Identity	Tanh
RBF – радиальная базисная функция								
6	RBF 18-18-2	85,714	91,667	91,667	RBFT	Entropy	Gaussian	Softmax
7	RBF 18-15-2	93,651	91,667	91,667	RBFT	SOS	Gaussian	Identity
8	RBF 18-18-2	93,651	100	91,667	RBFT	Entropy	Gaussian	Softmax
9	RBF 18-16-2	93,651	91,667	91,667	RBFT	SOS	Gaussian	Identity
10	RBF 18-14-2	88,889	83,333	100	RBFT	Entropy	Gaussian	Softmax

состояние овариального резерва у женщин репродуктивного возрастного периода с хроническим сальпингоофоритом. Несмотря на имеющиеся дискуссии по поводу целесообразности оценки различных маркеров овариального резерва вне подготовки к ВРТ (индукции суперовуляции, например), мы оценивали число антральных фолликулов, объем яичников, сывороточного уровня ФСГ и эстрадиола, АМГ и ингибина В. Мы намеренно не разделяли женщин группы контроля на подгруппы согласно фазам репродуктивного возраста, так как при предварительной оценке выяснили, что данные сопоставимы.

Согласно полученным данным, увеличение времени клинически значимого течения ХрСО ухудшает репродуктивные прогнозы. Помимо известного риска обструкции (запаивания труб) [1] появляется риск снижения ОР, обусловленного хроническим воспалительным процессом в яичниках.

Заключение

На основании проведенного исследования нам удалось доказать, что хронический сальпингоофорит ассоциирован со снижением овариального резерва у женщин репродуктивного возраста. Влияние ХрСО на некоторые параметры овариального резерва зависит от возрастной фазы репродуктивного периода, усиливается со временем (в динамике через 12 месяцев). Полученные результаты усугубляют неблагоприятный прогноз для женского здоровья с учетом имеющихся представлений о непрерывном «старении» яичников, начиная с 27-летнего возраста. Наличие хронического сальпингоофорита у женщин, планирующих в будущем беременность, требует проведения профилактических и лечебных мероприятий, направленных на сохранение овариального резерва, предпочтительную реализацию фертильности в раннем репродуктивном возрасте – до начала снижения овариального резерва.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Радзинский В.Е. Бесплодный брак: версии и контраверсии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 404 с. [Radzinskij V.E. Besplodnyj brak: versii i kontraversii. M: GEHOTAR-media. 2018. 404 p. (In Russ.)].
2. Национальная стратегия действий в интересах женщин на 2017 – 2022 годы. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 8 марта 2017 года №410-р. Доступно по адресу: <http://government.ru/docs/26698>. [Nacional'naya strategiya dejstvov v interesah zhenshchin na 2017 – 2022 gody. Rasporyazhenie Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 8 marta 2017 goda №410-r.]. URL: <http://government.ru/docs/26698>.
3. WHO. Fact sheets on sustainable development goals: health targets. – Sexual and Reproductive Health (SDG targets 3.7 and 5.6) Copenhagen, Denmark. 2017. 8 p.
4. Schindlbeck C, Dziura D, Mylonas I. Diagnosis of pelvic inflammatory disease (PID): intra-operative findings and comparison of vaginal and intra-abdominal cultures. *Arch Gynecol Obstet*. 2014; 289(6): 1263-1269.

5. Ross J., Guaschino S., Cusini M., Jensen J. 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS*. 2018 Feb; 29(2): 108-114. DOI:10.1177/0956462417744099. Epub 2017 Dec 4
6. Ross J. Pelvic inflammatory disease. *Clinical Evidence*. 2013; 12: 1606.
7. Уткин Е.В., Артымук Н.В. Зеленина Е.М., Ходарева И.В., Черняева В.И. *Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин. Клинический протокол*. Кемерово. 2016. 20 с. [Utkin E.V., Artymuk N.V. Zelenina E.M., Hodareva I.V., Chernyaeva V.I. *Vospalitel'nye zabolevaniya organov malogo taza u zhenshchin. Klinicheskij protokol*. Кемерово. 2016. 20 p. (In Russ.)].
8. Korzeniewski K, Juszczak D. Travel-related sexually transmitted infections. *Int Marit Health*. 2015; 66(4): 238-46.
9. Xholli A, Cannoletta M, Cagnacci A. Seasonal trend of acute pelvic inflammatory disease. *Arch Gynecol Obstet*. 2014; 289(5): 1017-22. DOI:10.1007/s00404-013-3094-3. Epub 2013 Nov 21.
10. Cui L, Sheng Y, Sun M, Hu J, Qin Y, Chen Z-J. Chronic Pelvic Inflammation Diminished Ovarian Reserve as Indicated by Serum Anti Müllerian Hormone. *PLoS One*. 2016; 11(6): e0156130. DOI:10.1371/journal.pone.0156130.
11. Vidal J.D. The Impact of Age on the Female Reproductive System. *Toxicol Pathol*. 2017; 45(1): 206-215. DOI:10.1177/0192623316673754. Epub 2016 Oct 17.
12. Бейк Е.П., Коротченко О.Е., Гвоздева А.Д., Сыркашева А.Г., Долгушина Н.В. Роль преимплантационного генетического скрининга в повышении эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток позднего репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*. 2018; 4:78-84. DOI:<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.4.78-84>. [Bejk E.P., Korotchenko O.E., Gvozdeva A.D., Syrkasheva A.G., Dolgushina N.V. Rol' preimplantacionnogo geneticheskogo skringinga v povyshenii effektivnosti programm vspomogatel'nyh reproduktivnyh tekhnologij u pacientok pozdnego reproduktivnogo vozrast. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018; 4: 78-84. (In Russ.)]. DOI:<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.4.78-84>.
13. Овариальный резерв и фертильность: сложности XXI века. Рациональный подход к сохранению репродуктивного резерва как залог фертильности и осознанного деторождения. Информационное письмо. Под ред. Радзинского В.Е., Войташевского К.В., Симоновской Х.Ю., Рудневой О.Д., Маклецовой С.А. М.: Редакция журнала StatusPraesens. 2015; 24. [Ovarial'nyj rezerv i fertil'nost': slozhnosti XXI veka. Racional'nyj podhod k sohraneniyu reproduktivnogo rezerva kak zalog fertil'nosti i osoznannogo detorozhdeniya. Informacionnoe pis'mo. Pod red. Radzinskogo V.E., Vojtashevskij K.V., Simonovskaya H.Yu., Rudneva O.D., Maklecova S.A. M.: Redakciya zhurnala StatusPraesens. 2015. 24 p. (In Russ.)].
14. Li H.W., Lee V.C., Lau E.Y., Yeung W.S., Ho P.C., Ng E.H. Role of baseline antral follicle count and anti-Müllerian hormone in prediction of cumulative live birth in the first in vitro fertilisation cycle: a retrospective cohort analysis. *PLoS One*. 2013; 8(4): e61095. DOI:10.1371/journal.pone.0061095. Print 2013.
15. Lin P.Y., Huang F.J., Kung F.T., Chiang H.J., Lin Y.J., Lin Y.C., Lan K.C. Evaluation of serum anti-Müllerian hormone as a biomarker of early ovarian aging in young women undergoing IVF/ICSI cycle. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014; 7(9): 6245-53.
16. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., Lobo R., Maki P., Rebar R.W., Sherman S., Sluss P.M., de Villiers T.J.; STRAW + 10

Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(4): 1159-68. DOI:10.1210/jc.2011-3362. Epub 2012 Feb 16.

17. Абляева Э.Ш. Индукция суперовуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий у женщин старшего репродуктивного возраста. Влияние экзогенного лютеинизирующего гормона на результативность программ вспомогательных репродуктивных технологий. *Русский медицин-*

ский журнал. 2015; 23(14): 821-824. [Ablyeva E.Sh. Indukciya superovulyacii v programmah vspomogatel'nyh reproduktivnyh tekhnologij u zhenshchin starshego reproduktivnogo vozrasta. Vliyanie ekzogennogo lyuteiniziruyushchego gormona na rezul'tativnost' programm vspomogatel'nyh reproduktivnyh tekhnologij. *Russkij medicinskij zhurnal.* 2015; 23(14): 821-824. (In Russ.)].

Поступила / Received 02.10.2018

Принята в печать / Accepted 27.11.2018

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

Контактная информация: Новикова Владислава Александровна; тел.: +7 (499) 137-48-81; e-mail: vladislavan@mail.ru; Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Corresponding author: Vladislava A. Novikova; tel.: +7 (499) 137-48-81; e-mail: vladislavan@mail.ru; 6, Miklouho-Maclaya str., Moscow, Russia, 117198.

И. Н. ОЧАКОВСКАЯ^{1,2}, В. М. ДУРЛЕШТЕР^{1,2}, О. Г. НИ², Н. Е. ШАБАНОВА^{1,2}

РЕЗУЛЬТАТЫ АНКЕТИРОВАНИЯ ВРАЧЕЙ ХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ПО ВОПРОСАМ БЕЗОПАСНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ

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

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

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценить уровень информированности врачей хирургического профиля о принципах проведения безопасной периоперационной фармакотерапии.

Материалы и методы. Анкетирование врачей хирургического профиля проводилось в 2018 году на основе разработанной авторами статьи анкеты, состоящей из 60 вопросов и задач, разбитых на 6 тематических блоков. Респондентам предстояло продемонстрировать свои знания в области как общих принципов проведения безопасной фармакотерапии, так и частных вопросов применения анальгетиков, антикоагулянтов, антибиотиков в периоперационном периоде. Результаты анкетирования оценивались в процентах (доля правильных ответов) индивидуально по каждому респонденту и суммарно.

Результаты. Полученные результаты анкетирования продемонстрировали отсутствие глубокого понимания принципов проведения безопасной фармакотерапии в большинстве клинических случаев. Несмотря на то что ряд ответов полностью коррелировал с позициями доказательной медицины, в целом прослеживался недостаток системных знаний. Проведенный опрос позволил выявить те важные моменты, которые следует в первую очередь осветить при составлении программы обучения.

Заключение. Каждый врач должен стремиться к минимизации предотвратимых врачебных ошибок, связанных с фармакотерапией. Это осуществимо только в процессе непрерывного ежедневного обучения. Заинтересованность практикующих специалистов в эффективности и безопасности фармакотерапии и освоение ими основных алгоритмов принятия решений при назначении, контроле безопасности и отмене лекарственных препаратов позволят повысить качество оказания медицинской помощи.

Ключевые слова: безопасность пациентов, фармакотерапия, анкетирование

Для цитирования: Очаковская И.Н., Дурлештер В.М., Ни О.Г., Шабанова Н.Е. Результаты анкетирования врачей хирургического профиля по вопросам безопасности фармакотерапии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(6): 127-134. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-127-134.

For citation: Ochakovskaya I.N., Durlleshter V.M., Ni O.G., Shabanova N.E. The results of a survey of surgeons on the safety of pharmacotherapy. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(6): 127-134. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-127-134.

I. N. OCHAKOVSKAYA^{1,2}, V. M. DURLESHTER^{1,2}, O. G. NI², N. E. SHABANOVA^{1,2}

THE RESULTS OF A SURVEY OF SURGEONS ON THE SAFETY OF PHARMACOTHERAPY

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.

²The 2nd Regional Clinical Hospital, Krasnykh Partisan str., 6/2, Krasnodar, Russia, 350012.

ABSTRACT

Aim. The study was conducted to assess the level of awareness of surgeons about the principles of safe perioperative pharmacotherapy.

Materials and methods. The survey of surgeons was conducted in 2018 on the basis of a questionnaire made by the authors, consisting of 60 questions and tasks, divided into 6 thematic blocks. The respondents had to demonstrate their knowledge both in the field of general principles of safe pharmacotherapy and private issues of using analgesics, anticoagulants, antibiotics in the perioperative period. The results of the survey were assessed as a percentage (proportion of correct answers) individually for each respondent and in total.

Results. The results of the survey showed a lack of a deep understanding of the principles of safe pharmacotherapy in most clinical cases. Despite the fact that a number of answers completely correlated with the positions of evidence-based medicine, in general, there was a lack of systemic knowledge. The survey made it possible to identify those important points that should be first highlighted in the preparation of the training program.

Conclusion. Every doctor should strive to minimize the preventable medical errors associated with pharmacotherapy. This is feasible only in the process of continuous daily learning. Practitioners' interest in the efficacy and safety of pharmacotherapy and mastering the basic decision-making algorithms for prescribing, controlling safety and cancelling drugs will improve the quality of medical care.

Keywords: patient safety, pharmacotherapy, survey

Введение

Безопасность пациентов на современном этапе развития медицины считается глобальной проблемой, основные пути решения которой находятся в плоскости осуществления безопасной медицинской деятельности. Под понятием «безопасность пациентов» понимается и отсутствие случаев непреднамеренного нанесения вреда в процессе оказания медицинской помощи или вследствие медицинских ошибок, и процесс обеспечения безопасности при оказании медицинской помощи. В настоящее время соответствие медицинской помощи стандартам безопасности является одним из ключевых критериев ее качества. Таким образом, проблема защиты пациента от возникающих при лечении осложнений становится исключительно актуальной. И главные усилия необходимо направить на минимизацию возникновения дефектов оказания медицинской помощи с управляемой степенью риска, то есть связанных с недостаточными знаниями врача, его невнимательностью и небрежностью [1-6].

В процессе оказания медицинской помощи больному врач берет на себя как моральную, так и юридическую ответственность за качество и последствия своих действий. Качественное лечение пациентов хирургических отделений требует от лечащих врачей не только исключительного умения и усердия при проведении оперативного вмешательства, но и грамотного подхода к фармакологическому сопровождению больного в период его госпитализации.

Цель исследования: оценить уровень информированности врачей хирургического профиля о принципах обеспечения фармакологической безопасности пациентов в периоперационном периоде.

Материалы и методы

Анкетирование проводилось в 2018 году среди врачей хирургического профиля ГБУЗ «ККБ № 2» на основе разработанной авторами статьи анкеты, состоящей из 60 вопросов. Анкета включала 6 тематических блоков (таблица).

Первые 5 блоков были представлены тестовыми вопросами. К каждому вопросу предлагалось 5 вариантов ответов, верным был один вариант. Блок № 6 содержал клинические ситуационные задачи, к которым следовало привести свой ответ с кратким обоснованием.

Таблица / Table

Тематическая структура анкеты

Тема	Количество вопросов, n
Блок 1. Общие вопросы безопасности фармакотерапии	10
Блок 2. Анальгетики и безопасность фармакотерапии	10
Блок 3. Антикоагулянты и безопасность фармакотерапии	10
Блок 4. Антибиотики и безопасность фармакотерапии	10
Блок 5. Частные вопросы фармакотерапии	10
Блок 6. Задачи	10

Вопросы по безопасности фармакотерапии были составлены на основании актуальных на момент создания анкеты нормативных документов [7, 8, 9, 10], инструкций по применению лекарственных препаратов [11], стандартов и порядка оказания медицинской помощи.

Результаты анкетирования оценивались в процентах (доля правильно отвеченных вопросов) индивидуально по каждому респонденту, по каждому блоку вопросов, а также суммарно.

Результаты и обсуждение

В анкетировании приняли участие 52 врача хирургического профиля (43 врача-хирурга и 9 врачей-урологов). Уровень ответов по результатам анализа анкет оказался весьма неоднородным. Самый лучший результат составил 74% правильных ответов, самый худший – 26%, средний балл – 56%. При этом большинство правильных ответов пришлось на блок «Анальгетики и безопасность фармакотерапии»: 77% врачей ответили верно более чем на 6 вопросов. 19% опрошенных практически безошибочно знают нормативную документацию и принципы работы с инструкциями по применению лекарственных препаратов (тема «Общие вопросы безопасности фармакотерапии»). При ответе на вопросы по безопасному применению антикоагулянтов ошибки допустили все опрошенные, набрав от 13% до 46% правильных ответов. Более половины врачей указали правильные ответы менее чем на 5 вопросов по безопасности применения антибактериальных препара-

ратов. Блок «Частные вопросы фармакотерапии» (в первую очередь проблемы взаимодействия лекарственных препаратов в клинической практике) характеризовался самым низким уровнем правильных ответов, 23% врачей ответили верно менее чем на 3 вопроса (рисунок).

С учетом разнородности тем, представленных в анкете, более детальный анализ ответов следует проводить отдельно по блокам.

Блок 1. Общие вопросы безопасности фармакотерапии

По первому блоку, включающему вопросы нормативной документации, принципы работы с инструкциями по применению лекарственных препаратов, были получены следующие результаты: максимальный балл по анкете составил 100% правильных ответов, минимальный – 20%, средний балл – 63%.

При назначении пациенту 5 и более лекарственных препаратов 14 врачей (27%) считают необходимым проведение заседания врачебной комиссии, 13% – согласование с заместителем главного врача и заведующим отделением. 12% опрошенных ограничатся обоснованием в медицинской карте пациента без согласования. И лишь 25 врачей (48%) осведомлены, что в данном случае следует согласовать свои назначения с заведующим отделением и врачом – клиническим фармакологом.

Большинство специалистов (83%) знает, что официальным источником информации о лекарственном средстве (ЛС) являются инструкции, размещенные в Государственном реестре ЛС. При этом лишь две трети врачей (71%) разрабатывают программу контроля безопасности ЛС с использованием данных из раздела инструкции «Побочное действие».

С понятиями «фармаконадзор» и «назначение ЛС off label» сталкивались лишь 15 (29%) и 16 (31%) врачей соответственно. Разделять неблагоприятные побочные реакции (НПР) на серьезные и несерьезные могут от 65% до 75% всех опрошенных.

С понятием «полипрагмазия» и правилами сбора фармакологического анамнеза знакомы 90% врачей, остальные ответили неправильно.

Вопросы фармакокинетики ЛС при дисфункции почек вызвали затруднения у половины респондентов: 37% считают, что дозу ЛС следует корректировать, если оно выводится почками в виде неактивных метаболитов, 6% – если препарат имеет двойной путь выведения (с желчью и мочой), 4% – если он выводится печенью. И только 26 врачей (50%) выбрали правильный ответ: дозу ЛС следует корректировать в соответствии с клиренсом креатинина, если оно выводится почками в неизменном виде.

Блок 2. Анальгетики и безопасность фармакотерапии

Результаты тестирования по второму блоку, включающему вопросы безопасного применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и опиоидных анальгетиков, показали разброс верных ответов от 90% (максимальный балл по анкете) до 20% (минимальный), средний результат – 60%.

Из перечисленных ненаркотических анальгетиков (лорноксикам, парацетамол, кетопрофен, мелоксикам, диклофенак) наиболее опасным в отношении развития желудочно-кишечных кровотечений 90% врачей считают диклофенак, что соответствует его высокому индексу гастротоксичности. По поводу наиболее безопасного анальгетика с точки зрения развития НПВП-гастропатии мне-

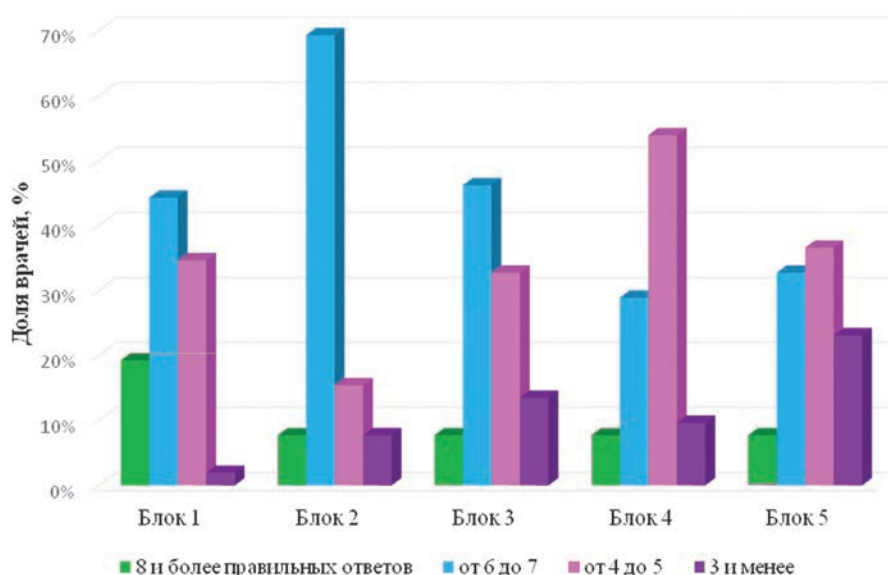


Рисунок. Распределение правильных ответов по блокам (темам).
Figure. The distribution of correct responses by clusters (themes).

ния врачей разделились: лишь 22 человека (42%) выбрали верный ответ «парацетамол», остальные считают безопасным применение ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ) лорноксикама (42%) и кетопрофена (13%).

При этом 38 опрошенных знают, что для селективных ингибиторов ЦОГ-2 по сравнению с неселективными характерна большая безопасность в отношении желудочно-кишечных осложнений. Однако 10% врачей отдают селективным ингибиторам ЦОГ-2 преимущество при наличии у пациента сердечно-сосудистой патологии, что является серьезной ошибкой, учитывая механизм действия, побочные эффекты и противопоказания к применению препаратов этой подгруппы.

Большинство респондентов (41 человек) для профилактики гастропатии при применении НПВП выберут блокаторы протонной помпы, однако 11 врачей (21%) по-прежнему отдают предпочтение блокаторам H_2 -гистаминовых рецепторов.

88% врачей правильно полагают, что наркотические анальгетики не вызывают агранулоцитоза. Но при этом 10% опрошенных отметили, что для опиоидов не характерно угнетение дыхания, забывая об этом относительно редком, но опасном побочном эффекте наркотических анальгетиков.

При выборе наиболее безопасной комбинации с целью фармакотерапии острого болевого синдрома 56% опрошенных, следуя принципам мультимодальной анальгезии, отдадут предпочтение кетопрофену и парацетамолу, а 34% будут комбинировать различные лекарственные формы (пероральные и парентеральные) нестероидных противовоспалительных препаратов (кеторолак, кетопрофен, диклофенак), несмотря на то что одновременное назначение двух и более НПВП в несколько раз увеличивает риск развития неблагоприятных побочных реакций (НПР) без повышения эффективности терапии [12].

Превентивность и мультимодальность в качестве принципов адекватного периоперационного обезболивания верно отметили 35 человек (67%), в то время как 17% врачей будут проводить анальгетическую терапию по требованию и ступенчато, что с высокой долей вероятности может привести в дальнейшем к формированию хронической боли [13].

О преимуществах НПВП при купировании острой послеоперационной боли помнят не все хирурги: 8% считают, что для данных ЛС не характерно опиоид-сберегающее действие, 12% – что они не уменьшают площадь зон гипералгезии, 13% врачей полагают, что НПВП не присуща патогенетическая направленность действия, 29% уверены в развитии психической зависимости от этих ЛС у пациентов. Лишь 20 респондентов (38%) верно указали, что недостатком ненаркотических анальгетиков являются ограничения по продолжительности применения.

Только 2 врача знают, что комбинация кеторо-

лака и гепарина запрещена инструкцией по применению, поскольку приводит к развитию жизнеугрожающих кровотечений, однако, учитывая тот факт, что кеторолак давно исключен из рутинной практики ГБУЗ «ККБ № 2», к данному результату следует отнестись менее критично.

Более половины врачей (63%) верно указали, что противопоказанием к назначению парацетамола является печеночная недостаточность, остальные продемонстрировали незнание механизма действия парацетамола и особенностей его фармакокинетики: не назначают парацетамол при язвенной болезни в анамнезе 15% опрошенных, при аллергической реакции на диклофенак – 12%, при беременности – 8%.

Блок 3. Антикоагулянты и безопасность фармакотерапии

По третьему блоку, включающему вопросы безопасного периоперационного применения антикоагулянтов, были получены следующие результаты: максимальный балл по анкете составил 80% правильных ответов, минимальный – 20%, средних – 54%. 50 из 52 врачей (96%) знают, что подбора дозы и контроля международного нормализованного отношения (МНО) требует пероральный антикоагулянт варфарин.

Протамин сульфат как специфический антидот нефракционированного гепарина верно отметили 32 человека (62%), а 23% опрошенных указали витамин К.

При необходимости использования антикоагулянтов с терапевтической целью при тяжелой почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин) 20 человек (38%) не скорректировали бы дозу в соответствии с клиренсом креатинина при применении низкомолекулярных гепаринов, а 50% врачей сделали бы выбор в пользу варфарина и дабигатрана, противопоказанных при почечной недостаточности инструкциями по их применению. И лишь 10% опрошенных знают, что при тяжелой почечной недостаточности следует применять нефракционированный гепарин.

Большинство врачей (92%) правильно полагают, что оптимальная тактика в случае предполагаемого хирургического вмешательства у больного, принимающего новые пероральные антикоагулянты (дабигатран, апиксабан), состоит во временном прекращении приема препарата и переводе больного на парентеральные антикоагулянты. Менее однозначным было мнение врачей по поводу временного интервала, необходимого между последним приемом дабигатрана у пациента с высоким риском развития тяжелых кровотечений и плановым вмешательством: 27% опрошенных отменили бы дабигатран за 24 часа до операции, 19% – за 12 часов, 8% – за 6 часов, 2% – за 2 часа. Верный ответ – за 48 часов до оперативного вмешательства – указали 22 врача (42%).

Некроз кожи как не характерный для ривароксабана (препарата для перорального приема) неблагоприятный побочный эффект верно отметили 10% врачей, остальные ответы примерно поровну разделились между эноксапарином, гепарином, варфарином и надропарином.

Подавляющее большинство врачей (44 человека) при планировании хирургического вмешательства отменили бы варфарин при уровне МНО > 4 за 5 дней до операции, что является правильным ответом. Однако 13% опрошенных предпочли бы выждать 10 дней.

Лишь 12 врачей (23%) знают, что препаратом выбора при гепарин-индуцированной тромбоцитопении является фондапаринукс, 45% хирургов сменили бы высокомолекулярный гепарин на низкомолекулярный, а 27% проводили бы периперационную тромбопрофилактику пероральным антикоагулянтом апиксабаном.

В раннем послеоперационном периоде после резекции желудка 67% опрошенных абсолютно верно не будут использовать пероральный антикоагулянт дабигатран, однако 23% врачей воздержатся от применения надропарина и фондапаринукса, а 8% исключат гепарин натрия.

Блок 4. Антибиотики и безопасность фармакотерапии

Итоги анкетирования врачей по вопросам безопасного применения антибактериальных препаратов продемонстрировали как глубокие знания в данной области (90% верных ответов), так и довольно низкие (20%), средний балл составил 53%.

Лишь 17% опрошенных врачей знают, что периперационная антибиотикопрофилактика (ПАП) препятствует развитию инфекций только области хирургического вмешательства [14-17], тогда как подавляющее большинство (81%) уверены, что антибиотики могут предотвращать развитие нозокомиальной пневмонии, инфекций мочевыводящих путей, а также кровотечения.

Более половины хирургов совершенно обоснованно считают, что продолжительность ПАП в абдоминальной хирургии с точки зрения доказательной медицины не должна превышать 24 часов [14, 15, 16]. Однако 19% врачей уверены, что профилактику следует проводить 3 суток, 8% опрошенных – 7 суток, а 10% будут продолжать проводить ПАП до нормализации температуры в послеоперационном периоде.

Большинство врачей (60%) при аллергии на бета-лактамы антибиотики (анафилактический шок) в анамнезе всё равно назначат пенициллины, цефалоспорины или карбапенемы, забывая о перекрестной аллергической реакции среди всех антибиотиков бета-лактамной структуры, и только 38% выберут офлоксацин, имеющий иное химическое строение.

Практически все хирурги (48 из 52) считают введение бета-лактамоного антибиотика за 30-40

мин до операции наиболее оптимальным, что соответствует современным принципам проведения ПАП. Однако трое врачей введут препарат во время разреза кожи, а один – за 3 часа до операции.

Более половины врачей (32 человека) при определении индекса инфекционных осложнений (NNIS) будут учитывать объем кровопотери. Однако 39% респондентов знают, что в расчет включаются только оценка тяжести состояния пациента по шкале ASA, степень контаминации раны и продолжительность операции [18].

26 хирургов (50%) отметили, что при лапароскопической герниопластике без импланта следует вводить антибактериальный препарат, хотя общеизвестен тот факт, что при чистых операциях без факторов риска ПАП не проводится. 44% врачей выбрали правильный вариант: периперационная антибиотикопрофилактика проведена верно, если антибиотик был введен за 40 минут до проведения резекции желудка.

Большая часть респондентов (79%) знает, что повторная доза антимикробного препарата во время операции вводится, если продолжительность операции превышает 2 часа.

При назначении антибактериальных препаратов по поводу внебольничной хирургической инфекции более двух третей врачей умеет оценивать наличие факторов риска антибиотикорезистентных возбудителей. Тем не менее 21% опрошенных недооценивают влияние таких факторов риска, как нахождение в домах длительного ухода и программный гемодиализ.

Оценку эффективности антибактериальной терапии будут осуществлять, согласно рекомендациям [14, 15, 16], спустя 48-72 часа от начала введения антибиотика, 27 врачей (52%). Однако 40% опрошенных ожидают развития эффекта спустя 24-48 часов, а 8% выводы о необходимости смены антибиотика или продлении начатой терапии будут делать уже через 12-24 часа.

Только 23% респондентов знают, что показанием к проведению первичной антифунгальной профилактики является инфицированный панкреонекроз [19]. На основании информации о системных микозах в анамнезе противогрибковый препарат назначат 23% врачей, а 48% опрошенных считают показанием к проведению противогрибковой профилактики выделение грибов *Candida* в титре 10^5 из крови (из двух образцов), что является основанием для проведения антифунгальной терапии, а не профилактики.

Блок 5. Частные вопросы безопасности фармакотерапии

Самые низкие результаты продемонстрировал опрос по пятому блоку, большая часть вопросов которого касалась взаимодействия лекарственных препаратов. Максимальный результат по анкете составил 80% правильных ответов, минимальный – 20%, средний балл – 52%.

Среди представленных комбинаций лекарственных средств 63% врачей верно выбрали потенциально опасную комбинацию (ванкомицин и амикацин), повышающую риск развития почечной недостаточности. 21% опрошенных сочли опасным взаимодействие бисопролола и амлодипина. Остальные респонденты в примерно равных соотношениях указали на высокий риск комбинирования розувастатина и эзетимиба, ципрофлоксацина и метронидазола, парацетамола и промедола.

Подавляющее большинство хирургов и урологов (79%) знают, что к развитию кровотечения может привести одновременное назначение дабигатрана и клопидогрела, а 19% полагают, что спровоцировать это осложнение может комбинация аторвастатина и преднизолона.

Только 40% врачей указали, что при беременности безопасно применение парацетамола, 17% назначили бы метамизол натрия, 12% – диклофенак, 10% – кетопрофен, 21% – лорноксикам.

Среди всех опрошенных 24 человека (46%) помнят о том, что применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и спиронолактона ассоциировано с повышенным риском развития гиперкалиемии, следовательно, данные препараты опасно комбинировать с препаратами калия. Такое же количество врачей (46%) не будут назначать одновременно с этими препаратами фуросемид, забывая о том, что фуросемид вызывает гипокалиемию.

О риске развития жизнеугрожающей аритмии типа «пируэт» вследствие удлинения интервала Q-T при одновременном назначении фторхинолонов и противогрибковых препаратов осведомлены лишь 17% врачей, остальные предполагают повышение риска нефротоксичности (42%), гепатотоксичности (35%), миопатии (4%) и гипотонии (2%).

Блок 6. Задачи

В 6 блок вошли ситуационные задачи, максимально приближенные к реальным клиническим случаям, без вариантов ответов. Разброс результатов был весьма существенным: от 90% (максимальный результат) до 30% (минимальный) правильных ответов, средний балл – 57%.

Большинство врачей (60%) для проведения периперационной антибиотикопрофилактики при колопроктологической операции совершенно правильно предпочтут ингибиторзащищенные аминопенициллины, учитывая, что данные антибиотики активно воздействуют как на комменсалов кожи (*Staphylococcus spp.*), так и на условно-патогенных обитателей просвета толстой кишки (*E.coli*, *K.pneumoniae*, *E.faecalis*). 19% опрошенных проведут профилактику цефалоспорином, к которым природно не чувствительны энтерококки, а 15% выберут фторхинолоны, отличающиеся от пенициллинов худшим профилем безопасности.

Одна треть врачей (16 человек) будут настаивать на смене антибиотика при нарастании

уровня С-реактивного белка (СРБ) к 3-м суткам после оперативного вмешательства, забывая о существовании такого понятия, как «хирургическая стресс-реакция», которая не связана с гнойно-септическим осложнением [20]. При этом 46% хирургов на основании представленной динамики показателей СРБ, прокальцитонина, уровня лейкоцитов продлят антибиотик, что не считалось исследователями ошибкой, хотя подобная тактика не коррелирует с современными принципами ПАП, предполагающими однократное введение антибактериального препарата. 12% опрошенных займутся поиском причины лихорадки с использованием методов инструментальной диагностики. 5 человек не смогли определиться со своей тактикой в данной ситуации и воздержались от ответа, и лишь один врач отменил бы антибактериальный препарат.

При развитии несостоятельности швов анастомоза, то есть нозокомиального осложнения, 69% респондентов не ошибутся, отдав предпочтение карбапенемам в монотерапии или в комбинации с ванкомицином/линезолидом, а 15% назначат пенициллины или цефалоспорины. Не смогут подобрать эффективную антибактериальную терапию без консультации клинического фармаколога 7 врачей (13%).

Своевременно отменяют антибактериальную терапию только 35% хирургов, в то время как 52% врачей продолжают ее, несмотря на нормализацию 3 из 5 воспалительных маркеров и отсутствие очага инфекции.

С выбором эффективного антикоагулянта для проведения периперационной тромбопрофилактики справилось подавляющее большинство опрошенных (98%), указав высокомолекулярный или низкомолекулярные гепарины.

Но при развитии гепарин-индуцированной тромбоцитопении такого единодушия в определении дальнейшей тактики тромбопрофилактики не наблюдается: 2 врача (4%) назначат единственный показанный в данной ситуации препарат – фондапаринукс, 46% участников опроса отменяют препарат, вызвавший данную НПР, но не подберут альтернативу, 12% переведут пациента на пероральные антикоагулянты, 9 опрошенных назначат пациенту преднизолон, или протамина сульфат, или тромбоконтракт, а 8% будут и дальше проводить тромбопрофилактику гепарином.

98% врачей понимают, что при наличии у пациента выраженного болевого синдрома, соответствующего 9 баллам по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), препаратом выбора будет наркотический анальгетик. При умеренном болевом синдроме (5 баллов по ВАШ) у пациента с хронической болезнью почек и креатинином 144 мкмоль/л большинство опрошенных (69%) назначат НПВС, забывая, что они противопоказаны при почечной недостаточности, и лишь 17% сделают правильный выбор в пользу парацетамола.

При решении задачи, связанной с фармакотерапией беременной пациентки (19 недель), 10% врачей согласились с выбранной тактикой, несмотря на то, что фторхинолоны и высокомолекулярный гепарин противопоказаны при беременности. Только 44% хирургов сменили бы цiproфлоксацин на разрешенный бета-лактамы антибиотик, 2% не согласны с назначением гепарина натрия. Из всех опрошенных 33% не назначили бы беременной кетопрофен, хотя в соответствии с инструкцией он противопоказан только в III триместре беременности.

Вопросы взаимодействия лекарственных препаратов оказались для врачей самыми сложными. Тем не менее, 20 хирургов смогли указать на опасность комбинирования глюкозо-инсулин-калийевой смеси с лизиноприлом и спиронолактоном, а 2 врача знают, что взаимодействие амиодарона и левофлоксацина может приводить к развитию желудочковой тахикардии. Остальные респонденты либо указали другие комбинации (13%), либо написали, что знания по этому разделу фармакологии отсутствуют (12%).

Полученные результаты анкетирования продемонстрировали отсутствие глубокого понимания принципов проведения безопасной фармакотерапии в большинстве клинических ситуаций. Хотя ряд ответов полностью согласуется с позициями доказательной медицины, стандартами оказания медицинской помощи, но в целом прослеживается отсутствие системных знаний, и имеются явные заблуждения. Примечательно, что в каждой теме встречались как вопросы, на которые большинство врачей знали правильные ответы, так и вопросы, вызвавшие серьезные затруднения. Видимо, практикующие специалисты лучше ориентируются в тех областях, которые считаются наиболее значимыми в фармакотерапии пациента или же подробно и неоднократно обсуждаются на клинических разборах. При этом ряд важных разделов периоперационного ведения пациентов ускользает от внимания врачей, вероятно, вследствие недостаточного изучения в учебных учреждениях. В постдипломном образовании хирургов основной акцент делается на оттачивание оперативной техники, а не на изучение принципов периоперационной фармакотерапии, что в конечном итоге приводит к формированию ложных убеждений или следованию устоявшимся в практике стереотипам. Возможно, основными причинами неудовлетворительного результата анкетирования являются недостаток знаний по клинической фармакологии лекарственных препаратов ввиду недооценки значимости медикаментозного сопровождения оперативного вмешательства и, следовательно, отсутствие желания и готовности практикующих хирургов менять сложившуюся клиническую тактику. Актуализация важности обеспечения безопасности фармакотерапии хирургических пациентов должна привлечь внимание врачей к необходимости дополнительного изучения принципов доказательной медицины и клинической фармакологии.

Проведенный опрос позволил выявить те важные моменты, которые следует в первую очередь осветить при составлении программы обучения. Ряд попыток провести образовательные мероприятия предпринимался и ранее, однако крупные научно-практические конференции не встречали должного отклика. Для более эффективного восприятия информации необходимо регулярное обучение в формате коротких лекций с изучением патогенеза периоперационного синдрома, точек приложения действия лекарственных препаратов и их клинико-фармакологических параметров. Также может быть полезно проведение разборов реальных клинических случаев с анализом ошибок и способов их коррекции.

Другим способом снижения риска осложнений фармакотерапии являются разработка и внедрение (в том числе в электронную информационную систему медицинского учреждения) протоколов периоперационного ведения пациентов, включающих анальгетическую терапию, тромбо- и антибиотикопрофилактику. Данные протоколы должны быть основаны на индивидуализированном подходе и предусматривать такие особенные ситуации, как наличие у пациента непереносимости лекарственных препаратов, сопутствующей патологии или беременности.

Заключение

Обеспечение безопасности пациентов – важнейшая задача врача любой специальности. Следовательно, каждый клиницист должен стремиться к минимизации врачебных ошибок и непреднамеренного вреда, связанного с фармакотерапией. Лекарственное средство наряду со скальпелем является инструментом, требующим умелого обращения и взвешивания соотношения пользы и риска при его применении. Назначая лекарственный препарат, врач должен быть абсолютно убежден в необходимости его применения и четко представлять не только желаемый результат терапии, но и все возможные неблагоприятные последствия данного лечения. Осознание всех вероятных осложнений при проведении фармакотерапии может удержать врача от назначения малоэффективного лекарственного средства. В случае же крайней необходимости применения опасного препарата только понимание всех рисков позволит предупредить возможные неблагоприятные исходы терапии. Безопасная и эффективная фармакотерапия пациента – это искусство, которое требует оттачивания мастерства, также как и оперативная техника. Овладеть этим искусством возможно только в процессе непрерывного ежедневного обучения. Заинтересованность практикующих специалистов в эффективности и безопасности фармакотерапии и освоение ими основных алгоритмов принятия решений при назначении, контроле безопасности и отмене лекарственных препаратов позволят повысить качество оказания медицинской помощи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mars Di Bartolomeo. The Luxembourg Declaration on Patient Safety: a political comment. *Italian Journal of Public Health*. 2005; 2(3-4).
2. Литовкина М.И. Безопасность пациентов в международных правовых документах. *Вопросы современной юриспруденции: сборник по материалам XX международной научно-практической конференции*. Новосибирск: СибАК, 2013. [Litovkina M.I. Bezopasnost pacientov v mejdunarodnikh pravovikh dokumentakh. *Voprosi sovremennoi yurisprudencii: sbornik po materialam XX mejdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferencii*. Novosibirsk: SibAK, 2013. (In Russ.)].
3. Institute of Medicine. Patient Safety: Achieving a New Standard for Care. Washington, DC: The National Academies Press, 2004. 528 p.
4. Patient's Rights in Europe: Civic information on the Implementation of the European Charter of Patient's Rights. Edited by Alessandro Lamanna, Giovanni Moro, Melody Riss and Ilaria Vannini. January 2011. [Электронный ресурс] URL: http://docsfiles.com/pdf_european_charter_of_patients_rights.html.
5. Всемирный альянс за безопасность пациентов. Программа перспективного развития. Всемирная организация здравоохранения, 2005 г. [Электронный ресурс] URL: http://www.who.int/patientsafety/events/05/Byklet_RS.pdf. [Vsemirny aljans za bezopasnost pacientov. Programma perspektivnogo razvitiya. Vsemirnaya organizaciya zdavoohraneniya, 2005 g. [Elektronnyj resurs] URL: http://www.who.int/patientsafety/events/05/Byklet_RS.pdf. (In Russ.)].
6. Шарабчиев Ю.Т. Врачебные ошибки и дефекты оказания медицинской помощи: социально-экономические аспекты и потери общественного здоровья. *Медицинские новости*. 2007; 13: 32-39. [Sharabchiev Y.T. Vrachebnie oshibki i defekti okazaniya medicinskoj pomoshchi: socialno-ekonomicheskie aspekti i poteri obshchestvennogo zdorov'ya. *Medicinskie novosti*. 2007; 13: 32-39 (In Russ.)].
7. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 N 61-ФЗ. [Federalnij zakon «Ob obrashchenii lekarstvennikh sredstv» ot 12.04.2010 № 61-FZ (In Russ.)].
8. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 N 323-ФЗ. [Federalnij zakon «Ob osnovakh ohrani zdorov'ya grajdan v Rossijskoi Federacii» ot 21.11.2011 N 323-FZ (In Russ.)].
9. Приказ Минздравсоцразвития РФ «Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения» от 26.08.2010 г. № 757н. [Prikaz Minzdravsocrazvitiya RF «Ob utverzhenii poryadka osuschestvleniya monitoringa bezopasnosti lekarstvennikh preparatov dlya medicinskogo primeneniya» ot 26.08.2010 g. № 757n (In Russ.)].
10. Приказ Минздрава России «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков» от 20.12.2012 N 1175н. [Prikaz Minzdrava Rossii «Ob utverzhenii poryadka naznacheniya i vipisvaniya lekarstvennikh preparatov, a takje form recepturnikh blan-
- kov» ot 20.12.2012 g. № 1175n (In Russ.)].
11. Государственный реестр лекарственных средств. *Интернет-ресурс*. [<http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>]. [Gosudarstvennij reestr lekarstvennikh sredstv. *Internet-resurs*. (In Russ.)].
12. Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Мареев В.Ю. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клинические рекомендации*. Москва, 2006. [Nasonov E.L., Lazebnik L.B., Mareev V.Y. Primenenie nesteroidnikh protivovospalitel'nykh preparatov. *Clinicheskie recomendacii*. Moskva, 2006. (In Russ.)].
13. Овечкин А.М. Послеоперационная боль: состояние проблемы и современные тенденции послеоперационного обезболивания. *Региональная анестезия и лечение острой боли*. 2015; 9(2): 29-39. [Ovechkin A.M. Posleoperacionnaya bol: sostoyanie problemi i sovremennye tendencii posleoperacionnogo obezbolivaniya. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroi boli*. 2015; 9(2): 29-39. (In Russ.)].
14. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России: *Российские национальные рекомендации*. М., 2012; 11. [Strategiya i taktika primeneniya antimikrobnikx sredstv v lechebnikx uchrejdeniyakh Rossii: *Rossiiskie nacionalnie recomendacii*. М., 2012, 11. (In Russ.)].
15. Абдоминальная хирургическая инфекция: *Российские национальные рекомендации*. Москва, 2018. 106 с. [Abdominalnaya hirurgicheskaya infekciya: *Rossiiskie nacionalnie recomendacii*. Moskva, 2018. 106 p. (In Russ.)].
16. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. *Федеральные клинические рекомендации*. М., 2017. [Antimicrobnaya terapiya i profilaktika infekcii pochek, mochevivodyaschikh putei i mujskikh polovikh organov. *Federalnie klinicheskie recomendacii*. М., 2017. (In Russ.)].
17. Нозокомиальная пневмония у взрослых: *Российские национальные рекомендации*. М., 2016. 176 с. [Nozokomialnaya pnevmoniya u vzroslykh: *Rossiiskie nacionalnie recomendacii*. М., 2016. 176 p. (In Russ.)].
18. Принципы организации периоперационной антибиотикопрофилактики в учреждениях здравоохранения. *Федеральные клинические рекомендации*. М., 2014. 42 с. [Principi organizacii perioperacionnoi antibioticoprofilaktiki v uchrejdeniyakh zdavoohraneniya. *Federalnie klinicheskie recomendacii*. М., 2014. 42 p. (In Russ.)].
19. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии: *Российские рекомендации*. М.: Фармтек, 2015. 96 с. [Diagnostika i lechenie mikozov v otdeleniyakh reanimacii i intensivnoi terapii: *Rossiiskie recomendacii*. М.: Farmtek, 2015. 96 p. (In Russ.)].
20. Ефименко Н.А., Гучев И.А., Сидоренко С.В. *Инфекции в хирургии. Фармакотерапия и профилактика: Монография*. Смоленск, 2004. 296 с. [Efimenko N.A., Guchev I.A., Sidorenko S.V. *Infekcii v hirurgii. Farmakoterapiya i prophilaktika: Monographiya*. Smolensk, 2004. 296 p. (In Russ.)].

Поступила / Received 13.10.2018

Принята в печать / Accepted 28.11.2018

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

Контактная информация: Очаковская Ирина Николаевна; тел.: +7 (918) 388-80-84; e-mail: iochakovskaya@mail.ru; Россия, 350012, г. Краснодар, ул. Красных партизан, 6/2.

Corresponding author: Irina N. Ochakovskaya; tel.: +7 (918) 388-80-84; e-mail: iochakovskaya@mail.ru; 6/2, Krasnykh Partisan str., Krasnodar, Russia, 350012.

О. А. ПИСАРЕВА, А. А. АРУТЮНЯН, В. В. ШАЛАНИН,
О. В. БОЛЬШАКОВА, Е. Ю. БЕССАЛОВА, А. В. КУБЫШКИН,
А. Ю. НОМЕРОВСКАЯ, А. Ю. ЕСЬКОВА

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ТЕРМИЧЕСКОГО ОЖОГА

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»
Медицинская академия имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение),
бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия, 295051.

АННОТАЦИЯ

Цель. Провести комплексное изучение динамики активности протеиназ-ингибиторной системы наряду с морфологическим исследованием клеточных и тканевых составляющих регенерации кожи при моделировании термического ожога II степени у крыс.

Материалы и методы. Исследования проводили на 40 зрелых крысах-самцах линии Wistar. В супернатантах гомогенатов кожи крыс после моделирования ожоговой травмы энзиматическими методами определяли трипсиноподобную, эластазоподобную, антитриптическую активность и кислотостабильные ингибиторы протеиназ. Течение раневого процесса оценивали на основании макроскопического описания, гистологического исследования при обзорных окрасках гематоксилином и эозином и пикрофуксином по ван Гизон, трансмиссионной электронной микроскопии.

Результаты. Комплексный анализ регенерации кожи выявил роль энзимных реакций и воспалительного микроокружения в развитии патогенетических и морфологических изменений в тканях в динамике заживления ожоговых ран. Гомеостаз протеиназ-ингибиторной системы сопровождается как локальными, так и системными нарушениями. В числе медиаторов биохимической альтерации неспецифические протеиназы занимают ключевые позиции. Динамика изменений характеризуется как выраженный протеолиз на фоне прогрессирующего истощения ингибиторного потенциала, что обуславливает развитие вторично-альтеративного процесса. Запуск каскада воспалительных реакций приводит к нарушению микроциркуляции и повреждению гемато-тканевых барьеров, протеолитической деструкции соединительнотканых волокон, развитию отека, нарушению регенераторных способностей поврежденной ткани. В связи с чем, морфологические деструктивные изменения в коже сохраняются до 7-14 суток, снижение регенераторной способности кожи проявляется нарушением пролиферации и дифференцировки эпидермиса. По данным электронной микроскопии явления тканевого и внутриклеточного отека, поражения микроциркуляторного русла, лейкоцитарно-макрофагальная инфильтрация персистируют до 14 суток эксперимента. К 14-м суткам еще заметны нарушения структуры межклеточных контактов между эпидермоцитами, макрофаги в дерме и множество вновь образованных коллагеновых волокон.

Заключение. Результаты исследования показывают прогрессивное развитие реакций преимущественно деструктивного характера при моделировании термического ожога II степени. Происходит повышение уровня протеаз на фоне истощения ингибиторного потенциала. Характерна персистенция альтеративных изменений кожи до 7-14 суток и осложнение репаративных процессов нагноением, нарушением пролиферации и дифференцировки эпидермиса. Выполненные исследования важны для дальнейшего определения путей патогенетической коррекции.

Ключевые слова: термический ожог, морфологические признаки, патогенез

Для цитирования: Писарева О.А., Арутюнян А.А., Шаланин В.В., Большакова О.В., Бессалова Е.Ю., Кубышкин А.В., Номеровская А.Ю., Еськова А.Ю. Патогенетические механизмы развития морфологических изменений кожи крыс при моделировании термического ожога. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(6): 135-141. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-135-141

For citation: Pisareva O.A., Arutyunyan A.A., Shalanin V.V., Bol'shakova O.V., Bessalova E.Yu., Kubyshekin A.V., Nomerovskaya A.Yu., Yeskova A.Yu. Pathogenetic mechanisms of the development of morphological changes in the skin of rats in the modelling of a thermal burn. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(6): 135-141. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-135-141

**O. A. PISAREVA, A. A. ARUTYUNYAN, V. V. SHALANIN, O. V. BOL'SHAKOVA, E. YU. BESSALOVA,
A. V. KUBYSHKIN, A. YU. NOMEROVSKAYA, A. YU. YESKOVA**

PATHOGENETIC MECHANISMS OF THE DEVELOPMENT OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE SKIN OF RATS IN THE MODELLING OF A THERMAL BURN

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Medical Academy Named after S.I. Georgievsky; Lenin Avenue 5/7, Simferopol, Russia, 295051.

ABSTRACT

Aim. The study was designed to perform a complex examination of the dynamics of the activity of protease inhibitor system along with the morphological study of cell and tissue components of the skin regeneration in the modelling of the 2nd degree thermal burn in rats.

Materials and methods. The studies were conducted on 40 mature male Wistar rats. We determined the trypsin-like, elastase-like, antitrypsin activity and acid-stable inhibitors of proteinases in supernatants of homogenates of the skin of rats after the modelling of a burn injury by the enzymatic methods. The wound healing process was evaluated based on the macroscopic, histological examination with the general staining by hematoxylin and eosin, van Gieson's picrofuchsin, and transmission electron microscopy.

Results. The complex analysis of the skin regeneration revealed the role of the enzymatic reactions and the inflammatory microenvironment in the development of pathogenetic and morphological tissue changes in the dynamics of wound healing. The homeostasis of proteinase-inhibitory system was accompanied by both local and systemic disorders. The nonspecific proteinases occupied the key positions among the mediators of the biochemical alteration. The dynamics of changes was characterized by a powerful proteolysis with a progressive depletion of the inhibitory potential, which caused the development of a secondary-alterative process. The launch of the cascade of the inflammatory responses led to the disruption of the microcirculation and the damage of the blood-tissue barriers, the proteolytic destruction of the connective fibers, the formation of an edema and the disruption of the regenerative capacity of a damaged tissue. Morphological destructive changes in the skin remained up to 7-14 days, a decreased regenerative ability of the skin was manifested by a violation of the proliferation and differentiation of the epidermis. According to the electron microscopy, the phenomenon of tissue and intracellular edema, lesions of the microcirculatory bed, leukocyte-macrophage infiltration persisted up to 14 days of the experiment. The disruptions of the structure of the intercellular contacts between epidermocytes, macrophages in the dermis and many newly formed collagen fibers were still noticeable by the 14th day.

Conclusion. The results of the study showed the progressive development of the destructive reactions after the modelling of 2nd degree thermal burn. There was an increase in the level of proteolytic activity on the background of depletion of the inhibitory potential. There was the persistence of the alterative changes in the skin up to 7-14 days and the complication of the reparative processes with suppuration, impaired proliferation and differentiation of the epidermis. The performed investigation is important for the determination of further ways of pathogenetic correction.

Keywords: thermal burn, morphological features, pathogenesis

Введение

Известно, что термические ожоги вызывают патофизиологические и морфологические изменения в коже и за ее пределами и имеют выраженный деструктивный характер. Исходы ожоговых повреждений сопровождаются развитием осложнений, инфицированием, требуют длительного пребывания пациентов в стационаре и увеличивают летальность [1, 2]. Несмотря на значительный арсенал средств, используемых в комбустиологии, ожоговые раны остаются проблемой как для лиц, осуществляющих лечение и уход, так и для пациентов [3, 4]. Так, при средней степени тяжести и тяжелом ожоговом повреждении в сочетании с нерациональным подходом к лечению, замедление регенераторных процессов ухудшает прогноз и исход [5]. В такой ситуации использование экспериментальных моделей животных с ожоговой травмой помогает выявить важные сигнальные показатели и новые патогенетические механизмы процессов деструкции и регенерации (что не представляется

возможным *in vitro*), изучить на различных уровнях этапные патоморфологические изменения для совершенствования лечебной тактики. Данные современных исследований показывают, что патофизиологические процессы, следующие за местной тепловой травмой, являются комплексными и основаны на медиаторных взаимодействиях, которые приводят к выраженным изменениям на локальном и системном уровнях [7]. Ожоговая рана – не одно патофизиологическое событие, а разрушительная травма, которая вызывает системный структурный и функциональный дефицит во множестве органов, а также организованный каскад реакций клеточных элементов кожи, инициируемых гуморальными факторами (хемо- и цитокины, активирующие иммунные клетки, нейтрофилы, моноциты и макрофаги), направленный на репарацию [6]. Поиск более совершенных, патогенетически обоснованных методов терапии, диктует необходимость проведения исследований воспалительного и репаративного патоморфоза при ожогах.

Цель исследования: комплексный анализ регенерации кожи при моделировании термических ожогов II степени для оценки патофизиологических и морфологических изменений в динамике заживления.

Материалы и методы

Эксперимент термического повреждения кожи выполнен на 40 белых крысах-самцах линии Wistar массой 180-200 г. Моделирование ожоговой травмы проведено в чистой операционной вивария, исследование активности ферментов – в лаборатории кафедры общей и клинической патофизиологии, морфологические исследования – в Центральной научно-исследовательской лаборатории Медицинской академии им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского».

Крыс содержали в стандартных условиях вивария (температура $25 \pm 1^\circ\text{C}$ и относительная влажность воздуха 60%, 12-часовой световой и 12-часовой ночной циклы) при режиме питания и поения *ad libitum*, который соответствовал требованиям к корму и воде. Эксперимент одобрен комитетом по этике ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского» (протокол № 2 от 11 сентября 2015 г.).

Для достижения поставленной цели крыс случайным образом разделили на 4 экспериментальные группы:

- 1 группа (контроль) – 10 интактных животных;
- 2 группа (опыт, 3 сут) – 10 крыс с моделью ожога, срок наблюдения – 3 суток;
- 3 группа (опыт, 7 сут) – 10 крыс с моделью ожога, срок наблюдения – 7 суток;
- 4 группа (опыт, 14 сут) – 10 крыс с моделью ожога, срок наблюдения – 14 суток.

Моделирование термического ожога кожи II степени осуществляли после внутривенной наркотизации тиопенталом натрия в дозировке 20 мг/кг. Ожог воспроизводился путём аппликации к предварительно депилированной области спины экспериментальных животных. Для контроля площади ожога участков кожи применялся деревянный трафарет размером 1,5х1,0 см, само нанесение ожога производилось тонкостенной стеклянной ёмкостью с водой температуры 90°C на 10 сек [8]. Предварительные испытания показали, что данная методика позволяет воспроизводить стандартный по размеру и глубине ожог II степени [9]. На всем протяжении эксперимента рана оставалась открытой. Животных содержали индивидуально (по одному в каждой клетке, для исключения зализывания раны).

Для оценки динамических изменений протеиназ-ингибиторной системы было проведено экспериментальное исследование в супернатантах гомогенатов кожи крыс без медикаментозной коррекции, где энзиматическими методами определяли трипсиноподобную активность (ТПА), эластазоподобную активность (ЭПА), антитриптическую

активность (АТА) и кислотостабильные ингибиторы (КСИ); белок определяли методом Лоури [15].

Применяли комплекс морфологических методов: макроскопическое описание, гистологическое исследование при обзорных окрасках гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизон, а также трансмиссионную электронную микроскопию [10]. Процесс закрытия раны контролировали путем съемки с использованием линейки бумаги в виде шкалы, а скорость закрытия оценивали как процентное уменьшение площади раны с помощью Adobe Photoshop CS3 с гистологическим контролем репарации. На 3, 7, 14-е сутки под тиопенталовым наркозом производили эвтаназию и взятие образцов размерами 1х1х1 см с последующей фиксацией в 10% растворе формалина. Также выделяли кусочек объемом 1 мм³ для электронной микроскопии и фиксировали в глутаровом альдегиде. Пробоподготовку для световой и электронной микроскопии проводили по стандартным методикам. Для проводки образцов и пропитки парафином использовали гибридный гистологический процессор Logos (Италия), модульный центр для заливки Leica EG 1150 H (Германия). Из парафиновых блоков на автоматическом ротационном микротоме Leica RM 2255 (Германия), готовили серийные срезы толщиной 4 мкм. Для получения цифровых фотографий гистологических препаратов использовали микроскоп Leica DM2000 и цифровой сканер препаратов Aperio CS2 (Германия), для ультраструктурного исследования – трансмиссионный электронный микроскоп ПЭМ-125 (Украина).

Все измерения и исследования производили с использованием средств измерительной техники, прошедших метрологическую поверку, и вспомогательного оборудования, прошедшего аттестацию на базе Центра коллективного пользования научным оборудованием «Молекулярная биология» Медицинской академии им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского».

Полученные результаты подвергнуты математической обработке с помощью Microsoft Excel. При стандартном анализе определяли среднюю величину, стандартное отклонение и величину доверительных интервалов. При помощи t-критерия Стьюдента определялась достоверность различий сравниваемых величин. Достоверными различия считали при ошибке $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведённые исследования показали, что при моделировании термического ожога кожи II степени гомеостаз протеиназ-ингибиторной системы сопровождается как локальными, так и системными нарушениями. Наибольший интерес представляет состояние протеиназ-ингибиторной системы на местном уровне, в супернатантах гомогенатов

**Динамика активности неспецифических протеиназ и их ингибиторов
в супернатантах гомогенатов кожи крыс на модели термического ожога**
Dynamics of the activity of nonspecific proteinases and their inhibitors in supernatants
of rat skin homogenates in the thermal burn model

Исследуемый показатель, единицы измерения	Группа крыс			
	Контроль	Опыт, 3 сутки	Опыт, 7 сутки	Опыт, 14 сутки
Эластазоподобная активность, мкмоль/мг*мин	19,77±0,69	26,67±1,67	24,08±2,77	23,21±0,40
		p1<0,001	p1>0,1	p1<0,001
Трипсиноподобная активность, мкмоль/мг*мин	8,14±0,44	15,91±0,58	13,95±0,23	11,38±0,67
		p1<0,001	p1<0,001	p1<0,001
Антитриптическая активность, МИЕ/мг	123,54±3,60	74,44±1,79	56,57±2,55	68,80±3,08
		p1<0,001	p1<0,001	p1<0,001
Кислотостабильные ингибиторы, МИЕ/мг	54,57±1,10	36,13±4,06	33,75±3,11	30,30±1,16
		p1<0,001	p1<0,001	p1<0,001

Примечание: p₁ – достоверность различий по сравнению с контролем.

повреждённых участков кожи. В числе медиаторов биохимической альтерации неспецифические протеиназы занимают ключевые позиции ввиду своих деструктивных эффектов на структуры кожи.

Установлено, что модель термического ожога приводит к повышению уровня активности трипсиноподобных протеиназ в супернатантах гомогенатов кожи на всех этапах исследования. В сравнении с нормой на 3 сутки после моделирования ожога уровень ТПА достиг максимальных значений за весь период эксперимента, отмечен прирост почти в 2 раза (p<0,001). На 7-е и 14-е сутки рост уровня ТПА чуть менее значителен по отношению к контрольным цифрам и составляет 71,4% (p<0,001) и 39,8% (p<0,001) соответственно.

Следует особенно подчеркнуть роль неспецифических протеиназ на начальных стадиях развития ожоговой травмы. С одной стороны, осуществляя ферментативное разрушение денатурированных белков, они способствуют запуску защитно-приспособительных реакций для восстановления нарушенного гомеостаза протеиназ-ингибиторной системы в месте термического повреждения кожи. С другой же – длительное повышение уровня активности трипсиноподобных ферментов в поврежденных участках кожи является патогенетическим фактором активации медиаторного каскада, усиливающего вторичную альтерацию, нарушающего процессы микроциркуляции, оказывающего деструктивное действие на белковые компоненты регенерирующих тканей.

В супернатантах гомогенатов кожи крыс после моделирования термического ожога также наблюдается повышение уровня ЭПА. Так, на 3-и сутки ЭПА выросла на 34,9% (p<0,001), на 7-е сутки рост ЭПА статистически незначим, а к 14-м суткам составил 17,4% (p<0,001).

Прогрессивный рост активности неспецифиче-

ских протеиназ на местном уровне сопровождался последовательным истощением локального ингибиторного потенциала на протяжении исследования. Так, на 3-и сутки АТА понизилась до 40% (p<0,001) по отношению к контрольным цифрам, а на 7-е сутки – более чем в 2 раза (p<0,001). Снижение уровня АТА через 14 суток составило 44,3% (p<0,001).

Схожая динамика выявлена и в отношении уровня КСИ. Отмечено снижение показателей КСИ на треть уже на 3-и сутки после моделирования ожоговой травмы. В дальнейшем падение уровня КСИ нарастает. К 7-м суткам оно составляет уже 38,2% (p<0,001), а к 14-м – 44,5% (p<0,001) по сравнению с показателями контрольной группы животных (табл.1).

Таким образом, динамика изменений неспецифических протеиназ и их ингибиторов выглядит как выраженный протеолиз на фоне прогрессирующего истощения ингибиторного потенциала, что обуславливает развитие вторично-альтеративного процесса. Далее происходит запуск каскада воспалительных реакций, которые приводят к протеолитической деструкции коллагеновых волокон, гистогематических барьеров, развитию отека, нарушению процессов микроциркуляции, а также резкому снижению и нарушению регенераторных способностей повреждённой ткани. В данном случае значимым остаётся исследование потенциала фармакологической коррекции динамики изменений протеиназ-ингибиторной системы на местном уровне. Также показатели протеиназ-ингибиторной системы могут рассматриваться в качестве критерия эффективности правильно подобранной фармакологической поддержки.

Результаты гистологического исследования кожи после применения экспериментальной модели термического ожога показали, что основные

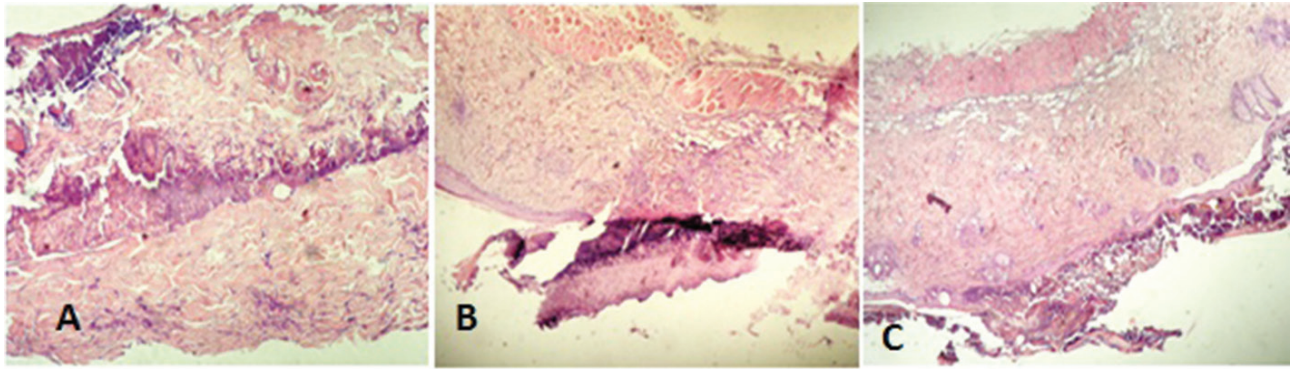


Рис. 1. Фрагменты кожи крыс в разные периоды наблюдения. Термический ожог. Парафиновые срезы, окраска гематоксилином и эозином. А – 3 суток после ожога, увеличение 40х, В – 7 суток, увеличение 40х, С – 14 суток, увеличение 40х.

Fig. 1. The fragments of the skin of rats at different periods of observation. Thermal burn. Paraffin sections, staining with hematoxylin and eosin. А – 3 days after the burn, magnification x 40, В – 7 days, magnification x 40, С – 14 days, magnification x 40.

морфологические изменения представлены экссудативно-некротическими очагами и повреждением микрососудов. При микроскопическом исследовании на 3-и сутки отмечены выраженные признаки воспаления и расстройства микроциркуляции, как непосредственно в области ожогового поражения, так и в близлежащих тканях. В то же время, при удалении от центра зоны повреждения, отмечается уменьшение выраженности этих процессов (рис. 1 А). На 7-е сутки воспаления в составе экссудата преобладают нейтрофильные лейкоциты. Воспалительная инфильтрация распространяется на глубокие слои дермы, на отдельных участках проникая в подкожно-жировую клетчатку. На дне и краях ожоговой раны начинают появляться участки грануляционной ткани. Гемодинамические расстройства в виде выраженного полнокровия, отека, мелких кровоизлияний сохраняются (рис. 1 В). На 14-е сутки гистологическая картина в значительной степени напоминает таковую у животных в предыдущем сроке наблюдения. Струп частично отторгается с формированием пузырей, содержащих экссудат, умеренно выражена клеточная инфильтрация. По краю области ожога имеется зона умеренно выраженного перифокального воспаления, лейкоцитарная инфильтрация на границе со здоровыми близлежащими тканями (рис. 1 С). Развитие термического ожога кожи II степени характеризуется длительно персистирующими деструктивными изменениями. Это прослеживается в виде неравномерного созревания грануляционной ткани с наличием очагов воспаления, признаками нарушения пролиферации и дифференцировки эпидермиса. Края раневой поверхности утолщены, с явлениями акантоза и гипер-паракератоза эпидермоцитов.

По данным электронной микроскопии явления отека, поражения микроциркуляторного русла, лейкоцитарно-макрофагальная инфильтрация также персистируют до 14 суток эксперимента (рис. 2).

На 3 сутки после термического воздействия в эпидермисе имеет место вакуолизация кератиноцитов, расширение межклеточных промежутков,

нарушается целостность некоторых участков базальной мембраны (рис. 2 А). Ядра клеток базального и шиповатого слоев имеют многочисленные инвагинации, перинуклеарное пространство расширено. Ядрышки чаще расположены в центре ядра, маргинальный гетерохроматин прилежит к кариолемме. Цистерны гранулярной эндоплазматической сети (ГЭПС) неравномерно расширены, частично разрушены и продолжают в крупные вакуоли, количество рибосом на них резко снижено. Митохондрии набухают, кристы подвергаются деструкции, но выявляются одиночные мелкие митохондрии с сохранными кристами и плотным матриксом. Они сосредоточены на периферии, в участках, свободных от вакуолей. В сосочковом слое дермы фибробласты вытянутые, длинной осью ориентированы к поверхности кожи. Ядра содержат значительные инвагинации кариолеммы. Цистерны ГЭПС расширены и продолжают в вакуоли. Резкое набухание митохондрий сопровождается разрушением крист. В дерме встречаются тучные клетки, которые локализируются по периферии капилляров, имеют разнообразную, часто вытянутую или отростчатую форму. В их цитоплазме определяется небольшое количество электронноплотных гранул, так как основная часть клеток находится в состоянии дегрануляции. Ожог вызывает значительные изменения в микроциркуляторном русле (рис. 2 В), с явлениями вазодилатации, стаза и сладжа эритроцитов. Базальная мембрана гемокапилляров утолщена. Отмечается повышение числа цитоплазматических отростков эндотелиальных клеток. Внутриклеточные изменения в эндотелии капилляров проявляются в виде вакуолизации цитоплазмы, деструкции органелл. В расширенном периваскулярном пространстве и цитоплазме эндотелиоцитов находятся гранулы различного размера и электронной плотности.

На 7 сутки ткани инфильтрированы лимфоцитами, макрофагами и нейтрофильными гранулоцитами. Нейтрофилы дегранулируют (рис. 2 С). Ядра лимфоцитов имеют многочисленные инвагинации, ядрышко расположено в центре ядра, маргинальный гетерохроматин прилежит к кари-

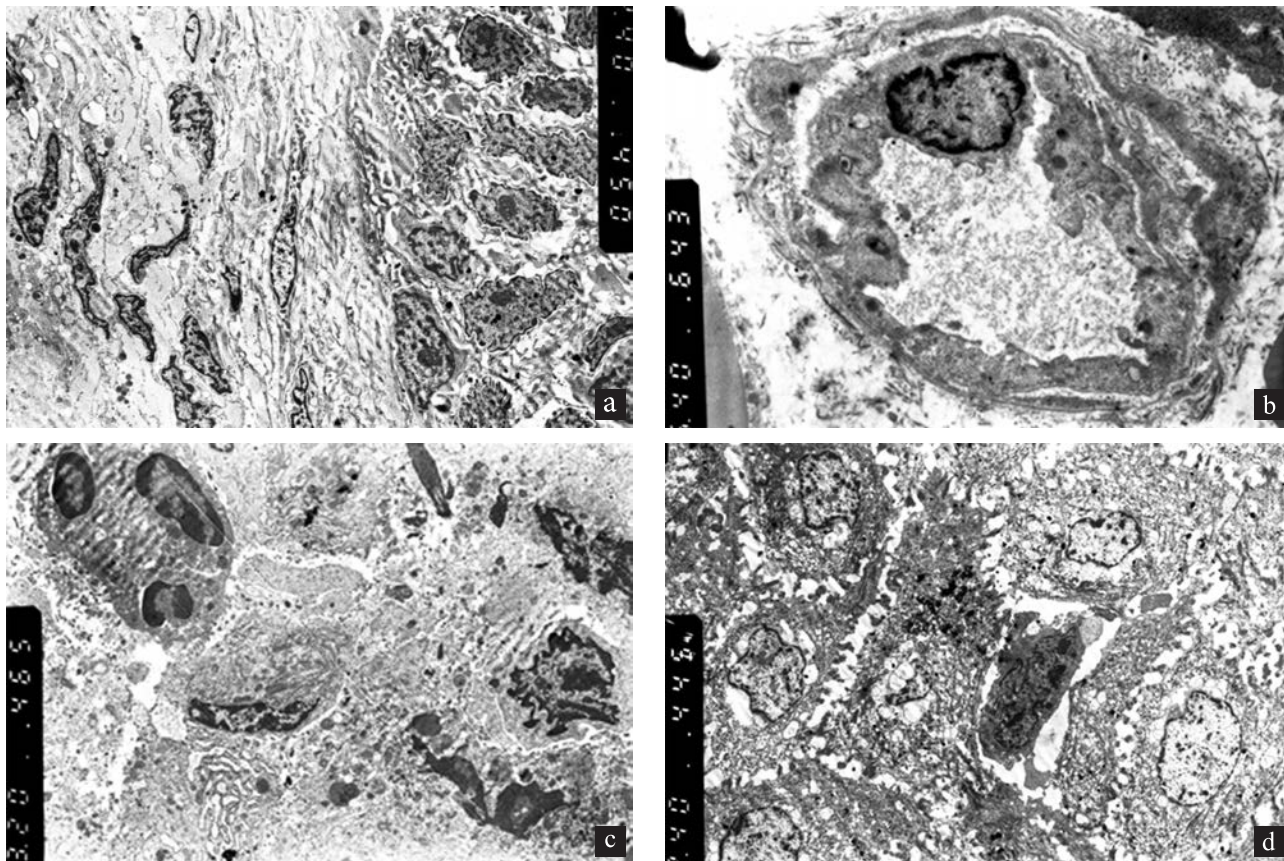


Рис.2. Фрагменты кожи крыс в различные периоды наблюдения. Термический ожог. Ультратонкие срезы. Трансмиссионная электронная микроскопия.

А – Фрагмент эпидермиса и дермы на 3 сутки, увеличение 4000х, В – Микроциркуляторное русло на 3 сутки, увеличение 6400х, С – Нейтрофил, фибробласт, лимфоцит в очаге воспаления на 7 сутки, увеличение 5800х., D – Макрофаг среди кератиноцитов, межклеточный отек, 14 сутки, увеличение 5800х.

Fig. 2. The fragments of the skin of rats at different periods of observation. Thermal burn. Ultrathin sections. Transmission electron microscopy.

А – The fragment of the epidermis and dermis on the 3rd day, magnification $\times 4000$, В – Microcirculatory bed at day 3, magnification $\times 6400$, С – Neutrophil, fibroblast, lymphocyte in the inflammatory focus on the 7th day, magnification $\times 5800$, D – Macrophage among keratinocytes. Intercellular edema, day 14, magnified $\times 5800$.

олевидные. В цитоплазме находится большое количество свободных рибосом. Фибробласты имеют удлинённую форму, небольшие отростки. Ядра клеток с инвагинациями, содержат ядрышки, прилежащие к кариолемме, что является признаком функциональной активации. Перинуклеарное пространство в ряде участков продолжается в цистерны ГЭПС, опоясывающие ядро. Гетерохроматин выявляется в виде небольших кариосом и маргинального хроматина. ГЭПС хорошо развита и содержит цистерны, густо покрытые рибосомами. Местами расширения ГЭПС значительны и приобретают вид мешковидно удлинённых полостей, разделённых тонкими участками цитоплазмы с мелкозернистым содержимым. Митохондрии неправильной полигонально-округлой формы, плотно заполнены ламинарными кристами, имеют темный матрикс. В цитоплазме обнаруживаются незначительные вакуоли. В межклеточном веществе отмечается небольшое количество коллагеновых волокон.

На 14 сутки десмосомальные межклеточные контакты разрыхлены, сами десмосомы фрагментированы, а между клетками отмечаются ще-

левидные и широкие пространства (рис. 2 D). В межклеточных промежутках часто обнаруживаются аморфные массы, гранулы различного размера и электронной плотности. Некоторые кератиноциты имеют пикнотичное ядро и просветленную цитоплазму, в которой находятся расширенные цистерны эндоплазматической сети, вакуолизированные митохондрии. Тонofilamenty чаще расположены по длиннику клетки, а также образуют комплексы тонofilament-десмосома. На поздних сроках также заметно активное участие макрофагов в процессах ремоделирования ткани при репарации (рис. 2 D), ядро макрофага крупное, лопастное, с большими вдавлениями кариолеммы. Плазмолемма образует глубокие складки и микроворсинки, обеспечивающие захват инородных частиц.

Заключение

Моделирование термического ожога кожи II степени у крыс сопровождается изменениями неспецифических протеиназ и их ингибиторов на локальном уровне (в супернатантах гомогенатов); динамика характеризуется повышением уровня протеаз на фоне истощения ингибиторного потенциала.

Развитие термического ожога кожи II степени характеризуется пролонгацией деструктивных изменений кожи до 7-14 суток и осложнением репаративных процессов: нарушением пролиферации и дифференцировки эпидермиса, неравномерным созреванием грануляционной ткани. По данным электронной микроскопии явления отека, поражения микроциркуляторного русла, лейкоцитарно-макрофагальная инфильтрация персистируют до 14 суток эксперимента. В раннем сроке деструкция в эпидермисе проявляется перинуклеарным отеком и крупными сливающимися вакуолями в цитоплазме. Периваскулярный отек, набухание эндотелиоцитов и их слущивание свидетельствуют о глубоких повреждениях сосудистой стенки. На 7 сутки преобладают явления воспаления и инфильтрации нейтрофилами. К 14-м суткам заметны нарушения межклеточных контактов между эпидермоцитами, макрофаги в дерме и множество вновь образованных коллагеновых волокон.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Guillory A.N., Clayton R.P., Herndon D.N. Cardiovascular dysfunction following burn injury: what we have learned from rat and mouse models. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016; 17: 53-53. DOI:10.3390/ijms17010053.
2. Singer A.J., Clark R.A. Cutaneous wound healing. *The New England Journal of Medicine*. 1999; 341:738-746.
3. Branski L.K., Al-Mousawi A., Rivero H., Jeschke M.G., Sanford A.P., Herndon D.N. Emerging infections in burns. *Surgical Infections (Larchmt)*. 2009; 10(5): 389-397.
4. Алексеев А.А., Бобровников А.Э., Богданов С.Б., Будкевич Л.И., Крутиков М.Г., Тюрников Ю.И. Хирургическое лечение пострадавших от ожогов: клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация «Объединение

комбустиологов «Мир без ожогов». 2015. 12. [Alekseyev A.A., Bobrovnikov A.E., Bogdanov S.B., Budkevich L.I., Krutikov M.G., Tyurnikov YU.I. Surgical treatment of victims of burns: clinical recommendations. Obshcherossiyskaya obshchestvennaya organizatsiya «Ob'yedineniye kombustiologov «Mir bez ozhogov». 2015. 12. (In Russ.)].

5. Singh V., Devgan L., Bhat S., Milner S.M. The pathogenesis of burn wound conversion. *Annals of Plastic Surgery*. 2007; 59: 109-115.

6. Ward P.A., Till G.O. Pathophysiologic events related to thermal injury of skin. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 1990; 30: 75-79.

7. Reddy A.S., Abraham A., McClain S.A., Clark R.A., Ralen P., Sandoval S., Singer A.J. The Role of Necroptosis in Burn Injury Progression in a Rat Comb Burn Model. *Academic Emergency Medicine*. 2015; 22(10): 1181-1186.

9. Суракова Т.В., Жидоморов Н.Ю., Гришина Т.Р., Кодин А.А., Чибисов И.В., Илларионова Е.Э., Коробова О.Р., Торшин И.Ю., Лепахина Л.Э., Громова О.А. Влияние оротата магния на регенерацию кожи. *Российский медицинский журнал*. 2012; 20(11). 575-581. [Surakova T.V., Zhidomarov N.Ju, Grishina T.R., Kodin A.A., Chibisov I.V., Illarionov E.Je. Effect of magnesium orotate on skin regeneration. *Russian medical journal*. 2012; 11: 575-581. (In Russ., English abstract)].

10. Hettiaratchy S, Dziewulski P. ABC of burns: pathophysiology and types of burns. *Medical journal*. 2004; 328: 1427-1429.

11. Миронов А.А., Комиссарчик Я.Ю., Миронов В.А. Методы электронной микроскопии в биологии и медицине: методическое руководство. Санкт-Петербург: Наука. 1994. 990 с. [Mironov A.A., Komissarchik Ya.Yu., Mironov V.A. *Metody elektronnoy mikroskopii v biologii i meditsine: metodicheskoye rukovodstvo*. Sankt-Peterburg: Nauka. 1994. 990 p. (In Russ.)].

Поступила / Received 10.10.2018
Принята в печать / Accepted 26.11.2018

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

Контактная информация: Бессалова Евгения Юрьевна; тел.: +7 (978) 743-48-10; e-mail: evgu79@mail.ru; Россия, 295051, г. Симферополь, бул. Ленина 5/7.

Corresponding author: Evgenia Yu. Bessalova; tel.: +7 (978) 743-48-10; e-mail: evgu79@mail.ru; 5/7, Lenina boul., Simferopol', Russia, 295051.

Благодарности: Исследования проведены при поддержке научного проекта №17-415-92011 Совета министров Республики Крым и РФФИ, по теме «Патогенетические механизмы реэпителизации и ремоделирования ожоговых ран и оптимизация процессов репарации посредством потенцирования противовоспалительных эффектов наночастиц серебра и аprotинина», код конкурса «p_a».

Acknowledgements: This work was supported by the by the Scientific Project No. 17-415-92011 of the Council of Ministers of the Republic of Crimea and the Russian Foundation for Basic Research «Pathogenetic mechanisms of re-epithelialization and remodeling of burn wounds and optimization of repair processes through the potentiation of the anti-inflammatory effects of silver and aprotinin nanoparticles», code «p_a».

ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ НАЧАЛЬНОГО АДЕНОМИОЗА У ПАЦИЕНТОК С РЕПРОДУКТИВНЫМИ ПОТЕРЯМИ

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

АННОТАЦИЯ

Цель. Изучить возможности ультразвукового исследования с использованием цветового доплеровского картирования (ЦДК) и трехмерной объемной реконструкции (ЗД) в диагностике аденомиоза минимальной распространенности у пациенток с неуточненным бесплодием и репродуктивными потерями в ранних сроках гестации.

Материалы и методы. Обследованы 40 пациенток с неуточненным бесплодием и ранними потерями беременности (основная группа), 35 здоровых пациенток (контроль). Всем пациенткам выполнялась эхография малого таза в В/ЦДК/ЗД-режимах с оценкой переходной зоны (ПЗ) на 5-7 и 18-22 дни менструального цикла (МЦ).

Результаты. В основной группе обнаружено несоответствие структуры эндометрия фазе цикла на 5-7 дни МЦ, снижение васкуляризации ПЗ на 18-22 дни МЦ, локальное усиление кровотока в эндометрии в 1 и 2 фазах МЦ; нечеткость контуров ПЗ, увеличение min и max толщины ПЗ, разницы между ними, а также отношения max толщины ПЗ к толщине стенки матки независимо от фазы МЦ ($p=0,005$; $0,0001$; $0,005$; $0,03$; $0,0004$; $0,0001$; $0,0001$; $0,0001$; $0,0001$ соответственно).

Заключение. Эхография с ЦДК и ЗД-реконструкцией позволяет выделить группу высокого риска по наличию аденомиоза минимальной распространенности у пациенток с неуточненным бесплодием и репродуктивными потерями в ранних сроках гестации.

Ключевые слова: аденомиоз, переходная зона, трехмерная эхография, цветовое доплеровское картирование

Для цитирования: Поморцев А.В., Макухина Т.Б., Грушевская Ю.В. Возможности ультразвукового исследования в диагностике начального аденомиоза у пациенток с репродуктивными потерями. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(6): 142-148. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-25-6-142-148

For citation: Pomortsev A.V., Makuhina T.B., Grushevskaya Y.V. Ultrasound examination possibilities in adenomyosis diagnostics in patients with reproductive loss. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(6): 142-148. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-142-148

A. V. POMORTSEV, T. B. MAKUHINA, Y. V. GRUSHEVSKAYA

ULTRASOUND EXAMINATION POSSIBILITIES IN ADENOMYOSIS DIAGNOSTICS IN PATIENTS WITH REPRODUCTIVE LOSS

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 research was designed to study the possibilities of ultrasound examination with Color Doppler imaging (CDI) and three-dimensional volumetric reconstruction (3D) in the diagnostics of adenomyosis of minimal prevalence in patients with unspecified infertility and reproductive losses at the early stages of gestation.

Materials and methods. 40 patients with unspecified infertility and early pregnancy loss (the main group) and 35 healthy patients (the control group) were examined in the course of the study. All patients underwent small pelvic ultrasound in B / CDI / 3D-modes with an assessment of the junctional zone (JZ) on days 5-7 and 18-22 of the menstrual cycle (MC).

Results. In the main group, there was a discrepancy between the structure of the endometrium and the phase of the cycle at 5-7 days of the MC, a decrease in vascularization of the JZ at 18-22 days of the MC, a local increase in blood flow in the endometrium in phases 1 and 2 of the MC; the fuzziness of the junctional zone, an increase in min and max thickness of the junctional zone, the difference between them, as well as the ratio of max thickness of the junctional zone to the thickness of the uterus wall regardless of the phase of the MC ($p = 0.005$; 0.0001 ; 0.005 ; 0.03 ; 0.0004 ; $0, 0001$; 0.0001 ; 0.0001 ; 0.0001 respectively).

Conclusion. Ultrasonography with the CDI and 3D reconstruction allows us to identify a high-risk group by the presence of a minimal prevalence of adenomyosis in the patients with unspecified infertility and reproductive losses at the early stages of gestation.

Keywords: adenomyosis, junctional zone, 3D-ultrasonography, Color Doppler

Введение

Повышение разрешающей способности трансвагинальной эхографии (ТВЭ), трехмерной ультразвуковой объемной реконструкции (3Д-УЗИ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволяют диагностировать аденомиоз по данным визуализирующих методов и четко описывать переходную зону между эндо-и миометрием [1].

Внутренний слой миометрия, прилежащий к эндометрию, или переходная зона (ПЗ) в норме отображается как зона пониженной эхогенности по данным ТВЭ, либо сигнал пониженной интенсивности по данным МРТ. «Классический» аденомиоз диагностируют, как правило, у пациенток 30-50 лет с симптомами дисменореи/менометроррагии, при этом не учитывают вероятность сочетания с наружным генитальным эндометриозом.

Однако, исследования, выполненные у молодых пациенток, страдающих наружным генитальным эндометриозом обнаружили частое сочетание с аденомиозом, учитывая сходный патогенез [2]. У этой группы пациенток аденомиоз может приводить к имплантационным потерями [1, 3]. Бесплодие относится к более редкой классической форме, чаще имеют место ранние потери беременности, уточнение их связи с аденомиозом становится весьма актуальным. Влияние аденомиоза на фертильность может быть исследовано методами визуализации. К настоящему времени не отработаны четкие диагностические критерии аденомиоза с учетом развития методов ультразвуковой диагностики [1].

Цель исследования: изучить возможности ультразвукового исследования с использованием цветового доплеровского картирования и трехмерной объемной реконструкции в диагностике аденомиоза минимальной распространенности у пациенток с неуточненным бесплодием и репродуктивными потерями в ранних сроках гестации.

Материалы и методы

Исследование 75 пациенток, обратившихся в клинику репродукции. Первая группа (n=35, контроль) – условно здоровые пациентки с мужским фактором бесплодия, либо потенциальные доноры генетического материала. Вторая группа (n=40, основная) – пациентки с «неуточненным» бесплодием, либо ранними имплантационными потерями, у которых по данным стандартного обследования были исключены эндокринные, трубно-перитонеальные факторы бесплодия и мужской фактор бесплодия.

Всем пациентам выполнялось ультразвуковое исследование органов малого таза по стандартной

методике при пустом мочевом пузыре с использованием двухмерного серошкального режима, трехмерной объемной реконструкции матки, цветокодирующих доплеровских методов (цветовое и энергетическое доплеровское картирование) дважды в течение спонтанного менструального цикла вне приема гормональных препаратов на 5-7 и 18-22 дни от начала менструации (у пациенток с длительностью менструального цикла 33-36 дней повторное исследование выполнялось до 24 дня от начала менструации).

Все сканы выполнялись на сканере E8 (GE-Healthcare, Zipf, Austria) с мультисекторным эндовагинальным датчиком с возможностью 3Д-реконструкции (2.8–10 MHz). Цветокодирующие методики использовались для оценки степени васкуляризации тканей матки (в соответствии со шкалой MUSA) [4].

Серошкальное двухмерное исследование включало оценку органов малого таза и измерение размеров матки, яичников для исключения объемной патологии. Объем рассчитывался по стандартной формуле эллипсоида (длина × толщина × ширина × 0,523). Все обнаруженные образования описывались и измерялись отдельно.

При обнаружении объемной патологии придатков матки, поликистозных изменений структуры яичников, миомы матки, «классических» признаков аденомиоза (миометральные кисты, увеличение размеров матки с асимметрией стенок и снижением звукопроводимости, наличии узловых образований с диффузным кровотоком при ЦДК) пациентки исключались из дальнейшего исследования.

Цветовое доплеровское картирование использовалось при стандартных предустановках: опорная частота 6-9 MHz; PRF 0.6-0.3 kHz; усиление 4.0; «wall motion filter» «low 1» (40 Hz). При необходимости усиление уменьшалось до уровня исчезновения артефактов. Эта опция использовалась для дифференцировки миометральных кист и мелких сосудов, миоматозных узлов и очагов аденомиоза.

3Д-ТВЭ использовали для анализа коронарного сечения тела матки. От двух до четырех статичных серошкальных объемов в сагиттальном и поперечном планах использовали для получения трехмерной реконструкции. Техника забора объема соответствовала критериям: частота 6-9 MHz; увеличение тела матки до 1/2 экрана, угол «захвата» 120; скорость «захвата» от средней до максимальной.

Коронарная реконструкция включала расположение контрольной линии (Omni View или gen-

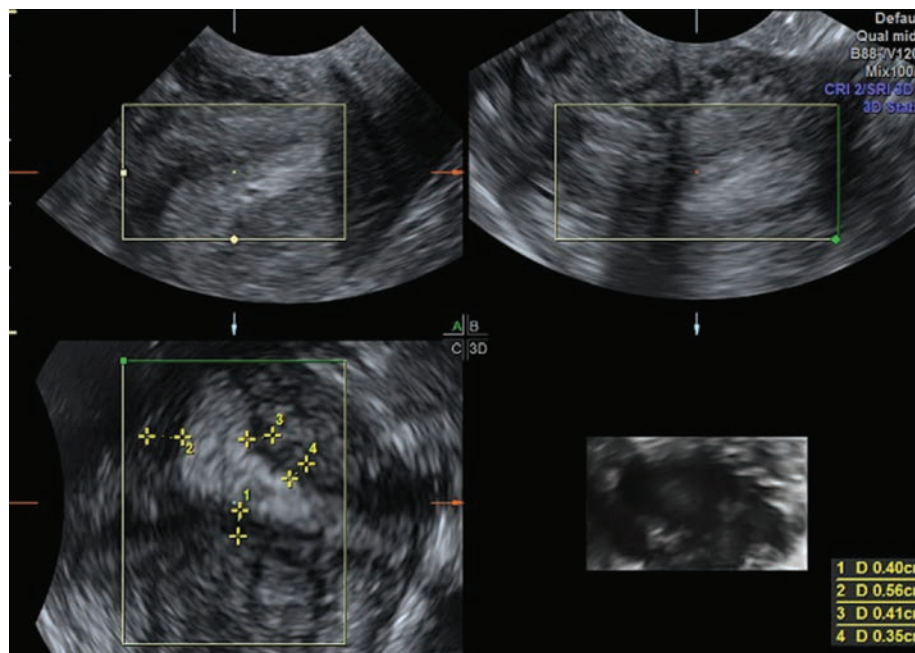


Рис. 1. Измерение толщины ПЗ на коронарном срезе тела матки.

Fig. 1. The thickness measurement of the JZ in the coronal section of the uterus corpus.

dering mode) вдоль эндометрия в сагиттальном и поперечном планах (панель А и В для мультипланарного изображения). Далее объем вращался до получения удовлетворительного изображения отражения от полости матки и переходной зоны. Объем анализировался с использованием опции Volume contrasti maging (VCI) (2-4 mm толщина срезов). Далее изображения архивировались на жестком диске сканера и подвергались анализу. ПЗ оценивалась как гипозоногенная зона, окружающая эндометрий.

Используя опцию VCI с шагом в 2-4 мм оценивались все участки мультипланарного изображения, недоступные анализу у половины пациенток в 2Д-режиме (37/75, 49%). ПЗ измерялась только на 3Д-изображении с использованием опции VCI.

Учитывалась прерывистость и нечеткость контуров гипозоногенной ПЗ между эндометрием и миометрием. Толщина ПЗ измерялась как расстояние между базальным слоем эндометрия и внутренним контуром миометрия (рис. 1).

Учитывали минимальную толщину ПЗ, максимальную толщину ПЗ (без учета локализации как в коронарном, так и в продольном сечениях тела матки), разницу минимальной и максимальной толщины, отношение максимальной толщины ПЗ к толщине соответствующей стенки тела матки (от базального слоя эндометрия до наружного контура тела матки на одном уровне), наличие асимметрии в толщине стенок, неоднородности структуры, снижения звукопроводимости миометрия, деформаций полости матки, наличие субэндометриального фиброза в виде линейных и точечных гиперэхогенных фокусов без акустической тени (включая область внутреннего зева шейки матки), рассчитывался объем тела матки и отношение толщины к длине тела матки.

В режиме ЦДК согласно балльной оценке (1 балл – нет определяемого кровотока, 2 балла – скудный, 3 балла – умеренный, 4 балла – обильный кровоток [4]) оценивали васкуляризацию миометрия, ПЗ, эндометрия, наличие зон локального усиления кровотока, мозаицизма (рис. 2).

Статистический анализ: проводился с использованием t-критерия для средних со стандартной ошибкой среднего после проверки групп на равенство дисперсий для количественных параметров и X-квадрата для качественных переменных. Критическим уровнем достоверности различий принимали уровень $p < 0,05$. Определяли чувствительность (Se), специфичность (Sp), предсказательную ценность положительного (PPV) и отрицательного тестов (NPV), диагностическую ценность (Ac), а также отношение правдоподобия (LR+, LR-) для каждого анализируемого параметра.

Результаты и обсуждение

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту (1 группа – $30,4 \pm 2,6$ лет; 2 группа – $31,2 \pm 2,9$ лет) и продолжительности менструального цикла ($29,1 \pm 2,7$ и $29,7 \pm 2,4$ дня соответственно).

При анализе данных серошкальной эхографии не было обнаружено достоверной разницы между группами в размерах матки, её пропорциях (отношение толщины к длине, асимметрии стенок), степени звукопроводимости и неоднородности эхоструктуры, наличии очагов субэндометриального фиброза (табл. 1). Хотя деформации полости матки не встречались в контроле, разница между группами по этому параметру оказалась недостоверна. ПЗ в различных сечениях матки определялась примерно в половине случаев в каждой группе, независимо от фазы менструаль-

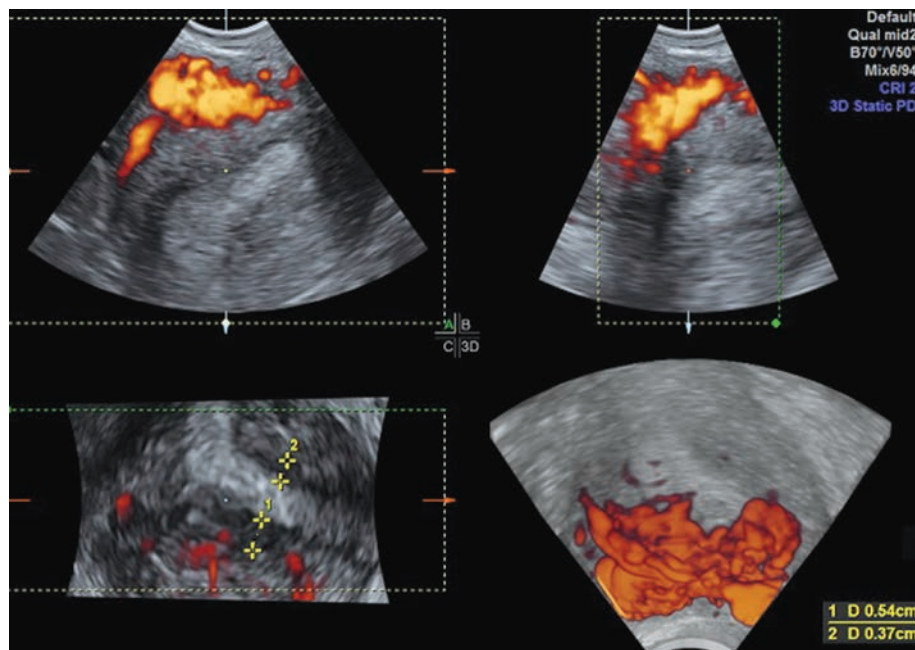


Рис. 2. Оценка васкуляризации ПЗ у пациентки с аденомиозом.

Fig. 2. Estimation of the JZ vascularization in the patient with adenomyosis.

ного цикла. В данном режиме её количественная оценка не выполнялась. Единственный параметр, который достоверно различался между группами – это соответствие эхоструктуры эндометрия дню (фазе) менструального цикла при оценке в первой (пролиферативной) фазе менструального цикла ($p=0,005$). Этот же параметр утрачивал диагностическую значимость при исследовании в секреторной фазе менструального цикла.

Анализ данных цветового/энергетического доплеровского картирования не выявил разницы в степени васкуляризации миометрия и эндометрия между группами, независимо от фазы менструального цикла (табл. 1). Ни в одной из групп не было обнаружено участков «мозаицизма» кровотока, указывающих на высокую ангиогенную активность. В то же время, было обнаружено достоверное локальное усиление кровотока в эндометрии в обеих исследуемых фазах менструального цикла (степень различий была несколько больше в пролиферативной фазе). Высокая степень достоверности была получена при оценке различий в васкуляризации ПЗ в фазе секреции, при том, что на 5-7 дни от начала менструации статистической разницы при балльной оценке уровня васкуляризации между группами не найдено.

Анализ формы полости матки в 3Д-режиме не дал дополнительной информации к данным, полученным в 2Д-изображении. Но все остальные параметры 3Д-эхографии обнаружили высокую степень достоверности различий между группами, независимо от фазы менструального цикла (табл. 1).

Далее была рассчитана прогностическая значимость признаков, указывающих на наличие начальной степени распространенности аденомиоза в группе пациенток с нарушением репродуктивной

функции. Из данных серошкального режима только признак соответствия эхоструктуры эндометрия фазе менструального цикла обнаружил диагностическую точность 89%, позволяющую использовать его в диагностическом процессе. Данные ЦДК-режима имели при высокой специфичности очень низкую чувствительность, за исключением отсутствия васкуляризации ПЗ во 2 фазе менструального цикла (диагностическая точность – 81%) (табл. 2). При анализе изображений в 3Д-режиме данные минимальной толщины ПЗ, а также разницы в максимальной и минимальной толщине ПЗ (при разных порогах) обнаружили низкую чувствительность и соответственно недостаточную диагностическую точность. В то же время нечеткость контуров ПЗ, максимальная толщина ПЗ при пороговом значении 7 мм и отношение максимальной толщины ПЗ к толщине миометрия при пороговом значении 25% обнаружили высокую прогностическую ценность положительного теста и диагностическую точность (табл. 2).

С развитием методов медицинской визуализации открылись принципиально новые возможности неинвазивной диагностики аденомиоза, включая начальную степень распространенности [1].

Аденомиоз негативно влияет на репродуктивные исходы, поскольку может снижать способность к имплантации. Это требует применения хирургических, либо иных методов лечения пациенток с репродуктивными неудачами. Аденомиоз диагностирован у 38% пациенток с повторными выкидышами и у 35% с повторными неудачами ВРТ по данным 3Д-ТВЭ [5]. Повторные ранние потери беременностей и неудачи ВРТ требуют тщательного исследования для исключения аденомиоза как причины репродуктивных потерь [1].

Оценке переходной зоны в последние годы

**Данные ультразвукового исследования в В-режиме, ЦДК и 3Д-режимах
у пациенток основной и контрольной групп**

Results of the ultrasound in B, Color Doppler and 3D-modes in patients of the main
and control group

УЗ-признаки	Фертильные n=35		Субфертильные n=40		p
	5-8 дни м.ц.	18-22 дни м.ц.	5-8 дни м.ц.	18-22 дни м.ц.	
В-режим:					
Объем матки, куб. см	57,3 (35,6-77,4)	59,9 (35,8-79,1)	54,5 (30,0-72,1)	58,8 (31,5-75,0)	>0,05
Отношение толщины/длины	0,7 (0,65-0,77)	0,7 (0,65-0,78)	0,71 (0,64-0,78)	0,75 (0,65-0,80)	>0,05
Снижение звукопроводимости	3 (8,6%)	3 (8,6%)	3 (7,5%)	3 (7,5%)	>0,05
Асимметрия в толщине стенок	5(14,3%)	6 (17,1%)	8(20%)	8 (20%)	>0,05
Неоднородность структуры	2 (5,7%)	2 (5,7%)	6(15%)	6 (15%)	>0,05
Нечеткость контуров полости матки	2 (5,7%)	2 (5,7%)	8 (20,0%)	8 (20,0%)	>0,05
Визуализация ZJ зоны	18 (51,4%)	18 (51,4%)	20 (50,0%)	20 (50,0%)	>0,05
Наличие субэндометриального фиброза (на уровне/выше внутреннего зева)	2 (5,7%)	2 (5,7%)	3 (7,5%)	3 (7,5%)	>0,05
Соответствие структуры эндометрия фазе м. цикла	35 (100,0%)	35 (100,0%)	32 (80,0%)	40 (100,0%)	0,005 (1 фаза) >0,05 (2 фаза)
Наличие деформаций полости матки	0	0	3(7,5%)	3(7,5%)	>0,05
ЦДК/ЭДК-режимы:					
Васкуляризация миометрия, баллы	2,0 (1-3)	2,5(1-3)	2,0(1-3)	2,5(1-3)	>0,05
Васкуляризация ZJ, баллы	1,2(1-3)	2,8(1-3)	1,1(1-3)	1,5(1-3)	>0,05 (1 фаза) <0,0001 (2 фаза)
Локальное усиление кровотока в эндометрии	0	0	8 (20%)	5 (12,5)	0,005 (1 фаза) 0,03 (2 фаза)
Мозаицизм локусов в миометрии	0	0	0	0	-
Мозаицизм локусов в ZJ	0	0	0	0	-
Мозаицизм локусов в эндометрии	0	0	0	0	-
3Д-режим:					
Форма полости матки (Т, тяжи/стриктуры, гипоплазия, полипоидные дефекты, синехии, грыжеподобные выпячивания)	0	0	3(7,5%)	3(7,5%)	0,10
Контуры ZJ (ровные, четкие, прерывистые, «ворсинчатые shaggy», нечеткие)	35(100%) 0 0	35(100%) 0 0	15(37,5%) 17(42,5%) 8(20%)	15(37,5%) 19(47,5%) 6(15%)	0,0004
Толщина ZJ, мм: мин	1,2 (1,0-1.6)	1,2 (1,0-1,6)	3,2 (3,0-3,8)	3,3 (3,0-3,8)	<0,0001
Толщина ZJ, мм: макс	3,5 (3,2-3,8)	3,6 (3,2-3,8)	6,8 (3,4-8,9)	6,8 (3,5-8,9)	<0,0001
Разница макс и мин ZJ	2,3 (2,2-2,8)	2,3 (2,2-2,8)	3,6 (0,4-5,9)	3,5 (0,4-5,9)	<0,0001
Отношение макс ZJ к миометрию	17% (8-20%)	17% (8-20%)	40% (21-44,5)	40,5% (21-45)	<0,0001

уделяется большое внимание, однако, уровень доказательности большинства исследований недостаточно высок [1, 6].

Невыраженные изменения структуры миометрия ПЗ могут предшествовать аденомиозу. Эти изменения в пределах ПЗ предложено рассматривать как 0 стадию аденомиоза [1, 7].

Отсутствие стандартизации измерений приводит к невысокой воспроизводимости исследований. Так в работе Rasmussen CK, (2016) [8] у фертильных женщин определено среднее значение максимальной ПЗ=5,2 мм. По данным Lazzarin N. (2014) [9] максимальная толщина ПЗ у пациенток с повторными выкидышами была выше, чем

Диагностическая ценность данных В-режима, ЦДК и 3Д-режима в прогнозе вероятности наличия начального аденомиоза у пациенток с репродуктивными потерями

Diagnostic value of data of B, Color Doppler and 3D-modes in the prognosis of the probability of the adenomyosis presence in patients with reproductive loss

Признак	Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %	LR+	LR-	Ac, %
Асимметрия в толщине стенок	20	85,7	61,5	48	1,40	0,93	51
Неоднородность структуры	15	94	75	49	2,5	0,90	52
Нечеткость контуров полости матки	20	94	80	51	3,3	0,85	55
Соответствие структуры эндометрия фазе м. цикла (в 1 фазе)	80	100	100	81	-	0,20	89
Отсутствие васкуляризации ZJ, во 2 фазе м.ц. (1 балл)	68	97	96	72	22,7	0,33	81
Локальное усиление кровотока в эндометрии	12,5-20	100	100	48-50	-	0,80-0,88	53-57
Нечеткие контуры ZJ	62,5	100	100	70	-	0,38	80
Толщина ZJ, мин > 4 мм	10	100	100	49	-	0,90	52
Толщина ZJ, макс > 7мм:	52	100	100	65	-	0,48	75
Разница макс и мин ZJ>3,5 мм	28	100	100	55	-	0,72	61
Разница макс и мин ZJ>4 мм	13	100	100	50	-	0,88	53
Отношение макс ZJ к миометрию >25%	88	100	100	88	-	0,88	93

в контроле ($5,8 \pm 0,7$ vs. $5,0 \pm 1,1$ мм). В исследовании Exacoustos C. et al. (2011) [10] были получены более высокие значения толщины ПЗ, однако, авторы исследовали пациенток перед оперативным лечением, где степень распространенности аденомиоза была выше, чем можно объяснить разницу в результатах.

Увеличение толщины ПЗ достоверно коррелирует с имплантационными неудачами при ВРТ. В проспективном исследовании Maubon A. (2010) [11] частота наступления беременностей была достоверно выше при толщине ПЗ, оцененной методом МРТ, не более 7 мм (63 vs. 26%).

Учитывая высокую стоимость МРТ, использование 3Д-ТВЭ имеет преимущества при сопоставимых диагностических возможностях. Использование ЦДК-режима дает дополнительную информацию об особенностях васкуляризации миометрия, ПЗ и эндометрия.

Известно, что у пациенток с аденомиозом с проявлениями функциональной активности заболевания (гиперполименорея, перименструальные кровомазания, тазовые боли, диспареуния) по данным цветового доплеровского картирования имеется диффузное усиление кровотока в зонах расположения гетеротопий в миометрии [12, 13].

В нашем исследовании пациентки основной группы не имели клинических жалоб, указывающих на функциональную активность аденомиоза. Минимальная распространенность процесса, объясняет отсутствие значимых изменений васкуляризации миометрия в сравнении с контрольной группой. В то же время частое сочетание аденомиоза с гиперпластическими процессами в эндометрии [13] объясняет достоверное локальное усиление васкуляризации эндометрия у пациенток в основной группе. Уровень достоверности был

выше в первой фазе менструального цикла, которая, как известно, имеет преимущества для диагностики гиперпластических процессов, включая полипы эндометрия. Высоко достоверную разницу в васкуляризации ПЗ в секреторной фазе менструального цикла можно объяснить фиброзными изменениями в ПЗ, приводящими к обеднению сосудистого русла при отсутствии функциональной активности заболевания.

Высокую диагностическую ценность признака несоответствия структуры эндометрия пролиферативной фазе менструального цикла в основной группе можно объяснить сопутствующим хроническим эндометритом в группе пациенток с репродуктивными неудачами.

К ограничениям исследования следует отнести отсутствие морфологической верификации аденомиоза, однако, это объясняется спецификой обследуемых пациенток. Нереализованная детородная функция не позволяет выполнять инвазивные методы, с гистологическим подтверждением заболевания. Эффективность диагностики аденомиоза с помощью гистероскопии по мнению ряда специалистов [14] является спорной, так как визуальные критерии крайне субъективны, а патогномичный признак (зияние эндометриоидных ходов с поступающим из них геморрагическим отделяемым) встречается крайне редко. Отсутствие лапароскопической верификации наружного генитального эндометриоза, часто сочетающегося с аденомиозом в клинике проблем репродукции, определяет направление дальнейшего научного поиска.

Заключение

Ультразвуковое исследование с использованием цветового доплеровского картирования и

трехмерной объемной реконструкции позволяет выделить группу высокого риска по наличию аденомиоза минимальной распространенности у пациенток с неуточненным бесплодием и репродуктивными потерями в ранних сроках гестации.

Возможность оценки переходной зоны существенно повышается при объемной реконструкции в сравнении со стандартным серошкальным изображением, не выявлено зависимости количественных параметров от фазы менструального цикла.

Достоверность выявления аномальной васкуляризации миометрия и эндометрия по данным цветового доплеровского картирования выше в пролиферативной фазе менструального цикла, однако, выявление снижения васкуляризации переходной зоны по данным метода возможно только в секреторной фазе менструального цикла.

Использование трехмерной объемной реконструкции с расчетом отношения максимальной толщины переходной зоны к толщине стенки матки позволяет повысить точность диагностики начальной степени распространенности аденомиоза у пациенток с проблемами репродукции до 93%.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dueholm M. Uterine adenomyosis and infertility, review of reproductive outcome after in vitro fertilization and surgery *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2017; 96: 715-726.
2. Benagiano G., Brosens I., Habiba M. Structural and molecular features of the endomyometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod Update*. 2014; 20: 386-402.
3. Vercellini P., Consonni D., Barbara G., Buggio L., Frattaruolo M.P., Somigliana E. Adenomyosis and reproductive performance after surgery for rectovaginal and colorectal endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2014; 28: 704-713.
4. Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FP, Valentin L, Rasmussen CK, Votino A, Van Schoubroeck D, Landolfo C, Installé AJ, Guerriero S, Exacoustos C, Gordts S, Benacerraf B, D'Hooghe T, De Moor B, Brölmann H, Goldstein S, Epstein E, Bourne T, Timmerman D. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015; 46(3): 284-98. DOI: 10.1002/uog.14806. Epub 2015 Aug 10.
5. Puente JM, Fabris A, Patel J, Patel A, Cerrillo M, Requena A, et al. Adenomyosis in infertile women: prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016; 14: 60 p.

6. Жигаленко А.Р., Карахалис Л.Ю., Папова Н.С. Клинико-диагностические параллели при аденомиоз-ассоциированном бесплодии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(4): 65-73. [Jhigalenko A.R., Karakhalis L.Yu., Papova N.S. Clinicodiagnostic parallels in adenomyosis-related infertility. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24(4): 65-73. (In Russ., English abstract)].

7. Gordts S, Brosens JJ, Fusi L, Benagiano G, Brosens I. Uterine adenomyosis: a need for uniform terminology and consensus classification. *Reprod Biomed Online*. 2008; 24(4): 17-18.

8. Rasmussen CK, Glavind J, Madsen LD, Ulbjerg N, Dueholm M. Repeatability of junctional zone measurements using 3-dimensional transvaginal sonography in healthy fertile women. *J Ultrasound Med*. 2016; 35: 497-508.

9. Lazzarin N, Exacoustos C, Vaquero E, De FG, Manfellotto D, Zupi E. Uterine junctional zone at three-dimensional transvaginal ultrasonography in patients with recurrent miscarriage: a new diagnostic tool? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014; 174: 128-32.

10. Exacoustos C., Brienza L., Di Giovanni A., Szabolcs B., Romanin M. E., Zupi E. and Arduini D. Adenomyosis: three-dimensional sonographic findings of the junctional zone and correlation with histology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 471-479.

11. Maubon A, Fauray A, Kapella M, Pouquet M, Piver P. Uterine junctional zone at magnetic resonance imaging: a predictor of in vitro fertilization implantation failure. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010; 36: 611-618.

12. Makukhina T.B., Pomortsev A.V., Lobanov K.A. Doppler sonography peculiarities of uterus tissue blood flow of patients with adenomyosis treated with steroid hormonal therapy *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2011; 38: 265 p.

13. Макухина Т.Б., Лобанов К.А., Поморцев А.В., Пономарев В.В. Допплерографические особенности внутреннего эндометриоза тела матки на фоне консервативной стероидной гормональной терапии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2012; 1(130): 110-114. [Makukhina T. B., Lobanov K. A., Pomortsev A. V., Ponomarev V. V. Doppler sonography peculiarities of adenomyosis during steroid hormonal therapy. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2012; 1(130): 110-114. (In Russ., English abstract)].

14. Адамян Л.В., Яроцкая Е.Л. Генитальный эндометриоз: дискуссионные вопросы и альтернативные подходы к диагностике и лечению. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2002; 3: 103-111. [Adamyan L.V., Yarockaya E.L. Genital'nyj endometrio: diskussionnye voprosy i al'ternativnye podhody k diagnostike i lecheniyu. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2002; 3: 103-111].

Поступила / Received 10.11.2018

Принята в печать / Accepted 03.12.2018

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

Контактная информация: Поморцев Алексей Викторович; тел.: 8(918) 491-25-54; e-mail: pomor-av@mail.ru; Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4.

Corresponding author: Alexey V. Pomortsev; tel.: 8(918) 491-25-54; e-mail: pomor-av@mail.ru; 4, Sedina str., Krasnodar, Russia, 350063.

А. Н. СЕРГИЕНКО¹, В. В. ДАШИНА², А. В. МАЛЫШЕВ², О. И. ЛЫСЕНКО², С. В. ЯНЧЕНКО²

ИЗМЕНЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОТСЛОЙКИ СЕТЧАТКИ

¹ГБУЗ «Детская краевая больница» министерства здравоохранения Краснодарского края. Площадь Победы, д. 1, г. Краснодар. Россия, 350007.

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. Оценка качества жизни при проведении витрэктомии у детей с отслойкой сетчатки.

Материалы и методы. Пролечено 23 ребенка с отслоением сетчатой оболочки в возрасте от 10 до 17 лет. Хирургическое лечение состояло из трехпортовой витрэктомии и лазерной эндокоагуляции сетчатой оболочки. С помощью случайной выборки были сформированы 3 группы. При проведении хирургического лечения I группы (n=8) применялись только сбалансированные безантиоксидантные растворы солей (Balanced Salt Solution – BSS), таблетированные формы антиоксидантных препаратов не назначались. Для проведения оперативного вмешательства II группы (n=8) применялись солевые растворы с антиоксидантами (BSS plus). III группа (n=7) – дополнительно в послеоперационном периоде роговица принимала 3 месяца антиоксидантные препараты. Изучение качества жизни выполнялось сокращенным русифицированным вариантом опросника VFQ-25. 10 детей, не имеющих показаний для хирургического лечения отслойки сетчатки, такого же возраста, были отобраны для группы контроля. Статистический анализ полученных данных выполнен при использовании набора программ для прикладного статистического разбора Analyst Soft, Bio Stat 2007.

Результаты. Спустя неделю после хирургического лечения повышения данных визометрии не наблюдалось. Через полгода выявлено достоверное увеличение остроты зрения. Во II группе наблюдались самые высокие данные визометрии за счет минимального прогрессирования помутнений хрусталика. У больных I группы были наименьшие значения этого показателя.

Заключение. Отмечено положительное влияние хирургического лечения отслойки сетчатки на качество жизни пациентов в раннем и позднем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: отслойка сетчатки, качество жизни, дети

Для цитирования: Сергиенко А.Н., Дашина В.В., Малышев А.В., Лысенко О.И., Янченко С.В. Изменение качества жизни детей после хирургического лечения отслойки сетчатки. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(6): 149-153. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-149-153

For citation: Sergienko A.N., Dashina V.V., Malyshev A.V., Lysenko O.I., Yanchenko S.V. Change in the quality of life of children after surgical treatment of retinal detachment. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(6): 149-153. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-149-153

A. N. SERGIENKO¹, V. V. DASHINA², A. V. MALYSHEV², O. I. LYSENKO², S. V. YANCHENKO²

CHANGE IN THE QUALITY OF LIFE OF CHILDREN AFTER SURGICAL TREATMENT OF RETINAL DETACHMENT

¹"Children's Regional Hospital" of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory. Victory Square, 1, Krasnodar. Russia, 350007.

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

ABSTRACT

Aim. The study was designed for the evaluation of the quality of life of children with retinal detachment during vitrectomy.

Materials and methods. 23 children with retinal detachment aged from 10 to 17 years were treated. Surgical treatment consisted of a three-port vitrectomy and a laser endocoagulation of the retina. 3 groups were formed with the help of a random sampling. During the surgical treatment of group I (n=8), only balanced non-oxidant solutions of salts (Balanced Salt Solution – BSS) were used. Tablets of antioxidant preparations were not assigned. Saline solutions with antioxidants (BSS plus) were used to carry out surgery for group II (n=8). Group III (n=7) was additionally taking antioxidant preparations per

os for 3 months in the postoperative period. The quality of life was studied using the abridged Russian version of the VFQ-25 questionnaire. 10 children of the same age with no indications of surgical treatment of retinal detachment were selected for the control group. Statistical analysis of the obtained data was carried out using a set of programs for applied statistical analysis Analyst Soft, Bio Stat 2007.

Results. A week after the surgical treatment, no increase in visometric data was observed. Six months later, a significant increase in visual acuity was revealed. The highest visometric data were observed in group II due to the minimal progression of lens opacities. Group I patients had the lowest values of this index.

Conclusion. The positive effect of the surgical treatment of retinal detachment positively influenced the patients' quality of life in the early and late postoperative period.

Keywords: retinal detachment, quality of life, children

Введение

Отслоение сетчатой оболочки (ОС) может стать причиной инвалидности по зрению в 3-5% случаев. Чаще всего приходится иметь дело с ретинальной ОС (приблизительно 10 эпизодов заболевания на 100 000 населения в год). К установленным причинам риска развития ОС причисляют хирургическое лечение катаракты, близорукость высокой степени, повреждения органа зрения, дегенеративные изменения сосудистой и сетчатой оболочек глазного яблока. Если вовремя выполнено хирургическое лечение ОС с применением современных методов, анатомическое прилегание сетчатой оболочки возможно в 90-95 % случаев. Только 30% детей после операции имеют низкую остроту зрения – менее 0,4. Это наблюдается, когда в послеоперационном периоде имеют место выраженные воспалительные реакции, заканчивающиеся пролиферативными процессами в стекловидном теле (СТ) [1-4].

Для начала XXI столетия характерен значительный рост числа работ, выполненных для оценки качества жизни (КЖ), в том числе у пациентов с различными заболеваниями органа зрения [10]. Наиболее распространенным тестом изучения КЖ офтальмологических больных стал NEI-VFQ. Опросник создан в 90-х годах XX века Национальным Институтом Глаза (США). Тест состоит из 51 вопроса [11]. Позже появились более простые и короткие его варианты. Такие тесты состоят из 25-39 вопросов и являются наиболее приемлемыми для исследования состояния людей с различными заболеваниями органа зрения [5, 6, 7].

Исследование изменений состояния КЖ у офтальмологических пациентов при проведении хирургического лечения выполнены зарубежными авторами. Выявлено положительное воздействие хирургического лечения ОС на показатели КЖ пациентов. Взаимосвязь показателей КЖ и состояния показателя контрастной чувствительности после операции выявлена японскими врачами [8-

12]. При изучении отечественной литературы мы не нашли данных о проведенных исследованиях КЖ у офтальмологических пациентов детского возраста при хирургическом лечении витреоретиальной патологии.

Цель исследования: оценка качества жизни при выполнении витрэктомии по поводу ОС у детей.

Материалы и методы

Наблюдались 23 ребенка от 9 до 16 лет (23 глаза с ОС разной этиологии). ОС у большей части больных возникала на фоне высокой близорукости (41,1%), дистрофических изменений сетчатой оболочки и стекловидного тела (38,2%)

Для хирургического лечения у всех пациентов выполнялась стандартная трехпортовая витрэктомия. Во время операции использовались инструменты калибра 25-27 G, эндоосветители 29 G. При необходимости выполнялись: лазерная эндокоагуляция сосудов сетчатой оболочки, устранение изменений стекловидного тела, таких как кровоизлияния, шварты, тракционные элементы и др. Для прилегания сетчатой оболочки вводился Перфтордекалин. При завершении хирургической манипуляции в качестве сохранения стекловидной жидкости его меняли на силиконовые масла. В некоторых ситуациях глаз заполняли газовой смесью.

Испытуемые были распределены по трем группам методом случайного выбора. Первая и вторая группы состояли из 8 человек (n=8); третья – из 7 (n=7). При проведении хирургического лечения первой группы применялся сбалансированный солевой раствор (BSS) без содержания антиоксидантных компонентов. Во второй группе применялся раствор соли, содержащий Глутатион (BSS plus). Для лечения третьей группы также использовался BSS plus. После операции все пациенты этой группы per os 3 месяца принимали антиоксиданты.

Обследование пациентов включало: визометрию, тонометрию, биомикроскопию, ультразвуковое сканирование глазного яблока (УЗИ). УЗИ давало возможность оценить вид и степень распространенности ОС. Этот метод диагностики также помогал установить сопутствующие изменения в стекловидном теле, такие как его задняя отслойка, деструктивные изменения, кисты, шварты, наличие тракционных образований, кровоизлияний и т.д.

Для изучения состояния качества жизни использовался сокращенный вариант русифицированного теста VFQ-25. Тест включает 25 вопросов для исследования и 12 основных показателей: общее состояние здоровья (ОСЗ), психо-эмоциональное здоровье (ПЗ), зрительные функции в даль (ЗФД), зрительные функции вблизи (ЗФБ), боль в глазах (ГБ), обобщенная оценка зрения (ООЗ), периферическое зрение (ПЗр), цветовое зрение (ЦЗ), социальное функционирование (СФ),

ролевая трудность (РТ), зависимость от помощи посторонних (ЗПП). После чего каждый цифровой показатель переводился в баллы (от 0 до 100), чтобы показать отношение к наиболее возможному положительному итогу в процентном исчислении. Во всех случаях подсчитывались общий показатель тестирования (ОПТ) и VFQ-25 Composite. Показатели КЖ определялись до операции, через 7 дней и 6 месяцев после витрэктомии.

10 детей, не имеющих показаний к хирургическому лечению ОС, такого же возраста и пола, вошли в группу контроля.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием Analyst Soft, Bio Stat 2007.

Результаты и обсуждение

Все больные при обращении к врачу жаловались на значительное понижение зрения. До проведения хирургического лечения пациентов беспокоили пониженная острота зрения (табл.1), это проявлялось выпадением частей поля зрения, «туманом» или «пеленой», периодически «наплывающей тенью» перед глазами.

При выполнении биомикроскопии заднего отлегла глазного яблока при расширенном зрачке в стекловидном теле определялись помутнения различной формы и интенсивности, в некоторых случаях – задняя отслойка стекловидного тела. Для определения формы, размеров, расположения и подвижности ОС всем пациентам выполнялось УЗИ. У больных чаще всего встречались: задняя отслойка стекловидного тела (85,1%), шварты или тракции (80,6%) и частичный гемофтальм (26,9%).

Из сопутствующей патологии глаза почти у половины пациентов выявлены начальные субкортикальные помутнения хрусталика. При проведении обратной офтальмоскопии у большинства обследованных диагностированы дегенеративные изменения в центральной зоне и по периферии. Осмотр глазного дна у части пациентов был затруднен, это было связано с экранирующим действием ОС, швартами, кровоизлияниями в стекловидное тело или поведением детей.

Из-за введения в полость глаза различных заменителей стекловидного тела острота зрения повышалась только в отдаленном послеоперационном периоде. Спустя 6 месяцев, отмечено увеличение этого показателя. Такая динамика была статистически достоверной в отношении значений, выявленных до лечения ($p < 0,001$). Самым высоким этот показатель был во II группе, наименьшим – у больных I группы (табл. 1). Вместе с данными визометрии изучалась частота появления и прогрессирования помутнений в хрусталике у всех прооперированных детей. Во II группе помутнения хрусталика отмечены только у 1 больного, после операции в I группе они увеличились 1,7 раз (с 48,1 до 83,2%). В III группе – в 1,5 раза (с 6 до 87%).

До операции показатель КЖ у детей с ОС был достоверно ниже, чем у группы контроля. Это произошло из-за понижения суммарного показателя ОПТ больше 36% ($p < 0,001$). Сразу после операции ОПТ мало увеличивался по отношению к исходному уровню – это связано с повышением количественных показателей некоторых данных. Он подлинно отличался при сравнении с величиной нормы ($p < 0,001$). Через полгода выявлено прогрессивное увеличение ОПТ, только во II группе показатель доходил до значений группы контроля ($p > 0,05$) (табл. 2).

После сравнения показателей ОПТ у детей перед витрэктомией и через 6 месяцев отмечена значительная линейная корреляция данных ($r = 0,8046$, при $p < 0,001$).

В результате обследования до операции выявлено, что понижение ОПТ связано с понижением всех данных ($p < 0,001$), т.к. достоверно оценить состояние КЖ во время пребывания детей в стационаре практически невозможно.

У всех больных состояние КЖ достигло уровня группы контроля ($p > 0,05$) только через 6 месяцев после витрэктомии. Данные РТ в это время не достигли нормальных значений ни в одной из групп наблюдения ($p < 0,001$; $p < 0,05$). Накануне операции у всех больных установлено достоверное понижение ОСЗ на 36% ($p < 0,001$). В раннем послеоперационном периоде

Таблица 1 / Table 1

Состояние остроты зрения у больных с ОС до и после проведения хирургического лечения ($M \pm m$)

The state of visual acuity in patients with RD before and after surgical treatment ($M \pm m$)

Группы и количество глаз (n)	До операции	Через 1 неделю	Через 6 месяцев
I (n=8)	0,05±0,02	0,06±0,03	0,42±0,07*
II (n=8)	0,06±0,02	0,09±0,05	0,68±0,05*
III (n=7)	0,06±0,03	0,08±0,04	0,59±0,04*
Контрольная (n=10)	0,89±0,02		

Примечание: * $p < 0,001$ – статистическая достоверность показателей в сравнении с данными, полученными до лечения.

Влияние витрэктомии на общий показатель тестирования КЖ ($M \pm m$)The effect of vitrectomy on quality of life ($M \pm m$)

Показатель	Группа 1		Группа 2		Группа 3		Контроль
	Перед операцией	Через 6 месяцев	Перед операцией	Через 6 месяцев	Перед операцией	Через 6 месяцев	
общий тестирования	55,2 $\pm$ 13,5*	72,1 $\pm$ 13,4*	56,1 $\pm$ 11,3*	77,1 $\pm$ 17,3***	54,6 $\pm$ 15,6*	74,3 $\pm$ 15,2**	86,8 $\pm$ 14,3

Примечание: * – $p < 0,001$; ** – $p < 0,05$; *** – $p > 0,05$, p – достоверность результатов.

перационном периоде статистически значимых изменений общего качества здоровья отмечено не было. Через полгода у всех детей установлено увеличение данных ОСЗ до показателей контрольной группы ($p > 0,05$) (табл. 2).

Проведенное исследование выявило значительное влияние ОС на показатели КЖ у детей. Данные изменения можно сравнить с ситуациями, при которых имеет место развитие заболеваний, представляющих угрозу для жизни: сердечно-сосудистых или онкологических [10, 11]. Наличие ОС ухудшат не только КЧ, взаимосвязанное со зрением, но и общего КЖ.

Мы хотим обратить внимание на положительное влияние витрэктомии при ОС на показатели КЖ. Их значения начинали улучшаться незамедлительно после хирургического лечения и достигали наибольшего уровня в позднем послеоперационном периоде. Достоверное соответствие данных контроля и пациентов с самыми высокими функциональными показателями получено при наименьшем количестве послеоперационных осложнений, связанных с помутнениями хрусталика. Возможно, что защита антиоксидантов при нанесении операционной травмы способствует сохранению зрения в отдаленном послеоперационном периоде. Назначение в течение 3 месяцев антиоксидантов после витрэктомии положительно влияло на показатели визометрии и препятствовало возникновению катаракты после операции.

Усилия, направленные на предупреждение развития помутнений хрусталика и восстановление максимальной остроты зрения (дополнительное введение антиоксидантов в момент операции), дают возможность добиться наибольшего психофизиологического комфорта в отдаленные после операции сроки. Трудности проведения полной зрительной реабилитации у больных с ОС, имеющих показания к выполнению витрэктомии, влияют и на результаты исследования КЖ. В позднем послеоперационном периоде у пациентов установлена достоверная разница состояния зрительных функций. СФ, ПЗ и ЗПП у всех детей дошли до уровня общей популяции. И даже у больных с невысокими зрительными результатами проведение оперативного лечения достоверно повышало КЖ. Оптимальным является исследование КЖ спустя 3-6 месяцев после операции, т.к. это время необходимо больному для полной оценки его изменившегося состояния здоровья. Изучение КЖ в

раннем послеоперационном периоде может стать дополнительной психоэмоциональной нагрузкой для ребенка и не даст верной информации.

Заключение

В результате проведения исследования можно сделать следующие выводы:

1. Отслойка сетчатки вызывает ухудшение всех показателей состояния качества жизни у детей;
2. Для достижения высоких зрительных функций и уровня качества жизни при выполнении и после витрэктомии необходима антиоксидантная защита;
3. В случаях хирургического лечения отслойки сетчатки показатели качества жизни рационально определять через 3-6 месяцев после операции однократно;
4. Раннее хирургическое лечение отслойки сетчатой оболочки способствует оптимальным функциональным возможностям органа зрения и положительно влияет на поддержание высокого уровня качества жизни детей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Berman E.R., Michaelson J.C. The chemical composition of the human vitreous body as related to age and myopia. *Exp. Eye Res.*, 1964; 3: 9-15. DOI:10.1016/S0006-8993(01)02688-9
2. Coppe A.M., Lapucci G. Posterior vitreous detachment and retinal detachment following cataract extraction. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2008; 19: 239-242. DOI:10.1016/S0033-3182(76)71145-9.
3. Нероев В.В., Слепова О.С., Зайцева О.В., Кузнецова И.С. Значение факторов роста (VEGF и PEDF) в патогенезе пролиферативной витреоретинопатии до и после операции по поводу первичной ретинальной отслойки сетчатки. *Российский офтальмологический журнал*. 2012; 5(1):57-61. [Nerov V.V., Slepova O.S., Zaitseva O.V., Kuznetsova I.S. The role of growth factors (VEGF and PEDF) in pathogenesis of proliferative vitreoretinopathy before and after the operation of primary rhegmatogenous retinal detachment. *Russian Ophthalmological J.* 2012; 5(1): 57-61. (In Russ.).]
4. Юсупов Р.Г., Гареев Е.М., Мулдашев Э.Р. Влияние повторных курсов электростимуляции и психофизиологической коррекции на характеристики зрительной системы при слабовидении различной этиологии. *Вестник офтальмологии* 1999; 4: 26-30. [Yusupov R.G., Gareev E.M., Muldashev E.R. The effects of repeated cycles of electrical stimulation and psychophysiological correction on the characteristics of the visual system in low vision of various etiologies. *Vestn Oftalmol.* 1999; 4: 26-30. (In Russ.).]

5. Лакосина Н.Д. Клиническая психология. М.: МЕД-пресс-информ. 2017; 416. [Lakosina N.D. Klinicheskaya psikhologiya [Clinical psychology]. Moscow: MEDpress-inform. 2017. 416 p.]

6. Личко А.Е., Иванов И.Я. Медико-психологическое обследование соматических больных. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1980; 4: 1195-1198. [Lichko A.E., Ivanov I.Ya. Medical and psychological examination of somatic patients. Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova. 1980; 4: 1195-1198. (In Russ.).]

7. Менделевич В. Д. Клиническая и медицинская психология. М.: МЕДпресс-информ. 2008; 432. [Mendelevich V.D. Klinicheskaya i meditsinskaya psikhologiya [Clinical and medical psychology]. Moscow: MEDpress-inform. 2008; 432 p.]

8. Drummond R., Luft H.S. Pharmacoeconomic analyses. JAMA 2000; 283(16): 2158-2160. DOI: 10.1001/jama.283.16.2158.

9. Трофимова С.В., Хавинсон В.Х. Сетчатка и старение. Успехи геронтологии. 2002; 9: 79-82. [Trofinova S.V., Khavinson

V.Kh. Retina and aging. Advances in gerontology. 2002; 9: 79-82. (In Russ.).]

10. Kaur C., Foulds W.S., Ling E.A. Blood retinal barrier in hypoxic ischaemic conditions: basic concepts, clinical features and management. Progr Retinal Eye Res. 2008; 27(6): 622-647. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2008.09.003.

11. Шамшинова А.М., Волков В.В. Функциональные методы исследования в офтальмологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 1999; 415 с. [Shamshinova A.M., Volkov V.V. Funktsional'nye metody issledovaniya v oftal'mologii. Functional methods of research in ophthalmology. M.: GEOTAR-Media. 1999; 415 p. (In Russ.).]

12. Souza G.S., Gomes B.D., Saito C.A., da Silva Filho M., Silveira L.C. Spatial luminance contrast sensitivity measured with transient VEP: comparison with psychophysics and evidence of multiple mechanisms. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007; 48: 3396-3404.

Поступила / Received 12.10.2018

Принята в печать / Accepted 26.11.2018

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

Контактная информация: Лысенко Ольга Игоревна; тел.: +7(918) 485-19-00; e-mail: Lysenko.ol@gmail.com; Россия, 350020, г. Краснодар. проезд Одесский 4/1.

Corresponding author: Olga I. Lysenko; tel.: +7 (918) 485-19-00; e-mail: Lysenko.ol@gmail.com; 4/1, travel Odesskij, Krasnodar, Russia, 350020.

С. В. СИРАК, И. А. ГАТИЛО, Ю. С. МАЗЕВСКАЯ

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ЛИЧНОСТИ ПО ДНК ПУЛЬПЫ ЗУБА

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

АННОТАЦИЯ

Цель. Проведение молекулярно-генетического анализа ДНК пульпы зуба и установление генетического родства ребенка и родителя.

Материалы и методы. Для выделения ДНК предоставлен зуб 16 заявленного отца. Для изучения были даны образцы слюны предполагаемой дочери, получены препараты ДНК. В ходе исследования использовался набор реагентов «М-сорб-кость» для выделения ДНК из костного порошка.

Результаты. Проведенные исследования показали, что в препаратах ДНК, выделенных из зуба и образца слюны N, установлены следующие генотипические аллельные комбинации. Установлено, что для каждой из исследованных STP-систем в геноме заявленного отца обнаруживается аллель, который формально совпадает с аллелем условно отцовского (не материнского) происхождения в геноме ребенка.

Заключение. Как показали результаты проведенного исследования, единственным носителем ДНК при проведении судебно-медицинской молекулярно-генетической экспертизы в данном случае являлся зуб, а именно пульпа, которая защищена прочными тканями – дентином и эмалью. Уникальность этого случая заключается в том, что именно пульпа является единственной тканью, которая сохранила генетическую информацию и позволила с высокой вероятностью утверждать о кровном родстве заявленного отца и ребенка.

Ключевые слова: пульпа зуба, ДНК, идентификация личности

Для цитирования: Сирак С.В., Гатило И.А., Мазевская Ю.С. Идентификация личности по ДНК пульпы зуба. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(6): 154-159. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-154-159

For citation: Syrak S.V., Gatilo I.A., Mazevskaia Yu.S. Identification of a person by the DNA of the pulp of the tooth. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(6): 154-159. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-154-159

S. V. SYRAK, I. A. GATILO, YU. S. MAZEVSKAYA

IDENTIFICATION OF A PERSON BY THE DNA OF THE PULP OF THE TOOTH

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

ABSTRACT

Aim. The study was designed for conducting a molecular genetic analysis of DNA of the tooth pulp and establishing the genetic relationship of the child and the parent.

Materials and methods. The tooth number 16 of the claimed father was provided for the DNA extraction. Saliva samples and DNA preparations of the prospective daughter were obtained for the study. In the course of the research, the M-sorb-bone reagent kit was used to isolate DNA from the bone powder.

Results. The conducted studies have shown that the DNA preparations isolated from a tooth and the N sample of saliva have the following genotypic allelic combinations. It was established that for each of the studied STP systems in the genome of the claimed father an allele is found, which formally coincides with the allele of conditionally paternal (non-maternal) origin in the child's genome.

Conclusion. As shown by the results of the study, the only carrier of DNA in a forensic medical molecular genetic examination, in this case, was a tooth, namely, pulp, which was protected by the durable tissues – dentin and enamel. The uniqueness of this case lies in the fact that it is the pulp that is the only tissue that retains the genetic information making it possible to state the high probability of the claimed relationship of the father and the child.

Keywords: tooth pulp, DNA, identification of a person

Введение

Одной из самых значимых задач судебной медицины является идентификация личности. В связи с возросшим количеством стихийных бедствий и катастроф, остро встает вопрос опознания неизвестной личности [1, 2]. Идентификация – это определение личности человека, которому характерен индивидуальный комплекс особенностей (генетических, анатомических, функциональных), которые являются признаками личности. Идентификации подвергаются как трупы, так и живые лица [3]. В этом смысле объекты биологической природы являются наиболее востребованными и распространенными вещественными доказательствами.

При расследовании и раскрытии преступлений важнейшей доказательной базой служат результаты судебно-медицинских экспертных исследований этих объектов [1, 2]. Прогресс в области новейших технологий позволяет расширить возможности судебно-медицинских экспертиз в сфере молекулярно-генетических исследований, а именно с наибольшей вероятностью говорить о принадлежности следов на вещественных доказательствах определенному человеку [2, 3].

К молекулярно-генетическим методам относится идентификация личности и установление биологического родства на уровне геномной ДНК [1, 2].

Установлено, что мягкие ткани трупа в течение короткого времени утрачивают свои морфологические особенности. По этой причине актуальным является способ идентификации личности по ДНК пульпы зуба. Пульпа зуба является уникальной тканью, так как она устойчива к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды и защищена дентином и эмалью, которые являются самыми прочными тканями в организме [3, 4].

Пульпа представляет собой мягкую ткань зуба, которая заполняет полость коронки и каналы корней. Развитие пульпы идет параллельно с формированием коронки и корня зуба и происходит из мезенхимального зубного сосочка. Сформировавшаяся пульпа зубов построена из своеобразной рыхлой соединительной ткани с большим содержанием клеток и межклеточного аморфного вещества [1].

Волокнистые структуры представлены коллагеновыми и ретикулярными волокнами. Клеточные элементы пульпы весьма разнообразны в разных ее отделах. В наружном слое пульпы располагаются клетки вытянутой формы с резко базофильной мембраной – одонтобласты. При электронно-микроскопическом исследовании их строения установлены следующие детали: в цитоплазме выявлены хорошо развитые органеллы общего значения, четко выражены канальцы цитоплазматической сети и канальцы пластинчатого комплекса Гольджи (внутриклеточный сетчатый аппарат). На стенках канальцев обнаруживаются

рибосомы. Одонтобласты содержат большое количество митохондрий, в которых сосредоточены ферменты. За слоем одонтобластов располагается слой, бедный клетками, состоящий из волокон. В центральных слоях рыхлой волокнистой соединительной ткани содержатся фибробласты и макрофаги. Ткань пульпы обладает не только защитными свойствами, но интересна нам в качестве носителя генетической информации [1].

Методика выполнения молекулярно-генетического исследования включает проведение следующих этапов:

1. Выделение ДНК из исследуемого биологического материала
2. Проведение с выделенной ДНК реакции амплификации участков генома (ПЦР)
3. Проведение электрофореза для анализа продуктов реакции амплификации
4. Анализ результатов.

Первая задача молекулярно – генетического исследования состоит в выделении ДНК из пульпы зуба. Суть этого этапа заключается в разрушении оболочек (ядерной и клеточной) и удалении всех белковых элементов клетки [1].

Следующий этап – реакция амплификации – заключается в копировании и многократном умножении полиморфных участков исследуемой ДНК с помощью реакции ПЦР. Этот уникальный метод анализа ДНК открыт Кэри Мюлиссом в 1983 году. Он позволяет получать копии интересующих фрагментов ДНК из следовых количеств биологического материала [2].

В основе этого метода лежит природная способность ДНК к удвоению. При этом цепи ДНК расходятся и служат основой, на которой выстраивается комплементарная ей новая цепь ДНК. Копирование матрицы осуществляют ферменты ДНК – полимеразы. ДНК – полимеразы ведут синтез на одноцепочной матрице, если имеется затравка (праймер) – комплементарный матрице фрагмент растущей цепи ДНК. ДНК – полимеразы последовательно наращивают конец затравки, присоединяя к нему следующие нуклеотиды, выбор которых диктуется матрицей [1, 2].

На начальном этапе ПЦР происходит денатурация цепей ДНК исследуемого объекта, в том числе и исследуемого полиморфного локуса. Это достигается нагреванием реакционной смеси до 95°, а далее производят резкое охлаждение реакционной смеси до температуры 50-60°, в результате чего праймеры распознают комплементарные участки и присоединяются к ним. Этот процесс называется отжигом праймеров. После этого происходит удлинение праймеров (матричный синтез), в результате чего количество фрагментов ДНК удваивается. Таким образом, многократно проводя отжиг праймеров, количество копий изучаемого локуса увеличивается в геометрической прогрессии в миллионы раз [1].

Третьим этапом является анализ проведенной

ПЦР путем электрофореза и определение нуклеотидной последовательности – секвенирование. Для этого в гелевой среде под действием электрического поля полученные амплифицированные продукты разделяют по длине. Так как молекула ДНК имеет отрицательный электрический заряд, под действием электрического поля она движется в сторону положительно заряженного электрода. Участки ДНК окрашивают серебром для визуализации результатов электрофореза.

Амплифицированный профиль ДНК на электрофореграмме визуализируется в виде определенной комбинации, состоящей из одной или двух полос специфично расположенных на дорожке геля [1, 3]. С целью установления сходств и различий проводят анализ генотипов представленных образцов [4].

Эффективность работы эксперта возможно улучшить путем применения систем молекулярно-генетического типирования ДНК, изучение аналитических характеристик которого является важной и актуальной задачей.

Цель исследования: проведение молекулярно – генетического анализа ДНК пульпы зуба и установление генетического родства ребенка и родителя.

Материалы и методы

Для выделения ДНК предоставлен 16 зуб, который был единственным сохранившимся на обеих челюстях (рис. 1.1). Предварительно предпринимались попытки выделения ДНК из крови заявленного отца, но из-за давности наступления смерти, прогрессировали гнилостные изменения, и кровь к моменту проведения экспертизы была непригодна. Труп был ранее захоронен. Других носителей генетической информации, кроме 16 зуба не было.

Для изучения были даны образцы слюны предполагаемой дочери, получены препараты ДНК. В ходе исследования использовался набор реагентов «М-сорб-кость» для выделения ДНК из костного порошка. Набор реагентов включает: декальцинирующий раствор, лизирующий раствор, лизирующий компонент – 2, лизирующий компонент – 3, сорбирующий, осаждающий, промывающий и элюирующий растворы (рис. 1.2).

На начальном этапе исследования необходимо извлечь дентин с остатками пульпы, так как именно в ней содержится генетический материал. После получения дентинно-пульпарной муки, ее помещали в стерильную пробирку. Необходимый минимальный объем материала составлял 0,1 мг.

Протокол выделения ДНК из дентинно-пульпарной муки следующий:

перед началом работы набор с реагентами извлекали из холодильника и выдерживали при комнатной температуре в течение 30 минут.

Первый этап исследования – это декальцинация.

Для приготовления рабочего раствора брали

900 мкл декальцинирующего раствора, 30 мкл лизирующего компонента 2, 40 мкл лизирующего компонента 3.

В пробирку с исследуемым материалом вносили 900 мкл рабочего раствора (рисунок 1.3), пробирку помещали в термомиксер на 24 часа при температуре 55 (рис. 1.4).

Второй этап – сорбция и осаждение ДНК.

Необходимое количество круглодонных пробирок на 2 мл маркировались, в них переносили надосадочную жидкость. Затем добавляли по 400 мкл лизирующего раствора. В пробирки с лизатом добавляли по 100 мкл сорбирующего раствора. Добавляли по 500 мкл осаждающего раствора. Тщательно перемешивали содержимое пробирки (рис. 1.5).

Третий этап – промывка ДНК.

В пробирки добавляли по 500 мкл Промывочного раствора, центрифугировали и устанавливали пробирки в магнитный штатив на 1 минуту, удаляли надосадочную жидкость. Выдерживали пробирки с открытыми крышками в течение 5 минут при комнатной температуре для удаления остатков промывочного раствора.

Четвертый этап – десорбция ДНК.

Добавляли в пробирки 50 мкл элюирующего раствора, перемешивали в центрифуге (рис. 1.6).

Выдерживали пробирки в термостате в течение 10 минут при температуре 70°, периодически перемешивая на микроцентрифуге-встряхивателе. Устанавливали пробирки на магнитный штатив.

Брали необходимое количество чистых 1,5 мл пробирок, маркировали, аккуратно не затрагивая магнитный сорбент, переносили раствор в чистые пробирки в соответствии с маркировкой.

Следующим этапом является проведение реакции амплификации с выделенной ДНК методом ПЦР.

Для этих целей использовали комплект реагентов для идентификации личности на основе анализа локусов AMEL, CSF1PO, D2S1338, D3S1358, D5S818, D7S820, D8S1179, D13S317, D16S539, D18S51, D19S433, F13A, F13B, FESFPS, FGA, HPRTB, LPL, TH01, TPOX, vWA геномной ДНК человека. Настоящий комплект предназначен для определения количества tandemных повторов в локусах CSF1PO, D2S1338, D3S1358, D5S818, D7S820, D8S1179, D13S317, D16S539, D18S51, D19S433, F13A, F13B, FESFPS, FGA, HPRTB, LPL, TH01, TPOX, vWA геномной ДНК человека, а также полиморфизма в гене амелогенина. Продукты амплификации геномной ДНК со специфическими праймерами разделяют в полиакриамидном геле в денатурирующих условиях и сопоставляют с аллельной лестницей соответствующего локуса (рис. 1.7)

Каждый набор имеет стандартный состав: комплект №1 «Набор для проведения ПЦР», Комплект №2 «Контрольные образцы». Перед на-



Рис. 1. 1.1 – вид 16 зуба после извлечения дентина и пульпы; 1.2 – набор реагентов «М-сорб-кость»; 1.3 – внесение в пробирку рабочего декальцинирующего раствора; 1.4 – пробирка, помещенная в термостат; 1.5 – проведение ПЦР, маркированные пробирки; 1.6 – пробирки, помещенные в центрифугу; 1.7 – маркированные пробирки с локусами для проведения электрофореза; 1.8 – термик с помещенными внутрь пробирками и заданными программами 1 и 2; 1.9 – горизонтальный электрофорез в 2% агарозном геле; 1.10 – нанесение маркера на агарозный гель; 1.11 – проведение электрофореза в полиакриламидном геле; 1.12 – система видеодокументирования гелей «Molecular Imager Gel Doc XR» с трансиллюминатором (Bio-Rad); 1.13 – электрофореграмма; 1.14 – таблица расчета вероятности родства.

Fig. 1. 1.1 – view of the tooth 16 after the extraction of dentin and pulp; 1.2 – M-sorb-bone reagent kit; 1.3 – introduction of working decalcification solution into the tube; 1.4 – the tube placed in a thermostat; 1.5 – PCR, labeled test tubes; 1.6 – tubes placed in a centrifuge; 1.7 – labeled tubes with loci for electrophoresis; 1.8 – the thermocycler with the tubes placed inside and the specified programs 1 and 2; 1.9 – horizontal electrophoresis in 2% agarose gel; 1.10 – application of the marker on the agarose gel; 1.11 – conducting electrophoresis in the polyacrylamide gel; 1.12 – Molecular Imager Gel Doc XR gels video documentation system with the transilluminator (Bio-Rad); 1.13 – electrophoregram; 1.14 – the table of calculating the probability of kinship.

чалом работы комплект вынули из морозильной камеры и разморозили содержимое пробирок при комнатной температуре. Подготовили реакционную смесь для ПЦР – анализа: ПЦР – смесь 1 – 18 мкл, ПЦР – смесь 2 – 2 мкл. Смесь перемешали и центрифугировали в течение 5 секунд при 1500-2000 об/мин для осаждения жидкости с крышек и стенок пробирок. В каждую пробирку вносили 20 мкл реакционной смеси для ПЦР и 10 мкл исследуемой ДНК. На смеси наслаивали 1-2 капли ми-

нерального масла. Пробирки помещали в термик (рис. 1.8).

Проведение амплификации.

Для амплификации геномной ДНК человека используются следующие программы для термоциклов с активным регулированием:

Программа 1: при 60° С — D2S1338, D18S51, D19S433, F13A01, FESFPS, HPRTB, D3S1358/ D5S818, D8S1179/ TPOX, D16S539/ CSF1PO, LPL/ F13B, vWA/ TH01.

Программа 2: при 55° C — AMEL, FGA, D7S820/ D13S317.

Выбор программы зависит от выбранных локусов.

Оценка выхода продуктов реакции амплификации проводится методом горизонтального электрофореза в 2% агарозном геле (рис. 1.9)

В подготовленные микроцентрифужные полипропиленовые пробирки вместимостью 1 мл внесли по 5,0 мкл амплифицированных проб и добавили по 1,0 мкл раствора для внесения в агарозный гель.

Маркер молекулярной массы наносится на агарозный гель. После проведения электрофореза в 2% агарозном геле определяется область, где должны располагаться амплифицированные фрагменты ДНК (рис. 1.10).

Анализ продуктов амплификации проводится методом электрофореза в 8% полиакриламидном геле в денатурирующих условиях с последующим окрашиванием серебром (рис. 1.11).

С помощью системы видеодокументирования гелей BIO RAD molecular Imager (рис. 1.12) получили электрофореграммы (рис. 1.13).

После чего проводили сопоставление размеров полученных ПЦР – фрагментов с соответствующими фрагментами аллельной лестницы.

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования показали, что в препаратах ДНК, выделенных из зуба и образца слюны N, установлены следующие генотипические аллельные комбинации (таблица).

Установлено, что для каждой из исследованных STP- систем в геноме заявленного отца обнаруживается аллель, который формально совпадает с аллелем условно отцовского (не материнского) происхождения в геноме ребенка, а именно: D16S539 11,12; CSF1PO – 10; vWA – 15; TH01 – 6; D5S818 – 11,12; LPL – 12; F13B – 8,10; TPOX – 8; D2S1338 – 18; D7S820 – 9; D13S317 – 11; FGA – 23; D18S51 – 16; FESFPS – 11; F13A01 – 7 и Amel.

Таким образом, ПДАФ – профиль ребенка формально полностью соответствует таковому заявленного отца. Проведенная оценка статистической значимости указывает на то, что такое совпадение можно считать закономерным, т.е. обусловленным кровнородственными родительскими отношениями заявленного отца и ребенка, с вероятностью не ниже 99,91% (рис. 1.14).

Заключение

Как показали результаты проведенного исследования, единственным носителем ДНК при проведении судебно-медицинской молекулярно-генетической экспертизы в данном случае являлся зуб, а именно пульпа, которая защищена прочными тканями – дентином и эмалью. После захоронения трупа на исследование была предоставлена кровь, которая по истечении определенного срока

Таблица / Table

Генотипические аллельные комбинации

Genotypic allelic combinations, matching alleles are in bold

Объект Локус	Зуб, объект 1	Образец слюны, n
D5S818	11, 12	11, 12
D16S539	11, 12	11, 12
TPOX	8, 11	8, 8
D2S1338	18, 20	18, 23
CSF1PO	10, 11	10, 12
LPL	11, 12	10, 12
F13B	8, 10	8, 10
vWA	15, 17	15, 18
TH01	6, 7	6, 9.3
D7S820	9, 12	9, 9
F13A01	5, 7	6, 7
FESFPS	11, 11	10, 11
D18S51	16, 17	13, 16
FGA	22, 23	23, 24
D13S317	11, 11	10, 11
D3S1358	15, 16	14, 16
Amel	XY	XX

Примечание: жирным шрифтом обозначены совпадающие аллели.

подверглась необратимым изменениям, и установление родства не представлялось возможным. Уникальность этого случая заключается в том, что именно пульпа является единственной тканью, которая сохранила генетическую информацию и позволила с высокой вероятностью (99,91%) утверждать и кровном родстве заявленного отца и ребенка.

На сегодняшний день наиболее точным методом идентификации личности является анализ индивидуальных генетических отличий людей, в результате которого исследуют гипервариабельные локусы, определенная комбинация которых является уникальной характеристикой каждого человека. «Генетический паспорт» человека не может быть изменен и является характеристикой, присущей данному человеку в течение всей жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Иванов П.Л., Земскова Е.Ю. О расширении сферы молекулярно-генетических экспертных исследований и совершенствовании молекулярно-генетических технологий. *Судебная Медицина*. 2015; 1(2): 2411-8729. [Ivanov P.L., Zemskova E.YU. On the expansion of the scope of molecular genetic examinations and improvement of molecular genetic technologies. *Sudebnaya Medicina*. 2015; 1(2): 2411-8729. (In Russ., English abstract)]. <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2015-1-2-13-20>.

2. Шилов И.А., Земскова Е.Ю., Иванов П.Л. Реализация единого научно-методического подхода к проведению молекулярно-генетических экспертиз и формирование отечественной экспертной школы в области судебной генетики. *Судеб-*

ная Медицина. 2016; 2(2): 2411-8729 [Shilov I.A., Zemskova E.YU., Ivanov P.L. Realizatsiya edinogo nauchno-metodicheskogo podhoda k provedeniyu molekulyarno-geneticheskikh ehkspertiz i formirovaniye otechestvennoy ehkspertnoj shkoly v oblasti sudebnoj genetiki. *Sudebnaya Medicina*. 2016; 2(2): 2411-8729. (In Russ.)].

3. Тимошенко Т.В., Земскова Е.Ю., Иванов П.Л. Изучение влияния межпопуляционных различий на вероятностную оценку результатов типирования аутосомной ДНК. *Судебная медицина*. 2015; 2(1): 2411-8729. [Timoshenko T.V., Zemskova E.YU., Ivanov P.L. The investigation of the influence of interpopulation differences on the probabilistic assessment of autosomal DNA typing results. *Sudebnaya medicina*. 2015; 2(1): 2411-8729. (In Russ., English abstract)]. <http://cyberleninka.ru/article/n/izuchenie-vliyaniya-mezhpopulyatsionnyh-razlichiy-na-veroyatnostnuy>.

4. Земскова Е.Ю., Тимошенко Т.В., Леонов С.Н., Иванов П.Л. Межпопуляционные различия полиморфизма нуклеотидной последовательности в аллелях STR-локусов в хромосомной ДНК человека. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2016; 5(59). 0039-4521. [Zemskova E.YU., Timoshenko T.V., Leonov S.N., Ivanov P.L. The interpopulation differences between nucleotide sequence polymorphisms in alleles of the STR-loci of human chromosomal DNA. *Sudebno-medicinskaya ehkspertiza*. 2016; 5(59) 0039-4521. (In Russ., English abstract)]. <https://doi.org/10.17116/sudmed.201659528-35>.

Поступила / Received 15.09.2018

Принята в печать / Accepted 23.11.2018

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

Контактная информация: Сирак Сергей Владимирович; тел.: +7(8652)350551; e-mail: kafedrastom@yandex.ru; Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310.

Corresponding author: *Sergej V. Sirak*; tel.: +7(8652)350551; e-mail: kafedrastom@yandex.ru; str. Mira, 310, Stavropol, Russia.

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ (ГЭРБ)

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

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

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценить клинико-фармакоэкономическую эффективность ингибиторов протонной помпы (ИПП) омепразола и эзомепразола при лечении пациентов с ГЭРБ.

Материалы и методы. Под диспансерным наблюдением находилось 25 пациентов с ГЭРБ с анамнезом заболевания более 5 лет в период с 2017-го по 2018 год в Краевой клинической больнице № 2 г. Краснодара. Всем пациентам проводился комплекс обследований. Консервативная терапия включала «золотой стандарт»: ингибиторы протонной помпы. Оценка эффективности проводилась по количеству рецидивов заболевания в период динамического наблюдения и расчету коэффициента «затраты/эффективность».

Результаты. У пациентов на фоне приема эзомепразола реже встречались рецидивы заболевания ГЭРБ и был ниже показатель «затраты/эффективность».

Заключение. Использование эзомепразола в проведении терапии у пациентов с ГЭРБ имеет меньшие экономические затраты, и реже встречаются рецидивы заболевания.

Ключевые слова: терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ингибиторы протонной помпы

Для цитирования: Шабанова Н.Е., Корочанская Н.В., Пономарева А.И. Оценка клинической и фармакоэкономической эффективности использования ингибиторов протонной помпы при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(6): 160-163. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-160-163.

For citation: Shabanova N.E., Korochanskaya N.V., Ponomareva A.I. Estimation of clinical and pharmacoeconomic efficiency of proton pump inhibitors during gastroesophageal reflux disease (GERD) treatment. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(6): 160-163. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-160-163.

N .E. SHABANOVA^{1,2}, N. V. KOROCHANSKAYA^{1,2}, A. I. PONOMAREVA^{1,2}

ESTIMATION OF CLINICAL AND PHARMACOECONOMIC EFFICIENCY OF PROTON PUMP INHIBITORS
DURING GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE (GERD) TREATMENT

¹State Budgetary Institution of Healthcare Regional Clinical Hospital № 2,
Krasnykh Partizan str., Krasnodar, Russia, 350012.

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. The study was conducted to estimate the clinical and pharmacoeconomic efficiency of proton pump inhibitors (PPIs) omeprazole and esomeprazole when GERD patients undergo a course of medical treatment.

Materials and methods. 25 GERD patients with a history of the disease for more than 5 years were under observation in Krasnodar regional clinical hospital № 2 from 2017 till 2018. All the patients have been thoroughly examined. Conservative therapy included the «gold standard» of proton pump inhibitors. Evaluation of the efficiency included the number of disease relapses in the period of dynamic observation and the calculation of the cost-effectiveness ratio.

Results. When patients were taking esomeprazole, the relapses of the GERD disease were rare. The cost-effectiveness ratio was lower.

Conclusion. The use of esomeprazole during the treatment of GERD patients has lower economic expenditures. The relapses of the disease are also less frequent.

Keywords: therapy of gastroesophageal reflux disease, proton pump inhibitors

Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) привлекает внимание врачей различных специальностей, а также научных сотрудников из многих стран мира. В настоящее время заболеваемость ГЭРБ встречается чаще язвенной болезни. Консервативная терапия включает в себя длительный прием ингибиторов протонной помпы (ИПП), но при отмене препаратов, связанной, как правило, с отсутствием приверженности пациентов к лечению, возникают рецидивы, для купирования которых необходимы большие дозы лекарственных средств [1]. Развитие заболевания связано с нарушением двигательной функции грудного отдела пищевода и нижнего пищеводного сфинктера, что приводит к забросу кислого содержимого из желудка и двенадцатиперстной кишки. Лекарственными препаратами, которые влияют на агрессивные свойства рефлюксата, являются ИПП [2, 3, 4].

Цель исследования: сравнить эффективность омепразола и эзомепразола в лечении пациентов с ГЭРБ.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 25 пациентов с ГЭРБ с длительностью анамнеза заболевания более 5 лет в период с 2017-го по 2018 год в Краевой клинической больнице № 2 г. Краснодара. С целью подтверждения диагноза больным проводили обследование, которое включало эзофагогастродуоденоскопию («Olympus» Evis Exera GIF-160), суточное pH-мониторирование пищевода (прибор «Гастроскан-24»), полипозиционное рентгенологическое исследование эзофагогастродуоденального комплекса. Всем пациентам назначали медикаментозную терапию, которая состоя-

ла из курсов ИПП в дозе 40 мг/сутки. С этой целью выделены две группы: в 1-й пациенты получали омепразол, во 2-й – эзомепразол соответственно. Оценивали эффективность терапии ИПП с помощью расчета коэффициента «затраты/эффективность» [5, 6].

Результаты и обсуждение

Основным симптомом заболевания у всех пациентов была изжога. В 92% случаев больные предъявляли на нее жалобы. По данным эзофагогастроскопии были получены следующие результаты, которые представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, у обследованных пациентов в 40% случаев встречалось зияние кардии, пролабирование слизистой оболочки желудка в пищевод выявлено у 7 (28%) больных, воспалительные изменения двенадцатиперстной кишки – у 11 (44%) соответственно. На рисунке 1 представлены эрозивные изменения слизистой оболочки пищевода.

Полипозиционное рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта выполнено всем пациентам. Сделанный анализ рентгенологической симптоматики у больных ГЭРБ свидетельствует о наличии грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) у 15 больных. Прогностически более благоприятная форма ГПОД – нефиксированная – встречалась достоверно чаще, в 49,1% ($p < 0,05$) случаев.

Суточная pH-метрия была проведена 17 больным, что составляет 68% обследованных. % общего времени с $pH < 4$ почти в пять раз превосходил нормальные показатели. Показатель наибольшей продолжительности рефлюкса также был выше в четыре раза. Превышение в 4,5 раза по среднему значению наблюдалось при расчете индекса

Таблица 1 / Table 1

Результаты эзофагогастродуоденоскопии у больных с ГЭРБ

Results of esophagogastroduodenoscopy in patients with GERD

Характерные признаки	(n = 25)
	Чел. (%)
1	2
<i>Смыкание кардии:</i>	
– плотное	2 (8)
– неплотное	13 (52)
– зияние	10 (40)
<i>Характеристика Z-линии:</i>	
– граница четкая	(36)
– граница смазанная	16 (64)
<i>Эзофагит встречался по Лос-Анджелесской классификации (1994 г.)</i>	
НЭРБ	0 (0)
ст. А	13 (52)
ст. В	12 (48)
ст. С	0 (0)
ст. D	0 (0)
Слизистая желудка пролабировала в пищевод	7 (28)
Воспалительные изменения в луковице ДПК	11 (44)

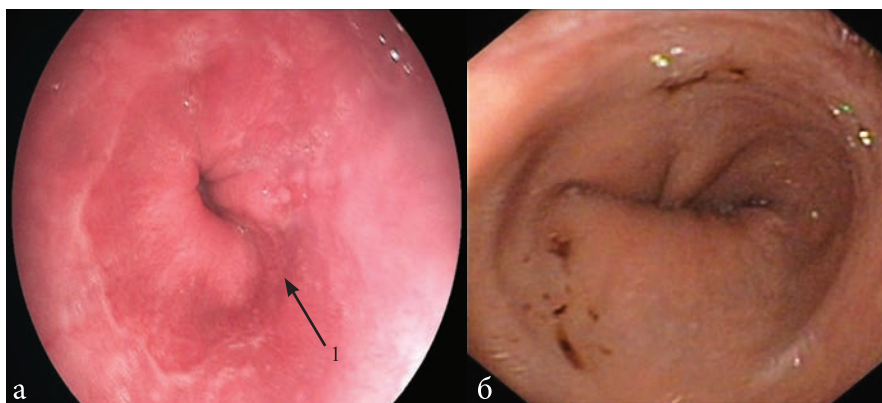


Рис. 1. . ФГДС нижней трети пищевода, LA-A.

А – эрозии; Б – эрозия с налетом гематина.

Fig. 1. EGD of the lower third of the esophagus, LA-A

А – erosion; Б – erosion with a touch of hematin.

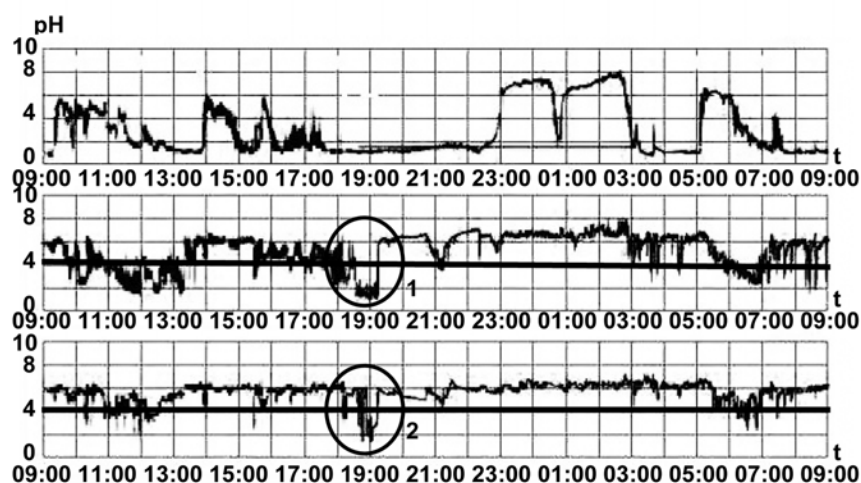


Рис. 2. Запись суточной рН-метрии пищевода (датчики расположены в кардии, на 5 и 10 см от НПС). На рисунке видны кислотные рефлюксы в нижнем и среднем отделах пищевода.

Fig. 2. Daily pH-gram of the esophagus (sensors are located in the cardia, 5 and 10 cm from the NPS). Acid refluxes in the lower and middle third of the esophagus are visible in the image.

Таблица 2 / Table 2

Режимы проведения медикаментозного лечения ИПП у больных с ГЭРБ (n=25)

Regimens of drug treatment of IPPs in patients with GERD (n=25)

Схемы приема препаратов	Омепразол (n =12), абс. (%)	Эзомепразол (n =13), абс. (%)
<i>Лечение обострения</i>		
Лечение обострения в дозе 40 мг/сут., 4 недели	4 (33,3)	10 (76,9)*
Лечение обострения в дозе 40 мг/сут., 8 недель	8 (66,7)	3 (23,1)*
Схема поддерживающей терапии в дозе 20 мг/сут., длительно	5 (41,6)	4 (30,8)
Количество пациентов, прекративших поддерживающую терапию	7 (58,3)	4 (30,8)
<i>Зарегистрировано рецидивов за период наблюдения</i>		
Количество пациентов	9 (75)	5 (38,5)*

Примечание: * – отмечены различия между двумя группами ($p < 0,05$).

DeMeester. В четыре раза выше нормы регистрировались продолжительные рефлюксы: более 5 минут. Можно сделать вывод, что у всех обследованных пациентов были выявлены изменения

показателей суточной рН-метрии, которые носят патологический характер. На рисунке 2 представлены данные суточной рН-метрии.

Консервативная терапия больным проводи-

Оценка стоимости/эффективности терапии пациентов с ГЭРБ после проведения консервативной терапии

Evaluation of cost-effectiveness of GERD treatment of patients after conservative therapy

Показатели п (руб.)	Через 1 год после медикаментозного лечения ГЭРБ, n = 25
<i>Схема поддерживающей терапии омепразолом</i>	
Расчет на одного пациента удельных прямых затрат (руб.)	44 865,5
Оценка эффективности (частота ремиссий)	0,69
Коэффициент «затраты/эффективность»	57 233,3
<i>Схема поддерживающей терапии эзомепразолом</i>	
Расчет на одного пациента удельных прямых затрат (руб.)	33 237,4
Оценка эффективности (частота ремиссий)	0,78
Коэффициент «затраты/эффективность»	41 352,4

лась в два этапа: первый – лечение обострения, второй – поддерживающая терапия. Для более удобной оценки эффективности лекарственной терапии пациентов разделили на две группы: первая включала больных, получавших омепразол, вторая – эзомепразол (табл. 2). Пациенты кроме курсов ИПП при необходимости «по требованию» принимали антациды, альгинаты и прокинетики.

При приеме эзомепразола у пациентов реже возникали обострения заболевания по сравнению с больными, получавшими лечение омепразолом: 38,5% и 75% ($p < 0,05$) соответственно.

Из таблицы 3 видно, что показатель «затраты/эффективность» ниже при использовании эзомепразола, также у этих пациентов встречалось меньше рецидивов.

Заключение

Таким образом, у пациентов с ГЭРБ, в том числе с эрозивными формами, целесообразнее проводить консервативную терапию эзомепразолом, что уменьшит экономические затраты и снизит количество рецидивов заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Маев И.В., Юренев Г.Л., Бурков С.Т. *Многоликая ГЭРБ: проблемы и решения*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 392 с. [Maev I.V., Jurenev G.L., Burkov S.T. *Mnogolikaja GJeRB: problemy i reshenija*. M.: GJeOTAR-Media; 2015. 392 s. (In Russ.)]
2. Грехем-Смит Д.Г., Аронсон Дж.К. *Оксфордский справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии: Пер. с англ.* М.: Медицина, 2000; 744 с. [Grehem-Smit D.G., Aronson Dzh.K. *Oksfordskij spravochnik po klinicheskoy farmakologii i farmakoterapii*. Per. s angl. M.: Medicina, 2000; 744 s. (In Russ.)]

3. Кайбышева В.О., Труханов А.С., Ивашкин В.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, резистентная к терапии ингибиторами протонной помпы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2011; 4: 4-13. [Kajbysheva V.O., Truhmanov A.S., Ivashkin V.T. Gastroezofageal'naja refljuksnaja bolezni, rezistentnaja k terapii ingibitorami protonnoj pompy. *Rossiyskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2011; 4: 4-13. (In Russ.)]

4. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Щекина М.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – болезнь XXI века. *Лечащий врач*. 2004; 4: 10-14. [Maev I.V., V'juchnova E.S., Shhekina M.I. Gastroezofageal'naja refljuksnaja bolezni – bolezni XXI veka. *Lechashhij vrach*. 2004; 4: 10-14. (In Russ.)]

5. *Клиническая фармакология: национальное руководство*. Под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепахина, В.И. Петрова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 976 с. (Серия «Национальные руководства»). [Klinicheskaja farmakologija: nacional'noe rukovodstvo. Pod red. Ju.B. Belousova, V.G. Kukesa, V.K. Lepahina, V.I. Petrova. M.: GJeOTAR-Media; 2014. 976 s. (Serija «Nacional'nye rukovodstva») (In Russ.)]

6. *Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии: Руководство для практикующих врачей*. Под ред. Ю.Б. Белоусова, М.В. Леоновой. М.: Бионика, 2002. 368 с. [Osnovy klinicheskoy farmakologii i racional'noj farmakoterapii: Rukovodstvo dlja praktikujushhih vrachej. Pod red. Ju.B. Belousova, M.V. Leonovoj. M.: Bionika; 2002. 368 s. (In Russ.)]

7. Авксентьева М.В., Воробьев П.А., Вялков А.И., Воробьев А.И., Борисенко О.В. *Клинико-экономический анализ*. М.: Ньюдиамед; 2008. 778 с. [Avksent'eva M.V., Vorob'ev P.A., Vjalkov A.I., Vorob'ev A.I., Borisenko O.V. *Kliniko-jekonomicheskij analiz*. M.: N'judiamed; 2008. 778 s. (In Russ.)]

Поступила / Received 19.10.2018
Принята в печать / Accepted 26.11.2018

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declaren o conflict of interest

Контактная информация: Шабанова Наталья Евгеньевна; тел.: +7 (918) 437-65-25; e-mail: nshabanova1980@mail.ru; Россия, 350080, г. Краснодар, ул. Уральская, 160.

Corresponding author: Natalia E. Shabanova; tel.: +7 (918) 437-65-25; e-mail: nshabanova1980@mail.ru; 160, Uralskaya str., Krasnodar, Russia, 350080.

С. В. БЕЙНАРОВИЧ, О. И. ФИЛИМОНОВА

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, ул. Воровского, д. 64, Челябинск, Россия, 454092

АННОТАЦИЯ

Цель. Провести анализ источников литературы, посвященных этиологии и патогенезу дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) с отражением наиболее актуальных и нерешенных проблем.

Материалы и методы. Проведено исследование российской и зарубежной литературы последних лет в базах РИНЦ, Scopus, Web of Science, Pubmed.

Результаты. Выявлено, что вопрос этиологии и патогенеза дисфункции ВНЧС остается открытым. Существуют различные точки зрения на этиологию и патогенез этой патологии, что позволяет многим исследователям не только глубже изучить известные на сегодняшний день разнообразные причины этой патологии, но и работать в направлении поиска новых этиологических факторов. Полиэтиологичность дисфункции ВНЧС объясняет не только сложность, но и требует комплексной диагностики и лечения этой патологии.

Заключение. Несмотря на разнообразие взглядов на этиологию и патогенез ВНЧС, остается ряд вопросов, требующих детального изучения. Очевидно, что необходимо не только усовершенствование имеющихся методов диагностики и лечения, но и разработка новых методов на основе имеющихся различных современных взглядов на проблему этиологии и патогенеза дисфункции ВНЧС.

Ключевые слова: дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, гнатология, окклюзия

Для цитирования: Бейнарович С.В., Филимонова О.И. Современный взгляд на этиологию и патогенез дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(6): 164-170. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-164-170

For citation: Beinarovich S.V., Filimonova O.I. Modern view on the etiology and pathogenesis of the temporomandibular joint dysfunction. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(6): 164-170. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-164-170

S. V. BEINAROVICH, O. I. FILIMONOVA

MODERN VIEW ON THE ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF THE TEMPOROMANDIBULAR JOINT DYSFUNCTION

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education South Ural State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Vorovskogo str., 64, Chelyabinsk, Russia, 454092.

ABSTRACT

Aim. The study was conducted to analyze the sources of literature on the etiology and pathogenesis of the temporomandibular joint dysfunction (TMJD) with the reflection of the most urgent and unresolved problems.

Materials and methods. A study of Russian and foreign literature of recent years in the databases of RINC, Scopus, Web of Science, Pubmed was conducted.

Results. It was revealed that the issue of the etiology and pathogenesis of the TMJD remains open. There are different points of view on the etiology and pathogenesis of this pathology which allow many researchers to not only study the various causes of this pathology known to date but also to work towards finding new etiological factors. The polyetiology of the TMJD explains not only complexity but also requires complex diagnosis and treatment of this pathology.

Conclusion. Despite the diversity of views on the etiology and pathogenesis of the TMJ, a number of issues remain that require detailed study. Obviously, it is necessary not only to improve the available methods of diagnosis and treatment but also to develop new methods based on the available various modern views on the problem of the etiology and pathogenesis of the TMJD.

Keywords: temporomandibular joint dysfunction, gnathology, occlusion

Введение

Эпидемиологическое обследование населения более 20 стран мира, проведенное Всемирной организацией здравоохранения, выявило очень высокую распространенность заболеваний ВНЧС. Наибольшая встречаемость наблюдалась у лиц 35-45 лет [1].

Лечение заболеваний ВНЧС, особенно тех клинических форм патологии, которые сочетаются с парафункциями жевательных мышц, остается очень актуальным, поскольку патология ВНЧС широко распространена в стоматологии разных специальностей. Кроме того, заболевания ВНЧС значительно снижают качество жизни пациентов за счет инвалидизирующего действия на жевательный аппарат и характеризуются относительно низкой эффективностью консервативных методов лечения [2].

Известно, что окклюзионные, нейромышечные патологии приводят к развитию функциональных нарушений ВНЧС и жевательных мышц. В последнее время в вопросе этиологии и патогенеза дисфункции ВНЧС одну из основных причинных ролей отводят хроническим психологическим травмам (хроническому стрессу) и психологическим особенностям личности пациента [3]. Наиболее актуальным вопросом является личностная психологическая адаптация к результатам стоматологического лечения. Способность пациентов к адаптации тесно связана с устойчивостью к стрессовым ситуациям, которые формируют психологическую травму, способностью к преодолению факторов стресса на основе потенциалов личности и социального опыта [4].

Из практики известно, что пациенты на стоматологическом приеме нарушения жевания, нарушения функций ВНЧС и жевательных мышц не связывают с раздражительностью, пониженным настроением, нарушениями сна или с повышенной утомляемостью. Таким образом только своевременное выявление нарушений психосоматического статуса стоматологического больного и рациональная адекватная его коррекция позволяет в полной мере проводить комплексное эффективное лечение дисфункции ВНЧС. Известно, что патология ВНЧС наиболее часто встречается у пациентов в возрасте от 16 до 40 лет. Следует отметить, что большинство этих пациентов имеют интактные зубные ряды и ортогнатический прикус [5].

Этот факт может являться доказательством того, что функциональные нарушения ВНЧС могут развиваться не только вследствие окклюзионных нарушений, как считалось ранее.

Известно, что патология ВНЧС причиняет значительную боль и страдания в связи с нарушением рациона питания, жевательного процесса, изменяет дикцию [6]. Это в совокупности и характеризует снижение качества жизни стоматологического больного.

Цель исследования: провести анализ источ-

ников литературы, посвященных этиологии и патогенезу дисфункции ВНЧС с отражением наиболее актуальных и нерешенных проблем.

Материалы и методы

Проведено исследование российской и зарубежной литературы последних лет в базах РИНЦ, Scopus, Web of Science, Pubmed.

Дисфункциональные расстройства ВНЧС являются полиэтиологическими нарушениями, характеризующимися сложным, многообразным патогенезом. Следует отметить, что многие исследователи отводят нарушениям окклюзии, функционирования жевательных мышц и мышц шеи, структурных элементов ВНЧС главенствующую роль в возникновении и развитии дисфункции ВНЧС. В то же время психо-эмоциональному статусу и нарушениям общесоматического здоровья отводится не менее основная роль в развитии патологии ВНЧС [7, 8].

Мнение большого количества отечественных и зарубежных исследователей указывает на то, что нарушения функциональной окклюзии являются доминирующей причиной дисфункции ВНЧС [9-13]. Факторами риска могут стать аномалии прикуса, дефекты зубных рядов, зубо-челюстные аномалии, повышенная стираемость твердых тканей зубов, заболевания пародонта, нерациональное ортопедическое и/или ортодонтическое лечение и его ошибки, переломы челюстей. Среди наиболее неблагоприятных для ВНЧС окклюзионных нарушений ведущее место отводится дефектам зубных рядов, особенно в боковых отделах. Аномалии прикуса или проводимое по их поводу ортодонтическое лечение являются ведущими «окклюзионными» причинами дисфункций ВНЧС у детей и пациентов молодого возраста [14, 15, 16].

Большое количество исследований доказывает, что дискоординация работы жевательных мышц и мышц шеи, их парафункция, проявляющаяся гиперактивностью и спазмом, могут стать первичной причиной возникновения дисфункции ВНЧС. Клинические и инструментальные методы исследования подтверждают идею о мышечном генезе функциональных нарушений ВНЧС.

Известно, что латеральная крыловидная мышца ответственна не только за боковые и передние движения нижней челюсти, но и выполняет функцию стабилизации суставного диска ВНЧС [17, 18, 19]. Соответственно нарушение функции этой мышцы приводит к нарушению расположения суставного диска во время разнообразных движений нижней челюсти. Это подтверждается в настоящее время такими инструментальными методами исследования, как электромиография жевательных мышц, аксиография. При этом отмечено, что частота встречаемости парафункций жевательных мышц среди населения составляет около 80% [20, 21].

В связи с тем, что дисфункция ВНЧС является полиэтиологической патологией, ряд авто-

ров выдвинули предположения о необходимости комплексного подхода как к диагностике, так и к лечению этих функциональных нарушений [22, 23]. Следовательно, методы диагностики и лечения дисфункции ВНЧС, которые узко направлены лишь на зубочелюстную систему, являются антиэтиологическими.

В медицинской литературе причиной дисфункции ВНЧС также называют некоторые вредные привычки, способствующие формированию парафункций не только жевательных мышц, но и мышц шеи. К таким привычкам можно отнести, например, длительное неправильное положение во время сна [24, 25].

Отдельная важная роль в формировании и развитии функциональной патологии ВНЧС отводится внутрисуставным нарушениям, прежде всего связанным с перенапряжением связок и суставной капсулы. Подобное возникает, например, при широком открывании рта – во время зевания, при длительных стоматологических вмешательствах [26, 27].

Функции отдельных элементов двигательной части жевательного аппарата тесно связаны между собой. Нарушение деятельности одного из этих элементов вызывает также и угнетение остальных функций. Это, в свою очередь, посредством ЦНС приводит к нарушению функций жевательных мышц. К тому же нарушение функций мышц жевательного аппарата может стать результатом перенапряжения данных мышц, вызванного ЦНС. Существует известный принцип «единства работы и страданий» суставов и соответствующих мышц. Результатом длительных функциональных нарушений являются органические изменения в отдельных элементах двигательной части жевательного аппарата, и клинически наблюдаются симптомы дисфункции ВНЧС [28, 29, 30].

С другой стороны, болевые расстройства ВНЧС могут влиять на положение и движения нижней челюсти, что потенциально грозит возникновением окклюзионных нарушений [31].

Неравномерная асимметричная нагрузка двигательной части жевательного аппарата считается существенным этиологическим фактором дисфункции. Эта зависимость особенно заметна в болевых проявлениях дисфункции. По мнению ряда авторов, в этиологии дисфункций ВНЧС значительную роль играют как нарушения симметрии в смыкании (асимметричные окклюзионные контакты), так и нарушения симметрии в ВНЧС и асимметричная функция жевательных мышц [32, 33]. Это объясняется не только функциональной, но и анатомической связью между обоими ВНЧС и нарушениями смыкания. Чрезмерная функция жевательных мышц с одной стороны, например, в случае парафункций, возникающих в определенном эксцентрическом положении нижней челюсти, создает асимметричную нагрузку ВНЧС и мышц. Незначительные нарушения симметрии можно

игнорировать благодаря адаптационным процессам. Но если нарушения симметрии превышают приспособительные возможности жевательного аппарата, или они не будут рефлекторно выровнены, это приведет к развитию симптомов дисфункции [34, 35, 36].

Клинические симптомы дисфункций ВНЧС схожи вне зависимости от этиологии нарушения, но МРТ у пациентов с признаками и симптомами дисфункций ВНЧС в 78% случаев выявляла смещение суставного диска и остеоартроз ВНЧС. Исходя из этого, некоторые авторы предполагают, что дислокация суставного диска является основной причиной нарушения функции нижней челюсти и других симптомов дисфункций ВНЧС. Исследования с применением средств визуализации выявили, что бессимптомное смещение суставного диска встречается у 34% людей в возрасте 16-19 лет и 31-34% у людей среднего возраста. Это подтолкнуло исследователей на мысль о так называемой естественной динамике смещения суставного диска. Исследования показали, что в 75% случаев дислокации суставного диска без редукции симптомы исчезают через 6-12 месяцев без какой-либо терапии, однако применить эти данные на практике сложно, поскольку нельзя предугадать, к какой группе относится каждый конкретный пациент: к тем двум третям, у которых симптомы исчезнут в указанные сроки, или к оставшейся трети обратившихся за помощью, проблемы у которых сохранятся. Кроме того, представляется неэтичным ставить пациента перед необходимостью отсрочить лечение [37, 38, 39].

Особенностью механизма развития изменений в ВНЧС при функциональных расстройствах является то, что мягкотканые элементы сустава (биламнарная зона, внутрисуставные связки, суставная капсула) повреждаются в первую очередь. Такие повреждения обусловлены хроническими микротравмами вследствие смещений суставного диска и нарушения скоординированных движений суставного мениска и суставного мышечка. Морфологически дегенеративные прогрессирующие изменения наблюдаются в суставной капсуле, во внутрисуставных связках (задних диско-височных и диско-челюстных связках), а также в самом суставном мениске, что морфологически проявляется в виде его деформаций и перфораций. На начальных этапах развития дисфункциональных нарушений ВНЧС эластичность связок сохранена, поэтому смещенный суставной мениск сохраняет способность занимать правильное физиологическое положение при открывании или закрывании. При прогрессировании патологии ВНЧС внутрисуставные связки подвергаются постоянному перерастяжению. Это приводит к потере их эластичности, суставные связки становятся неспособными возвращать суставные диски в правильное положение [40, 41]. Этот механизм находит свое отражение в клинике: на ранних стадиях развития дисфункции ВНЧС характеризуется периодическим ограничением открывания рта, а

на поздних стадиях развития – стойким ограниченным открыванием рта. Морфологические изменения суставного диска на поздних стадиях развития дисфункции ВНЧС характеризуются рубцеванием в зонах деформации или перфораций мениска. Эти изменения наблюдаются и в окружающих суставной диск тканях. При продолжающейся избыточной нагрузке на ткани ВНЧС наблюдается вторичный остеоартроз, то есть в патологический процесс на фоне хронического воспаления в суставе (синовита) вовлекаются костные структуры ВНЧС. Между выраженностью изменений в мягких тканях ВНЧС и изменениями костных структур сустава наблюдается прямая пропорциональная зависимость. Морфологически и рентгенологически эти изменения характеризуются остеосклерозом, остеопорозом и деформациями суставных поверхностей [42, 43].

Нейромышечная регуляция функционирования ВНЧС может нарушиться под влиянием хронического стресса, хронической психологической травмы. Клинически это выражается такими проявлениями, как парафункция, спазм жевательных мышц, их гипертонус. Собственно жевательная мышца одна из первых реагирует на психоэмоциональное напряжение. Значительная роль в развитии патологии по такому сценарию отводится латеральной крыловидной мышце, повышение активности, спазм которой приводят к развитию болевого симптома, к репозициям суставных дисков, повреждениям суставных капсул, т.е. к внутрисуставным нарушениям [44, 45, 46].

В настоящее время в стоматологической науке сформировались два основных направления в диагностике и в подходах к лечению функциональных нарушений зубочелюстной системы – гнатологическое и нейромышечное. Эти направления имеют в своей основе различные теоретические концепции и методики восстановления функциональной гармонии стоматогнатической системы. Современная гнатологическая теория считает ВНЧС основным определяющим компонентом положения нижней челюсти и функционального анализа зубочелюстной системы, когда идеальная окклюзия определяется термином «центральное соотношение челюстей». Нейромышечное учение определяет жевательные мышцы главной двигательной силой, определяющей характер и объем движений нижней челюсти, от их функционального состояния зависит формирование окклюзии [47].

Отдельно можно рассматривать группу пациентов с функциональными нарушениями ВНЧС, имеющими такие системные заболевания, как дисплазия соединительной ткани, ревматоидные заболевания, псориаз. У таких пациентов наблюдается врожденная или приобретенная патология связочного аппарата ВНЧС. Значение изменений связочного аппарата в патогенезе дисфункции ВНЧС очевидно, но недостаточно изучено. Дисплазия соединительной ткани может самостоятельно привести к возникновению внутрисустав-

ной патологии ВНЧС. Возможно и воздействие фактора дисплазии соединительной ткани совместно с другими факторами дисфункции ВНЧС. В этом случае дисплазия соединительной ткани будет определять тяжесть течения дисфункции ВНЧС. Соединительнотканые дисплазии ВНЧС характеризуются высокой частотой воспалительных осложнений, устойчивостью к проводимому лечению, быстрым прогрессированием необратимых изменений в тканях сустава, ведущих к выраженному ограничению функции органа [48, 49, 50].

Заболевания ВНЧС характеризуются прогрессирующим течением. Воздействие факторов риска сохраняется на всем протяжении развития патологии и приводит к прогрессированию структурно-функциональных изменений. Как отмечалось выше, асептический воспалительный процесс наблюдается на всем протяжении развития патологии ВНЧС: в виде реактивного острого, подострого или хронического синовита [51, 52].

Некоторые исследователи пытались найти биологически приемлемое объяснение большему распространению боли в области ВНЧС у женщин. Некоторые авторы изучали этиопатогенетическую роль уровня определения половых гормонов в развитии дисфункции ВНЧС. Ученые пытаются определить нейроэндокринную связь между дисфункциями ВНЧС и полом пациента, факторы, позволяющие своевременно выявлять предрасположенность к таким расстройствам и болям. Также предпринимались попытки выявить генетическую предрасположенность к развитию дисфункций ВНЧС [53, 54, 55].

Некоторые авторы указывают на взаимосвязь дисфункций ВНЧС и патологии опорно-двигательного аппарата. Патология, локализованная в области затылка и плечевого пояса, сопутствующая дисфункциям ВНЧС, может быть вызвана также органическими изменениями и неправильным изгибом шейного отдела позвоночника. Восстановление правильной функции двигательной части жевательного аппарата возвращает правильную форму изгиба кпереди шейного отдела позвоночника у тех больных, у которых он уменьшен или приподнят [56, 57].

Помимо поражения суставных структур и жевательной мускулатуры расстройства ВНЧС могут быть частью общего болевого синдрома. Примерно у 10% пациентов с расстройствами ВНЧС отмечаются и другие хронические болевые нарушения. Авторы сообщали о распространенности сочетанных болевых расстройств ВНЧС и болезненности во многих точках других частей тела. В частности, миогенные дисфункции ВНЧС нередко ассоциируются с болью в области головы, шеи или спины. Поскольку эти расстройства относятся к группе нарушений опорно-двигательного аппарата, многие факторы риска дисфункций ВНЧС и других болевых синдромов схожи. Кроме того, при наличии разлитой боли отмечается высокий

риск развития расстройств ВНЧС, особенно у женщин. Некоторые авторы считают миогенные дисфункции ВНЧС частью генерализованного болевого синдрома, который также ассоциируется с определенными психологическими нарушениями, например, депрессией и соматизацией. Считается, что центральная нервная система участвует в модуляции чувствительности расстройств ВНЧС. Некоторые авторы предполагают, что у пациентов с миогенными расстройствами ВНЧС может быть нарушена эндогенная регуляция боли. Исследования показали, что у пациентов с лицевой болью отмечается сниженный порог болевой чувствительности по сравнению с популяцией в целом. Возможно, при наличии дисфункции ВНЧС имеется общая повышенная возбудимость центральной нервной системы, что может приводить к развитию хронических болевых расстройств ВНЧС [58, 59].

Таким образом, вопрос этиологии дисфункции ВНЧС остается открытым. Существуют различные точки зрения на этиологию и патогенез этой патологии, что позволяет многим исследователям не только глубже изучить известные на сегодняшний день разнообразные причины этой патологии, но и работать в направлении поиска новых этиологических факторов. Полиэтиологичность дисфункции ВНЧС объясняет не только сложность, но и требует комплексной диагностики и лечения этой патологии. Несмотря на разнообразие взглядов на этиологию и патогенез ВНЧС, остается ряд вопросов, требующих детального изучения. Очевидно, что необходимо не только усовершенствование имеющихся методов диагностики и лечения, но и разработка новых методов на основе имеющихся различных современных взглядов на проблему этиологии и патогенеза дисфункции ВНЧС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Булычева Е.А., Чикунов С.О. Доказательства психического генеза гипертонии жевательных мышц. *Институт стоматологии*. 2011; 4: 40-42. [Bulycheva E.A., Chikunov S.O. Dokazatelstva psikhicheskogo geneza gipertonii zhevatelynykh myshts. *Institut stomatologii*. 2011; 4: 40-42 (In Russ.).]
2. Трезубов В.Н., Чикунов С.О. Анализ динамики психо-эмоционального состояния пациентов с патологией жевательно-речевого аппарата. *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2013; 11(3): 149-158. [Trezubov V.N., Chikunov S.O. Analiz dinamiki psiko-emotsionalnogo sostoyaniya patsiyentov s patologiyey zhevatelyno-rechevogo apparata. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*. 2013; 11(3): 149-158. (In Russ.).]
3. Булычева Е.А., Чикунов С.О., Алпатьева Ю.В. Разработка системы восстановительной терапии больных с различными формами заболеваний височно-нижнечелюстного сустава, осложненных мышечной гипертонией (Часть II). *Институт стоматологии*. 2013; 1: 76-77. [Bulycheva E.A., Chikunov S.O., Alpatyeva Yu.V. Razrabotka sistemy vosstanovitelnoy terapii bolnykh s razlichnymi formami zabolevaniy visochno-nizhnechelyustnogo sustava, oslozhnennykh myshechnoy gipertoniyey (Chast II). *Institut stomatologii*. 2013; 1: 76-77. (In Russ.).]

4. Лопушанская Т.А., Коцюбинская Ю.В. *Методы обследования психосоматического статуса больных с синдромом болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава*. СПб.: Человек, 2015. 56 с. [Lopushanskaya T.A., Kotsyubinskaya Yu.V. *Metody obsledovaniya psikhosomaticheskogo statusa bolnykh s sindromom bolevoi disfunktsii visochno-nizhnechelyustnogo sustava*. SPb.: Chelovek. 2015. 56 p. (In Russ.).]
5. Долгалёв А.А., Брагин Е.А., Калита И.А. Совершенствование диагностики и лечения нарушений смыкания зубных рядов у пациентов с целостными зубными рядами. *Современные проблемы науки и образования*. 2017; 2: 108. [Dolgalev A.A., Bragin E.A., Kalita I.A. Sovershenstvovaniye diagnostiki i lecheniya narusheniy smykaniya zubnykh ryadov u patsiyentov s tselostnymi zubnymi ryadami. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017; 2: 108 (In Russ.).]
6. Манакова Я.Л., Дергилев А.П. Магнитно-резонансная томография височно-нижнечелюстных суставов в амбулаторной практике. *REJR*. 2012; 2(4): 37-45. [Manakova Ya.L., Dergilev A.P. Magnitno-rezonansnaya tomografiya visochno-nizhnechelyustnykh sustavov v ambulatornoy praktike. *REJR*. 2012; 2(4): 37-45 (In Russ.).]
7. Abouelhuda A.M., Kim H.-S. Association between headache and temporomandibular disorder. *Korean assoc oral maxillofac surg*. 2017; 43: 363-367.
8. Bordonja B., Marelli F. Emotions in motion: myofascial interoception. *Complement med res*. 2017; 24: 110-113.
9. Шемонаев В.И., Климова Т.Н. Височно-нижнечелюстной сустав: некоторые аспекты функциональной анатомии и терапии функциональных расстройств. *Вестник ВолГМУ*. 2015; 3(55): 3-5. [Shemonayev V.I., Klimova T.N. Visochno-nizhnechelyustnoy sustav: nekotoryye aspekty funktsionalnoy anatomii i terapii funktsionalnykh rassstroystv. *Vestnik VolGМУ*. 2015; 3(55): 3-5. (In Russ.).]
10. Жулев Е.Н., Вельмакина И.В. *Гнатология при дисфункциях височно-нижнечелюстного сустава*. Н. Новгород: Издательство Приволжского исследовательского медицинского университета. 2018; 136 с. [Zhulev E.N., Velmakina I.V. *Gnatologiya pri disfunktsiyakh visochno-nizhnechelyustnogo sustava*. N. Novgorod: Izdatelstvo Privolzhskogo issledovatel'skogo meditsinskogo universiteta. 2018; 136 p. (In Russ.).]
11. Майборода Ю.Н., Хорев О.Ю. Нейромышечная и суставная дисфункция височно-нижнечелюстного сустава. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24 (3): 142-148. [Mayboroda Yu.N., Khorev O.Yu. Neyromyshechnaya i sustavnaya disfunktsiya visochno-nizhnechelyustnogo sustava. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2017; 24(3): 142-148. (In Russ.).]
12. Younger J.W., Shen Y.F. Chronic myofascial temporomandibular pain is associated with neural abnormalities in the trigeminal and limbic systems. *Pain*. 2014; 149: 222-228.
13. Gauer R.L., Semidey J. Diagnosis and treatment of temporomandibular disorders. *American family physician*. 2015; 6(91): 378-388.
14. Орлова О.Р., Коновалова З.Н., Алексеева А.Ю. Взаимосвязь бруксизма и болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. *Русский медицинский журнал*. 2017; 24(25): 1760-1763. [Orlova O.R., Konovalova Z.N., Alekseyeva A.Yu. Vzaimosvyaz bruksizma i bolevoi disfunktsii visochno-nizhnechelyustnogo sustava. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2017; 24(25): 1760-1763. (In Russ.).]
15. Иорданишвили А.К. *Возрастные изменения жеватель-*

но-речевого аппарата. СПб.: Человек, 2015. 140 с. [Iordanishvili A.K. *Vozrastnyye izmeneniya zhevatelyno-rechevogo apparata*. SPb.: Chelovek. 2015. 140 p. (In Russ.)].

16. Klasser G.D., Greene C.S. The changing field of temporomandibular disorders: what dentists need to know. *JCDA*. 2009; 75(1).

17. Коннов В.В., Климов А.В. Варианты топографических взаимоотношений височно-нижнечелюстного сустава у пациентов с дефектами зубных рядов, осложненными дистальной окклюзией. *Современные тенденции развития науки и технологий*. 2015; 5(1): 106-109. [Konnov V.V., Klimov A.V. *Varianty topograficheskikh vzaimootnosheniy visochno-nizhnechelyustnogo sustava u patsiyentov s defektami zubnykh ryadov. oslozhnennymi distalnoy okklyuziyey*. *Sovremennyye tendentsii razvitiya nauki i tekhnologii*. 2015; 5(1): 106-109 (In Russ.)].

18. Schmitter M., Gabbert O. Assessment of the reliability and validity of panoramic imaging for assessment of mandibular condyle morphology using both MRI and clinical examination as the gold standard. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontology*. 2016; 102: 220-224.

19. Силин А.В., Синицина Т.М., Семелева Е.И. Особенности морфологии латеральных крыловидных мышц у пациентов с мышечно-суставной дисфункцией височно-нижнечелюстных суставов по данным МРТ. *Институт стоматологии*. 2015; 2(67): 44-45. [Silin A.V., Sinitsina T.M., Semeleva E.I. *Osobennosti morfologii lateralnykh krylovidnykh myshts u patsiyentov s myshechno-sustavnoy disfunktsiyey visochno-nizhnechelyustnykh sustavov po dannym MRT*. *Institut stomatologii*. 2015; 2(67): 44-45. (In Russ.)]

20. Манфредини Д. Височно-нижнечелюстные расстройства. *Современные концепции диагностики и лечения*. М.: Азбука стоматолога. 2013; 506 с. [Manfredini D. *Visochno-nizhnechelyustnyye rassstroystva*. *Sovremennyye kontseptsii diagnostiki i lecheniya*. М.: Azbuka stomatologa. 2013; 506 p. (In Russ.)]

21. Петрикас И.В., Жирков А.М., Краснов А.А. Комплексный междисциплинарный подход к профилактике и лечению дисфункции ВНЧС. *Проблемы стоматологии*. 2016; 1(12): 97-102. [Petrikas I.V., Zhirkov A.M., Krasnov A.A. *Kompleksnyy mezhdistsiplinarnyy podkhod k profilaktike i lecheniyu disfunktsii VNChS*. *Problemy stomatologii*. 2016; 1(12): 97-102. (In Russ.)]

22. Захаркин И.А., Сидоренко Р.А. Оптимизация терапии функциональных нарушений височно-нижнечелюстного сустава и ее мониторинг. *Научная дискуссия: вопросы медицины*. 2016; 1(32): 131-136. [Zakharkin I.A., Sidorenko R.A. *Optimizatsiya terapii funktsionalnykh narusheniy visochno-nizhnechelyustnogo sustava i eye monitoring*. *Nauchnaya diskussiya: voprosy meditsiny*. 2016; 1(32): 131-136. (In Russ.)].

23. Синицина Т.М., Шахметова О.А. Комплексный подход к лечению мышечно-суставной дисфункции ВНЧС с выраженной болевой симптоматикой. *Институт стоматологии*. 2015; 4(69): 108-109. [Sinitsina T.M., Shakhmetova O.A. *Kompleksnyy podkhod k lecheniyu myshechno-sustavnoy disfunktsii VNChS s vyrazhennoy bolevoym simptomatikoy*. *Institut stomatologii*. 2015; 4(69): 108-109 (In Russ.)].

24. Шахметова О. А., Синицина Т.М. Междисциплинарный подход к лечению мышечно-суставной дисфункции височно-нижнечелюстного сустава с выраженным болевым синдромом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017; 2(9): 46-49. [Shakhmetova O.A., Sinitsina T.M. *Mezhdistsiplinarnyy podkhod k lecheniyu myshechno-sustavnoy disfunktsii visochno-nizhnechelyustnogo sustava s vyrazhennym boleвым sindromom*. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2017; 2(9): 46-49. (In Russ.)].

mom. *Nevrologiya. neyropsikhiatriya. psikhosomatika*. 2017; 2(9): 46-49. (In Russ.)].

25. Mulder M. Treatments of orofacial muscle pain: a review of current literature. *Journal of dentistry & oral disorders*. 2017; 3(5).

26. Батлаева О.О., Бурговецкая Е.А. Болевая дисфункция височно-нижнечелюстного сустава при хлыстовой травме. *Мануальная терапия*. 2013; 2(50): 70-78. [Batlayeva O.O., Burgovetskaya E.A. *Bolevaya disfunktsiya visochno-nizhnechelyustnogo sustava pri khlystovoy travme*. *Manualnaya terapiya*. 2013; 2(50): 70-78. (In Russ.)].

27. Westesson P.L., Otonari-Yamamoto M., Sano T., Okano T. *Anatomy, pathology, and imaging of the temporomandibular joints. Head and neck imaging*. Mosby. 2011: 154-613.

28. Alajbeg I. Z. Changes in pa in intensity and oral health related quality of life in patients with temporomandibular disorders during stabilization splint therapy. *Acta Clin Croat*. 2014; 53(7): 7-16.

29. Tasaki M.M., Westesson P.-L. Classification and prevalence of temporomandibular joint disk displacement in patients and symptom-free volunteers. *Am j orthod denmofac orthop*. 2016; 1029: 249-262.

30. Manfredini D., Arveda N. Distribution of diagnoses in a population of patients with temporomandibular disorders. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2012; 114: 35-41.

31. Deo S.S., Singh D.P. Bruxism: its multiple causes and its effects on dental implants: a review. *Journal of oral health and craniofacial science*. 2017; 2: 57-63.

32. Turp C., Kowalski C.J. Pain maps from facial pain patients indicate a broad pain geography. *J. Dent Res*. 2014; 77: 1465-1472.

33. Wankhedkar D., Patankar S., Bhatia S. Pathophysiology of orofacial pain: a review. *International journal of current medical and pharmaceutical research*. 2017; 3: 1746-1750.

34. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н. Морфология височно-нижнечелюстного сустава при физиологической окклюзии и дистальной окклюзии, осложнённой дефектами зубных рядов (часть I). *Институт стоматологии*. 2017; 74(1): 92-94. [Domenyuk D.A., Davydov B.N. *Morfologiya visochno-nizhnechelyustnogo sustava pri fiziologicheskoy okklyuzii i distalnoy okklyuzii. oslozhnennoy defektami zubnykh ryadov (chast I)*. *Institut stomatologii*. 2017; 74(1): 92-94 (In Russ.)].

35. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н. Морфология височно-нижнечелюстного сустава при физиологической окклюзии и дистальной окклюзии, осложнённой дефектами зубных рядов (часть I). *Институт стоматологии*. 2017; 75(2): 66-69. [Domenyuk D.A., Davydov B.N. *Morfologiya visochno-nizhnechelyustnogo sustava pri fiziologicheskoy okklyuzii i distalnoy okklyuzii. oslozhnennoy defektami zubnykh ryadov (chast I)*. *Institut stomatologii*. 2017; 75(2): 66-69 (In Russ.)].

36. Epstein J.B., Caldwell J. The utility of panoramic imaging of the temporomandibular joint in patients with temporomandibular disorders. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2015; 92: 236-239.

37. Orsini M.G., Kuboki T. Clinical predictability of temporomandibular joint disc displacement. *Journal of dental research*. 2014; 78: 650-660.

38. Funato M., Ono Y., Baba K. Evaluation of the non-functional tooth contact in patients with temporomandibular disorders by using newly developed electronic system. *The journal of headache and pain*. 2014; 41: 170-176.

39. Lamot U., Strojcan P., Popovi K. S. Magnetic resonance imaging of temporomandibular joint dysfunction-correlation

with clinical symptoms, age, and gender. *Oral and maxillofacial radiology*. 2013; 116: 258-263.

40. Писаревский Ю.Л., Сарафанова А.Б. Клиническая оценка зубочелюстной системы при дисфункциях височно-нижнечелюстного сустава. *Забайкальский медицинский вестник*. 2017; 1: 97-106. [Pisarevskiy Yu.L., Sarafanova A.B. Klinicheskaya otsenka zubochelyustnoy sistemy pri disfunktsiyakh visochno-nizhnechelyustnogo sustava. *Zabaykalskiy meditsinskiy vestnik*. 2017; 1: 97-106 (In Russ.)].

41. Никитин В.Н., Тверье В.М., Няшин Ю.И. Реакция височно-нижнечелюстного сустава и усилия жевательных мышц. *Российский журнал биомеханики*. 2014; 2: 194-207. [Nikitin V.N., Tverye V.M., Nyashin Yu.I. Reaktsiya visochno-nizhnechelyustnogo sustava i usiliya zhevatelynykh myshts. *Rossiyskiy zhurnal biomekhaniki*. 2014; 2: 194-207. (In Russ.)].

42. Иорданишвили А.К. *Геронтостоматология*. СПб.: Человек, 2015. 214 с. [Iordanishvili A.K. *Gerontostomatologiya*. SPb.: Chelovek. 2015. 214 p. (In Russ.)].

43. Марков И.И., Гелетин П.Н., Альхимович В.Л. Морфология внутрисуставного диска височно-нижнечелюстного сустава и его взаимоотношения с латеральной крыловидной мышцей. *Морфологические ведомости*. 2014; 4: 19-25. [Markov I.I., Geletin P.N., Alkhimovich V.L. Morfologiya vnutrisustavnogo diska visochno-nizhnechelyustnogo sustava i ego vzaimootnosheniya s lateralnoy krylovidnoy myshtsey. *Morfologicheskiye vedomosti*. 2014; 4: 19-25. (In Russ.)].

44. Караков К.Г., Хачатурян Э.Э., Саргисян А.Э., Темирболатова А.Х. Психологические особенности синдрома дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2014; 2: 89-92. [Karakov K.G., Khachatryan E.E., Sargisyan A.E., Temirbolatova A.Kh. Psikhologicheskiye osobennosti sindroma disfunktsii visochno-nizhnechelyustnogo sustava. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy*. 2014; 2: 89-92 (In Russ.)].

45. Su N., Liu Y. Correlation between oral health-related quality of life and clinical dysfunction index in patients with temporomandibular joint osteoarthritis. *Journal of Oral Science*. 2016; 58(4): 483-490.

46. Schiffman E., Ohrbach R., Truelove E. Diagnostic criteria for temporomandibular disorders (DC/TMD) for clinical and research applications recommendations of the international RDC/TMD consortium network and orofacial pain special interest group. *J oral facial pain headache*. 2014; 28(1): 6-27.

47. Лебеденко И.Ю., Арутюнов С.Д., Ряховский А.Н. *Ортопедическая стоматология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016; 824 с. [Lebedenko I.Yu., Arutyunov S.D., Ryakhovskiy A.N. *Ortopedicheskaya stomatologiya: natsionalnoye rukovodstvo*. M.: GEOTAR-Media. 2016; 824 p. (In Russ.)].

48. Овчинников К.А., Иорданишвили А.К., Фадеев Р.А. Особенности клинической картины и лечения пациентов с заболеваниями ВНЧС и патологией соединительной ткани. *Институт стоматологии*. 2016; 73(4): 84-85. [Ovchinnikov K.A., Iordanish-

vili A.K., Fadeyev R.A. Osobennosti klinicheskoy kartiny i lecheniya patsiyentov s zabolevaniyami VNChS i patologiyey soyedinitelnoy tkani. *Institut stomatologii*. 2016; 73(4): 84-85. (In Russ.)].

49. Marcele M. S. G., Céla J. P., Rizzatti-Barbosa M. Temporomandibular disorders in fibromyalgia syndrome: a short-communication. *Revista brasileira de reumatologia (english edition)*. 2015; 55: 189-194.

50. Rodrigues-Bigaton D., Almeida A.F.N. Use of different electrical stimulations for treating pain in women with temporomandibular disorders. *Rev Bras Fisioter*. 2014; 12(6): 476-481.

51. Болдин А.В., Агасаров Л.Г. Патологическая окклюзия и дисфункция височно-нижнечелюстного сустава в патогенезе соматогенного кохлеовестибулярного синдрома. *Вестник Башкирского государственного медицинского университета*. 2016; 21(284): 60-64. [Boldin A.V., Agasarov L.G. Patologicheskaya okklyuziya i disfunktsiya visochno-nizhnechelyustnogo sustava v patogeneze somatogennoy kokhleovestibulyarnogo sindroma. *Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2016; 21(284): 60-64. (In Russ.)].

52. Шемонаев В.И., Михальченко Д.В. Стоматологическая реабилитация пациентов с сочетанной патологией окклюзии и дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2013; 2: 47-51. [Shemonayev V.I., Mikhailchenko D.V. Stomatologicheskaya reabilitatsiya patsiyentov s sochetannoy patologiyey okklyuzii i disfunktsiyey visochno-nizhnechelyustnogo sustava. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2013; 2: 47-51. (In Russ.)].

53. Sipila K., Ensio K. Occlusal characteristics in subjects with facial pain compared to a pain-free control group. *Cranio: the journal of craniomandibular practice*. 2014; 24: 127-132.

54. Pergamalian A., Rudy T.E. The association between wear facets, bruxism, and severity of facial pain in patients with temporomandibular disorders. *The journal of prosthetic dentistry*. 2012; 90: 194-200.

55. Lacerda A., Facco C. The impact of tinnitus on the quality of life in patients with temporomandibular dysfunction. *International Tinnitus Journal*. 2016; 20(1): 24-30.

56. Chin S.-J., Hsu M.-L., Yip S.-W. Application of acupuncture in temporomandibular joint disorders. *Journal of prosthodontics and implantology*. 2013; 2(2): 2-10.

57. Ozdemir-Karatas M., Peker K., Balık A. Identifying potential predictors of pain-related disability in Turkish patients with chronic temporomandibular disorder pain. *The journal of headache and pain*. 2013; 14(17).

58. Rodrigues C.A., Magri L.V. Evaluation of the impact on quality of life of patients with temporomandibular disorders. *SciELO Analytics*. 2015; 16(3): 181-185.

59. He S., Wang J. Validation of the Social support and Pain Questionnaire (SPQ) in patients with painful temporomandibular disorders. *The Journal of headache and pain*. 2017; 18(1).

Поступила / Received 28.07.2018

Принята в печать / Accepted 20.11.2018

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

Контактная информация: Бейнарович Станислав Викторович; тел.: +7(912)3046808; e-mail: stasstom@mail.ru; Россия, 454081, г. Челябинск, ул. Культуры, д. 55-А, 156.

Corresponding author: Stanislav Vic. Beinarovich; tel.: +7(912)3046808; e-mail: stasstom@mail.ru; 55-A, Kultury str., Chelyabinsk, Russia, 454081.

А. Х. КАДЕ, С. В. КРАВЧЕНКО, А. И. ТРОФИМЕНКО, П. П. ПОЛЯКОВ, А. С. ЛИПАТОВА,
Е. И. АНАНЬЕВА, К. Ю. ЧАПЛЫГИНА, Е. А. УВАРОВА, О. А. ТЕРЕЩЕНКО

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ УРОВНЯ ТРЕВОЖНОСТИ ГРЫЗУНОВ В ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ТЕСТАХ, ОСНОВАННЫХ НА МОДЕЛЯХ БЕЗ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО ОБУСЛОВЛИВАНИЯ

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

АННОТАЦИЯ

Цель. Освещение ряда основных методов оценки уровня тревожности животных в поведенческих тестах, основанных на моделях без предварительного обусловливания.

Для изучения этиологии, патогенеза, методов профилактики и лечения тревожных расстройств, активно применяется их моделирование на животных. В данном обзоре описаны такие методы оценки уровня тревожности животных в моделях без предварительного обусловливания, как тест «открытое поле» (*Open field test*), «приподнятый крестообразный лабиринт» (*Elevated plus-maze*), «темно-светлая камера» (*Light-Dark box test / Light-dark exploration box*) и Суок-тест. Описаны принципы проведения данных тестов, регистрируемые в них параметры и их связь с уровнем тревожности.

Заключение. У современного исследователя в арсенале имеются различные методы моделирования тревожных состояний у грызунов. Отмечается тенденция к более глубокой оценке именно поведенческих реакций. Использование описанных моделей позволяет проводить выявление и оценку анксиолитической активности новых фармакологических препаратов и немедикаментозных методов коррекции патологической тревоги. Наиболее важным аспектом проведения исследований такого рода является корректное соотнесение полученных данных с особенностями нормальной и патологической физиологии человека.

Ключевые слова: тревога, открытое поле, темно-светлая камера, приподнятый крестообразный лабиринт, Суок-тест, биомоделирование

Для цитирования: Каде А.Х., Кравченко С.В., Трофименко А.И., Поляков П.П., Липатова А.С., Ананьева Е.И., Чаплыгина К.Ю., Уварова Е.А., Терещенко О.А. Современные методы оценки уровня тревожности грызунов в поведенческих тестах, основанных на моделях без предварительного обусловливания. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(6): 171-176. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-171-176

For citation: Kade A.Kh., Kravchenko S.V., Trofimenko A.I., Poliakov P.P., Lipatova A.S., Ananeva E.I., Chaplygina K.Iu., Uvarova E.A., Tereschenko O.A. Modern methods of anxiety assessment of rodents by tests based on unconditional behavior models. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(6): 171-176. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-171-176

А. Х. КАДЕ, С. В. КРАВЧЕНКО, А. И. ТРОФИМЕНКО, П. П. ПОЛЯКОВ, А. С. ЛИПАТОВА,
Е. И. АНАНЕВА, К. Ю. ЧАПЛЫГИНА, Е. А. УВАРОВА, О. А. ТЕРЕЩЕНКО

MODERN METHODS OF ANXIETY ASSESSMENT of RODENTS BY TESTS BASED ON UNCONDITIONAL
BEHAVIOR MODELS

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 main aim of this research is to overview some main methods of anxiety assessment of animals by the behavioral tests based on the unconditional models. Animal models of anxiety disorders are actively used for studying their etiology and pathogenesis and for their treatment and prevention. This review describes some basic unconditional methods of anxiety disorders assessment in laboratory animals: open field test, light-dark box test / light-dark exploration box, elevated plus-maze and Suok test. The principles of conducting this test, regulated parameters and their link with anxiety-level are described.

Conclusion. A modern researcher possesses different methods of modeling anxiety disorders in rodents. The tendency to an in-depth assessment of the behavioral reactions is noted. The use of the described models allows us to reveal and analyze the anxiolytic activity of new pharmacological drugs and non-pharmacological methods of pathological anxiety management. The most important aspect of performing this research is the correct matching of received data and normal and pathological human physiology features.

Keywords: anxiety, open field, light-dark box, elevated plus-maze, Suok test, biomodeling

Введение

В настоящее время тревожные расстройства (включая панические расстройства, социально-тревожные расстройства, генерализованное тревожное расстройство и т.д.) являются наиболее распространенными расстройствами психики, что наносит значительный экономический ущерб обществу. До 33,7% населения в течение своей жизни страдают от тревожного расстройства по данным различных популяционных исследований [1]. Это делает разработку новых средств для коррекции патологической тревоги важной задачей, повышая актуальность различных инструментов изучения данной группы заболеваний. Для изучения этиологии и патогенеза тревожных расстройств, а также разработки методов их профилактики и лечения, активно применяется моделирование тревожных состояний на животных.

Цель обзора: освещение ряда основных методов оценки уровня тревожности животных в поведенческих тестах, основанных на моделях без предварительного обусловливания.

1. Общая информация

Тревога является естественным адаптационным механизмом, сигнализируя о возможных угрожающих изменениях во внешнем мире или в самом организме [2]. Она характеризуется вегетативной и нейроэндокринной активацией, психомоторным возбуждением, а также специфическими поведенческими паттернами [3]. При этом отдельные симптомы тревоги являются частью жизни каждого индивида, выполняя сигнальную функцию в обеспечении успешного маневрирования среди ежедневных задач [4]. Следует отличать тревогу в условиях внешней опасности от естественного страха – в отличие от страха, тревога развивается, когда источник опасности неясен и неизвестен [2], в то время как страх определяется этологами как мотивационное состояние, вызванное специфическим стимулом, вызывающим защитное поведение или поведение избегания [3]. Тревожность можно разделить на физиологическую и патологическую. Физиологическая тревожность – нормальная реакция, помогающая организму справиться с тяжелыми и угрожающими условиями внешней среды, либо подготовиться к неблагоприятным изменениям. Патологическая же тревожность, наоборот – может препятствовать способности успешно справляться со стрессовыми событиями и, даже, приводить к развитию психосоматической патологии [3].

Для изучения тревожности используют как клинические методы, так и моделирование тревожных расстройств на животных. Первый способ позволяет в большей степени говорить о применимости полученных данных в клинической практике, однако, как и любое клиническое исследование, имеет множество ограничений, сводясь в основном к наблюдению и изучению анамнестических данных. Моделирование тревожных состояний у животных позволяет проводить более разнообразные исследования, в частности – изучать роль различных

этиологических факторов в возникновении тревоги, проводить эксперименты с новыми средствами её коррекции. Однако, исследования тревоги у животных имеют важный недостаток – поскольку в формировании тревожных состояний значительную роль играет высшая нервная деятельность, а в диагностике большое значение имеет опрос пациентов на предмет их субъективного самочувствия, встает вопрос о сопоставимости моделей тревоги и методов оценки её уровня у животных и применимости полученных данных к человеку в клинической практике. Имеются экспериментальные данные, говорящие о сходстве у человека и животных физиологических систем, которые обеспечивают адаптивные формы поведения. Однако у животных, в отличие от человека, динамика функционирования данных систем в большей степени зависит не столько от уровня психического напряжения, сколько от физиологического статуса [5]. Говоря о моделировании тревожных состояний у животных, в частности, в тестах «открытого поля» и «приподнятого крестообразного лабиринта», вместо понятия «тревога» некоторыми исследователями, при описании данных моделей, может использоваться понятие «подобное тревоге поведение» (*anxiety-like behavior*) [6].

Ранние способы моделирования тревожных состояний носили достаточно грубый характер и сводились, в основном к жестким воздействиям на организм животного, например – удары током, подвешивание в висачем положении и т.п. Одновременно с этим для оценки уровня тревожности уделяли внимание в первую очередь вегетативным реакциям, основываясь на идее К. Холла об активации вегетативного поведения в состоянии тревожности [7]. Легкость подсчета и последующей математической обработки оцениваемых при таком подходе показателей – количества болюсов и пятен уринации, в еще большей степени закрепляли такой подход. Однако ни названные ранее подходы к моделированию тревожности, ни способы её оценки нельзя назвать корректными – в условиях жесткого воздействия сложно говорить о сложных поведенческих реакциях. Оценка же исключительно по вегетативным проявлениям вообще не позволяет судить о поведении животного. Поэтому более предпочтительными являются методы, основанные на анализе поведения животных, и модели, основанные на помещении животных в новые условия, в которых у них есть выбор различных тактик поведения.

2. Используемые в современной практике методы моделирования и анализа тревожности

Все методы моделирования тревожных состояний можно разделить на две большие группы – без обусловливания и с предварительным тренингом (обусловливанием). Методы с предварительным обусловливанием основаны на формировании условного рефлекса с отрицательным подкреплением, в то время, как методы без предварительного обусловливания основаны на врожденной есте-

ственной исследовательской активности животных при наличии природных стимулов, вызывающих чувство страха или тревоги [8]. В их основе лежат неологические концепции тревожности, согласно которым, поведение, способное привести к усугублению угрожающей ситуации, в том числе – исследовательская активность, могут подавляться под воздействием чувства тревоги [7].

Для изучения анксиолитического эффекта различных веществ и физических факторов, в качестве лабораторных животных чаще всего используются грызуны, конкретно – крысы, мыши и хомячки [9]. Из известных методов для скрининга анксиолитиков, а также изучения нейробиологических основ тревоги наиболее распространены тесты, основанные на безусловной тревоге (т.е. без предварительного обусловливания): «открытое поле» (*Open field test*), «приподнятый крестообразный лабиринт» (*Elevated plus-maze*), «темно-светлая камера» (*Light-Dark box test / Light-dark exploration box*) [29] и, сравнительно новый Суок-тест. Далее приведено описание ряда некоторых, наиболее распространенных в настоящее время, методов изучения тревоги без предварительного обусловливания.

2.1. Тест «открытое поле» (*open field test*)

Тест «открытое поле» (*open field test*) является одним из старейших классических методов. Данный метод тестирования разработан К. Холлом для оценки общей активности, а также исследовательского поведения испытуемых животных [11].

В плане технического исполнения установка для теста «открытое поле» представляет собой, в различных модификациях, круглую или квадратную арену [12], поделенную на сектора (для круглого исполнения), либо на квадраты одинакового размера [1] для арены квадратной формы. При разделении поля на зоны, обычно выделяется две области – периферическая зона, непосредственно граничащая со стенками установки, и центральная зона [13]. Периметр арены ограничен стенками, препятствующими выходу животных за её пределы. В полу арены могут иметься небольшие отверстия. Имеются различные варианты цветового исполнения установки, обычно это белый цвет, также существуют варианты серого и черного цветов – это необходимо для облегчения программного распознавания светлых животных на фоне пола арены при автоматизированной компьютерной обработке. В современных установках имеется набор датчиков вибрации и фотоэлементов для фиксации различных видов локомоторной активности и их преобразования в цифровую форму [11]. В качестве материала чаще всего используется пластик либо любой другой материал, не впитывающий в себя жидкости и пригодный для влажной очистки, которую необходимо выполнять после каждого обследованного животного, детергентом, не оставляющим запаха [13].

Регистрируются: подвижность животного, показателями которой является количество пересеченных секторов (горизонтальная активность), количество стоек на задних лапах с опорой и без

(вертикальная активность), количество реакций замирания, количество заглядываний в отверстия на полу арены (если таковые имеются в используемой модификации теста), груминг, стереотипные движения, а также вегетативные проявления в виде дефекации и урикации, расстояние, пройденное в центральной зоне [8, 11, 12]. Так же регистрируется время отдыха и общий характер передвижения и мест остановки – предпочтение животным периферии, либо центрального пространства поля [13]. На основе соотношения последних двух названных параметров рассчитывается соотношение нахождения животного в центре и на периферии поля [11], являющееся показателем тревожности [8]. Еще одним показателем уровня тревожности у крыс является сигмотаксис (*thigmotaxis*) – контакт вибриссами с вертикальными поверхностями [14], которыми являются боковые стены установки теста «открытое поле». Соответственно, средства, обладающие анксиолитической активностью, должны уменьшать относительную выраженность данного поведения.

Существуют две модификации теста «открытого поля»: «Свободное исследование открытого поля» (*Free exploration open field*) и «Вынужденное исследование открытого поля» (*Forced exploration open field*). Отличие между этими двумя разновидностями заключается в том, что в первом варианте крыса помещается в аппарат вместе с клеткой, в которой она содержится, и регистрируется латентность выхода крысы из клетки на арену установки. Во втором случае испытуемое животное извлекается из своей клетки, и сразу помещается на арену «открытого поля» [15].

2.2. Приподнятый крестообразный лабиринт (*Elevated plus-maze*)

Установка для проведения теста «приподнятый крестообразный лабиринт» (*Elevated plus-maze*) представляет собой конструкцию из перекрещенных пар рукавов – двух закрытых (безопасная зона) и двух открытых (расцениваются животным как потенциально-опасные места). Длина каждого рукава составляет 45 см, ширина – 10 см, место перекреста рукавов образует открытую площадку в форме квадрата со стороной 10 см [16]. Закрытые рукава являются аналогом норы – пространства, которое ощущается грызунами как безопасное, открытые – наоборот, играют роль пространства, воспринимаемого грызунами, как потенциально небезопасное. Животное помещается на пересечении закрытых и открытых рукавов – в центр лабиринта. Важно, чтобы все животные в течение одного эксперимента всегда помещались в одном направлении [17].

Регистрируется время, проведенное в открытых и закрытых рукавах (и соотношение между этими параметрами), количество переходов в разные части лабиринта, количество вертикальных стоек, заглядываний вниз с рукавов лабиринта, принюхивания [8], латентность первого захода в открытый рукав, возможен подсчет числа уриаций и количества болюсов дефекации [16]. Для

получения значения уровня тревожности на основе различных регистрируемых параметров в тесте «приподнятого крестообразного лабиринта» вычисляется «индекс тревоги ПКЛ» (*EPM anxiety index*), который может принимать значения от 0 до 1 – чем выше это значение, тем выше и измеренный уровень тревожности животного [18]. У данного теста имеются различные модификации, например, «О-образный лабиринт» (*Zero maze*), в котором вместо перекрещенных рукавов используется круговая аллея с двумя открытыми и двумя закрытыми секторами. Главное преимущество этой модификации состоит в том, что из теста исключаются противоречия, связанные с оценкой времени, проведенного в центре [12].

2.3. Тест «темно-светлая камера» (*Light-Dark box test / Light-dark exploration box*).

Для проведения данного теста используется установка в виде камеры, разделенной на две неравные части – одна треть затемненная часть, и две трети – светлая часть (имеются модификации с другими соотношениями светлой и темной частей). Светлая и темная части камеры отделены друг от друга перегородкой с отверстием не более 7 см в ширину для перехода между частями [19]. В начале эксперимента животное помещается в светлый отсек.

Регистрируются такие параметры, как латентный период первого захода животного в темный отсек установки, количество переходов между отсеками, время нахождения в каждом отсеке, количество стоек, количество выглядываний из темного отсека в светлый [8].

2.4. Суок-тест

Суок-тест основанный на экспозиции животных на горизонтальной аллее, является гибридом одновременно нескольких классических поведенческих моделей [20]. Существуют две основные разновидности данного теста – стандартный суок-тест и черно-белая модификация суок-теста. Установка стандартного суок-теста для крыс представляет собой длинную аллею длиной 240 см и 5 см шириной, приподнятую над полом на 20 см и разделенную на 16 секторов по 15 см каждый. В центре условно выделяется «центральная область» длиной 30 см – два центральных отрезка аллеи [21]. Версия для мышей отличается использованием металлического шеста диаметром 2-3 см, вместо аллеи.

Отличие черно-белой модификации суок-теста состоит в особой организации освещения – аллея разбита на две равные по длине области – «светлую» и «темную». «Светлая» область освещается при помощи источников направленного света, зафиксированных на высоте 50 см над аллеей [21]. Таким образом, суок-тест сочетает в себе принципы таких классических поведенческих моделей, как тесты «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт», «темно-светлая камера» (в черно-белой модификации) [21]. Как и в вышеприведенных моделях, суок-тест основан на анализе

поведения грызунов в условиях новизны. В данных условиях значительную роль в формировании поведения животных играет баланс между неофилией – стремлением исследовать новую обстановку, и неophobia – чувством страха и тревоги перед ней [22].

Регистрируются такие параметры, как горизонтальная активность (количество пересеченных секторов), пройденная дистанция, количество остановок, количество и время замираний, среднее расстояние между остановками и т.д., в том числе и для каждой половины установки в черно-белой модификации теста [21], латентный период выхода из центра, вертикальная активность (количество стоек), число переходов через центр [20]. Так же, как и для теста приподнятого крестообразного лабиринта, учитываются вегетативные проявления (число дефекаций), количество кратковременных актов груминга и т.д. [20].

3. Некоторые нейрохимические проявления тревожности

Изменения психофизиологического состояния у экспериментальных животных, в частности – крыс, имеют проявления не только в виде изменения поведения в условиях различных тестов, но и отражаются в виде нейрохимических изменений. Так, тревожно-депрессивное состояние у крыс сопровождается повышением активности пролин-специфических ферментов пролилэндопептидазы и дипептидилпептидазы IV, а также изменением функционального состояния серотонинергической, норадренергической и дофаминергической нейромедиаторных систем [23].

Имеются данные об увеличении высвобождения в состоянии тревоги норадреналина в ряде областей мозга у крыс – гипоталамусе, миндалине, голубом пятне. Однако роль различных рецепторов норадреналина в формировании тревожных состояний еще не выяснена окончательно [3]. О роли серотонина имеются противоречивые данные – в зависимости от области мозга и подтипа серотониновых рецепторов, он может обладать как анксиогенным, так и анксиолитическим эффектом [3]. Поскольку известно, что ряд ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов является мишенью для некоторых анксиолитиков, вероятно значительная их роль в развитии тревожных состояний. Агонисты ГАМК/бензодиазепиновых рецепторов способны оказывать анксиогенный эффект [3].

Имеются данные об участии различных нейропептидов в формировании состояний тревоги, стресса и депрессии. Например, субстанция Р, регулирующая множество биологических функций, высвобождается при стрессе в миндалине, что сопровождается увеличением тревогоподобного поведения в тесте приподнятого крестообразного лабиринта. Аргинин-вазопрессин, помимо регуляции водного гомеостаза, также принимает участие в регуляции поведения, связанного с тревогой – у крыс, имеющих мутацию, в результате которой нарушается синтез данного нейропептида, в тесте приподня-

того крестообразного лабиринта демонстрируется более низкий уровень тревожности [24]. Имеются данные доклинических исследований, которые демонстрируют, что каппа-опиоидные рецепторы могут опосредовать тревогоподобное и депрессивное поведение [25]. Линии мышей с удаленным геном дельта-опиоидных рецепторов демонстрируют повышенный уровень тревоги. Введение антагонистов данного типа рецепторов также увеличивает уровень тревогоподобного поведения экспериментальных животных, в то время, как их агонисты, наоборот, приводят к его уменьшению. Увеличение выработки эндогенных опиоидных пептидов, активирующих гамма-опиоидные рецепторы также приводит к снижению тревогоподобного поведения [26].

Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы активно участвуют в развитии тревожных состояний, например, уровни АКТГ, кортиколиберина и кортикостерона повышаются в состоянии тревоги и страха [3]. В исследованиях на двух линиях крыс с высоким и низким уровнем тревожности было обнаружено, что после нахождения в открытом рукаве приподнятого крестообразного лабиринта у крыс с более высоким уровнем тревожности концентрация АКТГ и кортикостерона в плазме выше, чем у крыс менее тревожной линии [27].

4. Основные преимущества и недостатки методов оценки тревожности грызунов, на моделях без предварительного обусловливания

Описанные методы имеют свои преимущества и недостатки. Одной из основных проблем является возможность влияния на результаты множества побочных факторов, в том числе – условий лаборатории, в которой выполнялось тестирование. Помимо этого, на результаты исследования могут оказывать влияние свойства самой установки, манипуляции с животными, особенности используемой генетической линии. Для теста «приподнятый крестообразный лабиринт» имеется риск падения животных с рукавов лабиринта, а также замирание животного в открытом рукаве в ответ на посторонний шум, что может неверно трактоваться как увеличение времени, проведенного в открытых рукавах [28], а следовательно – уменьшение уровня тревожности. Суок-тест на данный момент является относительно новым методом, из-за чего имеет меньшую распространенность, чем «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт» и «темно-светлая камера». Также логично предположить, что, имея в себе элементы других методов, он может иметь и их специфические недостатки. Поскольку все тесты основаны на исследовательской активности, внешним проявлением уровня которой является уровень и характер моторной активности животного, имеется риск неправильной трактовки результатов, когда изменение уровня двигательной активности может расцениваться, как изменение уровня тревожности. Более серьезными являются проблемы, связанные с чувствительностью данных тестов к различным типам анксиолитиков, особенно нового поколения. В свое время, данные тесты смогли

показать свою способность выявлять анксиолитический эффект у бензодиазепинов, однако имеются исследования, выявившие проблемы, связанные с отсутствием чувствительности ко многим не бензодиазепиновым анксиолитикам [10].

С другой стороны, данные тесты являются удачным решением в силу простоты своей реализации (особенно, тест «открытое поле»), они не требуют предварительного тренинга животных, в отличие от тестов с предварительным обусловливанием. Описанные тесты основаны на естественном противостоянии у животного двух мотиваций – исследования новой среды и избегания потенциально опасных мест (открытых и освещенных пространств), что позволяет оценивать изменения уровня тревожности по изменению соотношения проявлений поведенческих реакций, отражающему преобладание той или иной мотивации.

Заключение

Таким образом, в арсенале современного исследователя есть ряд разнообразных методов моделирования тревожных состояний у грызунов, в развитии и совершенствовании которых отмечается тенденция к более глубокой оценке именно поведенческих реакций. Наиболее важным аспектом проведения исследований такого рода является соотнесение полученных данных с особенностями нормальной и патологической физиологии человека для правильной их интерпретации. При этом важно учитывать как преимущества, так и имеющиеся проблемы описанной группы методов, что делает актуальной задачу их совершенствования, а также разработки и валидации как новых модификаций, так и создание принципиально новых моделей тревоги.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bandelow B., Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2015; 17(3): 327-335. PMID: 26487813
2. Шейдер Р. *Психиатрия. Перевод с английского*. М.: «Практика». 1998. 485с. [Shejder R. *Psichiatriya. Perevod s anglijskogo*. М.: «Praktika». 1998. 485p. (In Russ.)]
3. Steimer T. The biology of fear- and anxiety-related behaviors. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2002; 4(3): 231-249. PMID: 22033741
4. Rose M., Devine J. Assessment of patient-reported symptoms of anxiety. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2014; 16(2): 197-211. PMID: 25152658
5. Каркищенко Н.Н., Чудина Ю.А., Емельянова А.Е., Емельянов А.А., Чайванов Д.Б. Технология моделирования на лабораторных животных физических методов восстановления организма человека в экстремальных условиях на базе векторной модели функциональных состояний нервной системы. *Биомедицина*. 2016; 2: 4-14. [Karkishchenko N.N., CHudina YU.A., Emel'yanova A.E., Emel'yanov A.A., CHajvanov D.B. Tekhnologiya modelirovaniya na laboratornyh zhivotnyh fizicheskikh metodov vosstanovleniya organizma cheloveka v ehkstremaal'nyh usloviyah na baze vektornoj modeli funkcional'nyh sostoyanij nervnoj sistemy. *Biomedicina*. 2016; 2: 4-14. (In Russ.)]
6. Belovicova K., Bögi E., Csatosova K., Dubovický M. Animal tests

for anxiety-like and depression-like behavior in rats. *Interdisciplinary Toxicology*. 2017; 10(1): 40-43. DOI: 10.1515/intox-2017-0006

7. Калугев А.В. Изучение тревожности у животных – вчера, сегодня, завтра. *Стресс и поведение: материалы 7-й междисциплинарной конф. по биологической психиатрии*. М. 2003; 145-148. [Kaluev A.V. Izuchenie trevozhnosti u zhivotnykh – vchera, segodnya, zavtra. *Stress i povedenie: materialy 7-j mezhdisciplinarnoj konf. po biologicheskoy psixiatrii*. М. 2003; 145-148. (In Russ.)]

8. Амикишиева А.В. Поведенческое фенотипирование: современные методы и оборудование. *Вестник ВОГиС*. 2009; 13(3): 529-542. [Amikishieva A.V. Povedencheskoe fenotipirovanie: sovremennye metody i oborudovanie. *Vestnik VOGiS*. 2009; 13(3): 529-542. (In Russ.)]

9. Каркищенко Н.Н. *Основы биомоделирования*. М.: Изд-во ВПК, 2004. 608 с. [Karkishchenko N.N. *Osnovy biomodelirovaniya*. М.: Izd-vo VPK. 2004. 608 p. (In Russ.)]

10. Ennaceur A. Unconditioned tests of anxiety – Pitfalls and disappointments. *Physiology & Behavior*. 2014; 135: 55-71. DOI: 10.1016/j.physbeh.2014.05.032

11. Каркищенко В.Н., Фокин Ю.В., Казахова Л.Х., Алимкина О.В., Касинская Н.В. Методики изучения физиологических функций лабораторных животных для доклинических исследований в спортивной медицине. *Биомедицина*. 2012; 4: 15-21. [Karkishchenko V.N., Fokin YU.V., Kazahova L.H., Alimkina O.V., Kasinskaya N.V. Metodiki izucheniya fiziologicheskikh funkcyj laboratornyh zhivotnyh dlya doklinicheskikh issledovanij v sportivnoj medicine. *Biomedicina*. 2012; 4: 15-21. (In Russ.)]

12. Sestakova N., Puzserova A., Kluksnavsky M., Bernatova I. Determination of motor activity and anxiety-related behaviour in rodents: methodological aspects and role of nitric oxide. *Interdisciplinary Toxicology*. 2013; 6(3): 126-135. DOI: 10.2478/intox-2013-0020

13. Seibenhener M.L., Wooten M.C. Use of the Open Field Maze to measure locomotor and anxiety-like behavior in mice. *Journal of visualized experiments: JoVE*. 2015; 96: e52434-e52434. DOI: 10.3791/52434

14. Burn C.C. What is it like to be a rat? Rat sensory perception and its implications for experimental design and rat welfare. *Applied Animal Behaviour Science*. 2008; 112(1-2): 1-32. DOI: 10.1016/j.applanim.2008.02.007

15. Luo M., Xu Y., Cai R., Tang Y., Ge M.M., Liu Z.H., Xu L., Hu F., Ruan D.Y., Wang H.L. Epigenetic histone modification regulates developmental lead exposure induced hyperactivity in rats. *Toxicology Letters*. 2014; 225(1): 78-85. DOI: 10.1016/j.toxlet.2013.11.025

16. Болотова В.Ц., Крауз В.А., Шустов Е.Б. Биологическая модель экспериментального невроза у лабораторных животных. *Биомедицина*. 2015; 1: 66-80. [Bolotova V.C., Krauz V.A., SHustov E.B. Biologicheskaya model' ehksperimental'nogo nevroza u laboratornyh zhivotnyh. *Biomedicina*. 2015; 1: 66-80. (In Russ.)]

17. Hogg S. A review of the validity and variability of the elevated plus-maze as an animal model of anxiety. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1996; 54(1): 21-30. PMID: 8728535

18. Sweis B.M., Bachour S.P., Brekke J.A., Gewirtz J.C., Sadeghi-Bazargani H., Hevesi M., Divani A.A. A modified beam-walking apparatus for assessment of anxiety in a rodent model of blast traumatic brain injury. *Behavioural Brain Research*. 2016; 296: 149-

156. DOI: 10.1016/j.bbr.2015.09.015

19. Bourin M, Hascoet M. The mouse light/dark box test. *European Journal of Pharmacology*. 2003; 463(1-3): 55-65. DOI: 10.1016/S0014-2999(03)01274-3

20. Ломтева Н.А., Касимова С.К., Кондратенко Е.И. Зависимость поведения и уровня тревожности от пола и гормонального статуса крыс. *Проблемы репродукции*. 2013; 3: 17-20. [Lomteva N.A., Kasimova S.K., Kondratenko E.I. Zavisimost' povedeniya i urovnya trevozhnosti ot pola i gormonal'nogo statusa krys. *Problemy reprodukcii*. 2013; 3: 17-20. (In Russ.)]

21. Kalueff A.V., Keisala T., Minasyan A., Kumar S.R., LaPorte J.L., Murphy D.L., Tuohimaa P. The regular and light-dark Suok tests of anxiety and sensorimotor integration: utility for behavioral characterization in laboratory rodents. *Nature Protocols*. 2008; 3(1): 129-136. DOI: 10.1038/nprot.2007.516

22. Худякова Н.А. Влияние циклогексамина на активность мышей линии BALB в условиях суок-теста и теста «решетка». *Вестник Удмуртского университета*. 2014; 4: 67-71. [Hudyakova N.A. Vliyanie ciklogeksamina na aktivnost' myshej linii BALB v usloviyah suok-testa i testa «reshetka». *Vestnik Udmurtskogo universiteta*. 2014; 4: 67-71. (In Russ.)]

13. Кушнарева Е.Ю., Крупина Н.А., Хлебникова Н.Н., Кудрин В.С., Золотов Н.Н., Крыжановский Г.Н. Уровень моноаминов и их метаболитов в структурах мозга крыс с экспериментальным тревожно-депрессивным состоянием, вызванным введением ингибитора дипептидилпептидазы IV в раннем постнатальном периоде. *Нейрохимия*. 2012; 29(1): 35-44. [Kushnareva E.Ju., Krupina N.A., Hlebnikova N.N., Kudrin V.S., Zolotov N.N., Kryzhanovskij G.N. Uroven' monoaminov i ih metabolitov v strukturah mozga krys s jeksperimental'nym trevozhno-depressivnym sostojaniem, vyzvannym vvedeniem ingibitora dipeptidilpeptidazy IV v rannem postnatal'nom periode. *Neirochymia*. 2012; 29(1): 35-44. (In Russ.)]

24. Kormos V., Gaszner B. Role of neuropeptides in anxiety, stress, and depression: From animals to humans. *Neuropeptides*. 2013; 47(6): 401-419. DOI: 10.1016/j.npep.2013.10.014

25. Taylor G.T., Huffman J. Kappa Opioid System Involvement in Mood and Anxiety Disorders. *International Journal of Neurology Research*. 2016; 3(2): 358-363. DOI: 10.17554/ij.issn.2313-5611.2017.03.70

26. Reyes B.A.S., Kravets J.L., Connelly K.L., Unterwald E.M., Van Bockstaele E.J. Localization of the delta opioid receptor and corticotropin-releasing factor in the amygdalar complex: role in anxiety. *Brain structure & function*. 2017; 222(2): 1007-1026. DOI: 10.1007/s00429-016-1261-6

27. Landgraf R., Wigger A., Holsboer F., Neumann I.D. Hyper-reactive hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis in rats bred for high anxiety-related behavior. *Journal of Neuroendocrinology*. 1999; 11(6): 405-407. PMID: 10336720

28. Walf A.A., Frye C.A. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nature Protocols*. 2007; 2(2): 322-328. DOI: 10.1038/nprot.2007.44

29. Ennaceur A., Chazot P.L. Preclinical animal anxiety research – flaws and prejudices. *Pharmacology Research & Perspectives*. 2016; 4(2): 1-37. DOI: 10.1002/prp2.223

Поступила / Received 09.10.2018

Принята в печать / Accepted 30.11.2018

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

Контактная информация: Кравченко Сергей Владимирович; тел.: +7 (918) 348-63-47; e-mail: ksv.1991@yandex.ru;

Россия, 350049, г. Краснодар, проезд Энгельса, 10.

Corresponding author: Sergey V. Kravchenko; tel.: +7 (918) 348-63-47; e-mail: ksv.1991@yandex.ru; 10, Engelsa proyezd, Krasnodar, 350049.

Н. С. РЯБИН, А. Н. КАТРИЧ, М. И. БЫКОВ, Р. Г. СТАШ

ВОЗМОЖНОСТИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ УЛЬТРАСОНОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ СОЛИДНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

АННОТАЦИЯ

Эндосонаграфия занимает ведущую роль в диагностике солидных новообразований поджелудочной железы. В данной статье представлены основные показатели диагностической эффективности метода в зависимости от нозологии опухоли. Описаны результаты исследований отечественных и зарубежных авторов о возможности эндоскопической ультрасонаграфии (ЭУС) в определении резектабельности солидных новообразований поджелудочной железы на основе диагностики инвазии сосудов билиопанкреатодуоденальной зоны. Рассмотрены вспомогательные методики эндосонаграфии, их роль и информативность в дифференциальной диагностике поражения поджелудочной железы.

Ключевые слова: эндосонаграфия, новообразования поджелудочной железы, тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия, ЭУС-эластография, контрастная ЭУС

Для цитирования: Рябин Н.С., Катрич А.Н., Быков М.И., Сташ Р.Г. Возможности эндоскопической ультрасонаграфии в диагностике солидных новообразований поджелудочной железы. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(6): 177-183. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-177-183

Forcitation: Ryabin N.S., Katrich A.N., Bykov M.I., Stash R.G. The possibilities of endoscopic ultrasonography in the diagnostics of solid pancreatic neoplasms. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(6): 177-183. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-177-183

N. S. RYABIN, A. N. KATRICH, M. I. BYKOV, R. G. STASH

THE POSSIBILITIES OF ENDOSCOPIC ULTRASONOGRAPHY IN THE DIAGNOSTICS OF SOLID PANCREATIC NEOPLASMS

Scientific Research Institute – Regional clinical hospital № 1 named after Professor S. V. Ochapovsky
of the Ministry of Health of the Krasnodar Region, 1 May str., 167, Krasnodar, Russia, 350086.

ABSTRACT

Endosonography takes a leading role in solid pancreatic neoplasms diagnostics. This article presents the main indicators of diagnostics efficiency of the method depending on the nosology of a tumor. The article describes the research results of domestic and foreign authors about the possibility of endoscopic ultrasonography in determining the resectability of solid pancreatic neoplasms based on the diagnostics of biliopancreatoduodenal zone blood vessels invasion. We consider the auxiliary techniques of endosonography, particularly, their role and informative value in differential diagnosis of pancreatic lesions.

Keywords: endosonography, pancreatic neoplasms, FNA, EUS-elastography, contrast-EUS

В течение многих лет летальность от рака поджелудочной железы находится на 4-м месте среди всех онкологических заболеваний. В первую очередь это обусловлено запоздалой верификацией данных опухолей и тем самым отсутствием возможности выполнения радикального оперативного лечения [1]. При этом бурное развитие инструментальных методов диагностики не позволяет достичь эффективного результата, а полученные данные чаще всего лишь позволяют констатировать наличие опухолевого процесса в поджелудочной железе.

В последние годы при выявлении патологии панкреатобилиарной зоны все чаще применяется эндоскопическая ультрасонаграфия (ЭУС). Благодаря достаточно близкому расположению ультразвукового датчика от исследуемого объекта и использованию полипозиционного исследования в режиме реального времени данный метод позволяет провести детальное изучение пораженного органа, а также оценить взаимоотношение диагностируемой опухоли с сосудами.

Классификация новообразований поджелудоч-

ной железы, принятая в 2010 году Всемирной организацией здравоохранения, включает более 40 различных видов опухолей. При этом на долю протоковой аденокарциномы приходится около 95% случаев среди всех экзокринных новообразований поджелудочной железы [2]. Другие солидные образования, такие как нейроэндокринная опухоль (НЭО), солидно-псевдопапиллярная опухоль (СППО), лимфома и метастатическое поражение поджелудочной железы, встречаются значительно реже.

Наиболее эффективна эндосонография в выявлении мелких опухолей, которые в большинстве случаев в принципе не обнаруживаются при применении других методов диагностики. Согласно данным J.C. Ardengh (2003 г.), чувствительность компьютерной томографии (КТ) у пациентов с новообразованиями поджелудочной железы менее 3 см составила 94%, а ЭУС – 100% [3]. Эти данные подтверждают и последние исследования, которые показывают, что эндосонография дает возможность диагностировать опухоли поджелудочной железы, не визуализируемые при магниторезонансной томографии (МРТ) и КТ. По данным ряда авторов, в диагностике НЭО поджелудочной железы ЭУС является более информативным и чувствительным методом в сравнении с абдоминальным ультразвуковым исследованием (УЗИ), КТ, МРТ при размерах новообразований менее 15 мм [4].

Независимо от того, используется ли КТ, МРТ или даже эндосонография, зачастую трудно провести дифференциальную диагностику очаговых новообразований на фоне развития воспалительных и фиброзных изменений паренхимы поджелудочной железы при хроническом панкреатите. Для диагностики хронического панкреатита в настоящее время принято выделять девять ЭУС-критериев. Четыре критерия изменений в паренхиме железы: гиперэхогенность очагов, гиперэхогенные тяжи, псевдокисты и дольчатость, и пять протоковых критериев: расширенный проток поджелудочной железы (ППЖ), видимые боковые ветви, гиперэхогенные стенки ППЖ, нерегулярность ППЖ и конкременты в просвете протока. При выявлении 4-5 из перечисленных критериев диагностическая чувствительность ЭУС колеблется от 84% до 100%, в то время как ее специфичность – от 60% до 95% [5]. Кроме этого T. Rösch et al. [6] и B. Glasbrenner et al. [7] независимо друг от друга предложили ЭУС-критерии, характеризующие в большей степени воспалительное новообразование, а именно – неоднородная эхокартина, кальцификация, множественные уплотнения в перипанкреатической клетчатке и кисты. Из ЭУС-критериев злокачественных новообразований выделяют признаки инвазии в соседние органы, увеличение регионарных лимфатических узлов и образования с неровными внешними полями.

Аденокарциномы поджелудочной железы, как правило, имеют признак гетерогенных гипоехогенных образований с нерегулярными границами. Однако, опираясь только на эти морфологические

особенности, диагностическая специфичность составляет только 53%, так как такую же картину можно наблюдать при очаговом панкреатите, нейроэндокринных опухолях и метастазах. Чувствительность ЭУС в раннем обнаружении малых аденокарцином составляет 89-100% [8]. По данным H. Sakamoto et al. (2010), спиральная КТ и ЭУС диагностируют рак поджелудочной железы диаметром 2 см или менее с чувствительностью 50% и 94,4% соответственно [9].

По данным работы В. Г. Неустроева (2006), основанной на исследовании 153 пациентов с раком поджелудочной железы и очаговым хроническим панкреатитом, определены следующие дифференциально-диагностические критерии: коэффициент соотношения горизонтального и вертикального размеров образования, отсутствие характерного «панкреатического рисунка» в пораженном очаге, контур новообразования в зоне контакта с протоками и изменения окружающей паренхимы железы. На основании полученных данных авторами предложена расчетная формула, которая позволяет проводить дифференциальную диагностику очагового хронического панкреатита и аденокарциномы поджелудочной железы [10].

В работе Е.Н. Солодиной (2009) выявлено, что четкий контур и округлая форма новообразования, а также отсутствие в очаге характерного «панкреатического рисунка» и неизменная окружающая паренхима поджелудочной железы являются основными отличительными критериями опухолевого процесса при дифференциальной диагностике с хроническим панкреатитом. При комбинации одного из критериев, которые характеризуют новообразование, с неизменной окружающей паренхимой железы вероятность аденокарциномы увеличивается. При этом диагностические показатели ЭУС в дифференциальной диагностике злокачественного новообразования и хронического панкреатита значительно превышают таковые при выполнении КТ и УЗИ [11].

По данным литературы, чувствительность ЭУС в дифференциальной диагностике очагового хронического панкреатита и аденокарциномы поджелудочной железы достигает 75%. При этом в плане исключения злокачественного процесса эндоскопическая ультрасонография считается высокоточным методом. Согласно исследованию A. Catanzaro (2003 г.), проведенному у 80 пациентов с клиникой опухоли поджелудочной железы и отрицательными результатами ЭУС, только у одного больного отмечалось развитие аденокарциномы, в то время как у остальных пациентов при наблюдении в течение 2 лет опухолевого роста не наблюдалось [12].

Около 23% всех новообразований поджелудочной железы составляют НЭО [13]. Все НЭО в зависимости от секретируемого гормона с последующим развитием характерных клинических признаков делят на функционирующие (60-80%) и нефункционирующие (20-40%) [14]. При этом

нефункционирующие НЭО не вызывают характерных симптомов гормональной гиперсекреции.

К наиболее распространенной функционирующей НЭО поджелудочной железы относится инсулинома, которая встречается достаточно редко (у 1-3 человек в год на 1 млн. населения). В связи с малыми размерами данной опухоли определение ее точного расположения в органе зачастую не превышает 85% даже в специализированных лечебных учреждениях [15]. Нефункционирующие НЭО, как правило, диагностируются, когда проявляются неспецифические признаки, обусловленные сдавлением новообразованием прилежащих органов: боли в животе, потеря массы тела, желтуха, панкреатит. В таких случаях в первую очередь необходимо проводить дифференциальный диагноз с аденокарциномой поджелудочной железы. Чувствительность ЭУС в выявлении НЭО размерами до 2 см достигает 94%. Однако точность в выявлении функционирующих НЭО при эндосонографии несколько ниже и находится в пределах 86,6-92,3% [16]. Особенно эффективно удается определить структуру самого новообразования и провести оценку его кровотока. Наиболее информативна эндосонография в визуализации небольших опухолей, диаметром менее 3 мм, которые часто не визуализируются при других инструментальных исследованиях. При этом чувствительность данного метода может снижаться до 60% ввиду множественного характера поражения, расположения в паренхиме железы новообразований, сходных с ней по экзогенности, а также локализации очага в хвосте. Следует отметить, что на сегодняшний день ЭУС, как уточняющая методика, внесена почти во все рекомендации по диагностике нейроэндокринных образований поджелудочной железы [17].

Солитарные псевдопапиллярные опухоли (СППО) поджелудочной железы являются достаточно редкими эпителиальными опухолями, которые имеют определенно низкий потенциал злокачественности и встречаются в основном у молодых женщин. На их долю приходится около 3% всех экзокринных новообразований поджелудочной железы. По литературным данным, на 10 женщин с выявленной СППО приходится один мужчина, при этом размеры данных опухолей могут достигать до 35 см [18]. В основном поражение поджелудочной железы при данном типе опухоли носит одиночный характер, описаны единичные случаи мультицентрического роста СППО [19]. Такие новообразования медленно растут, имеют благоприятное течение, и только в 10-15% случаев наблюдаются метастатический рост и рецидивы заболевания. Учитывая, что СППО микроскопически трудно отличить от НЭО, панкреатобластомы и ацинарно-клеточной карциномы, основным методом в постановке диагноза является иммуногистохимическое исследование [20].

СППО при выполнении ЭУС выглядит как новообразование с ровным и четким контуром, при небольших размерах, с однородной структурой.

При больших размерах структура становится неоднородной, включающей экзогенный солидный компонент и гипо- или анэхогенные кистозные образования. Именно на эндосонографии проще визуализировать опухолевую капсулу и наличие в ней кальцинатов [21].

Метастатическое поражение поджелудочной железы является самым малоизученным вопросом в дифференциальной диагностике патологии анализируемого органа. Частота их выявления достигает 2% от всех новообразований поджелудочной железы [22]. Чаще всего диагностируется метастатическое поражение раком почки и легких, редко – меланомой, раком желудка, молочной железы и толстой кишки. Так, при карциноме почки метастатическое поражение поджелудочной железы встречается лишь в 0,25-3% случаев [23]. Эндосонографическая картина метастазов в поджелудочную железу представлена солидными новообразованиями, которые гипо- или изоэхогенны по отношению к паренхиме железы. Чаще всего они имеют округлую форму и однородную структуру и визуально ограничены от прилежащей паренхимы. При цветовом доплеровском картировании метастазы почечно-клеточного рака визуализируются как гиперваскулярные новообразования по отношению к неизменной структуре железы. Однако характерных признаков метастазов почечно-клеточного рака, позволяющих дифференцировать их от других злокачественных новообразований поджелудочной железы, эндосонография не выявляет [24].

ЭУС играет важную роль в определении операбельности новообразований поджелудочной железы. Одним из важных критериев резектабельности опухоли является распространение ее на крупные сосуды верхнего этажа брюшной полости. Ведущими критериями инвазии опухоли в сосудистые структуры являются: отсутствие четкой границы между наружным контуром новообразования и стенкой сосуда, деформация наружного контура сосуда, отсутствие дифференцировки стенки сосуда на слои в зоне контакта с опухолевой тканью, наличие в просвете сосуда дополнительного элемента (тромботические массы и т. п.), отсутствие достоверного кровотока в просвете сосуда при ЦДК. При этом чувствительность ЭУС в определении сосудистой инвазии колеблется от 29% до 100%. Диагностика инвазии в селезеночную артерию является наиболее затруднительной, тогда как верификация прорастания опухоли в верхнюю брыжеечную и воротную вены сопоставима с данными, полученными до и во время операции. Следует отметить, что чувствительность ЭУС в определении сосудистой инвазии опухоли, расположенной в теле или хвосте, ниже по отношению к новообразованиям, локализующимся в головке, и составляет 80% и 92% соответственно [25].

На сегодняшний день существует возможность протезирования сосудистых структур при опухолевой инвазии в воротную, селезеночную и верхнюю

брыжеечную вены при проведении панкреатодуоденальной резекции. Однако наличие инвазивного роста в чревном стволе и верхней брыжеечной артерии, по мнению многих авторов, является противопоказанием к оперативному лечению, что обусловлено высокой частотой послеоперационных осложнений и летальности, а также нерадикальностью вмешательства при реконструкции артериальных стволов. Исключением являются новообразования, расположенные в теле или хвосте железы, с инвазией в чревный ствол и его ветви, так как возможно восстановление кровотока через гастродуоденальную артерию после удаления опухоли с резекцией данного сосуда. Это является важным фактором при исследовании пациентов с опухолью поджелудочной железы. Диагностическая точность ЭУС в верификации инвазии в крупные сосуды варьирует от 67% до 100% в зависимости от опыта исследователя [26].

Следует отметить, что возможность эндоскопграфии в диагностике распространения опухолевого процесса на артерии и вены различна. Наиболее доступны визуализации воротная, селезеночная вены и верхняя брыжеечная вена в зоне ее впадения в селезеночную, и, напротив, менее достигаемы для осмотра верхняя брыжеечная артерия и частично одноименная ее вена. По данным литературы, диагностика инвазии в артерии достигает 86,6%, в то время как в вены не превышает 80% [27]. По мнению других авторов, чувствительность КТ в диагностике опухолевой инвазии артерий выше, чем чувствительность ЭУС [28]. В определении распространения опухоли на крупные сосуды панкреатодуоденальной зоны более эффективны сочетания КТ и ЭУС (неинвазивный комплекс), а также ЭУС и ангиография (инвазивный комплекс) [24]. По данным крупного мета-анализа, в определении сосудистой инвазии диагностические показатели ЭУС и КТ сопоставимы и намного превышают аналогичные критерии по результатам УЗИ и МРТ [29].

Применение тонкоигльной пункции с аспирационной биопсией (ТАПБ) под контролем ЭУС в верификации аденокарциномы поджелудочной железы увеличивает чувствительность метода до 85-89%, а НЭО – до 94%. Однако данная методика с высокой точностью и низким уровнем осложнений имеет достаточно серьезные ограничения. Наличие хронического панкреатита статистически значимо снижает диагностическую эффективность ЭУС-ТАПБ, так при высокой чувствительности отрицательная предсказательная ценность исследования находится в пределах 55-65% [30]. Ложноположительные результаты ТАПБ при хроническом панкреатите достигают 1,1%, что приводит к неоправданным ПДР [31].

Важно на дооперационном этапе не только верифицировать опухоль, но и предположить ее морфологию, так как и тактика лечения, и прогноз выживаемости значимо различаются. Точность диагноза при ЭУС-ТАПБ составляет 85-95% и за-

висит от нескольких факторов: типа иглы, количества «проходов», наличия цитопатолога в помещении, технического качества обработки и опыта специалистов [32].

Общая частота отбора проб ткани поджелудочной железы для цитологии с использованием иглы 22G является переменной по сравнению с гистологией (82-93% против 84-87%), в то время как общая диагностическая точность гистологии на каждом «проходе» составляет только 60% для иглы 25G и 75% для иглы 22G [33].

Основными преимуществами ЭУС-ТАПБ является использование тонких игл – 19G, 22G и 25G, позволяющих произвести забор материала из очага интереса. Описание атипичии в цитологических мазках составляет 1-14% случаев, что сопоставимо с сообщениями по цитологии щитовидной железы. Однако определение злокачественных новообразований в мазках поджелудочной железы значительно выше (25-100%) [34]. Сочетание цитологического и гистологического исследований полученного материала при ЭУС-ТАПБ позволяет получить результат в 90-100% случаев. Согласно рекомендациям Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии (ESGE) количество пункционных биопсий должно коррелировать с необходимым объемом полученного материала для гистологического исследования [35].

Информативность результата при проведении ЭУС-ТАПБ с использованием стилета или без него различна: по данным одних авторов, сопоставима (87% против 83%) [36], а по данным других – выше при использовании стилета (75% против 87%) [37]. Количество крови в образце также было больше при использовании стилета (75% против 52%) [36, 37]. Поэтому согласно рекомендациям ESGE использование стилета остается на усмотрение оператора [35].

Точность ЭУС-ТАПБ в диагностике новообразования поджелудочной железы на фоне хронического панкреатита снижается с 91% до 73% и требует большего количества «проходов» иглы для установления диагноза [38]. Наличие стентов (пластиковых или металлических) обычно не препятствует выполнению ЭУС-ТАПБ, при этом стент необходимо установить как минимум за день до выполнения ЭУС-ТАПБ. По данным A. Siddiqui et al. (2011), чувствительность в диагностике опухолей диаметром менее 1 см на фоне стента составила менее 40% [39].

Для повышения диагностической эффективности ЭУС все чаще используется ЭУС-ориентированная эластография, которая может быть применена для оценки жесткости и эластичности солидных новообразований. Некоторые исследования показали, что при использовании ЭУС-эластографии повышается диагностическая эффективность ЭУС-ТАПБ солидных новообразований поджелудочной железы [40].

В ЭУС-эластографии могут быть использованы эхоэндоскопы с радиальным и продольным скани-

рованием. Последние имеют преимущество ввиду возможности проведения ЭУС-ТАПБ при определении подозрительного очага. Исследования показали, что эндосонография в сочетании с эластографией обладает наибольшей чувствительностью к обнаружению даже небольших новообразований поджелудочной железы. В двух крупных исследованиях была оценена точность ЭУС-эластографии при диагностике злокачественных новообразований поджелудочной железы: выявлены чувствительность и специфичность в диапазоне от 93% до 100% и от 17% до 95% соответственно [41]. Диагностическая специфичность злокачественных новообразований широко варьирует. В проведенном большом мета-анализе, включающем 13 исследований и в общей сложности 1042 больных с солидными новообразованиями поджелудочной железы, ЭУС-эластография показала среднюю чувствительность и специфичность: 95% (93-96%) и 69% (63-75%) соответственно [42].

В исследовании M. Jafri et al. (2016) диагностическая точность ЭУС-эластографии в определении аденокарциномы поджелудочной железы составила 85%, а чувствительность – 100% [43]. Эти результаты сопоставимы с предыдущими исследованиями, которые показали, что режим эластографии не только предоставляет информацию, дополняющую ЭУС, но и потенциально увеличивает информативность аспирационной биопсии и потенциально сокращает число повторных биопсий [44]. По данным литературы, этот метод может быть полезным при характеристике новообразования поджелудочной железы и выборе направления хода пункционной иглы при выполнении ЭУС-ТАПБ. Кроме этого ЭУС-эластография может предоставлять важную информацию в дифференциации солидных новообразований поджелудочной железы в тех случаях, когда подозревается отрицательный результат при биопсии, или у пациентов, которым не удается выполнить ТАПБ [43].

В последние годы увеличивается число публикаций, посвященных эффективности эндосонографии поджелудочной железы с внутривенным введением контрастного вещества [45]. Принцип метода ЭУС с контрастным усилением основывается на визуализации микрососудов внутри опухоли поджелудочной железы. Контрастными агентами являются микропузырьки газа, заключенные в гидрофильную оболочку. Первое поколение контрастных препаратов, в состав которых входила галактоза, в своей молекулярной структуре имело нестабильную оболочку, что приводило к быстрому ее разрушению в процессе исследования, а также возникали определенные трудности с прохождением микропузырьков через кардиопульмональный барьер. Контрастные агенты второго поколения, такие как серы гексафторид или перфлутрен, имеют лучшую «продолжительность жизни» в сосудистом потоке и способны свободно проходить через легочные капилляры.

Наличие признаков гиповаскуляризации в новообразовании при использовании ЭУС с контрастным усилением, по литературным данным, в 83-94% случаев соответствует аденокарциноме [46]. По данным ряда авторов, в 64-69% случаев аденокарциномы визуализируются как гиповаскулярные новообразования, а в 30-35% – гипер- или изоваскулярные, что вызывает определенные трудности в дифференциальной диагностике с другими солидными новообразованиями поджелудочной железы, в том числе с псевдотуморозным панкреатитом [47]. Данная методика имеет ряд недостатков: артефакты движения, эффект расплывания изображения и очень короткое время исследования, что послужило причиной разработки контрастной гармонической ЭУС, в которой используются частоты, возникающие в результате нелинейного колебания микропузырьков, а использование низкого механического индекса ультразвукового аппарата позволяет продлить время исследования (за счет отсутствия эффекта выраженного разрушения микропузырьков). Применение такого программного обеспечения позволяет эффективно вычитать сигнал от тканей до получения почти чистого сигнала микропузырьков. Качественная интерпретация полученного изображения новообразования как гипоконтрастного помогает диагностировать аденокарциному в 80-95% случаев, открывая перспективы успешного диагноза в случае ложноотрицательного результата при ЭУС-ТАПБ [48].

Таким образом, эндосонография обладает достаточно высокой диагностической информативностью, которая порой превосходит показатели КТ и МРТ, в диагностике солидных новообразований поджелудочной железы. Вспомогательные методы, такие как ЭУС-ТАПБ, ЭУС-эластография, ЭУС с контрастным усилением и контрастная гармоническая ЭУС, дополняют исследование в В-режиме. Однако стоит отметить, что эндоскопическое ультразвуковое исследование является операторозависимым, и его необходимо применять как уточняющий метод после проведения основных стандартизованных диагностических исследований (УЗИ, КТ и МРТ).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Каприн А.Д. *Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность)*. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 2016; 250. [Kaprin A.D. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2014 godu (zabolevaemost' i smernost')*. Pod red. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M.: MNIOI im. P.A. Gerzena filial FGBU "NMIRC" Minzdrava Rossii. 2016; 250. (In Russ)].
2. Котельников А.Г., Патютко Ю.И., Трякин А.А. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных опухолей поджелудочной железы*. М. 2014; 76. [Kotel'nikov A.G., Patyutko Yu.I., Tryakin A.A. *Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu zlokachestvennykh opuholej podzheludochnoj zhelezy*. M. 2014; 76. (In Russ)].
3. Ardengh J.C., de Paulo G.A., Ferrari A.P. Pancreatic carci-

- nomas smaller than 3.0 cm: endosonography (EUS) in diagnosis, staging and prediction of resectability. *HPB (Oxford)*. 2003; 5(4): 226-230. DOI: 10.1080/13651820310001342.
4. Hellman P., Hennings J., Åkerström G., Skogseid B. Endoscopic ultrasonography for evaluation of pancreatic tumours in multiple endocrine neoplasia type 1. *British Journal of Surgery*. 2005; 92(12): 1508-12. DOI: 10.1002/bjs.5149.
5. Wallace M.B., Hawes R.H., Durkalski V., Chak A., Mallery S., Catalano M.F., et al. The reliability of EUS for the diagnosis of chronic pancreatitis: interobserver agreement among experienced endosonographers. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2001; 53(3): 294-9. DOI: 10.1016/s0016-5107(01)70401-4.
6. Rösch T., Lorenz R., Braig C., Feuerbach S., RudigerSiewert J., Schusdzarra V., et al. Endoscopic ultrasound in pancreatic tumor diagnosis. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1991; 37(3): 347-52. DOI: 10.1016/s0016-5107(91)70729-3.
7. Glasbrenner B., Schwarz M., Pauls S., Preclik G., Beger H.G., Adler G. Prospective Comparison of Endoscopic Ultrasound and Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in the Preoperative Assessment of Masses in the Pancreatic Head. *Digestive Surgery*. 2000; 17(5): 468-74. DOI: 10.1159/000051942.
8. Maguchi H., Takahashi K., Osanai M., Katanuma A. Small pancreatic lesions: Is there need for EUS-FNA preoperatively? What to do with the incidental lesions? *Endoscopy*. 2006; 38(S 1): 53-6. DOI: 10.1055/s-2006-946653.
9. Sakamoto H., Kitano M., Suetomi Y., Maekawa K., Takeyama Y., Kudo M. Utility of Contrast-Enhanced Endoscopic Ultrasonography for Diagnosis of Small Pancreatic Carcinomas. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2008; 34(4): 525-32. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2007.09.018.
10. Неустроев В.Г., Ильичева Е.А., Расулов Р.И., Владимиров А.А., Хмельницкая В.А. Эндосонография в дифференциальной диагностике рака поджелудочной железы и хронического панкреатита. *Бюллетень ВСНЦСОРАМН*. 2006; 6(52): 76-81. [Neustroyev V.G., Ilyichiova Ye.A., Rasulov R.I., Vladimirova A.A., Khmel'nitskaya V.A. Endosonography in differential diagnostics of pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center SB RAMS*. 2006; 6(52): 76-81. (In Russ., English abstract)].
11. Старков Ю.Г., Солодицина Е.Н., Шишин К.В., Плотникова Л.С., Кобесова Т.А., Дубова Е.А. Эндосонография в диагностике заболеваний органов гепатопанкреатобилиарной зоны. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2009; 6: 10-16. Starkov Yu.G., Solodinina E.N., Shishin K.V., Plotnikova L.S., Kobesova T.A., Dubova E.A. Ultrasound diagnostics of the hepatobiliary and pancreas diseases. *Journal Surgery named after N.I. Pirogov*. 2009; 6: 10-16. (In Russ., English abstract)].
12. Паклина О.В., Сетдикова Г.Р. Методология исследования операционного материала при протоковом раке поджелудочной железы. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2014; 1: 42-49. [Paklina O.V., Setdikova G.R. Operational research methodology material in ductal pancreatic cancer. *Journal of Clinical and Experimental Morphology*. 2014; 1: 42-49. (In Russ., English abstract)].
13. Öberg K. Pancreatic Endocrine Tumors. *Seminars in Oncology*. 2010; 37(6): 594-618. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2010.10.014.
14. Metz D.C., Jensen R.T. Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors: Pancreatic Endocrine Tumors. *Gastroenterology*. 2008; 135(5): 1469-92. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.05.047.
15. Placzkowski K.A., Vella A., Thompson G.B., Grant C.S., Reading C.C., Charboneau J.W., et al. Secular Trends in the Presentation and Management of Functioning Insulinoma at the Mayo Clinic, 1987–2007. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009; 94(4): 1069-73. DOI: 10.1210/jc.2008-2031.
16. Goh B.-K.-P., Ooi L.-L.-P.-J., Cheow P.-C., Tan Y.-M., Ong H.-S., Chung Y.-Fa., et al. Accurate Preoperative Localization of Insulinomas Avoids the Need for Blind Resection and Reoperation: Analysis of a Single Institution Experience with 17 Surgically Treated Tumors over 19 Years. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2009; 13(6): 1071-7. DOI: 10.1007/s11605-009-0858-y.
17. Garcia-Carbonero R., Jimenez-Fonseca P., Teulé A., Barriuso J., Sevilla I. SEOM clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs) 2014. *Clinical and Translational Oncology*. 2014; 16(12): 1025-34. DOI: 10.1007/s12094-014-1214-6.
18. Papavramidis T., Papavramidis S. Solid Pseudopapillary Tumors of the Pancreas: Review of 718 Patients Reported in English Literature. *Journal of the American College of Surgeons*. 2005; 200(6): 965-72. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.02.011.
19. Yamaguchi M., Fukuda T., Nakahara M., Amano M., Takei D., Kawashima M., et al. Multicentric solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: a case report. *Surgical Case Reports*. 2015; 1(1). DOI: 10.1186/s40792-015-0111-8.
20. Гуревич Л.Е., Казанцева И.А., Соколова И.Н., Корсакова Н.А., Кузовлева Е.И., Чистякова О.А., Аверьянова Ю.В., Егоров А.В., Бритвин Т.А., Должиков А.А., Егоров В.И. Клинико-морфологическая характеристика, особенности иммунофенотипа, проблемы диагностики солидно-псевдопапиллярных опухолей поджелудочной железы. *Архив патологии*. 2014; 76(5): 4454. [Gurevich L.E., Kazantseva I.A., Sokolova I.N., Korsakova N.A., Kuzovleva E.I., Chistiakova O.A., Aver'ianova Yu.V., Egorov A.V., Britvin T.A., Dolzhikov A.A., Egorov V.I. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: Clinical and morphological characteristics, specific features of their immunophenotype, and diagnostic problems. *Archive of Pathology*. 2014; 76(5): 4454. (In Russ., English abstract)].
21. Fujii M., Saito H., Kato H., Kojima T., Ito M., Ishiyama S., et al. Diagnosis of a Solid Pseudopapillary Neoplasm Using EUS-FNA. *Internal Medicine*. 2013; 52(15): 1703-8. DOI: 10.2169/intermalmedicine.52.0238.
22. Ballarin R. Pancreatic metastases from renal cell carcinoma: The state of the art. *World Journal of Gastroenterology*. 2011; 17(43): 4747. DOI: 10.3748/wjg.v17.i43.4747.
23. Сетдикова Г.Р., Паклина О.В., Ротин Д.Л. Вторичные опухоли поджелудочной железы: описание случаев и обзор литературы. *Злокачественные опухоли*. 2014; 2: 11-23. [Setdikova G.R., Paklina O.V., Rotin D.L. Secondary tumors of the pancreas: a description of cases and review of the literature. *Journal of Malignant tumors*. 2014; 2: 11-23. (In Russ., English abstract)].
24. Нечипай А.М., Бурдюков М.С., Юричев И.Н., Романенко Н.В. Эндоскопическая ультрасонография в диагностике инвазии опухоли поджелудочной железы в магистральные сосуды. *Анналы хирургической гепатологии*. 2010; 15(2): 72-80. [Nechipai A.M., Burdjukov M.S., Yurichev I.N., Romanenko N.V. Endoscopic Ultrasonography in Detection of Pancreatic Cancer Invasion in Main Blood Vessels. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2010; 15(2): 72-80. (In Russ., English abstract)].
25. Rivadeneira D.E., Pochapin M., Grobmyer S.R., Lieberman M.D., Christos P.J., Jacobson I., et al. Comparison of Linear Array

Endoscopic Ultrasound and Helical Computed Tomography for the Staging of Periapillary Malignancies. *Annals of Surgical Oncology*. 2003; 10(8): 890-7. DOI: 10.1245/aso.2003.03.555.

26. Seicean A. Radial Endoscopic Ultrasonography in the Pre-operative Staging of Pancreatic Cancer. *J. Gastrointest Liver Dis*. 2008; 17(3): 273-278.

27. Mansfield S.D., Scott J., Oppong K., Richardson D.L., Sen G., Jaques B.C., et al. Comparison of multislice computed tomography and endoscopic ultrasonography with operative and histological findings in suspected pancreatic and periapillary malignancy. *British Journal of Surgery*. 2008; 95(12): 1512-20. DOI: 10.1002/bjs.6330.

28. Gonzalo-Marin J. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of pancreatic cancer. *World J. Gastrointest. Oncol*. 2014; 6(9): 360. DOI: 10.4251/wjgo.v6.i9.360.

29. Hewitt M.J., McPhail M.J.W., Possamai L., Dhar A., Vlavianos P., Monahan K.J. EUS-guided FNA for diagnosis of solid pancreatic neoplasms: a meta-analysis. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2012; 75(2): 319-31. DOI: 10.1016/j.gie.2011.08.049.

30. Siddiqui A.A., Kowalski T.E., Shahid H., O'Donnell S., Tolin J., Loren D.E., et al. False-positive EUS-guided FNA cytology for solid pancreatic lesions. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2011; 74(3): 535-40. DOI: 10.1016/j.gie.2011.04.039.

31. Seicean A. Endoscopic Ultrasound in Pancreatic Cancer: The New Perspective. *Pancreatic Cancer – Insights into Molecular Mechanisms and Novel Approaches to Early Detection and Treatment* [Internet]. InTech; 2014; 32: 27-43. DOI: 10.5772/57182.

32. Itoi T., Itokawa F., Kurihara T., Sofuni A., Tsuchiya T., Ishii K., et al. Experimental endoscopy: objective evaluation of EUS needles. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2009; 69(3): 509-16. DOI: 10.1016/j.gie.2008.07.017.

33. Abdelgawwad M.S., Alston E., Eltoum I.A. The frequency and cancer risk associated with the atypical cytologic diagnostic category in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration specimens of solid pancreatic lesions. *Cancer Cytopathology*. 2013; 121(11): 620-8. DOI: 10.1002/cncy.21337.

34. Papanikolaou I.S., Adler A., Wegener K., Al-Abadi H., Dürr A., Koch M., et al. Prospective pilot evaluation of a new needle prototype for endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration: comparison of cytology and histology yield. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2008; 20(4): 342-8. DOI: 10.1097/meg.0b013e3282f2a5cf.

35. Savides T.J. Tricks for improving EUS-FNA accuracy and maximizing cellular yield. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2009; 69(2): 130-133. DOI: 10.1016/j.gie.2008.12.018.

36. Lee J.K., Choi J.H., Lee K.H., Kim K.M., Shin J.U., Lee J.K., et al. A prospective, comparative trial to optimize sampling techniques in EUS-guided FNA of solid pancreatic masses. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2013; 77(5): 745-51. DOI: 10.1016/j.gie.2012.12.009.

37. Wani S., Early D., Kunkel J., Leathersich A., Hovis C.E., Hollander T.G., et al. Diagnostic yield of malignancy during EUS-guided FNA of solid lesions with and without a stylet: a prospective, single blind, randomized, controlled trial. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2012; 76(2): 328-35. DOI: 10.1016/j.gie.2012.03.1395.

38. Varadarajulu S., Tamhane A., Eloubeidi M.A. Yield of EUS-guided FNA of pancreatic masses in the presence or the absence of chronic pancreatitis. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2005; 62(5): 728-36. DOI: 10.1016/j.gie.2005.06.051.

39. Siddiqui A.A., Brown L.J., Hong S.-K.S., Draganova-Tacheva R.A., Korenblit J., Loren D.E., et al. Relationship of Pancreatic Mass Size and Diagnostic Yield of Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration. *Digestive Diseases and Sciences*. 2011; 56(11): 3370-5. DOI: 10.1007/s10620-011-1782-z.

40. Opačić D. Endoscopic ultrasound elastography strain histograms in the evaluation of patients with pancreatic masses. *World Journal of Gastroenterology*. 2015; 21(13): 4014. DOI: 10.3748/wjg.v21.i13.4014.

41. Săftoiu A., Iordache S., Gheonea D.I., Popescu C., Maloş A., Gorunescu F., et al. Combined contrast-enhanced power Doppler and real-time sonoelastography performed during EUS, used in the differential diagnosis of focal pancreatic masses (with videos). *Gastrointestinal Endoscopy*. 2010; 72(4): 739-47. DOI: 10.1016/j.gie.2010.02.056.

42. Pei Q., Zou X., Zhang X., Chen M., Guo Y., Luo H. Diagnostic value of EUS elastography in differentiation of benign and malignant solid pancreatic masses: A meta-analysis. *Pancreatol*. 2012; 12(5): 402-8. DOI: 10.1016/j.pan.2012.07.013.

43. Jafri M., Sachdev A.H., Khanna L., Gress F.G. The Role of Real Time Endoscopic Ultrasound Guided Elastography for Targeting EUS-FNA of Suspicious Pancreatic Masses: A Review of the Literature and A Single Center Experience. *JOP. J. Pancreas (Online)*. 2016; 17(5): 516-524.

44. Hu D., Gong T., Zhu Q. Endoscopic Ultrasound Elastography for Differential Diagnosis of Pancreatic Masses: A Meta-Analysis. *Digestive Diseases and Sciences*. 2013; 58(4): 1125-31. DOI: 10.1007/s10620-012-2428-5.

45. Kitano M., Sakamoto H., Kudo M. Contrast-enhanced endoscopic ultrasound. *Digestive Endoscopy*. 2013; 26: 79-85. DOI: 10.1111/den.12179.

46. Săftoiu A., Iordache S., Gheonea D.I., Popescu C., Maloş A., Gorunescu F., et al. Combined contrast-enhanced power Doppler and real-time sonoelastography performed during EUS, used in the differential diagnosis of focal pancreatic masses (with videos). *Gastrointestinal Endoscopy*. 2010; 72(4): 739-47. DOI: 10.1016/j.gie.2010.02.056.

47. D'Onofrio M., Zamboni G.A., Malagò R., Mantovani W., Principe F., Gallotti A., et al. Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: Is the Enhancement Pattern at Contrast-Enhanced Ultrasonography a Pre-Operative Prognostic Factor? *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2009; 35(12): 1929-37. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2009.06.1100.

48. Kitano M., Kudo M., Yamao K., Takagi T., Sakamoto H., Komaki T., et al. Characterization of Small Solid Tumors in the Pancreas: The Value of Contrast-Enhanced Harmonic Endoscopic Ultrasonography. *The American Journal of Gastroenterology*. 2011; 107(2): 303-10. DOI: 10.1038/ajg.2011.354.

Поступила / Received 02.10.2018
Принята в печать / Accepted 17.11.2018

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

Контактная информация: Рябин Николай Сергеевич; тел.: +7 (918) 318-03-56; e-mail: rns1983@mail.ru; Россия, 350086, г. Краснодар, ул. 1 Мая, 167.

Corresponding author: Nikolaj S. Ryabin; tel.: +7 (918) 318-03-56; e-mail: rns1983@mail.ru; 167, 1 May str., Krasnodar, Russia, 350086.

М. М. СОКОЛОВА, М. Ю. КИРОВ, К. В. ШЕЛЫГИН

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ДЕЛИРИЙ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ, ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Проспект Троцкий, 51, Архангельск, Россия, 163000.

АННОТАЦИЯ

Делирий – острое изменение психического статуса в виде дезориентации во времени и пространстве, снижения внимания, нарушения режима сна/бодрствования. С психопатологической точки зрения, делирий – это качественное нарушение сознания, на фоне которого выявляются нарушения восприятия (иллюзии и галлюцинации). Послеоперационный делирий (ПОД) – одно из послеоперационных осложнений, возникающих у пациентов любого возраста, включая детей. Как правило, ПОД развивается в течение 5-7 дней после оперативного вмешательства. На сегодняшний день в мире ежегодно проводится более 230 миллионов оперативных вмешательств, при этом частота ПОД варьирует в зависимости от типа хирургических операций, возраста и целого ряда факторов риска. Последствия ПОД включают в себя когнитивные расстройства, продление сроков лечения, госпитализации и повышение летальности, что ведет к значимому увеличению затрат системы здравоохранения. Внедрение протокола по диагностике и терапии делирия, основанного на современных рекомендациях, может улучшить клинический исход.

Ключевые слова: послеоперационный делирий, когнитивная дисфункция

Для цитирования: Соколова М.М., Киров М.Ю., Шелыгин К.В. Послеоперационный делирий: современные аспекты диагностики, профилактики и терапии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(6): 184-191. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-184-191

For citation: Sokolova M.M., Kirov M.Y., Shelygin K.V. Postoperative delirium: modern aspects of diagnosis, prevention and therapy. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(6): 184-191. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-184-191

М. М. SOKOLOVA, М. Ю. KIROV, К. В. SHELIGIN

POSTOPERATIVE DELIRIUM: MODERN ASPECTS OF DIAGNOSIS, PREVENTION AND THERAPY

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Northern State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Troicki prospekt 51, Arkhangelsk, Russia, 163000.

ABSTRACT

Delirium is an acute change in mental status in the form of disorientation in time and space, loss of attention and disruption of sleep/wake patterns. From the psychopathological point of view, delirium is a qualitative disorder of consciousness with concomitant disorders of perception (illusions and hallucinations). Postoperative delirium (POD) is one of the postoperative complications that occur in patients of any age, including children. As a rule, POD develops within 5-7 days after the surgery. The frequency of its occurrence varies in different age groups. Nowadays more than 230 million surgeries are performed annually in the world, and the frequency of POD depends on the type of surgical operations, age of a patient and a number of risk factors. The effects of POD include cognitive disorders, prolonged hospitalization, increased mortality, leading to a significant increase in healthcare costs. The implementation of the protocol on the diagnosis and therapy of delirium, based on modern recommendations, can improve the clinical outcome.

Keywords: postoperative delirium, cognitive dysfunction

Введение

Проблема послеоперационного делирия (ПОД) достаточно давно и активно обсуждается в медицинской литературе. На сегодняшний день в мире ежегодно проводится более 230 миллионов оперативных вмешательств, при этом частота ПОД варьирует в зависимости от типа хирургических операций, возрас-

та и целого ряда факторов риска. Последствия ПОД включают в себя когнитивные расстройства, продление сроков лечения, госпитализации и повышение летальности, что ведет к значимому увеличению затрат системы здравоохранения [1]. По данным современных исследований, делирий диагностируется лишь в 12-35% случаев; 60-дневная летальность составляет

до 3% в плановой хирургии и повышается до 10% при экстренных оперативных вмешательствах [2]. В связи с этим, крайне важна адекватная предоперационная оценка пациента на наличие делирия и когнитивных нарушений. Наш обзор направлен на обсуждение ключевых вопросов послеоперационного делирия: его диагностику, профилактику и терапию.

Определение

Делирий – острое изменение психического статуса в виде дезориентации во времени и пространстве, снижения внимания, нарушения режима сна/бодрствования. В таком состоянии больной может быть опасен для себя и окружающих.

С психопатологической точки зрения, делирий – это качественное нарушение сознания, на фоне которого выявляются нарушения восприятия (иллюзии и галлюцинации).

Послеоперационный делирий – одно из послеоперационных осложнений, возникающих у пациентов любого возраста, включая детей. Как правило, ПОД развивается в течение 5-7 дней после оперативного вмешательства [1]. Частота его возникновения варьирует в различных возрастных группах. Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет) имеют более высокий риск развития данного осложнения. Выделяют следующие типы делирия по психомоторному поведению и уровню активности больного:

- гиперактивный,
- гипоактивный,
- смешанный.

По данным современной литературы, гиперактивный делирий встречается лишь в 25% случаев. Гипоактивный делирий ассоциируется с ухудшением прогноза, труднее диагностируется и часто остается незамеченным. При гипоактивном делирии движения пациента, как спонтанные, так и в ответ на команду, замедлены, речь немногословна. При гиперактивном типе – движения пациента быстрые, неконтролируемые, неэффективные, пациент возбужден [3].

Выделяют следующие тяжелые формы делирия.

- «Мусситирующий (бормочущий)». При нем отсутствуют реакции на внешние раздражители, возбуждение пациента ограничено пределами постели, он демонстрирует однообразные движения, симптом «обирания», бессмысленное стягивание постельного белья, речь невнятная, представлена тихим бормотанием. Вслед за этим возможно развитие сопора и комы.
- «Профессиональный делирий». Пациент в постели, возбуждение безмолвное, пантомимика напоминает профессиональные движения, выполняемые при той или иной работе.

Патогенез

На сегодняшний день существует несколько гипотез развития делирия, патогенетические ме-

ханизмы такого осложнения требуют дальнейших исследований. Ведущую роль в патогенезе ПОД играет дисбаланс нейротрансмиттеров, включая избыток фенилаланина и катехоламинов, дисбаланс триптофана, серотонина и мелатонина, истощение запасов ацетилхолина. Важное значение имеет и нейровоспаление, в результате которого выделение цитокинов и медиаторов (TNF, IL-1, 2, 6) приводит к изменениям в системе гемостаза, образованию микроэмболов и нарушению церебральной микроциркуляции [1, 3].

В патогенезе алкогольного делирия ведущую роль играют недостаточность тиамина из-за его алиментарного дефицита и синдрома мальабсорбции, ингибирование ГАМКергической системы, эксайтотоксические эффекты глутамата, активация NMDA рецепторов [4].

Факторы риска

Факторы риска развития делирия разделяют на несколько групп.

- Данные анамнеза: возраст, сопутствующие заболевания (гипертензия, сердечная недостаточность, инсульт, эпилепсия, депрессия, деменция, ВИЧ-инфекция, повреждение почек, печеночная недостаточность, проблемы со зрением или слухом)
- Социальные факторы: курение, алкогольная болезнь, недостаточное питание.
- Условия пребывания в отделении интенсивной терапии (ОИТ): фиксация пациента, интубационная трубка, мочевого катетер, центральный венозный катетер, депривация сна.
- Текущее состояние пациента: тяжесть заболевания, метаболические расстройства (заболевания щитовидной железы, гликемический контроль, гипер/гипонатриемия, почечная дисфункция), терморегуляция (гипотермия при поступлении в ОИТ или палату пробуждения), сепсис, гипоксемия, беспокойство, неадекватное поведение.
- Медикаменты: опиаты, бензодиазепины, пропофол, антихолинергические препараты.
- Интраоперационные факторы: вид операции, величина кровопотери, продолжительность вмешательства [1].

Следует отметить, что у лиц, страдающих алкогольной зависимостью, делирий может развиваться в послеоперационном периоде, даже если перед операцией не отмечалось периода злоупотребления алкоголем, сам же делирий при этом может быть спровоцирован обострением хронического соматического заболевания [4].

Диагностика

Ранняя диагностика послеоперационного делирия имеет решающее значение для эффективного лечения. Несмотря на важность диагностики

ПОД, мониторингу данного состояния уделяется недостаточное внимание. Так, за время пребывания в ОИТ примерно у 70 % пациентов делирий остается нераспознанным из-за отсутствия адекватного скрининга. Наиболее общепризнанными стандартами диагностики делирия, в том числе и послеоперационного, являются шкалы DSM-5 (диагностическое и статистическое руководство по ментальным нарушениям, дополнено в 2013 году) и ICD 10 (табл. 1, 2) [2]. Европейским обществом анестезиологии рекомендована оценка пациента по данным шкалам в предоперационном периоде с целью выявления дополнительных факторов риска [1]. Следует признать, что на сегодняшний день нет идеальной системы экспресс-скрининга для быстрой оценки пациента на предмет делирия врачом и средним медицинским персоналом.

Поскольку делирий – это в первую очередь патология сознания, следует учитывать признаки его нарушения. Общие универсальные признаки нарушенного сознания были описаны ещё К. Jaspers [5].

- Отрешенность от реальности. Пациент неотчетливо воспринимает окружающую обстановку, реальность воспринимается часто лишь фрагментарно. С пациентом нарушен или отсутствует речевой контакт.
- дезориентировка или отсутствие ориентировки в собственной личности (аутопсихическая дезориентировка), месте, времени, окружающих лицах (аллопсихическая дезориентировка). Возможна ложная ориентировка в окружающих лицах, месте. При делирии может нарушаться аллопсихическая ориентировка при сохранности аутопсихической.
- Бессвязность мышления, ослабление или невозможность суждений.
- Затруднение запоминания объективной информации. При выходе из делирия, как правило, сохраняется память на психопатологические переживания, но утрачена или фрагментарна память на реальные события, сопутствовавшие периоду делирия.

Важно установить совокупность признаков помрачения сознания, поскольку отдельные проявления возможны при других психопатологических состояниях. Например, дезориентировка возможна при нарушении памяти, а отрешенность при аутизме, апатии; бессвязность мышления – при слабоумии.

На фоне помрачения сознания наблюдаются нарушения чувственного познания (иллюзии и галлюцинации). Поскольку галлюцинации носят характер истинных, поведение больного соответствует их содержанию (зачастую угрожающему), пациент превращается в заинтересованного зрителя, что проявляется в изменении поведения – он защищается, убегает, нападает, стряхивает что-то с себя и т.п. Помимо этого выявляется нарушение внимания. Глубина помрачения сознания при де-

лирии непостоянна – в дневное время часто наблюдается его восстановление, больной начинает узнавать окружающих, отвечает по существу задаваемых вопросов, к вечеру сознание вновь начинает нарушаться. В целом, для делирия характерно дебютирование и усиление симптоматики в вечернее и ночное время.

Развитие делирия проходит ряд этапов.

1. В вечернее время нарастает общая возбужденность, у пациента ускоряется речь, пантомимика. Отмечаются наплывы образных воспоминаний, зрительная и слуховая гиперестезии. Фон настроения лабильный, с преобладанием тревоги. Сон поверхностный, прерывистый, с частыми пробуждениями, кошмарными сновидениями.

2. Появляются зрительные иллюзии (парейдолии), гипногагические галлюцинации, усиливается нарушение сознания (периодически проявляется аллопсихическая дезориентировка).

Отмечаются помрачение сознания и истинные галлюцинации. В дневное время возможны люцидные окна с прояснением сознания. Могут возникать вегетативные нарушения, гипертермия.

Следует отметить, что развертывание клинической картины может останавливаться на второй стадии. В этом случае грубого нарушения сознания не наблюдается.

Различный подход к диагностике послеоперационного делирия создает сложности в распознавании данного состояния, что в свою очередь приводит к несвоевременному началу лечения. Диагностические критерии делирия, предложенные ассоциациями психиатров, у реанимационных больных обычно не применяются из-за их объема и трудности интерпретации.

На сегодняшний день для диагностики делирия в ОИТ наиболее часто применяют метод оценки спутанности сознания Confusion Assessment Method for ICU (CAM-ICU) [6]. Данная шкала включает в себя 4 показателя: изменение психического статуса, нарушение внимания, уровень сознания и оценку мышления. Данная схема предусматривает следующую последовательность действий:

1) если нет изменения психического статуса, то нет делирия, необходимо перейти к шагу 2;

2) оценивается нарушение внимания – больного просят сжимать руку каждый раз, когда врач произнесёт определённую букву (например, букву А, когда врач произносит с паузами по 3 сек. АБРАКАДАБРА) либо выполнить визуальный тест с картинками. При 0-2 ошибках – делирия нет, если более двух ошибок – перейти к шагу 3;

3) если уровень сознания при оценке по Ричмондской шкале агитации-седации (RASS, см. табл. 3) отличается от 0 – у пациента делирий; если 0 – перейти к шагу 4;

4) ответы на вопросы да/нет, например: один килограмм весит больше двух? Попросить пациента показать определенное количество пальцев: более 1 ошибки – делирий.

ICD-10: критерии делирия, не вызванного алкогольными и другими психоактивными препаратами и не сопровождающегося деменцией
ICD-10: criteria for delirium not caused by alcohol and other psychoactive drugs and not accompanied by dementia

Диагностические критерии:	
A.	Нарушение сознания, что снижает ясность осознания окружающей среды, с уменьшением способности фокусировать, поддерживать или переключать внимание.
B.	Нарушение мышления, манифестирует либо (1) нарушением непосредственного отклика и кратковременной памяти, с относительно интактной долговременной памятью, либо (2) дезориентацией во времени, месте и личности.
C.	Как минимум одно из следующих психомоторных нарушений: (1) быстрое, непредсказуемое переключение от гипоактивного к гиперактивному нарушению сознания, (2) удлинённое время ответа, (3) удлинённая или укороченная речь, (4) испуг при ответе.
D.	Нарушения сна или цикла сна-бодрствования, присутствие как минимум одного из следующих симптомов: (1) бессонница, в том числе в тяжелых случаях полная потеря сна, с дневной сонливостью или без таковой, или инверсия цикла сна-бодрствования, (2) ухудшение симптоматики в ночное время, (3) нарушения сна и кошмары в виде галлюцинаций или иллюзий после пробуждения.
E.	Быстрое начало и изменение симптомов в течение дня.
F.	Объективные данные анамнеза, объективного исследования и оценки неврологического статуса или результаты лабораторных тестов, диагностирующие церебральное или системное заболевание (не связанное с психоактивными веществами), которое приводит к клиническим проявлениям, указанным в пунктах A-D.

Таблица 2 / Table 2

Критерии DCM-5
DSM-5 criteria

Нарушения внимания (например, снижение возможности направить, сфокусировать, поддержать и переключить внимание) и сознания (сниженная ориентация в окружающей среде).
Нарушения возникают за короткое время (обычно от часов до нескольких дней), представляют изменения уровня внимания и сознания и имеют тенденцию к флюктуирующему течению по тяжести в течение дня.
Дополнительные нарушения познавательной функции (т.е. дефицит памяти, дезориентация, нарушения речи, визуально-пространственной ориентации и восприятия).
Нарушения не объясняются предшествующими нейрокогнитивными расстройствами и не возникли на фоне выраженного угнетения сознания (кома).
Есть данные анамнеза, физического осмотра или лабораторного обследования, что возникшее состояние является следствием другого заболевания, интоксикации или синдрома отмены (например, вследствие злоупотребления алкоголем или лекарственными препаратами), воздействия токсических факторов или других причин.

Шкала RASS состоит из 10 уровней (от -5 до +4), согласно которым уровень +4 соответствует крайней агрессивности пациента, уровень -5 – чрезмерно глубокой седации, при уровне 0 пациент бодрствует и спокоен [7]. Данная шкала может использоваться для диагностики типов делирия и имеет чувствительность 75,5% и специфичность 95,8%: от +1 до +4 баллов по RASS соответствуют гиперактивной форме, 0 или отрицательная оценка – гипоактивной. Сочетание обследования больного по методу CAM-ICU со шкалой RASS позволяет улучшить диагностику делирия более чем на 20%.

Позднее начало лечения делирия может приводить к еще более стойким когнитивным нарушениям. В связи с этим важно своевременно диагностировать, когда именно началось изменение психического статуса и связано ли это с другими

симптомами или применением препаратов. Необходимо мониторировать витальные функции и провести неврологическое обследование, исключив интракраниальные причины дисфункции ЦНС, а также лабораторное обследование, включая общий анализ крови, электролиты, сахар крови, газовый состав крови и биохимическое исследование, включая креатинин и функциональные пробы печени.

Одним из наиболее тяжелых осложнений делирия является энцефалопатия Вернике (синдром Вернике-Корсакова), часто остающаяся нераспознанной, поскольку ее классическая тетрада (нарушение сознания аментивного типа, офтальмоплегия, нистагм, атаксия) неочевидны и наблюдаются не у всех пациентов, а снижение активности и температуры тела у больного ошибочно расцениваются как благоприятный клинический

признак. Помимо этого, развитие этой энцефалопатии может быть спровоцировано введением глюкозы [8]. Между тем, промедление с лечением данной патологии зачастую приводит к летальному исходу [9]. Следует отметить, что энцефалопатия Вернике может развиваться при любом заболевании, сопровождающемся дефицитом тиамина, в редких случаях – после внутривенной анестезии при хирургических операциях, а также после черепно-мозговых травм [10]

Лечение

Лечение послеоперационного делирия является достаточно сложной задачей, поскольку некоторые седативные препараты могут сами провоцировать развитие данного состояния. Комплекс лечения послеоперационного делирия складывается из нескольких составляющих: предоперационная оценка, анестезия, наблюдение в блоке пробуждения и в палате.

Предоперационная оценка

На сегодняшний день существует проблема полноценного скрининга пациентов перед операцией на предмет делирия. Прежде всего, при осмотре анестезиолога рекомендуется оценить факторы риска развития делирия: когнитивные и сенсорные расстройства, функциональный и нутритивный статус. У пациентов низкого риска при подготовке к операции не рекомендуется использовать бензодиазепины и антихолинэргические препараты. Однако, на фоне повышенной тревожности или у пациентов с хронической алкогольной болезнью может быть показано назначение бензодиазепинов. У больных с высоким риском развития делирия рекомендуется использовать альфа-2-агонисты, особенно при кардиальных и сосудистых операциях [1]. Кроме того, накануне операции рекомендуется поддержание адекватного режима сна и бодрствования, важно не допускать дегидратации.

Анестезия

Во время анестезии, как у пациентов низкого риска, так и при высоком риске делирия следует избегать бензодиазепинов, необходимо обеспечить адекватное обезболивание, при этом важно помнить, что избыточное применение опиоидов также повышает риск делирия. Регионарная анестезия/анальгезия не показала убедительных преимуществ в профилактике ПОД. Всем пациентам рекомендован мониторинг глубины анестезии во избежание глубокой седации [1].

Блок посленаркозного пробуждения

В палате пробуждения всем пациентам рекомендуется использовать нефармакологические меры ПОД, сохранять возможность ориентации пациента в пространстве и времени (пациент должен видеть часы, общаться с персоналом), обеспечить адекватное зрительное и слуховое восприятие, тишину, возможность полноценного сна, своевременно удалить те катетеры и дренажи, которые уже не являются предметом необходимости. Очень важны раннее возобновление приема жидкости и пищи, дальнейшая активизация. С целью профилактики ПОД рекомендуется обеспечить адекватное обезболивание, используя мультимодальный подход, а также анальгезию, управляемую пациентом, если это возможно. Европейским обществом анестезиологии для исключения возможных причин развития делирия и его адекватного скрининга после операции рекомендован акроним I WATCH DEATH, где

I – Infection – инфекция (например, пневмония)
W – Withdrawal – абстиненция (алкоголь, наркотики)

A – Acute metabolic disorder – острые метаболические расстройства (электролитные нарушения, почечная недостаточность)

T – Trauma – травма (операционный стресс)

C – CNS – патология ЦНС (например, инсульт)

H – Hypoxia – гипоксия (анемия, сердечная и дыхательная недостаточность)

Таблица 3 / Table 3

Ричмондская шкала ажитации – седации (RASS)

Richmond Agitation-Sedation Scale

Оценка	Термин	Описание
+4	Агрессивный	Чрезмерно агрессивный или вспыльчивый; представляет непосредственную опасность для окружающих
+3	Очень возбужденный	Дёргает или пытается удалить трубку/катетер либо ведёт себя агрессивно
+2	Ажитирован	Частые беспорядочные движения, не синхронизирован с ИВЛ
+1	Беспокоен	Беспокоен или тревожен, но движения не агрессивны
0	<i>Настороженный и спокойный</i>	
-1	Апатичный	Не насторожен, пробуждается более чем на 10 сек., способен к контакту и разговору
-2	Легкая седация	Пробуждается на короткие промежутки времени (<10 сек), способен к словесному контакту.
-3	Умеренная седация	Способен двигаться по команде
-4	Глубокая седация	Не реагирует на голос, двигается на физическую стимуляцию
-5	Невозможность разбудить	Не реагирует на голос и на физическую стимуляцию

D – Deficiencies – дефицит витаминов
E – Endocrine pathologies – эндокринная патология (патология щитовидной железы, декомпенсация диабета)
A – Acute vascular – сосудистая дисфункция (гипо/гипертензия)
T – Toxins – анестетики, лекарственные препараты
H – Heavy metals – редкие причины (интоксикация тяжелыми металлами) [1].

Палата

Седацию в ОИТ на фоне синдрома возбуждения следует начинать только после адекватной анальгезии и коррекции обратимых физиологических расстройств, описанных выше, которые потенциально могут явиться причиной делирия. Применение механической фиксации – сам по себе фактор, провоцирующий развитие делирия; её использование в различных странах варьирует от 0 до 100 %. Наличие интубационной трубки также является провоцирующим фактором [1].

Выбирая препарат для седации пациента, необходимо чтобы он в идеале отвечал следующим требованиям:

- сочетание седативных и анальгетических свойств,
- минимальное влияние на сердечно-сосудистую систему,
- отсутствие угнетения дыхания,
- быстрое начало и окончание действия,
- отсутствие кумуляции при почечно-печеночной недостаточности,
- отсутствие активных метаболитов,
- рентабельность,
- отсутствие взаимодействия с другими препаратами [11].

На сегодняшний день в ОИТ с целью седации используются опиоиды, альфа-2-агонисты, бензодиазепины, пропофол, галоперидол.

Галоперидол – препарат первой линии для лечения делирия, нейролептик, производное бутирофенона. Препарат блокирует постсинаптические дофаминергические рецепторы, расположенные в мезолимбической системе (антипсихотическое действие), гипоталамусе (гипотермический эффект), триггерной зоне рвотного центра, экстрапирамидной системе; угнетает центральные альфа-адренергические рецепторы, тормозит высвобождение медиаторов, снижая проницаемость пресинаптических мембран, нарушает обратный нейрональный захват и депонирование катехоламинов. При выборе дозы следует учитывать путь введения, возраст, выраженность возбуждения, риск развития побочных эффектов. Дозировка варьирует и составляет в среднем от 0,5 до 10 мг. Согласно последним Европейским рекомендациям для лечения ПОД могут быть использованы небольшие дозы галоперидола (титрование дозы от 0,25 мг до 3,5 мг) [1]. При назначении высоких доз

или постоянной инфузии галоперидола требуется проведение ЭКГ-мониторинга в связи с высоким риском удлинения интервала QT. Использование галоперидола не влияет на летальность при делирии [12].

Атипичные нейролептики для лечения делирия применяются редко, однако рекомендованы Европейским обществом как возможная альтернатива галоперидолу. Так, *оланзапин* 5мг/сут может быть назначен при непереносимости галоперидола, препарат вводится только энтерально [3]. Вместе с тем, как и при использовании галоперидола, при назначении атипичных нейролептиков отсутствуют данные об улучшении клинического исхода.

Обеспечивая седацию в ОИТ, необходимо поддерживать легкий уровень седации и регулярно ее оценивать (каждые 8 часов). Углубление седации ночью ассоциируется с увеличением длительности делирия и искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Препараты *бензодиазепинового ряда* должны быть ограничены, за исключением случаев делирия, связанных с отменой алкоголя, либо в качестве экстренной терапии, если терапия галоперидолом не приносит желаемого результата (мидазолам 5-10 мг внутривенно).

Следует отметить, что согласно рекомендациям ВОЗ, использование монотерапии нейролептиками для купирования алкогольного делирия строго не рекомендовано в связи с риском развития острых экстрапирамидных гиперкинезов и утяжеления клиники делирия. Нейролептики следует использовать только в качестве дополнения к терапии бензодиазепинами в том случае, если пациент не реагирует на адекватные дозы последних. Помимо этого, недопустима подмена терапии седацией. Препаратами выбора при купировании алкогольного делирия являются тиамин и бензодиазепины, т.к. они, в отличие от нейролептиков, в случае алкогольного делирия, действуют на патогенетические звенья процесса [13]. Помимо этого, не рекомендуется назначение углеводов, в частности, глюкозы, лицам, злоупотребляющим алкоголем и страдающим алкогольным делирием, так как это может спровоцировать развитие энцефалопатии Вернике [8].

С целью седации могут быть использованы *клонидин (клофелин)* и *дексмедетомидин* – высокоселективный агонист центральных альфа-2-адренорецепторов с селективностью в 8 раз выше, чем у клофелина. При длительной ИВЛ в ОИТ он не уступает мидазоламу и пропофолу, а седация напоминает естественный сон. Помимо управляемой седации препарат обладает центральными анальгетическими свойствами, практически не угнетает функцию внешнего дыхания (в отличие от средств опиоидного ряда и бензодиазепинов). В исследовании, опубликованном в 2013 году показано, что дексмедетомидин уменьшает продолжительность ИВЛ по сравнению с бензодиазепинами и пропофолом. [11]. Кроме того, в недавнем

мета-анализе у кардиохирургических пациентов, дексмететомидин показал свою эффективность по сравнению с пропофолом в отношении продолжительности госпитализации и смертности [14]. В связи с этим с целью снижения продолжительности делирия у взрослых пациентов ОИТ для седации рекомендуется использовать продленную инфузию альфа-2-агонистов, а не бензодиазепинов

Пожилые пациенты

Частота делирия у пожилых пациентов значительно выше, чем в общей популяции. Так, делирий развивается у трети госпитализированных пациентов старше 70 лет. Делирий является наиболее частым осложнением после обширных оперативных вмешательств (частота 15-25%). Исследование с участием пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство, показало, что делирий ассоциируется с последующим снижением когнитивной функции и медленным восстановлением после операции [15]. У возрастных пациентов часто распространены хронические заболевания и инвалидность с ограничением мобильности больного, что также повышает риск ПОД. Главный предрасполагающий фактор развития делирия – деменция и исходные когнитивные нарушения. Кроме того, у пожилых пациентов, особенно с хронической алкогольной болезнью, часто нарушен трофический статус. У пациентов пожилого возраста рекомендован интраоперационный нейромониторинг с подбором дозировок анестетиков по показателям глубины анестезии, важно избегать слишком глубокой седации и анестезии [1]. Кроме делирия, у пациентов пожилого возраста чаще развивается послеоперационная когнитивная дисфункция, что повышает затраты на лечение. По возможности у данной категории больных не рекомендуется использовать опиоиды для купирования болевого синдрома, поскольку это само по себе может являться провоцирующим фактором ПОД.

Дети

По различным данным распространенность делирия у детей составляет от 2 до 80 %. Дети с низкой адаптацией к новым условиям окружающей среды наиболее подвержены развитию ПОД. К факторам риска развития делирия у детей относят дошкольный возраст и выраженный болевой синдром.

Премедикация мидазоломом снижает тревогу перед операцией и риск развития ПОД у детей при анестезии севотфлюраном. Может быть использовано назначение мелатонина, однако этот препарат не уменьшает тревожность у детей. Как и у других категорий пациентов, применение альфа-2-агонистов снижает риск развития ПОД (внутривенно, интраназально или эпидурально). Альтернативным методом для лечения ПОД у детей может быть назначение пропофола.

У детей крайне важно раннее купирование болевого синдрома. Три наиболее распространенные вмешательства – тонзиллэктомия, аппендэктомия и орхипексия являются и самыми болезненными. Более 40% детей болевой синдром беспокоит в течение 3 дней, а до 30% – в течение недели после оперативного вмешательства. Использование регионарных методик, таких как каудальная блокада, а также внутривенное введение анестетиков помогают снизить развитие ПОД [1].

Профилактика делирия

Основу профилактики делирия составляют нефармакологические методы, согласно алгоритму ABCDEF.

- Awakening – ежедневное пробуждение с прерыванием седации.
- Breathing – адекватная адаптация, периодическое прерывание ИВЛ с сеансами спонтанного дыхания.
- Coordination, Choice – координация периодов пробуждения и спонтанного дыхания с участием физиотерапии; выбор оптимального препарата для седации и профилактики делирия.
- Delirium monitoring/management – использование шкал седации и оценки делирия с соответствующей коррекцией терапии, использование протокола седации и ведения больных в ОИТ.
- Early mobility and Exercise – ранняя активизация и упражнения: как можно раньше присаживаться, вставать и ходить.
- Family engagement and empowerment – свидания с родственниками и стратегия работы с ними: привлечение к уходу за больным и его активизации [15].

Нефармакологические вмешательства оказались эффективными в снижении продолжительности делирия. Важное значение имеют последовательное применение и разработка нефармакологических мер вмешательства для использования не только в ОИТ, но и палатах [17]. В зависимости от клинической картины для достижения диагностических и терапевтических целей необходима междисциплинарная лечебная группа, состоящая из врачей интенсивной терапии, реаниматологов, физиотерапевтов, специалистов по питанию и психиатров для удовлетворения потребностей пациента и его родственников [18].

Следует отметить, что в ряде частных случаев делирия могут быть использованы специфические методы его профилактики. Так, в качестве фармакологических методов профилактики делирия у лиц, злоупотребляющих алкоголем, рекомендовано назначение тиамина [8, 19]. Длительность делирия у реанимационных больных может быть уменьшена путем назначения альфа-2-агонистов, в частности дексмететомидина [20]. В недавнем обзоре и мета-анализе, включившем 25 исследо-

ваний и 3240 пациентов, также показано, что использование дексмететомидина в ОИТ снижает частоту развития делирия [21].

Заключение

Внедрение протокола по диагностике и терапии послеоперационного делирия, основанного на современных рекомендациях, может улучшить его клинический исход. Применение данного протокола не должно ограничиваться ОИТ, необходимо обеспечить преемственность ведения пациента с ПОД и в условиях хирургического отделения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Weiss B., Spies C.D. et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2017; 34: 192-214.
2. Лихванцев В.В., Улиткина О.Н., Резепов Н.А. Послеоперационный делирий: что нового предлагает нам новое руководство ESA-2017? *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2017; 14(2): 41-47. [Likhvantsev V.V., Ulitkina O.N., Rezepov N.A. Postoperative delirium: what new does novel guidelines by ESA-2017 offer? *Messenger of anesthesiology and resuscitation.* 2017; 14(2): 41-47. (In Russ., English abstract)].
3. Острые психотические расстройства в интенсивной терапии: *Практическое руководство для анестезиологов-реаниматологов, хирургов, неврологов и психиатров.* Под ред. акад. РАН проф. Б.Р.Гельфанда и проф. В.Н.Краснова. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2014. 232 с. [Ostrye psichoticheskie rasstrojstva v intensivnoj terapii: *Prakticheskoe rukovodstvo dlya anesteziologov-reanimatologov, hirurgov, nevrologov i psixiatrov.* Pod red. akad. RAN prof. B.R.Gel'fanda i prof. V.N.Krasnova. M.: ООО «Izdatel'stvo «Medicinskoe informacionnoe agentstvo», 2014. 232 s. (In Russ.)].
4. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению абстинентного состояния с делирием, вызванного употреблением психоактивных веществ *Российское общество психиатров.* 2014 г. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu abstinentnogo sostoyaniya s deliriem, vyzvannogo upotrebleniyem psihoaktivnykh veshchestv *Rossiyskoe obshchestvo psixiatrov.* 2014 g. (In Russ.)].
5. Jaspers K. Allgemeine. *Psychopathologie.* Berlin. 1929.
6. Peitz G.J., Balas M.C., Olsen K.M., Pun B.T., Ely E.W. Top 10 myths regarding sedation and delirium in the ICU. *Crit. Care Med.* 2013; 41: 46-56.
7. Reade M.C., Finfer S. Sedation and delirium in the intensive care unit. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 454.
8. Nilsson M, Sonne C. Diagnostics and treatment of Wer-

nicke-Korsakoff syndrome patients with an alcohol abuse. *Ugeskr Laeger.* 2013; 175 (14): 942-944.

9. Сиволап Ю.П., Дамулин И.В. Синдром Вернике-Корсакова. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014; 6(4): 76-80. [Sivolap Y.P., Damulin I.V. Wernicke-Korsakoff syndrome. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2014; 6 (4): 76-80. (In Russ., English abstract)].
10. Semple D., Smyth R. *Oxford Handbook of Psychiatry* Oxford: Oxford University Press. 2013: 1057.
11. Ahmed S., Murugan R. Dexmedetomidine use in the ICU: are we there yet? *Crit. Care.* 2013; 17: 320.
12. Latronico N. Haloperidol and delirium in the ICU: the finger pointing to the moon. *Intensive Care Med.* 2018 Jun 23 [Epub ahead of print].
13. Treatment of alcohol withdrawal delirium. *WHO,* 2012. <http://urlid.ru/bbew>
14. Nguyen J., Nacpil N. Effectiveness of dexmedetomidine versus propofol on extubation times, length of stay and mortality rates in adult cardiac surgery patients: a systematic review and meta-analysis. *JBI Database System Rev. Implement Rep.* 2018; 16(5): 1220-1239.
15. Marcantonio E.R. Marcantonio E.R. Delirium in hospitalized older adults. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377: 1456-1466.
16. Barnes-Daly M.A., Phillips G., Ely E.W. Improving hospital survival and reducing brain dysfunction at seven California community hospitals: implementing PAD guidelines via the ABCDEF bundle in 6,064 Patients. *Crit. Care. Med.* 2017; 45: 171-178.
17. Kang J., Lee M., Ko H. et al. Effect of nonpharmacological interventions for the prevention of delirium in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. *J. Crit. Care.* 2018; 48: 372-384.
18. Zoremba N., Coburn M., Schälte G. Delirium in intensive care patients: A multiprofessional challenge. *Anaesthesist.* 2018; Oct 8. [Epub ahead of print].
19. Thomson A.D. Guerrini I., Marshall E.J. The evolution and treatment of Korsakoff's syndrome: out of sight, out of mind? *Neuropsychol. rev.* 2012; 22: 81-92.
20. Flükiger J., Hollinger A., Speich B. et. all. Dexmedetomidine in prevention and treatment of postoperative and intensive care unit delirium: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Intensive Care.* 2018; 8(1): 92.
21. Ng K.T., Shubash C.J., Chong J.S. The effect of dexmedetomidine on delirium and agitation in patients in intensive care: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Anaesthesia.* 2018 Oct. [Epub ahead of print].

Поступила / Received 20.06.2018

Принята в печать / Accepted 30.10.2018

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

Контактная информация: Соколова Мария Михайловна; тел.: +7 (950) 250-93-83; e-mail: sokolita1@yandex.ru ; 163000, Россия, г. Архангельск, Троицкий проспект, 51.

Corresponding author: Maria M. Sokolova; tel.: +7 (950) 250-93-83; e-mail: sokolita1@yandex.ru; 51, Troitski prospekt, Arkhangelk, Russia, 163000.

В. Е. ТРИЛЬ, А. В. БУРЛУЦКАЯ

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА

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 российской и зарубежной литературы последних лет о современных методах диагностики и тактике ведения детей с легочной гипертензией.

Материалы и методы. Проведен анализ российской и зарубежной литературы в базах РИНЦ, Scopus, Web of Science, Pubmed.

Результаты. Легочная гипертензия (ЛГ) редкая, тяжелая и прогрессирующая патология с неблагоприятным прогнозом. Впервые клинический случай ЛГ описан в начале XX века, и, только в последние десятилетия появились новые лекарственные препараты, которые способны улучшить выживаемость пациентов. Проблема ЛГ в клинической практике врача педиатра актуальна, данная патология часто является осложнением многих сердечно-сосудистых и бронхопульмональных заболеваний у детей. Больше половины врожденных пороков сердца у детей сопровождаются ЛГ, бронхолегочная дисплазия и интерстициальные поражения легких также являются ведущими причинами ЛГ в детской популяции. Эволюция медикаментозной терапии связана с новыми представлениями о патогенезе заболевания. Если ранее ЛГ связывали с нарушением сосудистого тонуса, то в последнее время, патогенез рассматривается как сосудистое ремоделирование, сопровождающееся патоморфологическим каскадом клеточной пролиферации, гипертрофией, апоптозом, продукцией и деградацией межклеточного матрикса. Однако, не смотря на очевидный прорыв в лечении ЛГ, заболевание остается неизлечимым и жизнеугрожающим.

Заключение. Сегодня проблема совершенной диагностики и эффективного лечения ЛГ до конца не решена. Однако, достигнутый в последнее десятилетие прогресс в патогенетической терапии позволяет надеяться на появление новых препаратов, способных существенно улучшить прогноз и продлить жизнь больного.

Ключевые слова: дети, легочная гипертензия, ассоциированная легочная гипертензия, сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность

Для цитирования: Триль В.Е., Бурлуцкая А.В. Легочная гипертензия в практике педиатра. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(6): 192-200. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-192-200

For citation: Tril V.E., Burlutsky A.V. Pulmonary hypertension in pediatric practice. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(6): 192-200. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-192-200

V. E. TRIL, A. V. BURLUTSKY

PULMONARY HYPERTENSION IN PEDIATRIC PRACTICE

Federal State Budget Educational Institution of Higher Education

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

ABSTRACT

Aim. The study was designed to review the Russian and foreign literature of recent years on modern methods of diagnosis and management of children with pulmonary hypertension.

Materials and methods. The analysis of Russian and foreign literature was conducted in RSCI, Scopus, Web of Science, Pubmed databases.

Results. Pulmonary hypertension (LH) is a rare, severe and progressive pathology with an unfavorable prognosis. For the first time, the clinical case of LH was described in the early XXth century, and only in recent decades, there were new drugs that could improve patients' survival. The problem of LH is relevant in the clinical practice of a pediatrician. This pathology is often a complication of many cardiovascular and bronchopulmonary diseases in children. More than half of congenital heart defects in children are accompanied by LH. Bronchopulmonary dysplasia and interstitial lung lesions are also the leading causes of LH in the pediatric population. The evolution of drug therapy is associated with new ideas about the pathogenesis of the disease. If previously LH was associated with vascular tone disorders, recently, the pathogenesis is considered as a vascular remodeling, accompanied by a pathomorphological cascade of cell proliferation, hypertrophy, apoptosis, production and degradation of the intercellular matrix. However, despite the obvious breakthrough in the treatment of LH, the disease remains incurable and life-threatening.

Conclusion. The problem of perfect diagnosis and effective treatment of LH is not completely solved nowadays. However, the progress made in pathogenetic therapy in the last decade allows us to hope for the emergence of new drugs that can significantly improve the prognosis and prolong the life of the patient.

Keywords: children, pulmonary hypertension, associated pulmonary hypertension, heart failure, respiratory failure

Легочная гипертензия (ЛГ) до недавнего времени считалась очень редким заболеванием, однако, согласно последним исследованиям, отмечается рост данной патологии. В настоящее время проблема ЛГ становится одной из актуальных в клинической практике врача педиатра. Несомненно, ЛГ это трудный диагноз: с момента дебюта заболевания до его верификации проходит, как правило, несколько лет. Несвоевременность диагностики обусловлена неспецифичностью клинических проявлений и сложностью дифференциально-диагностического поиска.

ЛГ – это патофизиологическое состояние с разнообразием клинических проявлений, осложняющих течение многих сердечно-сосудистых и бронхо-пульмональных заболеваний и характеризуется выраженными гемодинамическими нарушениями в системе легочных сосудов с прогрессирующим тяжелым течением и преждевременной гибелью больного.

Основным диагностическим критерием ЛГ – является повышение среднего давления в легочной артерии / ЛА/ более 25 мм.рт.ст. при катетеризации полостей сердца у доношенных детей старше 3 месяцев жизни [1, 2].

Распространенность

Заболевание встречается в любом возрасте. Истинная распространенность различных форм патологии неизвестна. В Европе в общей популяции ЛГ встречается с частотой 5-25 случаев на 1 миллион населения. В детской популяции этот показатель составляет 2,2-15,6 на 1 миллион детей. Следует отметить, что в детской популяции ЛГ встречается с одинаковой частотой как у мальчиков, так и у девочек, в отличие от взрослой популяции, где преобладают лица женского пола, варьируя от 1,0:1,7 до 1:3,4. Преобладание лиц женского пола появляется в пубертатном периоде, когда это соотношение составляет 1:1,4 [3, 4, 5]. По данным международного регистра педиатрической ЛГ, среди всех зарегистрированных случаев у детей, у 88% пациентов диагностирована ЛГ, при этом 57% случаев составляют идиопатические и наследственные формы, до 40 % – ассоциированные формы. Более 85% ассоциированных форм представлены ЛГ, осложнившей течение врожденных пороков сердца (ВПС), в 12%–ассоциированные с заболеваниями легких, в 1% случаев установлена тромбоэмболическая ЛГ [6, 7]. Следует отметить, что 70% пациентов с ЛГ, имеют сочетанную соматическую патологию.

В соответствии с определением редкого заболевания: 144 ФЗ № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.01.2011 г. ЛАГ является редким (орфанным) заболеванием. Легочная (артериальная) гипертензия и идиопатическая (первичная) – включена в 23 «Перечня жизнеугрожающих и хронических, прогрессирующих, редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности».

В патогенезе заболевания выделяют 4 ведущих патофизиологических механизма:

- ангиоспазм
- прогрессирующая сосудистая редукция

- нарушение эластичности легочных сосудов
- тромбоз легочных сосудов (in situ).

Иницирующими факторами ЛГ являются генетические, молекулярные и гормональные нарушения. В основе патогенетических аспектов ЛГ лежит интегральный патофизиологический механизм – дисфункция эндотелия, которая формируется на фоне нарушения баланса вазоактивных медиаторов (вазоконстрикторного пептида – эндотелина-1, тромбосана) и дефицита вазодилататоров (простациклина, оксида азота (NO). Медиаторы с выраженным вазоконстрикторным действием способствуют трансформации тромбоза. И, в процессе развития патологии, не зависимо от вида иницирующего фактора, патогенетический каскад формирует порочный круг: прогрессирующую дисфункцию эндотелия, ремоделирование сосудистой стенки (как результат пролиферации эндотелиальных и ГМК, фибробластов), обструкцию сосудистого русла и формирование тромбоза in situ, как завершающей стадии в генезе ЛГ [7].

Ведущими патофизиологическими факторами развития ЛГ при врожденных пороках сердца (ВПС) являются гемодинамические нарушения: увеличение скорости кровотока и повышение давления в системе легочных артерий, повреждение эндотелия высоким напряжением кислорода, и, как следствие, формирование эндотелиальной дисфункции с запуском каскада биохимических реакций с последующим ремоделированием легочных сосудов с признаками полицитемии, повышением вязкости крови с формированием микротромбозомболии [7, 8, 9].

Сегодня подтверждена роль генетической предрасположенности ЛАГ: у более 70% случаев семейных форм заболевания доказана мутация в гене BMPR2, который кодирует рецептор типа II к протеину костного морфогенеза. Более 20% спорадических случаев сопровождаются мутацией в гене, кодирующем рецептор трансформирующего фактора роста β (TGF- β). Это диктует необходимость в генетическом исследовании родственников 1 степени родства больных моногенными формами наследственной ЛАГ с целью наиболее ранней диагностики и стратификации риска заболевания ЛАГ [10, 11, 12].

Классификация ЛГ. В зависимости от локализации повышенного сосудистого сопротивления различают следующие формы легочной ЛГ:

прекапиллярная (артериальная) ЛГ: в процесс вовлекаются все слои сосудистой стенки с выраженной пролиферацией интимы и облитерацией сосудов. Происходит формирование внутрилегочных шунтов с образованием анастомозов и развитием микротромбозов. Данная форма специфична для идиопатической легочной гипертензии (ИЛГ), посттромбозомболической ЛГ (ПТЭЛГ), высокогорной ЛГ, ЛГ при заболеваниях соединительной ткани, хронических неспецифических заболеваниях легких (ХНЗЛ), синдроме Эйзенменгера, шистосомозе, ЛГ лекарственной и токсической этиологии и др.;

—посткапиллярная (венозная) ЛГ: характеризуется гипертрофией циркулярных мышечных волокон

в артериолах и мелких артериях, наличием дополнительных эластических мембран и продольного мышечного слоя. В основе патоморфологических изменений лежит гипертрофия мышечных структур мелких вен и склероз интимы. Специфична для левожелудочковой недостаточности любой этиологии (систолическом и диастолическом вариантах), митральных и аортальных пороках, миксомы, тромбоза левого предсердия (ЛП);

— **смешанная ЛГ** – может сочетать патоморфологические особенности прекапиллярной и посткапиллярной ЛГ. Специфична для ВПС с увеличенным легочным кровотоком, при митральном стенозе (МС).

С целью оценки выраженности гемодинамических нарушений при ЛГ в настоящее время используют рекомендации ВОЗ (2003 г.):

легкая степень: уровень давления в ЛА находится в диапазоне значений 25-45 мм. рт. ст.

средняя степень: уровень давления в ЛА находится в диапазоне значений 46-65 мм.рт.ст.

тяжелая степень: уровень давления в ЛА более 65 мм.рт.ст.

Клиническая классификация ЛГ в педиатрии. Сегодня в своей практической деятельности педиатры и детские кардиологи используют две взаимодополняющие клинические классификации ЛАГ:

1. **Клиническая классификация Dana Point 2008 г.**, которая была модифицирована на IV Всемирном симпозиуме по ЛГ в США [13] (табл. 1).

2. **Панамская классификация легочной гипертен-**

зии 2011 г. – утверждена на международной конференции в Панаме, посвященной проблеме ЛГ у детей, где впервые был предложен термин «педиатрическая гипертензионная сосудистая болезнь легких» и представлена первая клиническая классификация ЛГ у детей. В классификации поставлены акценты на важность внутриутробных и перинатальных факторов риска. Классификация систематизирует гетерогенность ЛГ и облегчает врачу сложную задачу диагностического поиска [13] (табл. 2).

Для оценки степени тяжести ЛГ в клинической практике используют модифицированный вариант классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (NYHA).

Несомненно, классификация ЛГ объемна, но перед врачом всегда стоит главный вопрос: с какой ЛГ он имеет дело, первичной или ассоциированной, так как именно точный ответ определяет целенаправленность своевременной патогенетической терапии в случае первичной ЛГ или профилактическое воздействие при ассоциированной ЛГ.

Клинические, параклинические и инструментальные критерии диагностики ЛГ

Жалобы: ведущими клиническими проявлениями АГ являются диспноэ и одышка / инспираторного характера/, астения, кардиалгии и сердцебиение (тахикардии), которые обусловлены нарушением транспорта кислорода в легочных капиллярах, ухудшением оксигенации крови. Кашель и кровохарканье (у детей редко) – характерный признак высокого

Таблица 1 / Table 1

Клиническая классификация ЛГ /The 4 th World Symposium on PAH, Dana Point 2008/

Clinical classification of LH /The 4th World Symposium on PAH, Dana Point 2008/

Легочная артериальная гипертензия	
Идиопатическая (первичная) Наследственная (ген BMPR2, ген ALK1, эндоглин, неизвестной этиологии) Связанная с лекарственными и токсическими воздействиями Ассоциированная: Системными заболеваниями соединительной ткани ВИЧ-инфекцией Портальной гипертензией Врожденными пороками сердца Шистосомозом Хронической гемолитической анемией Персистирующая легочная гипертензия новорожденных Легочная вено-окклюзионная болезнь и/или легочной капиллярный гемангиоматоз	
ЛГ, ассоциированная с поражениями левых отделов сердца	ЛГ, ассоциированная с патологией дыхательной системы и/или гипоксией
2.1. Систолическая дисфункция 2.2. Диастолическая дисфункция 2.3. Поражения клапанного аппарата	3.1. Хронические обструктивные заболевания легких 3.2. Интерстициальные заболевания легких 3.3. Легочная патология со смешанными обструктивно-рестриктивными нарушениями 3.4. Нарушения дыхания во время сна 3.5. Альвеолярная гиповентиляция 3.6. Высокогорная ЛГ 3.7. Пороки развития
ЛГ вследствие хронических тромботических и/или эмболических заболеваний	
Смешанные формы 5.1. Гематологические заболевания /миелопролиферативные заболевания, спленэктомия/ 5.2. Системные заболевания /саркоидоз, гистиоцитоз, лимфангиоматоз, нейрофиброматоз, васкулиты/ 5.3. Метаболические расстройства /нарушение обмена гликогена, болезнь Гаучера, патология щитовидной железы/ 5.4. Другие /опухолевая обструкция, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность/	

давления в легочных сосудах; пресинкопальные и синкопальные состояния, обусловленные снижением сердечного выброса; осиплость голоса, дисфония связанная с компрессией гортанного нерва дилатированной ЛА (симптом Ортнера); отеки голеней и стоп, гепатомегалия, асцит (прогрессирование правожелудочковой сердечной недостаточности). Важным диагностическим критерием, позволяющим заподозрить ЛГ при диспноэ является наличие «вишнёвого цианоза» (особенно губ) с вторичным эритроцитозом.

Анамнестические критерии: наличие в анамнезе наследственной предрасположенности к ЛГ является одним из ведущих диагностических критериев. Следует учитывать риск формирования ЛГ при лечении антидепрессантами, аноректическими средствами, при проведении химиотерапии (циклофосфан). В анамнезе обязательно уточнить наличие заболеваний, ассоциирующихся с развитием ЛГ: ВПС, заболевания соединительной ткани, тромбозы/тромбоэмболии, ВИЧ-инфекция.

Физикальные диагностические критерии: в основе ведущих клинических проявлениях ЛГ лежит хроническая гипоксия и снижение сердечного выброса, которые резко усугубляются на фоне физической нагрузки. У пациентов отмечается задержка физического развития, частые бронхо-пульмональные заболевания, снижение толерантности к физическим нагрузкам. При объективном осмотре выявляются гипоксимические знаки на периферии: изменения фаланг пальцев по типу «барабанных палочек», ногтей в виде «часовых стекол». Расширение и наполнение вен шеи в клиноположении и ортостазе. Пульсация во 2 межреберье по левой парастернальной линии, в эпигастральной области /клинический критерий гипертрофии правых отделов сердца/. Наличие симптома «2-х молоточков» при аускультации сердца: хлопающий 1 тон, акцент 2 тона, наличие 3 тона справа от грудины. В этой же точке могут выслушиваться клики – результат удара струи крови о расширенную ЛА. Шум Гре-хэма-Стилла (диастолический шум во II-IV межреберье слева от грудины как проявление относительной недостаточности пульмонального клапана), симптом Риверо-Корвалло (систолический шум относительной недостаточности трехстворчатого клапана).

Параклиническое исследование:

— Общий анализ крови (специфичны признаки полицитемии).

— Биохимическое исследование крови с оценкой функции печени, уровня мочевой кислоты отражает нарушение метаболизма кислорода в периферических тканях, повышение свидетельствует о неблагоприятном прогнозе/, исследование уровня лактата как маркера тканевой гипоксии.

— Газовый состав крови.

— Уровень тропонинов Т и I – как маркеров повреждения миокарда, коронарного синдрома и острой тромбоэмболии.

— Мозговой / BNP/ натрийуретического пептид / положительно коррелирует с функциональным со-

Таблица 2 / Table 2
**Педиатрическая классификация
гипертензионной сосудистой болезни легких
(Panama, 2011)**

Pediatric classification of hypertensive vascular lung disease (Panama, 2011)

Пренатальная дезадаптация сосудов легких (персистирующая легочная гипертензия новорожденных)
Сердечно-сосудистые заболевания
Бронхолегочная дисплазия
Изолированная гипертензионная сосудистая болезнь легких (изолированная легочная артериальная гипертензия)
Многофакторная гипертензионная сосудистая болезнь легких, ассоциированная с врожденными пороками/ синдромами
Заболевания легких
Тромбоэмболия сосудов легких
Гипобарическая гипоксия
Гипертензионная сосудистая болезнь легких, ассоциированная с заболеваниями других органов и систем

стоянием миокарда и показателями гемодинамики/. Повышение значения BNP более 130 пг/мл – свидетельствует о неблагоприятном прогнозе.

— Предсердный /NT- proBNP/ натрийуретический пептид – уровень выше 1664 пг/ мл – прогностически не благоприятен.

— Исследование тиреостата (Т3, Т4, тиреотропный гормон).

— Серологическая диагностика гепатитов, ВИЧ-инфекции.

— Исследование гемостаза с целью исключения тромбофилии: D- димер, антитромбин III, протеин С, антифосфолипидные и антикардиолипидные антитела.

— Исключение системных заболеваний соединительной ткани: антинуклеарные антитела, dsDNA, anti- RO, U3- NRP, B23, Th/To and U1- NRP.

— Генетическое исследование и консультация генетика больным с ИЛАГ и наследственной ЛАГ для определения молекулярно-генетического варианта и проведения стратификации риска заболевания.

Инструментальные критерии:

ЭКГ – признаки гипертрофии и перегрузки правых отделов сердца: смещение электрической оси сердца вправо, наличие «Р – pulmonale», блокада правой ножки пучка Гиса, тахикардии, удлинение интервала QT.

Рентгенография органов грудной клетки: позволяет выявить интерстициальные заболевания легких, ВПС, приобретенные пороки сердца. Диагностическими критериями ЛГ являются выбухание ствола и левой ветви легочной артерии, расширение корней легких, кардиомегалия с преобладанием правых отделов сердца, повышение прозрачности периферии легочных полей (симптом ампутации).

Эхо-КГ – оценивает анатомию и морфологию камер сердца, гемодинамические показатели. Специфичны расширение полостей правого предсердия и правого желудочка, «парадоксальное» движение

межжелудочковой перегородки, утолщение передней стенки правого желудочка. Для определения вероятности ЛГ используют показатель скорости потока на трикуспидальном клапане (таблица 3).

Золотым стандартом в диагностике ЛГ является катетеризация правых отделов сердца (КПОС), которая проводится не только с целью верификации диагноза, но и для решения вопроса о выборе патогенетической фармакотерапии.

Диагностическими критериями ЛГ являются наличие среднего давления в ЛА более 25 мм рт.ст. в покое и, более 30 мм рт.ст. при нагрузке, давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) менее 15 мм рт.ст., легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) более 3 мм рт.ст./л/мин. (единицы Вуда) [15].

С помощью острых фармакологических проб (ОФП) во время КПОС можно определить потенциальный успех лечения антагонистами кальция. Тест состоит в определении основных показателей гемодинамики в ответ на введение короткодействующих вазодилаторов: кислорода, смеси оксида азота, илопроста.

— едование функции внешнего дыхания позволяет верифицировать поражения дыхательных путей или паренхиматозное заболевание легких.

— Магнитно-резонансная томография сердца – проводится с целью оценки анатомии и функции правых отделов сердца.

— Компьютерная томография высокого разрешения показана для детальной оценки анатомии легких, легочных сосудов и средостения.

— Контрастная компьютерная томографическая ангиография легких рекомендована больным с ЛГ для оценки структуры, анатомии и особенностей гемодинамики легочного сосудистого русла.

— Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия – проводится с целью проведения дифференциального диагноза ИЛГ и хронической тромбоэмболической болезни легких (дефекты перфузии обнаруживаются в долевых и сегментарных зонах).

— Биопсия легких не является обязательным методом исследования у больных ЛГ, может быть рекомендована при подозрении на наличие интерстициальных заболеваний легких, концентрической и альвеолярной дисплазии.

— УЗИ органов брюшной полости – проводится с целью исключения цирроза печени и/или портальной гипертензии.

— Ультразвуковая доплерография вен нижних конечностей и малого таза – позволяет верифицировать источник тромбоэмболии и оценить риск рецидива.

— Тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ) используется у детей старше 7 лет. Тест имеет большое прогностическое значение. Полученный результат дистанции Т6МХ обратно коррелирует с функциональным классом ЛГ. Снижение насыщения кислородом артериальной крови более чем на 10% во время Т6МХ указывает на повышение риска летальности.

Фармакотерапия

Лечение ЛГ должно быть направлено на облегчение симптомов, улучшение качества жизни больных, предупреждение прогрессирования заболевания и увеличение продолжительности жизни. Независимо от причины ЛГ, всем больным показано ограничение физических нагрузок, активное лечение легочных инфекций, проведение вакцинаций против пневмококковой инфекции, гриппа.

Выделяют два вида фармакотерапии ЛГ:

Симптоматическая: оксигенотерапия, оральные антикоагулянты, диуретики, сердечные гликозиды.

Патогенетическая: блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5, простаноиды, антагонисты рецепторов эндотелина.

Оксигенотерапия: известно, что вдыхание кислорода ведет к снижению легочного сосудистого сопротивления у пациентов с ЛГ, однако, сегодня нет рандомизированных исследований, которые бы подтверждали, что длительное использование кислорода является эффективным. Длительная оксигенация (15-18 часов в день) может остановить прогрессирование ЛГ у большинства пациентов, но при этом нормализация давления в легочной артерии не происходит [16, 17].

Сердечные гликозиды, инотропные препараты. В основе генеза прогрессирующей правожелудочковой сердечной недостаточности лежит глобальное снижение сократительной способности миокарда, что определяет показания к назначению сердечных гликозидов. Сегодня известно, что гипоксия, дыхательный ацидоз, гипокалиемия, которые сопровождают сердечную недостаточность способствуют повышению чувствительности миокарда к токсическому эффекту сердечных гликозидов. Поэтому данную группу препаратов следует назначать с большой осторожностью и в невысоких дозах /0,00001 г/кг/в сутки за 2 приема под контролем ЧСС/.

Добутамин используется в терминальной стадии заболевания и, в ряде случаев, позволяет достичь стабилизации состояния. Используют дозы 2,5-5 мкг/кг/мин., возможно постепенное увеличение скорости инфузии до 10 мкг/кг/мин.

Диуретики: показаны при прогрессирующей правожелудочковой сердечной недостаточности. Улучшают клиническое состояние пациентов с ЛГ [18, 19]. Показано назначение фуросемида 0,5–3 мг/кг/в сут-

Таблица 3 / Table 3

Эхокардиографические критерии диагностики ЛГ

Echocardiographic criteria for the diagnosis of LH [14]

ЛГ мало вероятна	Пиковая скорость трикуспидальной регургитации $\leq 2,8$ м/с Систолическое давление в ЛА ≤ 36 мм.рт.ст. Отсутствуют дополнительные ЭХО- критерии ЛГ
ЛГ вероятна	Пиковая скорость трикуспидальной регургитации $\leq 2,8$ м/с Систолическое давление в ЛА ≤ 36 мм.рт.ст. Есть дополнительные ЭХО-КГ- критерии ЛГ
ЛГ достоверна	Пиковая скорость трикуспидальной регургитации $> 2,9$ м/с Систолическое давление в ЛА 37-50 мм.рт.ст. Пиковая скорость трикуспидальной регургитации $> 3,4$ м/с Систолическое давление в ЛА > 50 мм.рт.ст.

ки, триампура 1-2 мг/кг/в сутки, гипотиозида 1-3 мг/кг/в сутки, целесообразно назначение верошпилона 1-3 мг/кг/в сутки за 2 приема. Диуретическая терапия должна сопровождаться регулярным контролем уровня электролитов и функции почек.

Антикоагулянты и дезагреганты: длительная терапия антикоагулянтами значительно улучшает показатели гемодинамики. Сегодня препаратом выбора является варфарин в дозе 0,2 мг/кг/в сутки. Варфарин назначается однократно, вечером. Необходимо строгий лабораторный контроль: целевой уровень международного нормализованного отношения (МНО) должен находиться в диапазоне значений 1,5-2,5 [20]. В качестве альтернативы варфарину пациентам с ЛАГ может быть рекомендована терапия низкомолекулярными гепаринами (фраксипарин, клексан). У пациентов с ВПС целесообразно использовать кардиомагнил в дозе 3-10 мг/кг/сут или кишечнорастворимые формы аспирина (аспирин кардио, тромбо АСС). Длительное использование антикоагулянтов повышает выживаемость больных, но на общее состояние они обычно не влияют.

Антагонисты кальция /АК/: первые эффективные вазодилататоры, используемые у пациентов с ЛАГ. АК не только снижают давление в легочной артерии, но и улучшают клинические проявления и продолжительность жизни [21, 22]. Сегодня доказано, что АК эффективны только в высоких дозах и лишь у части больных. Использование данной группы препаратов сопряжено с рисками, связанными с системной гипотензией и снижением сердечного выброса. Препаратами выбора являются нифедипин и дилтиазем. Терапию начинают с малых доз, титрование проводят до максимально переносимых дозировок с учетом степени ЛГ.

Рекомендуемые дозы для детей: АК используют у детей старше 1 года.

Дилтиазем – начальная доза 0,5-0,7 мг/кг на прием 3 раза в сутки перорально с постепенным повышением дозы до 1-1,7 мг/кг на прием 3 раза в сутки. Препараты с пролонгированным высвобождением применяются только при переносимости эффективной дозы препарата короткого действия.

Нифедипин – начальная доза 0,2-0,3 мг/кг на прием 3 раза в сутки перорально с постепенным повышением дозы до 1-2,5 мг/кг на прием 3 раза в сутки.

Амлодипин – начальная доза 0,05 мг/кг на прием 2 раза в сутки перорально, с постепенным ее увеличением в зависимости от переносимости до 2,5-10 мг на прием 2 раза в сутки.

Положительный терапевтический эффект на вазодилататоры отмечается у 40 % пациентов с ЛАГ.

Современная терапия ЛГ воздействует на три основных патогенетических звена:

1. Функциональную активность эндотелина.

Эндотелин-1 (ЭТ-1) занимает ведущую роль в генезе ЛГ. Это пептид эндотелиального происхождения, является самым мощным вазоконстриктором с митогенными свойствами. ЭТ-1 связывается с двумя типами рецепторов – *тип А (ЭТА)*, локализуемыми

ся на ГМК и *тип В (ЭТВ)*, функционирующих на эндотелиальных и ГМК. Активация ЭТА и ЭТВ рецепторов ГМК вызывает вазоконстрикторный и митогенный эффект с реализацией патологических эффектов ЭТ-1. Инактивация рецепторного аппарата способствует клиренсу ЭТ-1 в легких, увеличению продукции оксида азота и освобождению простаглицлина – мощного вазодилататора и ингибитора активации тромбоцитов [23, 24, 25].

Группа антагонистов рецепторов эндотелина (АРЭ):

Траклير (бозентан) первый пероральный антагонист рецепторов эндотелина. Препарат блокирует нежелательные эффекты эндотелина при ЛГ, замедляет темпы прогрессирования заболевания, способствует улучшению клинического течения ЛГ.

Траклир (бозентан) – единственный официально разрешенный на территории РФ препарат, рекомендованный к использованию у детей. Стартовая доза – 2 мг/кг/в сутки; поддерживающая доза составляет 4 мг/кг/в сутки за 2 приема.

2. Изменение баланса оксида азота:

Оксид азота (NO): мощный эндогенный вазодилататор, селективно действует на сосуды малого круга кровообращения, улучшает оксигенацию крови. Оксид азота повышает уровень циклического гуанозин-фосфата (цГМФ), участвующего в каскаде реакций, приводящих к снижению тонуса гладкой мускулатуры сосудов. В организме оксид азота быстро метаболизирует с образованием токсичных продуктов обмена, связывается с оксигемоглобином с образованием метгемоглобина и нитратов. Выявлена значительная вариабельность гемодинамического действия оксида азота: 20-40% пациентов не реагируют на его введение. Эффективность и безопасность длительной ингаляционной терапии требует дальнейшего изучения. В настоящее время оксид азота не используется в качестве метода постоянной терапии, а рекомендуется в виде 2-3 недельных курсов в течении 5-6 часов в сутки, начиная со стартовой дозы 20 ppm., при отсутствии эффекта, дозу увеличивают до 40 ppm. Использование высоких доз NO приводит к развитию метгемоглобинемии.

Силденафил (Sildenafil) мощный селективный ингибитор цГМФ-зависимой фосфодиэстеразы (тип 5) (ИФДЭ5). ИФДЭ5 воздействует на ведущее звено патогенеза ЛАГ – изменение баланса оксида азота в результате нарушения его синтеза в сочетании с активацией тромбоцитов, освобождением биологически активных веществ (тромбоксана, серотонина, факторов свертываемости). ИФДЭ5 способствуют повышению уровня цГМФ в ГМК и стимулирует дилатацию легочных сосудов [26, 27, 28, 29].

Силденафил – одобрен FDA в качестве моно и комбинированной терапии у пациентов с ЛГ. Назначается в дозе 1-4 мг/кг/сут в 3 приема.

3. Функциональную активность простаглицлина: использование эффектов простаглицлина и его аналогов для лечения различных форм ЛГ является перспективным направлением. **Простаноиды** – фармакологическая группа мощных вазодилататоров с

широким спектром дополнительных эффектов (антиагрегационным, антипролиферативным, цитопротективным). Простаноиды не только успешно снижают давление в легочной артерии, но и замедляют ремоделирование легочных сосудов, препятствуют тромбообразованию [30-33].

Эпопростенол (Epoprostenol) – первый синтетический простагландин, представляет собой простагландин I₂-простагландин. Доказана эффективность терапии эпопростенолом в педиатрии. Доза препарата титруется постепенно в зависимости от клинических проявлений: начинают терапию с 2-4 нг/кг/мин и доводят до лечебной дозы 20-40 нг/кг/мин. Сложности терапии заключаются в необходимости подбора индивидуальной дозы, переносимости препарата и ухода за внутривенным катетером.

Илопрост (вентавис) – стабильный аналог простагландина, рекомендован для ингаляционного лечения ЛГ. Доказана эффективность использования препарата в педиатрии. Начальная доза илопроста составляет 2,5-5 мкг/ингаляцию. Сложности терапии заключаются в режиме дозирования до 6-12 раз в сутки. Дети нуждаются в более высоких дозах простагландинов, чем взрослые. У детей чаще развивается толерантность к препарату, что требует постоянного контроля и проведения коррекции дозы. Влияние илопроста на долгосрочный прогноз остается еще недостаточно изученным.

Хирургическое лечение

Проведение предсердной септостомии: создание шунта справа-налево позволяет улучшить гемодинамику: снизить давление в правом предсердии, уменьшить перегрузку правого желудочка, улучшить оксигенацию, снизить симпатическую гиперактивацию. Данный метод показан пациентам с III и IV ФК (ВОЗ), с повторяющимися синкопальными состояниями, рефрактерной к терапии правожелудочковой сердечной недостаточностью.

Методы трансплантации легких и сердца разработаны для лечения терминальной стадии ЛАГ в 1980-х годах. Синтез новых современных патогенетических препаратов привел к сокращению количества пациентов, нуждающихся в трансплантации. Тем не менее, долгосрочный прогноз больных с высоким функциональным классом по NYHA остается крайне неблагоприятным.

Выбор тактики лечения ЛГ у детей определяется тяжестью заболевания и требует комбинации тактических решений, включающих: рекомендации по коррекции образа жизни, методам физической и психологической реабилитации, вакцинации; проведение поддерживающей медикаментозной терапии: коррекция гипоксемии, ацидоза, обезбоживание, седацию, назначение антикоагулянтов, диуретиков, сердечных гликозидов, инотропных препаратов; меры, направленные на коррекцию ассоциированного заболевания; специфическую терапию ЛАГ, включающую медикаментозную вазодилатирующую и антипролиферативную терапию и хирургические методы лечения.

Прогноз ЛГ зависит от формы, стадии развития и течения основного заболевания. Ежегодная смертность при современных методах лечения составляет 15%. Ведущими предикторами неблагоприятного исхода являются: верификация диагноза в грудном возрасте, наличие III – IV ФК по NYHA; низкая толерантность к физическим нагрузкам; высокие показатели давления в легочной артерии и правом предсердии; прогрессирующая правожелудочковая недостаточность с выраженными гемодинамическими нарушениями; биохимическими маркерами являются повышение уровня BNP и N концевой фрагмента его предшественника NT-pro BNP. Большой вклад в прогрессирующее течение заболевания вносят системные заболевания соединительной ткани, тромбоэмболические состояния.

Заключение

Таким образом, углубленное изучение патогенетических механизмов ЛГ способствует созданию новых групп препаратов. Сегодня рассматривается целесообразность комбинированной терапии ЛГ, одновременно воздействующей на ведущие механизмы развития патологии, особенно это актуально для пациентов, которые рефрактерны к монотерапии. Комбинированная терапия представляется весьма эффективной с точки зрения функционального состояния больных, однако ее влияние на отдаленный прогноз требует изучения. Сегодня проблема совершенной диагностики и эффективного лечения ЛГ до конца не решена. Однако, достигнутое в последнее десятилетие прогресс в патогенетической терапии позволяет надеяться на появление новых препаратов, способных существенно улучшить прогноз.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Simonneau G., Gatzoulis M., Adatia I. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62: D34-D41.
2. Van Loon R., Roofthoof M., Hillege H. et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: Epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation.* 2011; 124(16): 1755-1764.
3. Lammers A., Apitz C., Zartner P. et al. Diagnostics, monitoring and outpatient care in children with suspected pulmonary hypertension/pediatric pulmonary hypertensive vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension. *Heart.* 2016; 102: iii-13.
4. Hansmann G., Apitz C., Abdul-Khalik H. et al. Executive summary. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension. The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart.* 2016; 102: ii86-ii100.
5. Бокерия Л.А., Горбачевский С.В., Шмальц А.А. Педиатрическая гипертензионная сосудистая болезнь легких, ассоциированная с врожденными пороками сердца. *Клинические рекомендации. М.: НЦССХ им. А.М. Бакулева.* 2015; 1: 5-25. [Bokeria L.A., Gorbachevsky S.V., Schmalz A.A. Pediatric hypertensive vascular disease associated with congenital heart defects. *Clinical guidelines. М.: Bakulev them. A.N. Bakulev.* 2015; 1: 5-25. (In Russ.)].
6. Горбачевский С.В., Шмальц А.А. Гипертензионная сосудистая болезнь легких, ассоциированная с врожденными пороками сердца. В кн.: *Детская кардиохирургия. Руководство для врачей.* М., 2016:

833-850. [Gorbachevsky S.V., Schmalz A.A. Hypertensive vascular disease associated with congenital heart defects. In the book.: *Pediatric cardiac surgery. Guide for doctors*. M., 2016: 833-850. (In Russ.).]

7. Бокерия Л. А., Горбачевский С.В., Школьников М. А. *Легочная гипертензия у детей*.-Москва, 2013-416 с. [Bokeria L. A., Gorbachevsky S.V., Shkol'nikova M.A. *Pulmonary hypertension in children*. Moscow. 2013. 416 p. (In Russ.).]

8. Шмальц А.А., Белкина М.В., Горбачевский С.В. Специфические легочные вазодилататоры после операции Фонтана. *Детские болезни сердца и сосудов*. 2017; 14(1): 16-25. [Schmalz A.A., Belkina M. V., Gorbachevsky S.V. Specific pulmonary vasodilators after the surgery, Fontaine. *Children's heart and vascular diseases*. 2017; 14(1): 16-25. (In Russ.).]

9. Шмальц А.А., Нишонов Н.А. Атриосептостомия у больных с легочной гипертензией. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2015; 5: 18-25. [Schmalz A. A., Nishonov N. A. Atriaseptostomy in patients with pulmonary hypertension. *Thoracic and cardiovascular surgery*. 2015; 5: 18-25. (In Russ.).]

10. Sztymf B., Coulet F., Girerd B. et al. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177: 1377-1383.

11. Roberts K., McElroy J., Wong W. et al. BMPR2 mutations in pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease. *Eur Respir J*. 2004; 24: 371-374.

12. Soubrier F., Chung W., Machado R. et al. Genetics and Genomics of Pulmonary Arterial Hypertension. *Am Coll Cardiol*. 2013; 62: D13-21.

13. Lammers A., Adatia I., Cerro M. et al. Functional classification of pulmonary hypertension in children: report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulm Circ*. 2011; 1: 286-285.

14. Rger R., Bonnet D. Treatment options for pediatric pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 2010; 19(118): 321-330.

15. Горбачевский С.В., Шмальц А.А., Белкина М.В., Гренадеров М.А., Барышников И.Ю., Пурсанов М.Г., Татарян Ф.Э., Горчакова А.И. Анастомоз Поттса у детей с легочной гипертензией: 7 операций в одной клинике и обзор мирового опыта. *Детские болезни сердца и сосудов*. 2016; 13(4): 189-198. [Gorbachevsky S. V., Schmalz A.A., Belkina M. V., Grenadiers M.A., Baryshnikova I.Y., Pursanov M.G., Tatarian F.E., Gorchakov A. I. Potts Anastomosis in children with pulmonary hypertension: 7 operations in one clinic and review of world experience. *Children's heart and vascular diseases*. 2016; 13(4): 189-198. (In Russ.).]

16. Maslach-Hubbard A., Bratton S. Extracorporeal membrane oxygenation for pediatric respiratory failure: History, development and current status. *World J Crit Care Med*. 2013; 2(4): 29-39.

17. Горбачевский С.В., Белкина М.В., Шмальц А.А., Айбазов Р.А. Применение Бозентана у больных с осложненным течением гемодинамической коррекции функционально единственного желудочка с исходной легочной гипертензией. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания*. 2015; 16(S3): 14. [Gorbachevsky S.V., Belkina M.V., Schmalz A.A., Aibazov R.A. The Use of Bosentan in patients with a complicated course of hemodynamic correction of a functionally single ventricle and pulmonary hypertension the original. *Bulletin of the Bakulev them. A. N. After Bakulev Russian Academy of medical Sciences of cardiovascular disease*. 2015; 16(S3): 14. (In Russ.).]

18. Горбачевский С.В., Маждов У.А., Горчакова А.И. Хирурги-

ческое лечение врожденных пороков сердца с синдромом Эйзенменгера. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2016; 58(3): 124-129. [Gorbachevsky S.V., Mazhidov U.A., Gorchakova A.I. Surgical treatment of congenital heart defects with Eisenmenger syndrome. *Thoracic and cardiovascular surgery*. 2016; 58(3): 124-129. (In Russ.).]

19. Moledina S., Hislop A., Foster. et al. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: A national cohort study. *Heart*. 2010; 96: 1401-6.

20. Peacock A., Murphy N., McMurrey J. et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2007; 30: 104-109.

21. Barst R., Maislin G., Fishman A. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation*. 1999; 99(9): 1197-1208.

22. Douwes J., Van Loon RL, Hoendermis ES, et al. Acute pulmonary vasodilator response in pediatric and adult pulmonary arterial hypertension: Occurrence and prognostic value when comparing three response criteria. *Eur Heart J*. 2011; 32(24): 3137-3146.

23. Hislop A., Moledina S., Foster H et al. Long-term efficacy of bosentan in treatment of pulmonary arterial hypertension in children. *Eur Respir J*. 2011; 3(1): 70-77.

24. Alghamdi M., Steinrath M., Panayiotopoulos C. et al. Primary pulmonary arterial hypertension and autoimmune polyendocrine syndrome in a pediatric patient. *Pediatric Cardiol*. 2010; 31: 72-74.

25. Beghetti M., Hoepfer M., Kiely D. et al. Safety experience with bosentan in 146 children 2-11 years old with pulmonary arterial hypertension: Results from the European post marketing surveillance program. *Pediatric Res*. 2008; 64(2): 200-204.

26. Ivy D., Rosenzweig E., Lemarie J. et al Long-term outcomes in children with pulmonary arterial hypertension treated with bosentan in real-world clinical settings. *Am J Cardiol*. 2010; 106(9): 1332-1338.

27. Mourain P., Sontag M., Ivy D., Abman S. Effects of long-term sildenafil treatment of pulmonary hypertension in infants with chronic lung disease. *J Pediatric*. 2009; 154: 379-84.

28. Barst R., Beghetti M., Pulido T., Layton G. STARTS-2. Long-Term Survival With Oral Sildenafil Monotherapy in Treatment-Naïve Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 2014; 129: 1914-1923.

29. Midany A., Mostafa E., Azab S., Hassan G. Preoperative sildenafil therapy for pulmonary hypertension in infants undergoing congenital cardiac defect closure. *Interact Cardiovascular Thoracic Surg*. 2013; 17(6): 963-968.

30. Vargas-Origel A., Gomez-Rodriguez G., Aldana-Valenzuela C., Vela-Huerta M., Alarcon-Santos SB, AmadoR-Licon N. The use of sildenafil in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Perinatol*. 2010; 27(3): 225-230.

31. Souza R., Pulido T., Channick R., et al. Long-Term Survival and Safety with Macitentan in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: Results from the SERAPHIN Study and Its Open-Label Extension. *Pharmacological treatment of pulmonary hypertension*. 2017; May 1: A2294-A2296.

32. Krishnan U., Krishnan S., Gewitz M. Treatment of pulmonary hypertension in children with chronic lung disease with never oral therapies. *Pediatric Cardiol*. 2008; 29: 1082-6.

33. Gorbachevskiy S., Shmalts A., Zaets S. Potts Shunt in Patients with Suprasystemic Pulmonary Arterial Hypertension: Does the Size Matter? *Anatomy & Physiology*. 2017; 7(2): e140.

Поступила / Received 03.10.2018

Принята в печать / Accepted 12.11.2018

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

Контактная информация: Триль Виктория Евгеньевна; тел.: +7 (918) 222-96-66; e-mail: v.tril@mail.ru;

Россия, 350028, г. Краснодар, ул. Восточно-Кругликовская, д. 22/2, кв. 334.

Corresponding author: Victoria E. Trill; tel.: +7 (918) 222-96-66; e-mail: v.tril@mail.ru; d. 22/2, sq. 334, st. Vostochno-Kruglikovskaya, Krasnodar, Russia, 350028.

Журнал
«Кубанский научный медицинский вестник»
2018 том 25 № 6

Journal
«Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik»
2018 volume 25 № 6

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

Номер Р 0382 от «18» января 1993 г. выдано региональной инспекцией
(г. Ростов-на-Дону) Государственной инспекции по защите свободы печати
и массовой информации при Мининформпечати Российской Федерации

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
Корректор
Компьютерная верстка

В. Покровский
Л. Демская
М. Скорик
И. Ландсман

Подписано в печать 17.12.2018.
Формат 60х90 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