

ISSN 1608-6228 (Print)  
ISSN 2541-9544 (Online)

# КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Том  
**26**  
Vol.

№ 2, 2019



## KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Министерство здравоохранения Краснодарского края  
Министерство здравоохранения Республики Адыгея

# **КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК**

Журнал издается с 1920 г.  
Воссоздан в 1993 г.  
Периодичность: 6 выпусков в год  
Том 26, №2, 2019

Kuban State Medical University  
of the Ministry of Health of the Russian Federation  
Ministry of Health of the Krasnodar Krai  
Ministry of Health of the Republic of Adygea

# **KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN**

The journal has been published since 1920.  
Reopened in 1993.  
Frequency: Bi-monthly  
Vol. 26, #2, 2019

## ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Миссия журнала «Кубанский научный медицинский вестник» — содействие развитию теоретических и практических исследований ученых Юга России, Российской Федерации и других стран, консолидации научной общности и объединению современных инновационных разработок, а также распространению знаний в области перспективных направлений современной медицинской науки. Предназначение журнала включает внесение весомого вклада региональных медицинских изданий в российское и международное научно-информационное пространство с формированием научных коммуникаций, созданием широкого авторского актива и массовой читательской аудитории.

Публикационная политика журнала направлена на широкий круг проблем медицины с акцентированием внимания на региональных

особенностях этиологии, течения, диагностики и лечения заболеваний, а также специфике организации здравоохранения на территории Юга России.

Журнал ориентирован на предоставление научно-практической, информационно-аналитической и методической помощи в профессиональной деятельности специалистов, нацеленных на разработку передовых медицинских технологий и раскрытие новейших достижений науки.

Журнал публикует оригинальные научные статьи, представляющие результаты экспериментальных и клинических исследований, научные обзоры, отражающие результаты исследований в различных областях медицины, материалы с описанием клинических случаев, сведения биографического и историко-медицинского характера.

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

### Главный редактор

**Почешхова Эльвира Аслановна** — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры биологии с курсом медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия)

### Заведующий редакцией

**Ковалева Лидя Константиновна** — кандидат биологических наук, ассистент кафедры гистологии с эмбриологией федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия)

### Члены редакционной коллегии

**Аникин Игорь Анатольевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом разработки и внедрения высокотехнологичных методов лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

**Ашрафян Левон Андреевич** — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской Академии Наук, заместитель директора федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. ака-

демиды В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

**Бакулев Андрей Леонидович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Саратов, Россия);

**Быков Илья Михайлович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

**Галенко-Ярошевский Павел Александрович** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской Академии Наук, заведующий кафедрой фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

**Ди Ренцо Жан Карло** — профессор, заведующий Центром перинатологии и репродуктивной медицины, Университет Перуджи, Италия;

**Дурлештер Владимир Мусеевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии № 3 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного

го учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

**Заболотских Игорь Борисович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

**Зефилов Андрей Львович** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Казань, Республика Татарстан);

**Канорский Сергей Григорьевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

**Каприн Андрей Дмитриевич** — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии медицинского факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия);

**Киров Михаил Юрьевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Архангельск, Россия);

**Коган Михаил Иосифович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии–андрологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ростов-на-Дону, Россия);

**Концевая Анна Васильевна** — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной и аналитической работе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр профи-

лактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

**Кулаков Анатолий Алексеевич** — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, директор федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

**Лобзин Сергей Владимирович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии им. академика С.Н. Давиденкова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» (Санкт-Петербург, Россия);

**Лопатин Юрий Михайлович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии и функциональной диагностики ФУВ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Россия);

**Мартов Алексей Георгиевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии института последипломного профессионального образования государственного научного центра Российской Федерации федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России (Москва, Россия);

**Монни Джованни** — профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, пренатальной и преимплантационной генетической диагностики, Детская больница «А. Сао», Кальяри, Сардиния, Италия;

**Ноздрачев Александр Данилович** — доктор биологических наук, профессор, академик Российской академии наук, профессор кафедры общей физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (Санкт-Петербург, Россия);

**Олисова Ольга Юрьевна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кожных болезней лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

**Осадчий Олег Евгеньевич** — доктор медицинских наук, доцент кафедры здравоохранения и технологии здоровья лечебного факультета, Университет Ольборг, Дания;

**Пиголкин Юрий Иванович** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

**Покровский Владимир Михайлович** (Почетный редактор) — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии «Кубанского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

**Поморцев Алексей Викторович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

**Породенко Валерий Анатольевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

**Порханов Владимир Алексеевич** — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии ФГК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

**Радзинский Виктор Евсеевич** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Медицинского факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия);

**Редько Андрей Николаевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

**Семенов Федор Вячеславович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ЛОР болезней федерального государственного бюд-

жетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

**Сепиашвили Реваз Исмаилович** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, академик Академии наук Грузии, заведующий кафедрой аллергологии и иммунологии федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия);

**Сирак Сергей Владимирович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ставрополь, Россия);

**Скибицкий Виталий Викентьевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

**Скоромец Александр Анисимович** — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

**Славинский Александр Александрович** — доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

**Червенак Франк** — профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии в колледже Уэйлл Медикал Корнелльского Университета, Нью-Йорк, США;

**Шашель Виктория Алексеевна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

**Щеттле Филипп Бастиан** — профессор, заведующий отделением ортопедии и травматологической хирургии, ИЗАР Клиника, Мюнхен, Германия.

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

### Председатель

**Алексеевко Сергей Николаевич** — доктор медицинских наук, доцент, ректор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой профилактики заболеваний, здорового образа жизни и эпидемиологии (Краснодар, Россия)

### Члены редакционного совета

**Абдулкеримов Хийир Тагирович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Екатеринбург, Россия);

**Барбухатти Кирилл Олегович** — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой кардиологии и кардиологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

**Быков Анатолий Тимофеевич** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой восстановительной медицины, физиотерапии, мануальной терапии, ЛФК и спортивной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сочи, Россия);

**Гайворонская Татьяна Владимировна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой хирургической стоматологии челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

**Гордеев Михаил Леонидович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом кардиоторакальной хирургии, заведующий кафедрой хирургических болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

**Домбровский Виктор Иосифович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий ка-

федрой лучевой диагностики ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ростов-на-Дону, Россия);

**Зайратьянци Олег Вадимович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

**Иванова Наталья Евгеньевна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая научным отделом федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» — филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

**Калмыкова Ангелина Станиславовна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ставрополь, Россия);

**Куценко Ирина Игоревна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

**Мазурок Вадим Альбертович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

**Медведев Владимир Леонидович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

**Пенжоян Григорий Артемович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК

и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

**Сенча Александр Николаевич** — доктор медицинских наук, заведующий отделом визуальной диагностики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

**Смирнов Алексей Владимирович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Россия);

**Тлиш Марина Моссовна** — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

**Толмачев Игорь Анатольевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

**Харитоновна Любовь Алексеевна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного постдипломного образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

**Чарчян Эдуард Рафаэлович** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий отделением хирургии аорты и ее ветвей федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» (Москва, Россия);

**Чередник Ирина Леонидовна** (ответственный секретарь) — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

**Черноусов Александр Федорович** — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой факультетской хирургии № 1 лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия).

<b>История издания журнала:</b>	Журнал издается с 1920 г. Воссоздан в 1993 г.
<b>Периодичность:</b>	6 выпусков в год
<b>Префикс DOI:</b>	10.25207
<b>ISSN</b>	1608-6228 (Print) 2541-9544 (Online)
<b>Свидетельство о регистрации СМИ:</b>	Свидетельство о регистрации средства массовой информации № P0382 от 18.01.1993 выдано региональной инспекцией (г. Ростов-на-Дону) Государственной инспекции по защите свободы печати и массовой информации при Мининформпечати Российской Федерации.
<b>Стоимость одного выпуска:</b>	Свободная цена.
<b>Условия распространения материалов:</b>	Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.
<b>Учредители:</b>	ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063  Министерство здравоохранения Краснодарского края ул. Коммунаров, д. 276, г. Краснодар, Краснодарский край, 350020  Министерство здравоохранения Республики Адыгея ул. Советская, д. 176, г. Майкоп, Республика Адыгея, 385000
<b>Издатель:</b>	ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063
<b>Редакция:</b>	ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063 E-mail: kubmedvestnik@lenta.ru
<b>Тираж:</b>	500 экземпляров.
<b>Типография:</b>	Отпечатано в ООО Полиграфическое объединение «Плехановец» ул. Челюскина, д. 12, г. Краснодар, Краснодарский край, 350033
<b>Подписано в печать:</b>	25.04.2019

## FOCUS AND SCOPE

The mission of the journal "Kuban Scientific Medical Bulletin" is to promote the development of theoretical and practical research conducted by scientists from the South of Russia, the Russian Federation and other countries, consolidate the scientific community and unite modern innovative developments, and spread knowledge in the field of promising areas of modern medical science. The purpose of the journal includes the contribution of regional medical publications to the Russian and international scientific and information space with the creation of scientific communications and broad authorial asset and a mass readership.

Publication policy of the journal is aimed at a wide range of problems of medicine and pharmacy focusing on regional features of the etiology, state, diagnosis and treatment of diseases,

development of medicines, and the specifics of healthcare in the South of Russia.

The journal is focused on providing scientific and practical, information-analytical and methodological assistance in professional work of specialists aimed at developing advanced medical technologies and discovering the latest achievements of science.

The journal publishes original scientific articles presenting the results of experimental and clinical research, scientific reviews demonstrating results of research in various fields of medicine and pharmacy, materials describing clinical cases, biographical information and data related to the history of medicine. Discussion and brief messages platform is also provided. Special issues of the journal are regularly published.

## EDITORIAL BOARD

### Editor-in-chief

**Elvira A. Pocheshkhova** — Doctor of Medical Sciences, Associate professor, Professor at the Department of Biology with Medical Genetics Course at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia)

### Managing editor

**Lida K. Kovaleva** — Candidate of Biological Sciences, Assistant at the Department of Histology with Embryology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia)

### Editorial board

**Igor A. Anikin** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Development and Implementation of High-Tech Methods of Treatment at the Federal State Budgetary Institution "The Saint Petersburg Institute of Ear, Nose, Throat, and Speech" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia);

**Levon A. Ashrafyan** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director of the Federal State Budgetary Institution "V.I. Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

**Andrey L. Bakulev** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology at the Federal State Budgetary

Educational Institution of Higher Education "The Saratov State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saratov, Russia);

**Ilya M. Bykov** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Basic and Clinical Biochemistry at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

**Frank A. Chervenak** — MD, Professor, Chairman of Obstetrics and Gynecology at Weill Medical College of Cornell University, New York, United States;

**Gian C. Di Renzo** — MD, PhD, Professor, Chairman of Centre for Perinatal and Reproductive Medicine University of Perugia, Italy;

**Vladimir M. Durlshter** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgery № 3 of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

**Pavel A. Galenko-Yaroshevsky** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Pharmacology Department at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

**Sergey G. Kanorskiy** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Medicine № 2 of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining at the Federal State Budgetary

ary Educational Institution of Higher Education “The Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

**Andrey D. Kaprin** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Urology and Surgical Nephrology with the Course of Oncourology of the Medical Faculty at the Federal Autonomous Educational Institution of Higher Education “The Russian University of Peoples’ Friendship” (Moscow, Russia);

**Mikhail Yu. Kirov** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The North State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Arkhangelsk, Russia);

**Mikhail I. Kogan** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Urology and Reproductive Human Health with the Course of Children Urology-Andrology FAT and PRS of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Rostov State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Rostov-on-Don, Russia);

**Anna V. Koncevaya** — Doctor of Medical Sciences, Deputy Director of Scientific and Analytical Work at the Federal State Budgetary Institution “The National Medical Research Centre of Preventive Medicine” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

**Anatoliy A. Kulakov** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Federal State Budgetary Institution “The Central Scientific Institution of Dentistry and Maxillofacial Surgery” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

**Sergey V. Lobzin** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the S.N. Davidenkov Department of Neurology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “I.I. Mechnikov North-Western State Medical University” (Saint Petersburg, Russia);

**Yuriy M. Lopatin** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Cardiology and Functional Diagnostics of FMR of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Volgograd State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Volgograd, Russia);

**Aleksey G. Martov** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Urology and Andrology at the Institute of Post-Graduate Education of the State Scientific Centre of the Federal State Budgetary Institution “A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Centre” of the FMBA of Russia (Moscow, Russia);

**Giovanni Monni** — Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Prenatal and Preim-

plantation Genetic Diagnosis at Microcitemico Pediatric Hospital, “A. Cao”, Cagliari, Sardinia, Italy;

**Aleksandr D. Nozdrachev** — Doctor of Biological Sciences, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of General Physiology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Saint Petersburg State University” (Saint Petersburg, Russia);

**Olga Yu. Olisova** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Skin Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

**Oleg E. Osadchii** — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Health Science and Technology, The Faculty of Medicine. Aalborg University, Denmark;

**Yuriy I. Pigolkin** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Forensic Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

**Vladimir M. Pokrovskii** (honorary editor) — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Human Physiology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

**Alexey V. Pomortsev** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Ray Diagnostics of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

**Vladimir A. Porhanov** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Oncology with Thoracic Surgery Course of FAT and PRS at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

**Valeriy A. Porodenko** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Forensic Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

**Viktor E. Radzinskiy** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty at the Federal Autonomous Educational Institution of Higher Education “The Russian University of Peoples’ Friendship” (Moscow, Russia);

**Andrey N. Redko** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Public Health, Healthcare and History of Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

**Philip B. Schoettle** — MD, PhD, Professor, Chairman of Orthopedics and Trauma Surgery at Isarklinikum, Munich, Germany;

**Fedor V. Semenov** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of ENT diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

**Revaz I. Sepiashvili** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Member of the Georgian Academy of Sciences, Head of the Department of Allergology and Immunology at the Federal Autonomous Educational Institution of Higher Education “The Russian University of Peoples’ Friendship” (Moscow, Russia);

**Viktoriya A. Shashel** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics N 1 at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

**Sergey V. Sirak** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Dentistry at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Stavropol State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Stavropol, Russia);

**Vitaliy V. Skibitskiy** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

**Aleksandr A. Skoromets** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia);

**Aleksandr A. Slavinskiy** — Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

**Igor’ B. Zabolotskikh** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Critical Care Medicine and Transfusiology of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

**Andrey L. Zefirov** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Normal Physiology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Kazan State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Kazan, Republic of Tatarstan).

## EDITORIAL COUNCIL

### Chairman

**Sergey N. Alekseenko** — Doctor of Medical Sciences, Associate professor, Head of the Disease Prevention, Healthy Lifestyle and Epidemiology Department at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia)

### Editorial council

**Khiyir T. Abdulkherimov** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Ural State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Yekaterinburg, Russia);

**Kirill O. Barbukhatty** — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Cardiac Surgery and Cardiology of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

**Anatolii T. Bykov** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Restorative Medicine, Physio- and Manual Therapy, Therapeutic Exercise and Sports Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sochi, Russia);

**Eduard R. Charchyan** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Surgery of Aorta and Aortic Branches at the Federal State Budgetary Scientific Institution “B.V. Petrovskiy Russian Scientific Centre of Surgery” (Moscow, Russia);

**Irina L. Cherednik** (executive secretary) — Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor at the Department of Human Physiology Department at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

**Aleksandr F. Chernousov** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Surgery № 1 Department of the Faculty of Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “I. M. Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

**Viktor I. Dombrovskiy** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Ray Diagnostics of FAT and PRS at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Rostov State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Rostov, Russia);

**Tatyana V. Gayvoronskaya** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

**Mikhail L. Gordeev** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Research Department of Cardiothoracic Surgery, Head of the Department of Surgical Diseases at the Federal State Budgetary Institution “V.A. Almazov National Medical Research Centre” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia);

**Natalya E. Ivanova** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Scientific Department at the Federal State Budgetary Institution “A. L. Polenov Russian Scientific Research Neurosurgical Institute” (subsidiary of the FSBI “V.A. Almazov National Medical Research Centre”) of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia);

**Angelina S. Kalmykova** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Children Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Stavropol State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Stavropol, Russia);

**Lubov A. Kharitonova** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics with the Course of Children Infectious Diseases of the Faculty of Post-Graduate Education of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “N. I. Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

**Irina I. Kutsenko** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

**Vadim A. Mazurok** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care at the Federal State Budgetary Institution “V.A. Almazov National Medical Research Centre” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia);

**Vladimir L. Medvedev** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Urology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

**Grigoriy A. Penzhoyan** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of FAT and PRS of the

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);*

**Aleksandr N. Sencha** — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Visual Diagnostics of the Federal State Budgetary Institution "V.I. Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

**Aleksey V. Smirnov** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Volgograd State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Volgograd, Russia);

**Marina M. Tlish** — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Der-

*matovenerology and Cosmetology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);*

**Igor A. Tolmachev** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Forensic Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "S.M. Kirov Military Medical Academy" of the Ministry of Defense of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia);

**Oleg V. Zayratyants** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia). *Rum vitem ut es magnam, sitatesequis doluptat derum lab*

# KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

<b>Journal publishing history:</b>	The journal has been published since 1920. Reopened in 1993.
<b>Frequency:</b>	Bi-monthly
<b>DOI Prefix:</b>	10.25207
<b>ISSN</b>	1608-6228 (Print) 2541-9544 (Online)
<b>Mass media registration certificate:</b>	Registered at the Ministry of Press and Information of the Russian Federation under the number № P0382, 18.01.1993.
<b>The cost of one issue:</b>	Free price.
<b>Content distribution terms:</b>	Content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License.
<b>Founders:</b>	Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation  Ministry of Health of the Krasnodar Krai Kommunarov str., 276, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350020, Russian Federation  Ministry of Health of the Republic of Adygea Sovetskaya str., 176, Maykop, Republic of Adygea, 385000, Russian Federation
<b>Publisher:</b>	Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation
<b>Editorial office:</b>	Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation E-mail: kubmedvestnik@lenta.ru
<b>Circulation:</b>	500 copies.
<b>Printing house:</b>	Printed at Polygraphic Association "Plekhanovets" Ltd Chelyuskina str., 12, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350033, Russian Federation
<b>Signed for printing:</b>	25 April 2019

# СОДЕРЖАНИЕ

---

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

### КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- С. Е. Гуменюк, Т. В. Гайворонская, А. С. Гуменюк, Д. И. Ушмаров, Д. Р. Исянова**  
Моделирование раневого процесса в экспериментальной хирургии ····· 18
- Д. А. Доменюк, С. З. Чуков, А. Г. Арутюнова, О. О. Иванюта, Е. Е. Есауленко, С. В. Дмитриенко**  
Оценка кариесрезистентности зубной эмали по результатам исследования химического состава и микроструктуры поверхности в период физиологического созревания ····· 26
- А. Д. Зубов, А. А. Бережная, Л. Н. Антонова, А. А. Зубов**  
Ультразвуковые характеристики шейного отдела позвоночника у здоровых лиц ····· 42
- А. Н. Катрич, Н. С. Рябин, С. В. Польшиков, Н. А. Катрич**  
Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в дифференциальной диагностике фокально-нодулярной гиперплазии и гепатоцеллюлярной аденомы печени ··· 50
- В. И. Колодкина**  
Результаты анализа клинической эффективности восстановительных пломбирочных материалов ····· 64
- М. Д. Перова, В. Б. Карпюк, И. А. Севостьянов, И. В. Гилевич**  
Результаты устранения регрессионной трансформации альвеолярного гребня челюстей с применением аутогенной стромально-васкулярной фракции жировой ткани ····· 71
- А. К. Саркисов, Е. А. Полунина, К. А. Саркисов**  
Анализ уровня маркера апоптоза аннексина V и стоматологического статуса у пациентов хроническим генерализованным пародонтитом на фоне бронхоэктатической болезни ····· 85
- А. В. Стаканов, В. В. Голубцов, А. Е. Муронов**  
Влияние гипербарической оксигенации на течение послеоперационного периода у пациентов с различным функциональным состоянием ····· 93
- МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ**
- Е. Ю. Бибик, Б. С. Кривоколыско, А. А. Бурдейная, А. В. Деменко, К. А. Фролов, В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско**  
Влияние частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида, на показатели крови крыс с сочетанным парацетамольно-алкогольным поражением печени ····· 106
- В. А. Клевно, А. В. Максимов**  
Анализ летальных исходов пациентов с клиническими диагнозами причин смерти от травмы головы ····· 115
- Е. Н. Стратиенко, Н. П. Катунина, Ф. Н. Цеева, О. В. Кухарева, А. В. Уваров, П. А. Галенко-Ярошевский, А. В. Киселев, А. Г. Овсяникова**  
Сравнительный анализ актопротекторных свойств новых химических соединений ····· 122

**ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА****А. В. Бурлуцкая, А. В. Статова, Е. С. Гурина**Состояние здоровья (заболеваемость и инвалидность) подростков  
в Краснодарском крае ····· 130**А. А. Курмангулов, Ю. С. Решетникова, О. И. Фролова, Н. С. Брынза**Особенности внедрения метода 5S бережливого производства  
в систему здравоохранения Российской Федерации ····· 140

---

**ОБЗОРЫ****И. А. Величко, М. А. Барабанова**

Синдром Гийена — Барре как актуальная проблема неврологии (обзор литературы) ····· 150

**Н. Д. Кастуева, Т. И. Цидаева, З. Ф. Беликова, Л. В. Майсурадзе**Патогенетические аспекты метаболического синдрома у женщин  
репродуктивного возраста (обзор литературы) ····· 162**А. В. Поморцев, Ю. В. Грушевская, Т. Б. Макухина**

Спорные вопросы лучевой диагностики аденомиоза при репродуктивных потерях ····· 173

**О. Б. Поселюгина**

Анальгетическая нефропатия. Современный взгляд на проблему ····· 191

**М. М. Тлиш, М. Е. Шавилова**

Современные возможности терапии онихомикозов стоп (обзор литературы) ····· 202

**А. А. Калайджян, А. Х. Каде, П. П. Поляков, А. И. Гудманова**Характеристика вируса энцефаломиокардита и его зоонозный потенциал  
(обзор литературы). Часть I. Современные представления о строении, структуре,  
жизненном цикле вируса ····· 214

---

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ****С. А. Чепурненко, Г. В. Шавкута, А. Д. Насытко**

Оптимизация лечения острого миокардита ····· 224

---

**ЮБИЛЕИ**

Юбилей Мельниковой Валентины Степановны ····· 230

# CONTENTS

---

## ORIGINAL ARTICLES

---

### CLINICAL MEDICINE

- Sergey E. Gumenyuk, Tatiana V. Gaivoronskaya, Alexander S. Gumenyuk,  
Denis I. Ushmarov, Diana R. Isyanova**  
Simulation of Wound Process in Experimental Surgery ····· 18

- Dmitry A. Domenyuk, Sergey Z. Chukov, Anna G. Arutyunova, Oleg O. Ivanuta,  
Elena E. Yesaulenko, Sergey V. Dmitrienko**  
Evaluation of the Caries Resistance of Tooth Enamel According to a Study on the Chemical  
Composition and Microstructure of the Tooth Surface during Its Physiological Maturation ····· 26

- Alexander D. Zubov, Alexandra A. Berezhnaya, Larisa N. Antonova, Andrey A. Zubov**  
Ultrasound Features of Cervical Spine in Healthy People ····· 42

- Aleksey N. Katrich, Nikolai S. Ryabinin, Sergey V. Polshikov, Nikita A. Katrich**  
Contrast-Enhanced Ultrasound in the Differential Diagnosis of Focal Nodular Hyperplasia  
and Hepatic Adenoma ····· 50

- Valentina I. Kolodkina**  
Analysis of the Clinical Efficiency of Restorative Filling Materials ····· 64

- Marina D. Perova, Vladimir B. Karpyuk, Igor A. Sevostyanov, Irina V. Gilevich**  
Treatment Outcomes of the Alveolar Ridge Regressive Transformation Using Autologous  
Adipose-Tissue Derived Stromal Vascular Fraction ····· 71

- Artem K. Sarkisov, Ekaterina A. Polunina, Karen A. Sarkisov**  
Analysis of the Annexin V Apoptosis Marker Level and Dental Status in Patients with Chronic  
Generalized Periodontitis and Bronchoectatic Disease ····· 85

- Andrey V. Stakanov, Vladislav V. Golubtsov, Alexey E. Muronov**  
Effects of Hyperbaric Oxygen Therapy on the Post-Operative Period in Patients with a Different  
Functional Status ····· 93

### MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES

- Elena Yu. Bibik, Bogdan S. Krivokolysko, Anna A. Burdeynaya, Andrey V. Demenko,  
Konstantin A. Frolov, Viktor V. Dotsenko, Sergey G. Krivokolysko**  
Effects of Partially Hydrogenated Pyridines (Cyanothioacetamide Derivatives) on the Blood  
of Rats with Combined Paracetamol-Alcoholic Liver Injury ····· 106

- Vladimir A. Klevno, Alexander V. Maksimov**  
Analysis of Clinical Diagnoses in Fatal Head Injury Cases ····· 115

- Elena N. Stratienko, Natalia P. Katunina, Fatima N. Tseeva, Oksana V. Kukhareva,  
Alexander V. Uvarov, Pavel A. Galenko-Yaroshevsky, Alexander V. Kiselev, Anna G. Ovsyanikova**  
Comparative Analysis of Actoprotective Properties of New Chemical Compounds ····· 122

**PREVENTIVE MEDICINE****Alla V. Burlutskaya, Anastasia V. Statova, Elena S. Gurina**

The Health Status of Teenagers in Krasnodar Krai ······ 130

**Albert A. Kurmangulov, Yulia S. Reshetnikova, Olga I. Frolova, Natalya S. Brynza**Introduction of the 5S Lean Manufacturing Methodology in the Healthcare System  
of the Russian Federation ······ 140**REVIEWS****Ivan A. Velichko, Marina A. Barabanova**

Guillain — Barré Syndrome as a Relevant Issue of Neurology (A Literature Review) ······ 150

**Nina D. Kastueva, Tatyana I. Tsidaeva, Zalina F. Belikova, Liana V. Maysuradze**Pathogenetic Aspects of Metabolic Syndrome in Women of Reproductive Age  
(A Literature Review) ······ 162**Alexey V. Pomortsev, Yulia V. Grushevskaya, Tatyana B. Makukhina**

Controversial Issues of Radiologic Diagnosis of Adenomyosis in Reproductive Losses ······ 173

**Olga B. Poselugina**

Analgesic Nephropathy. A Modern View on the Problem ······ 191

**Marina M. Tlish, Marina E. Shavilova**

Modern Treatment Options of Toenail Onychomycosis (A Literature Review) ······ 202

**Akop A. Kalajdzhan, Azamat Kh. Kade, Pavel P. Polyakov, Alla I. Gudmanova**The Encephalomyocarditis Virus (EMCV) and Its Zoonotic Potential (A Literature Review).  
Part I. Modern Views on the EMCV Structure and Its Viral Cycle ······ 214**CLINICAL CASE****Svetlana A. Chepurnenko, Galina V. Shavkuta, Alina D. Nasytko**

Optimization of Acute Myocarditis Treatment ······ 224

**ANNIVERSARIES**

Anniversary of Valentina Stepanovna Melnikova ······ 230

# МОДЕЛИРОВАНИЕ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

С. Е. Гуменюк\*, Т. В. Гайворонская, А. С. Гуменюк, Д. И. Ушмаров, Д. Р. Исянова

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

## Аннотация

**Цель.** Изучить морфологические изменения асептических и гнойных ран мягких тканей с помощью разработанных моделей в эксперименте на животных.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на 70 белых лабораторных нелинейных крысах-самцах пятимесячного возраста с массой тела 300–350 г. Опыты на животных выполняли в соответствии с правилами гуманного обращения с животными, регламентированными основными нормативными документами. Моделировали экспериментальную рану с введением импланта в мягкие ткани с помощью послойного разреза на требуемую глубину. Для создания модели экспериментальной асептической раны использовали стерильный гидрофильный полимерный имплант, для создания гнойной раны применяли пористый полимерный имплант, предварительно насыщенный взвесью бактериального возбудителя в концентрации  $10^5$ – $10^{12}$  микробных клеток исследуемого возбудителя на 1 мл взвеси. Рану послойно ушивали для формирования соответствующей модели. Имплант извлекали хирургическим путем на 7 сутки. Статистическую обработку результатов исследования проводили в операционной системе Windows 10 с помощью программ STATISTICA 6.1 (StatSoft, Inc., США) и Excel (Microsoft Office 2010). Гипотеза нормальности кумулятивного распределения в выборках проверялась с помощью критериев Шапиро — Уилка и Колмогорова — Смирнова. Критерием уровня статистической значимости рассматривалось значение, равное  $p < 0,05$ . Различия между количественными параметрами с нормальным распределением оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента, независимые выборки оценивали с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни. Различия во всех случаях считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Уровень значимости связи между двумя качественными переменными проверялся с помощью критерия Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона. Исследование одобрено на заседании Независимого этического комитета Кубанского государственного медицинского университета (протокол № 63, от 21 мая 2018 г.).

**Результаты.** Анализ экспериментального материала позволил выбрать оптимальные модели формирования асептической и гнойной раны мягких тканей в эксперименте на животных.

**Заключение.** Предложенный способ моделирования асептической и гнойной раны в экспериментах на животных может быть использован в клинко-морфологических исследованиях раневого процесса, при оценке эффективности различных методов лечения ран.

**Ключевые слова:** модель, эксперимент, рана, раневой процесс, морфология

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Гуменюк С. Е., Гайворонская Т. В., Гуменюк А. С., Ушмаров Д. И., Исянова Д. Р. Моделирование раневого процесса в экспериментальной хирургии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(2): 18–25. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-18-25>

Поступила 16.01.2018

Принята после доработки 19.03.2019

Опубликована 25.04.2019

# SIMULATION OF WOUND PROCESS IN EXPERIMENTAL SURGERY

Sergey E. Gumenyuk\*, Tatiana V. Gaivoronskaya, Alexander S. Gumenyuk,  
Denis I. Ushmarov, Diana R. Isyanova

Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation,  
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

## Abstract

**Aim.** To study morphological changes in aseptic and purulent soft-tissue wounds using the developed models in animal experiments.

**Materials and methods.** The study was conducted on 70 white non-linear laboratory male rats aged 5 months and weighing 300–350 g. All the investigations were performed in accordance with ethical norms and documents regulating animal experiments. An experimental wound was simulated with the introduction of an implant into soft tissues using a layer-by-layer incision to the required depth. A sterile hydrophilic polymer implant was used for simulating an aseptic wound. A purulent wound was simulated using a porous polymer implant initially saturated with a suspension of a bacterial pathogen at a concentration of  $10^5$ – $10^{12}$  microbial cells per 1 ml of suspension. The wounds were sutured layer by layer to form corresponding models. The implants was removed surgically on the 7th day. Statistical analysis of the study results was carried out by Windows 10 operating system using STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., USA) and Excel (Microsoft Office 2010). The hypothesis of normal cumulative distribution in the samples was verified via the Shapiro — Wilk and Kolmogorov — Smirnov tests. The significance level threshold was set to  $p < 0.05$ . Differences between quantitative parameters with a normal distribution were evaluated using the Student's t-test, whereas independent samples were assessed via the non-parametric Mann — Whitney test. In all cases, differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ . The significance level of the relationship between the two qualitative variables was verified using the Pearson's chi squared test ( $\chi^2$ ). The study was approved at a meeting of the Independent Ethics Committee of the Kuban State Medical University (Minutes No. 63 of 21 May 2018).

**Results.** The analysis of the obtained results has allowed optimal models for the formation of aseptic and purulent soft-tissue wounds in animal experiments to be selected.

**Conclusion.** The proposed method of modeling aseptic and purulent wounds in animal experiments can be used in clinical and morphological studies of the wound process, as well as in assessing the effectiveness of various wound treatment methods.

**Keywords:** model, experiment, wound, wound process, morphology

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Gumenyuk S.E., Gaivoronskaya T.V., Gumenyuk A.S., Ushmarov D.I., Isyanova D.R. Simulation of Wound Process in Experimental Surgery. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(2): 18–25. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-18-25>

Submitted 16.01.2018

Revised 19.03.2019

Published 25.04.2019

## Введение

Вопрос выбора тактики лечения ран различной этиологии и раневой инфекции как частного проявления этой проблемы не только не потерял своей актуальности, но и обострился в настоящее время. В последние десятилетия в структуре общей заболеваемости населения отмечается рост числа пациентов с ранениями

различного генеза. Это связано с множеством причин: участвовавшими катастрофами природного и техногенного характера, военными конфликтами, террористическими атаками, увеличением количества пострадавших в ДТП, ростом спортивного и бытового травматизма. Расширение показаний для оказания хирургической помощи населению, как следствие, увеличение ко-

личества инвазивных манипуляций в медицине и другие факторы — все это сопровождается ростом числа гнойно-воспалительных заболеваний и послеоперационных гнойных осложнений, а также ухудшением общих результатов лечения при гнойной хирургической инфекции. По данным открытых источников, от 35 до 42% больных хирургического профиля — пациенты с гнойно-воспалительными заболеваниями; доля пациентов с хроническими ранами составляет до 1,5%, послеоперационные осложнения у плановых больных — 1,2% всех случаев [1, 2].

Развитие биотехнологий привело к созданию нового направления в решении проблем заживления ран. В клинической практике традиционные методы лечения гнойных ран под повязкой остаются самыми распространенными, но давно утратили свою эффективность в связи с «однонаправленностью» действия. Создание раневых покрытий, обладающих одновременно несколькими свойствами, — наиболее рациональный путь преодоления этого недостатка.

Современное раневое покрытие должно отвечать следующим основным требованиям: предотвращать вторичное инфицирование раны и контаминацию объектов окружающей среды, эффективно сорбировать раневую экссудат и его токсические компоненты, препятствовать обратной сорбции токсинов и бактерий, обеспечивать адекватный газообмен между раной и атмосферой, способствовать созданию оптимальной влажности раневой поверхности, обладать антиадгезивными свойствами, иметь достаточную механическую прочность [3]. Для решения этих задач в последнее время создано большое количество раневых покрытий, отличающихся по химическому составу основы и спектру включенных или нанесенных на нее лекарственных веществ.

Разработка и внедрение в практическую медицину новых современных раневых покрытий — длительный и трудоемкий процесс, требующий до проведения клинического этапа исследований целого ряда экспериментов, в том числе на животных. В этих условиях особые требования предъявляются к формированию модели раневого процесса. Такая модель должна быть технологична, легко воспроизводима. Особенно важно, чтобы сформированная модель раневого процесса была в достаточной степени стандартизована у всей серии экспериментальных животных. Такие модели ран у экспериментальных животных позволяют углубленно изучить процессы заживления, его особенностей под воздействием различных системных, локальных факторов, фармакологических средств и физических воздействий.

Актуальность разработки новых способов моделирования ран мягких тканей обусловлена от-

сутствием оптимального способа, соответствующего всем необходимым критериям, а также необходимостью поиска наиболее эффективных способов лечения ран и ухода за ними в соответствии с фазами течения раневого процесса [4, 5].

Моделей формирования раны мягких тканей существует большое количество, и в каждом конкретном случае эти модели ориентированы, как правило, на конкретный эксперимент [6, 7]. Известны способы моделирования асептических ран путем нанесения линейной раны с последующим проведением имплантации шовного материала в полость раны либо одномоментным ушиванием раны И.А. Сыченникова, 1974 [8]. Недостатками данных способов являются возможность моделирования лишь небольших асептических линейных ран, не осложненных гнойно-воспалительным процессом; неконтролируемая площадь раны — за счет отсутствия фиксации ее краев, что свидетельствует об отсутствии универсальности этих способов, невозможности создания модели, приближенной к реальным условиям течения раневого процесса.

Также описаны способы моделирования инфицированных и асептических ран при помощи механического воздействия на них. Так, в своих исследованиях В.П. Петров (1989) на лабораторном животном наносил разможенные кожно-мышечные раны с последующим заражением золотистым стафилококком (*Staphylococcus aureus*) и ушиванием раны. А.В. Воленко (1998) [9], напротив, после травмирования тканей кровоостанавливающим зажимом вводил в рану кусочек шелковой лигатуры и участок размятой клетчатки. Однако указанные способы моделирования ран в эксперименте не лишены определенных недостатков, особенно при качественном и количественном бактериологическом контроле раны, что закономерно влияет на окончательную оценку полученных результатов. Следует учитывать, что, взяв за основу модели механическую травму, чрезвычайно сложно точно дозировать ее в каждом конкретном случае, создавая рану в ходе эксперимента руками исследователя на ткани путем их разможения или травмирования кровоостанавливающими зажимами. Анализ существующих моделей ран мягких тканей позволил определить основные их недостатки, которые требуют, с нашей точки зрения, определенной коррекции:

- невозможность получения «стандартизованной» раны с заданными геометрическими параметрами у всех экспериментальных животных;
- не исключена возможность смены микробного пейзажа раны в ходе эксперимента;
- неконтролируемая глубина поражения, например при выполнении насечек лезвием скальпеля;

- неконтролируемая площадь раны, т.к. края раны не фиксируются;

- требуется дополнительное оборудование и выполнение трудоемких манипуляций;

- неравномерное распределение введенной суспензии с микробной нагрузкой в создаваемой ране;

- ранняя некрэктомия, объем выполнения которой во многом зависит от предпочтений экспериментатора, нарушает естественное течение фаз раневого процесса, что снижает объективизацию полученных результатов.

**Цель исследования** — изучить морфологические изменения асептических и гнойных ран мягких тканей с помощью разработанных моделей в эксперименте на животных.

### Материалы и методы

Исследование проводили на 70 белых лабораторных нелинейных крысах-самцах пятилетнего возраста с массой тела 300–350 г. Животных содержали в условиях вивария при свободном доступе к воде и пище, что соответствует ГОСТу 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (утвержден Приказом Федерального агентства по тех. регулированию и метрологии № 1700-ст от 20 ноября 2014 г., вступил в силу 1 августа 2015 г.).

Крысы были разделены на две условные группы, по 35 животных в каждой. Первой группе животных для формирования модели асептической раны внутрь раны помещали гидрофильный имплант в форме шарика массой 0,65–0,7 г и диаметром 5–6 мм, экспозиция которого совершалась в течение 4 часов в водном растворе «Хлоргексидина биглюконата 0,05% — ЮжФарм». Первоначально гидрофильный имплант формировали до необходимого размера путем экспозиции гидрофильного полимерного материала в растворе антисептика (хлоргексидина биглюконат 0,05%). Полимер способен сорбировать низкомолекулярные органические и неорганические вещества, увеличиваясь при этом в объеме. Эта способность полимера и была нами использована (рис. 1, 2).

Установлена количественная связь между экспозицией импланта в растворе и геометрическими параметрами используемого материала за счет сорбции веществ из фармакологического раствора, в который он был предварительно помещен (рис. 3).

Второй группе создавали модель гнойной раны. Для этого им вводили полимерный пористый имплант аналогичного объема с бактери-



Рис. 1. Гидрофильный полимерный имплант для моделирования асептической раны.

Fig. 1. A hydrophilic polymer implant used for modeling aseptic wounds.



Рис. 2. Экспозиция полимера в заданном объеме жидкости.

Fig. 2. Exposure of the polymer in a given volume of a liquid.

альной суспензией, содержащей 0,4 мл монокультуры *Pseudomonas aeruginosa* в  $10^9$  КОЕ/мл.

При апробации метода было установлено, что оптимальным диапазоном концентрации бактериальной культуры для формирования модели гнойной раны является диапазон  $10^5$ – $10^{12}$  КОЕ/мл. Это было установлено при введении в экспериментальную рану следующих возбудителей: *Escherichia coli* от  $10^5$  до  $10^{12}$  КОЕ/мл, *Pseudomonas aeruginosa* от  $10^5$  до  $10^{12}$  КОЕ/мл, *Staphylococcus aureus* от  $10^5$  до  $10^{12}$  КОЕ/мл, *Streptococcus pyogenes* от  $10^5$  до  $10^{12}$  КОЕ/мл и *Klebsiella pneumoniae* от  $10^5$  до  $10^{12}$  КОЕ/мл. В частности, опытным путем было определено, что оптимальной концентрацией для создания требуемой модели гнойной раны у крыс массой 300–350 г при использовании возбудителя *Pseudomonas aeruginosa* явилась концентрация  $10^9$  КОЕ/мл, которая и использовалась в эксперименте.

Опыты на животных выполняли в соответствии с правилами гуманного обращения с животными, регламентированными «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными Приказами МЗ СССР

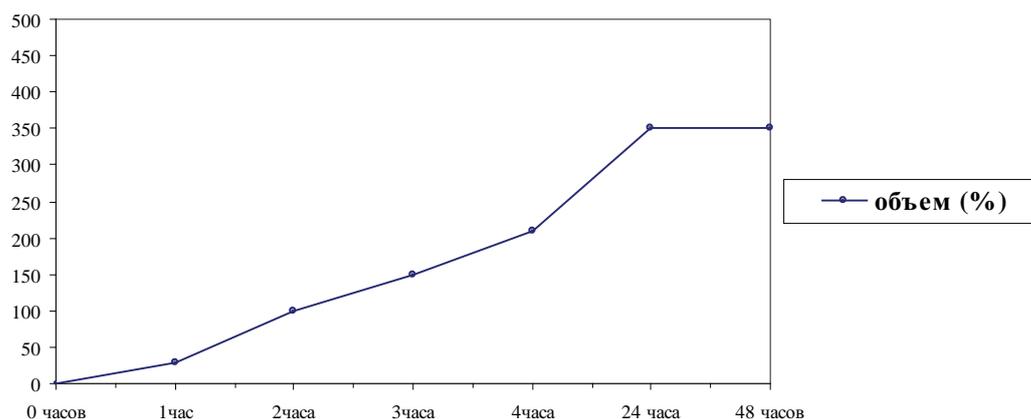


Рис. 3. Зависимость объема гидрофильного импланта от экспозиции в антисептическом растворе (в % от первоначального объема).

Fig. 3. Dependence of the volume of a hydrophilic implant on the exposure in an antiseptic solution (in% of the initial volume).



Рис. 4. Полимерный пористый имплант для моделирования гнойной раны.

Fig. 4. A polymeric porous implant used to simulate purulent wounds.



Рис. 5. Введение в имплант бактериальной суспензии, содержащей 0,4 мл монокультуры *Pseudomonas aeruginosa* в  $10^9$  КОЕ/мл.

Fig. 5. Introduction of a bacterial suspension into the implant. The bacterial suspension contains 0.4 ml of *Pseudomonas aeruginosa* monoculture in  $10^9$  CFU/ml.

№ 742 от 13.11.1984 г. «Об утверждении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» и № 48 от 23.01.1985 г. «О контроле за проведением работ с использованием экспериментальных животных». Все оперативные вмешательства проводили в стерильных условиях под общим обезболиванием.

В ходе выполнения экспериментальной работы решались следующие задачи:

1. Разработка способов моделирования асептической и гнойной ран мягких тканей в эксперименте на животных с возможностью создания задаваемых параметров этих ран, их контроля по глубине, площади повреждения, степени бактериальной нагрузки, степени выраженности воспалительной реакции.

2. Снижение трудоемкости процесса моделирования ран.

3. Снижение уровня интраоперационной агрессии (травматичности) при создании модели раны.

Способ моделирования экспериментальной асептической раны мягких тканей у крыс заключался в следующем (рис. 6).

В асептических условиях и под общей анестезией (путем введения 0,1 мл «Телазола» в/м) животное фиксировали на столике А.И. Сеченова в положении на животе. После подготовки операционного поля (бритье участка кожи в лопаточной области размером 6,0×4,0 см и его трехкратной обработки йодопирином 5%, однократно — раствором хлоргексидина биглюконата 3%) по паравертебральной линии крысам скальпелем наносили линейную кожную рану длиной 1,0–1,5 см путем послойного рассечения на требуемую глубину: кожи, подкожно-жировой клетчатки, поверхностной фасции мышц и мышечной ткани, в заданный слой помещали имплант.

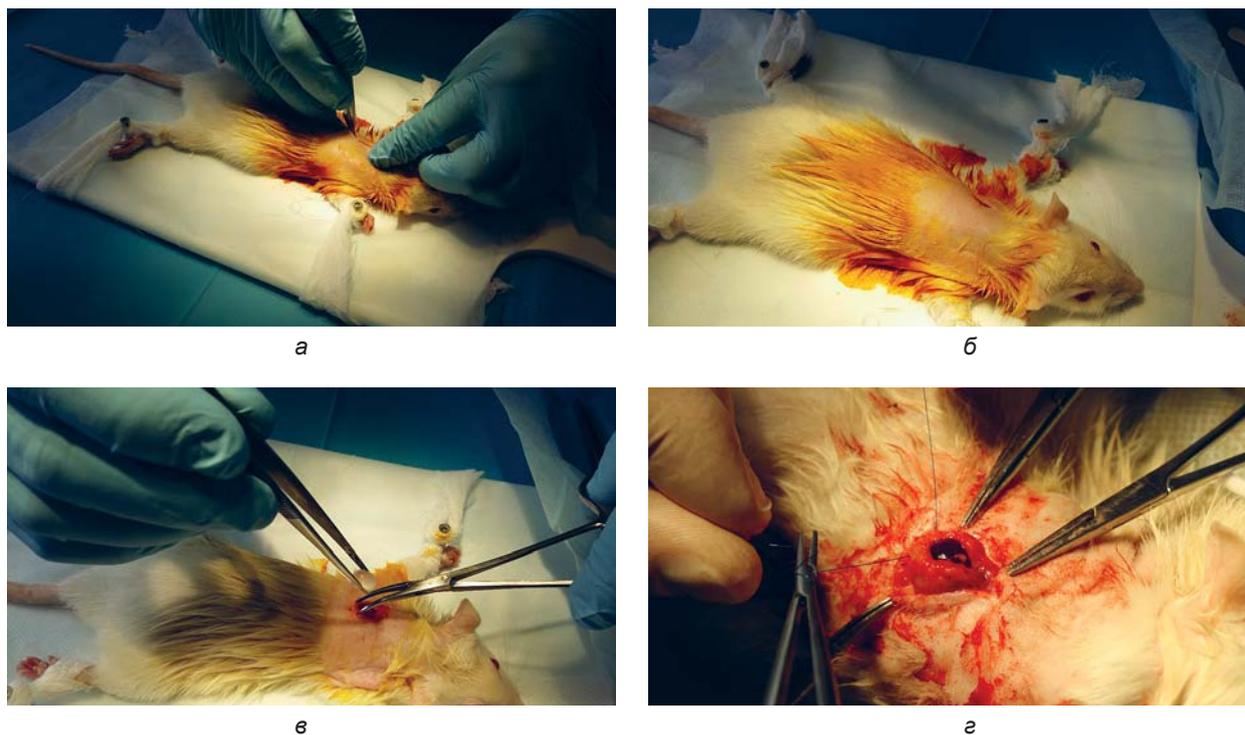


Рис. 6. Этапы введения гидрофильного полимерного импланта экспериментальному животному.  
Fig. 6. Stages of the introduction of a hydrophilic polymer implant into an experimental animal.

Экспериментальную рану мягких тканей с погруженным в нее имплантом послойно ушивали узловым швом (в количестве двух на каждый слой: атравматикой «Пролен» (Prolene) 3/0 — кожа с подкожной жировой клетчаткой, атравматикой «Пролен» (Prolene) 4/0 — мышечный слой с подлежащей поверхностной фасцией). В течение шести суток послеоперационного периода животное находилось под наблюдением со свободным доступом к воде и пище.

### Результаты

В послеоперационном периоде животное находилось под наблюдением семь суток, в течение которых происходило формирование соединительнотканной капсулы вокруг импланта для последующего создания экспериментальной асептической раны. На седьмые сутки в установленном порядке с соблюдением требований гуманного обращения с животными под общей анестезией (путем введения 0,1 мл «Телазола» в/м) оперативным путем линейным разрезом подлежащих тканей длиной 1,0–1,5 см имплант извлекали, визуально оценивали степень формирования стандартизированной полости, после чего иссекали сформированную капсулу с окружающими тканями для гистологического исследования (рис. 7).

Отправной точкой эксперимента по суткам во всех группах было принято время введения импланта.

У всех животных изучали объем сформированной полости, площадь раневой поверхности, микрофлору ран, морфологические изменения в ране на 7-е сутки. При гистологическом исследовании модели асептической раны было отмечено, что стенка капсулы представлена грануляционной тканью, содержащей большое количество тонкостенных полнокровных сосудов. Клеточный инфильтрат образован преимущественно нейтрофильными гранулоцитами с небольшой примесью лимфо-макрофагального клеточного инфильтрата, фибробластов. Отмечали также инфильтрацию окружающих тканей фибрином. Толщина стенки сформированной полости составила  $0,8 \pm 0,1$  мм.



Рис. 7. Сформированная соединительнотканная капсула вокруг импланта при создании модели раны.  
Fig. 7. A connective tissue capsule formed around the implant when creating a wound model.

При оценке модели гнойной раны отмечено, что стенка капсулы представлена грануляционной тканью, содержащей большое количество тонкостенных полнокровных сосудов. Клеточный инфильтрат образован преимущественно нейтрофильными гранулоцитами с небольшой примесью лимфо-макрофагального клеточного инфильтрата, фибробластов. Отмечали инфильтрацию окружающих тканей фибрином, а также наличие клеток возбудителя, предварительно введенного в имплант, на внутренней поверхности капсулы. Толщина стенки сформированной полости составила  $1,5 \pm 0,1$  мм ( $p < 0,05$ ).

По стандартным формулам:  $S = 4\pi r^2$ ,  $V = 4/3\pi r^3$ ,  $r$  — радиус импланта,  $\pi$  — 3,14 рассчитали площадь раневой поверхности ( $S$ ) и объем ( $V$ ) сформированной раны, которые соответственно были равны  $106 \pm 9$  мм<sup>2</sup> и  $102 \pm 11$  мм<sup>3</sup>.

### Заключение

Анализ полученных результатов позволил прийти к заключению, что предложенный способ моделирования не требует дополнительного оборудования, позволяет получить асептические и гнойные (в случае сочетания с бактериальной обсемененностью) кожно-подкожные раны и кож-

но-подкожно-мышечные с контролируемыми: глубиной, площадью повреждения и возможностью получения стандартизированной полости за счет формирования импланта с варьируемым диаметром в зависимости от экспозиции в растворе антисептика. Кроме того, имплант способствует равномерному распределению по полости бактериальной суспензии, сохраняет свойства при сильных перепадах температуры или повышенной влажности, обладает биоинертностью, химической инертностью, что позволяет проследить за динамикой раневого процесса в условиях, максимально приближенных к клиническим, на экспериментальной модели раны мягких тканей.

Предлагаемая модель подтвердила свою эффективность:

- у всех экспериментальных животных удалось сформировать одинаковые модели раны, стандартизированные как по геометрическим показателям, так и по типу раневого процесса в зависимости от бактериальной нагрузки и экспозиции импланта мягких тканей;

- технология формирования модели раны проста в использовании, занимает мало времени, малотравматична для самого животного.

### Список литературы

1. Житнюк И.Д. Лечение инфицированных ран порошкообразной смесью. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 1967; 98(12): 69–74.
2. Земсков М.А., Хорошилов А.А., Ильина Е.М., Домнич О.А. Особенности изменения иммунного статуса при гнойно-воспалительных заболеваниях. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2011; 4(3): 468–472.
3. Скрябина К.Г., Михайлова С.Н., Варламова В.П., редакторы. *Хитозан*. М.: Центр «Биоинженерия» РАН; 2013. 593 с.
4. Лазаренко В.А., Бежин А.И., Гусейнов А.З., Чердаков А.В., Иванов А.В., Жуковский В.А. Лечение гнойных ран с применением раневых покрытий «Биатравм» и «Ресорб» (экспериментальное исследование). *Вестник новых медицинских технологий*. 2010; 17(3): 200–203.
5. Кузина М.И., Костюченка Б.М., редакторы. *Раны и раневая инфекция: Руководство для врачей*. М.: Медицина; 1990. 591 с.
6. Лепехова С.А., Коваль Е.В., Григорьев Г.Е., Гольдберг О.А., Зарицкая Л.В. *Способ моделирования инфицированной кожной раны*. Патент РФ на изобретение № 2431890/04.09.2010. Бюл. № 1, 20.10.2011.
7. Сендрякова В.Н., Кокаева И.К., Трохов К.А., Букатин М.В. Проблемы моделирования гнойной раны у крыс. *Успехи современного естествознания*. 2013; 8: 38.
8. Сыченников И.А. Моделирование, методы изучения и экспериментальная терапия патологических процессов. *Материалы конференции: Министерство здравоохранения СССР, I Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова*. Москва, 1974. М.; 1974. 69–73.
9. Воленко А.В. Перспективы и возможности профилактического промывания хирургических ран пульсирующими струями жидкости под давлением. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 1998; 4: 45–50.

### References

1. Zhitnyuk I.D. Lechenie infitsirovannykh ran poroshkoobraznoi smes'yu [Treatment of infected wounds with a powdered mixture]. *Vestnik Khirurgii im. I. I. Grekova*. 1967; 98(12): 69–74 (In Russ.).
2. Zemskov M.A., Khoroshilov A.A., Il'ina E.M., Domnich O.A. Peculiarities of changes of immune status in chronic inflammatory diseases. *Vestnik Eksperimental'noi i Klinicheskoi Khirurgii*. 2011; 4(3): 468–472 (In Russ., English abstract).

3. Skryabina K.G., Mikhailova S.N., Varlamova V.P., editors. *Khitozan*. M.: Tsentr "Bioinzhenneriya" RAN; 2013. 593 p. (In Russ.).
4. Lazarenko V.A., Bezhin A.I., Guseinov A.Z., Cherda- kov A.V., Ivanov A.V., Zhukovskii V.A. The treatment of purulent wounds with application wound coverings "Biotravm" and "Resopb" (experimental research). *Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologii*. 2010; 17(3): 200–203 (In Russ., English abstract).
5. Kuzina M.I., Kostyuchenka B.M., editors. *Rany i ranevaya infektsiya: Rukovodstvo dlya vrachei [Wounds and wound infection: a Guide for doctors]*. M.: Meditsina; 1990. 591 p. (In Russ.).
6. Lepekhova S.A., Koval' E.V., Grigor'ev G.E., Gol'd- berg O.A., Zaritskaya L.V. *Sposob modelirovani- ya infitsirovannoi kozhnoi rany [Method of model- ing an infected skin wound]*. RF Patent for Invention 2431890/04.09.2010. Bul. № 1, 20.10.2011 (In Russ.).
7. Sendryakova V.N., Kokaeva I.K., Trokhov K.A., Buka- tin M.V. Problemy modelirovaniya gnoinoi rany u kry- s [Problems of modeling of purulent wounds in rats]. *Us- pekhi Sovremennogo Estestvoznaniya*. 2013; 8: 38 (In Russ.).
8. Sychennikov I.A. Modelirovanie, metody izucheniya i eksperimental'naya terapiya patologicheskikh prot- sессов [Modeling, methods of study and experimen- tal therapy of pathological processes]. *Materials of the conference: Ministry of health of the USSR, I Moscow medical Institute. I.M. Sechenova, Moscow, 1974*. Moscow; 1974. 69–73 (In Russ.).
9. Volenko A.V. Perspektivy i vozmozhnosti profilaktich- eskogo promyvaniya khirurgicheskikh ran pul'siruyush- chimi struyami zhidkosti pod davleniem [Prospects and possibilities of preventive washing of surgical wounds with pulsating jets of fluid under pressure]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 1998; 4: 45–50 (In Russ.).

## Сведения об авторах / Information about the authors

**Гуменюк Сергей Евгеньевич\*** — доктор медицин- ских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии педиатрического и стоматологического факультетов Федерального государственного бюджетного образо- вательного учреждения высшего образования «Кубан- ский государственный медицинский университет» Ми- нистерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: [gse@mail.ru](mailto:gse@mail.ru), тел.: +7 (918) 111-31-11;

ул. Ленина, д. 71, кв. 20, г. Краснодар, 350000, Россия..

**Гайворонская Татьяна Владимировна** — доктор ме- дицинских наук, профессор, заведующая кафедрой хи- рургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Федерального государственного бюджетного образо- вательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Минис- терства здравоохранения Российской Федерации.

**Гуменюк Александр Сергеевич** — аспирант кафе- дры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Федерального государственного бюджетно- го образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ушмаров Денис Игоревич** — ассистент кафедры хирургии педиатрического и стоматологического фа- культетов Федерального государственного бюджетно- го образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Исянова Диана Ринатовна** — студентка педиатри- ческого факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицин- ский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Sergey E. Gumenyuk\*** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Surgery Department of the Pediatric and Dental Faculties, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Contact information: e-mail: [gse@mail.ru](mailto:gse@mail.ru), tel.: +7 (918) 111-31-11;

Lenina str., 71–20, Krasnodar, 350000, Russia.

**Tatiana V. Gaivoronskaya** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

**Alexander S. Gumenyuk** — Postgraduate Student, Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

**Denis I. Ushmarov** — Research Assistant, Surgery Department of the Pediatric and Dental Faculties, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

**Diana R. Isyanova** — Student, Pediatric Faculty, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

# ОЦЕНКА КАРИЕСРЕЗИСТЕНТНОСТИ ЗУБНОЙ ЭМАЛИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИССЛЕДОВАНИЯ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА И МИКРОСТРУКТУРЫ ПОВЕРХНОСТИ В ПЕРИОД ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СОЗРЕВАНИЯ

Д. А. Доменюк<sup>1,\*</sup>, С. З. Чуков<sup>1</sup>, А. Г. Арутюнова<sup>2</sup>, О. О. Иванюта<sup>1</sup>, Е. Е. Есауленко<sup>2</sup>, С. В. Дмитриенко<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

<sup>3</sup> Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пр-т. Калинина, д. 11, г. Пятигорск, 357532, Россия

## Аннотация

**Цель.** Определение кариесрезистентности эмали постоянных зубов у детей в различные сроки после прорезывания по результатам изучения химического состава и микроструктуры поверхности в период третичной минерализации.

**Материалы и методы.** С применением высокоразрешающего сканирующего электронного микроскопа «JSM-6610LV» («JEOL») с микрорентгеноспектральным анализатором «INCA Energy 350XT» («Oxford Instruments Analytica») исследованы 34 удаленных по ортодонтическим показаниям премоляра без признаков кариозных поражений у детей в возрастной категории 11–16 лет. Из общего числа удаленных зубов сформированы три группы исследований. Первая группа — зубы, удаленные у детей в возрасте 11–12 лет (срок минерализации 6–12 месяцев с момента прорезывания; вторая группа — зубы, удаленные у детей в возрасте 13–14 лет (срок минерализации 13–36 месяцев с момента прорезывания; третья группа — зубы, удаленные у подростков 15–16 лет (срок минерализации 37–60 месяцев с момента прорезывания).

**Результаты.** По результатам рентгеноспектрального микроанализа содержания химических элементов в весовых процентах установлено, что на этапах «созревания» (минерализации) в поверхностном слое эмали определяется выраженная тенденция к увеличению концентрации Са (кальций), Р (фосфор), F (фтор), Са/Р-соотношения при снижении уровня С (углерод), Na (натрий), О (кислород). Доказано, что эмаль зубов на ранних стадиях физиологического «созревания», за счет недостаточно сформированной призматической структуры, дефиците защитного слоя, значительной проницаемости, большого количества ретенционных пунктов, имеет морфологические признаки гипоминерализации, низкой кариесрезистентности и кислотоустойчивости.

**Заключение.** Полученные результаты демонстрируют возможность применения высокоразрешающей электронной микроскопии с рентгеноспектральным микроанализом

для изучения твердых тканей зубов в стоматологической практике. Разработка, внедрение персонализированных подходов к профилактике кариеса, основанных на избирательном введении реминерализирующих препаратов и витаминно-минеральных комплексов, позволит повысить кариесрезистентность и кислотоустойчивость эмали на всех этапах физиологического «созревания».

**Ключевые слова:** кариесрезистентность, микроструктура эмали, химический состав эмали, сканирующая электронная микроскопия, рентгеноспектральный микроанализ

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Доменюк Д. А., Чуков С. З., Арутюнова А. Г., Иванюта О. О., Есауленко Е. Е., Дмитриенко С. В. Оценка кариесрезистентности зубной эмали по результатам исследования химического состава и микроструктуры поверхности в период физиологического созревания. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(2): 26–41. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-26-41>

Поступила 17.01.2018

Принята после доработки 18.03.2019

Опубликована 25.04.2019

## EVALUATION OF THE CARIES RESISTANCE OF TOOTH ENAMEL ACCORDING TO A STUDY ON THE CHEMICAL COMPOSITION AND MICROSTRUCTURE OF THE TOOTH SURFACE DURING ITS PHYSIOLOGICAL MATURATION

Dmitry A. Domenyuk<sup>1,\*</sup>, Sergey Z. Chukov<sup>1</sup>, Anna G. Arutyunova<sup>2</sup>, Oleg O. Ivanuta<sup>1</sup>, Elena E. Yesaulenko<sup>2</sup>, Sergey V. Dmitrienko<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Stavropol State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Mira str., 310, Stavropol, 355017, Russia

<sup>2</sup> Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

<sup>3</sup> Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute — Branch of the Volgograd State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kalinina ave., 11, Pyatigorsk, 357532, Russia

### Abstract

**Aim.** In this research, we aimed to investigate the caries resistance of permanent teeth in children at different dentition periods on the basis of data obtained on the chemical composition and microstructure of the tooth surface at the stage of tertiary mineralization.

**Materials and methods.** We examined 34 premolars without signs of carious lesions, which had been extracted from 11–16 old children following indications for orthodontic treatment, using a high-resolution scanning electron microscope *JSM-6610LV (JEOL)* equipped with a micro X-ray spectrometer *INCA Energy 350XT (Oxford Instruments Analytica, UK)*. The teeth under study were divided into three groups. The 1st, 2nd and 3rd groups comprised teeth extracted from 11–12, 13–14 and 15–16 year-old children, respectively. In these groups, tooth mineralization continues 6–12, 13–36 and 37–60 months after eruption, respectively.

**Results.** The X-ray microanalysis of the teeth under study in terms of chemical composition (percentage by mass) showed that the surface enamel accumulates increased concentrations of Ca, P, F and demonstrates a higher Ca/P ratio under reduced levels of C, Na, O during

mineralization. It is found that, during early stages of physiological maturation, tooth enamel shows morphological signs of hypo-mineralization, as well as a low caries- and acid resistance, due to its insufficiently formed prismatic structure, lack of a protective layer, significant permeability and a large number of retention points.

**Conclusion.** The obtained results demonstrate the possibility of applying high-resolution electron microscopy and X-ray microanalysis for the study of dental hard tissues in dental practice. The development and implementation of personalized approaches to the prevention of caries, which are based on the selective use of remineralizing preparations and vitamin-mineral supplements, can increase the caries- and acid resistance of tooth enamel at all stages of its physiological maturation.

**Keywords:** caries resistance, enamel microstructure, enamel chemical composition, scanning electron microscopy, X-ray microanalysis

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Domenyuk D. A., Chukov S. Z., Arutyunova A. G., Ivanyuta O. O., Esaulenko E. E., Dmitrienko S. V. Evaluation of the Caries Resistance of Tooth Enamel According to a Study on the Chemical Composition and Microstructure of the Tooth Surface during Its Physiological Maturation. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(2): 26–41. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-26-41>

Submitted 17.01.2018

Revised 18.03.2019

Published 25.04.2019

## Введение

Приоритетным направлением государства, и в особенности всех структурных подразделений учреждений здравоохранения, является сохранение здоровья населения при совершенствовании существующих программ профилактики важнейших и наиболее распространенных заболеваний с учетом положительного опыта зарубежных стран [1, 2].

Согласно стратегии Государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения» на период до 2025 года предусмотрено не только непрерывное расширение комплекса мероприятий, которые обеспечивают повышение уровня стоматологического здоровья как ключевой характеристики общего состояния организма, но и сокращение показателей стоматологической заболеваемости [3].

К базовым показателям уровня стоматологического здоровья взрослого и детского населения, отображающим количественные параметры заболеваний органов и тканей полости рта, относят распространенность и интенсивность. Результаты, полученные в ходе реализации межгосударственного научного пилотного проекта «Европейские индикаторы стоматологического здоровья» по системе EGOHID-2005 за период 2013–2018 годов, свидетельствуют, что в «ключевых» возрастных категориях у 12-летних детей распространенность кариеса

составила 81,1–100% при интенсивности 3,51–5,03, у 15-летних детей — 84,3–100% и 4,17–6,27 соответственно [4].

По мнению кариесологов, закономерность к повышению распространенности, интенсивности кариозных поражений постоянных зубов у детей в период от 6 до 15 лет обусловлена следующими факторами: нарушение рационального (сбалансированного) питания (углеводный фактор); физиологическая гипоминерализация твердых тканей зубов из-за незавершенных процессов эмалевого созревания; увеличение патологии беременных; хронические заболевания матери, приводящие к гипоксии плода; прием лекарственных препаратов (глюкокортикоиды, антибиотики); генетическая склонность к кариесу; ухудшение экологической ситуации; снижение общей резистентности детского организма (общесоматическая патология). Одним из негативных факторов является преждевременный перевод на искусственное вскармливание, который влечет перенапряжение адаптационных механизмов и иммунитета. Несостоятельность физиологических систем при изменении типа вскармливания приводит к стремительному повышению массовых параметров с перераспределением кальций-фосфорного соотношения не в пользу твердых тканей зубов. Немаловажную роль играет и акселерация физического развития, приводящая к раннему прорезыванию не только молочных, но и постоянных зубов [5–12].

Большинство отечественных и зарубежных специалистов в развитии кариеса основополагающую роль отводят локальной ситуации в полости рта. Так, отсутствие надлежащего гигиенического ухода, повышенная микробная обсемененность, избыточное образование неминерализованных и минерализованных зубных отложений, гипосаливация, воспалительные и дегенеративно-дистрофические заболевания тканей пародонтального комплекса, а также создание множественных ретенционных пунктов выступают в качестве предрасполагающих условий для быстро прогрессирующего (активного) кариеса [13–18]. При этом некоторые исследователи подвергают сомнению ключевую роль выявленных ранее факторов в формировании кариозного процесса, т.к. у людей невосприимчивых к кариесу (кариесрезистентных) наличие данных условий не ведет к кариозному поражению. По их мнению, кариесрезистентность зубов обусловлена морфологическими особенностями строения эмали, спецификой структуры (проницаемость, устойчивость в кислой среде, микротвердость), формой и микрорельефом зубов, наличием и величиной промежутков между зубами [19, 20].

У детей в период или вскоре по завершении процесса прорезывания слабо минерализованные (обызвестленные) твердые ткани зубов не успевают «насытиться» микро- и макроэлементами, находясь в фазе структурно-функциональной «незрелости» и наиболее восприимчивы к интенсивному насыщению минеральными компонентами. В эмали «незрелого» зуба минеральная составляющая занимает не более 30%, остальное — вода и органические компоненты. Эмаль «незрелых» зубов характеризуется высокой вариабельностью морфологических структур. Особенностью морфологии является микрошероховатость «незрелой» эмали, где углубления, ниши, микропоры, зоны незначительной плотности упаковки кристаллических (призматических) структур сочетаются с широкими межпризматическими промежутками и нечеткими (размытыми) границами эмалевых призм. В эмали прорезавшегося зуба объем микропор достигает 6%, в «созревшей» эмали — не более 0,2%. В «незрелой» эмали апатиты, в основном, представлены наименее устойчивыми к действию кислот дентального налета гидроксиапатитами [21–24]. Специалисты указывают, что специфика химического состава, незавершенность процессов минерализации, особенность морфологии в сочетании с микрошероховатостью «незрелой» эмали у детского населения предопределяют наличие кариесогенной ситуации с высоким риском возникновения кариозных поражений

за счет значительной эмалевой растворимости, низкой кислотоустойчивости, склонности к очаговой деминерализации, подверженности к агрессивному действию кариесогенных (общих, местных) факторов [25–27].

Внедрение в клиническую медицину современных инновационных технологий требует интегрированного мультисистемного подхода при анализе диагностических данных. Использование принципов персонализированной медицины, с определением чувствительности и специфичности каждого метода, позволяет заменить показатели количественных преобразований на качественный рост, перейдя от принципа «от простого к сложному» — к принципу «от простого к наиболее эффективному» [28]. Несмотря на значительное количество опубликованных работ российских и зарубежных авторов по изучению кариесрезистентности эмали постоянных зубов на этапах «созревания», сведения о химическом составе и микроструктуре поверхности в период интенсивной физиологической (третичной) минерализации с учетом современных клинико-диагностических подходов единичны и имеют разрозненный характер.

**Цель исследования:** определение кариесрезистентности эмали постоянных зубов у детей в различные сроки после прорезывания по результатам изучения химического состава и микроструктуры поверхности в период третичной минерализации.

#### Материалы и методы исследования

На базе кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии Ставропольского государственного медицинского университета и кафедры детской стоматологии, ортодонтии и челюстно-лицевой хирургии Кубанского государственного медицинского университета проведена оценка стоматологического статуса 29 детей в возрасте 11–16 лет, находящихся на ортодонтическом лечении с диагнозом по МКБ-10: Класс (K07) «Челюстно-лицевые аномалии [включая аномалии прикуса], подкласс (K07.3) «Аномалии положения зубов: скученность зубов».

Критериями включения детей в исследование явились:

- принадлежность к I–II группам здоровья (Ю.Е. Вельтищев, 1994);
- «хороший» уровень стоматологического здоровья: КПУ — менее 2,6; ИГ (Ю.А. Федоров, В.В. Володкина, 1970) — менее 2,0; ОНI-S (Green, Vermillion, 1964) — менее 1,6;
- I–II тип микрокристаллизации ротовой жидкости;

- зубы (премоляры), подлежащие удалению по ортодонтическим показаниям, не должны иметь признаков кариозных поражений.

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki). От родителей пациентов (законных представителей) получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

На первом этапе выполнения работы оценку структурно-функциональной резистентности и кислотоустойчивости эмали премоляров, подлежащих удалению по ортодонтическим показаниям, проводили с помощью теста эмалевого резистентности (ТЭР-тест, В.Р. Окушко, Л.И. Косарева, 1984).

**Методика:** на очищенную, высушенную вестибулярную поверхность эмали премоляров с помощью микрокапилляра наносили каплю 1% р-ра HCl в области экватора с 5-секундной экспозицией. Далее кислота была удалена и на протравленные зоны с помощью микрокапилляра наносился 1% водный р-р метиленового синего. При изучении интенсивности окрашивания применяли 10-польную типографическую оттеночную шкалу синего цвета с колориметрической градацией насыщенности от 10 до 100%. Интерпретация полученных результатов: интенсивность окрашивания менее 30% — зубная эмаль устойчива к кислотным факторам; интенсивность окрашивания 30–60% — зубная эмаль имеет среднюю степень устойчивости к кислотным факторам; интенсивность окрашивания более 60% — зубная эмаль не устойчива к действию кислот. Диагностику очаговой деминерализации эмали зубов, подлежащих удалению по ортодонтическим показаниям, осуществляли с помощью метода витального окрашивания (Л.А. Аксамит, 1978) и «Кариес-индикатора» (ООО «НКФ

Omega Dent», Россия). Интактной зубной эмали свойственно отсутствие окрашивания («отрицательный тест»), а прокрашенные участки эмали характеризовались как деминерализованные («положительный тест»). Интенсивность окрашивания эмали (ИОЭ) оценивали с помощью стандартной колориметрической шкалы с оттенками синего (от слегка голубоватого до темного). Интерпретация полученных результатов в баллах: интенсивность окрашивания очагов менее 3 баллов — низкая активность деминерализации; интенсивность окрашивания очагов 3–6 баллов — активность деминерализации средней степени; интенсивность окрашивания очагов более 6 баллов — высокая активность деминерализации.

На втором этапе выполнения работы проведено щадящее (атравматическое) удаление зубов, прорезавшихся в одинаковый срок, с целью максимального сохранения поверхностного слоя эмали. Зубы (34 премоляра детей в возрасте 11–16 лет, но не позднее полугода с момента прорезывания) без признаков кариозных поражений были удалены по ортодонтическим показаниям (рис. 1–3).

Из общего числа удаленных зубов были сформированы три группы исследований. Первую группу составили 8 зубов, которые были удалены у детей в возрасте 11–12 лет (срок минерализации твердых тканей — 6–12 месяцев с момента прорезывания). Во вторую группу были включены 12 зубов, удаленных у детей в возрасте 13–14 лет (срок минерализации твердых тканей — 13–36 месяцев с момента прорезывания). Третья группа представлена 14 зубами, которые были удалены у подростков 15–16 лет (срок минерализации твердых тканей — 37–60 месяцев с момента прорезывания).

Непосредственно после экстракции зубы погружались в 2% водный раствор Монохлорамина Б

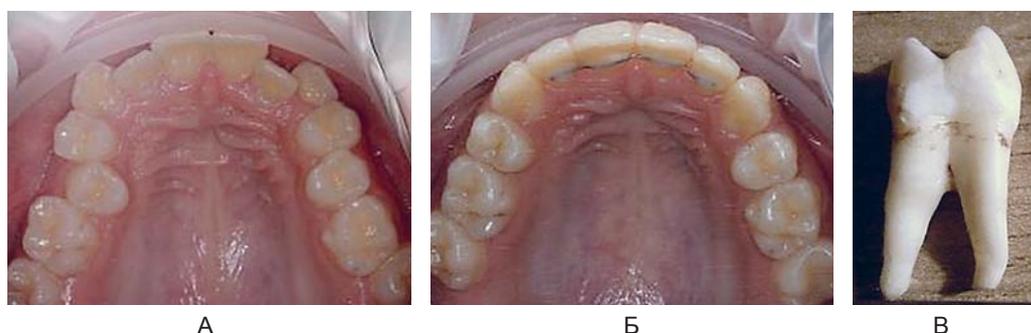


Рис. 1. Внутриротовая фотография зубной дуги верхней челюсти (А) перед удалением 14 и 24 зуба и в ретенционном периоде (Б) ортодонтического лечения. Зуб 24 (Б) со сроком третичной минерализации 11 месяцев.

Fig. 1. Intra-oral photograph of the dental arch of the upper jaw (A) before extraction of the 14th and 24th teeth and (B) in the retention period of orthodontic treatment. 24th tooth (B) with the tertiary mineralization period of 11 months.

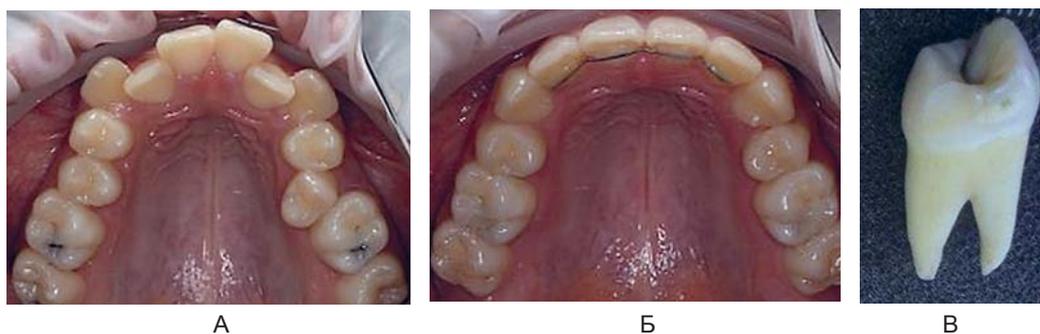


Рис. 2. Внутриротовая фотография зубной дуги верхней челюсти (А) перед удалением 14 и 24 зуба и в ретенционном периоде (Б) ортодонтического лечения. Зуб 14 (В) со сроком третичной минерализации 34 месяца.

Fig. 2. Intra-oral photograph of the dental arch of the upper jaw (A) before extraction of the 14th and 24th teeth and (Б) in the retention period of orthodontic treatment. 14th tooth (B) with the tertiary mineralization period of 34 months.

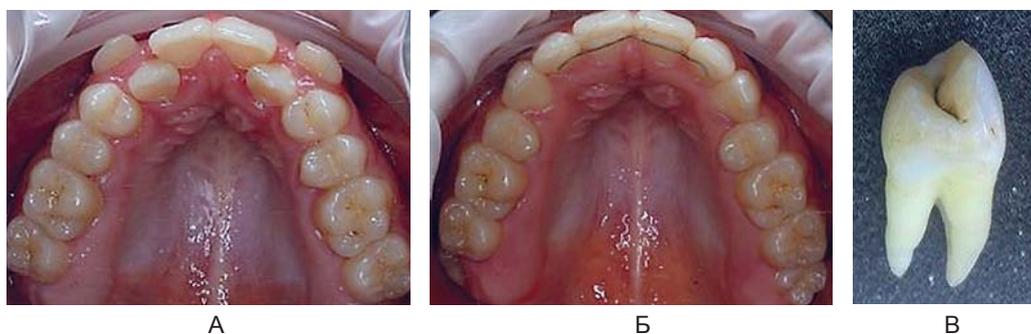


Рис. 3. Внутриротовая фотография зубной дуги верхней челюсти (А) перед удалением 14 и 24 зуба и в ретенционном периоде (Б) ортодонтического лечения. Зуб 14 (В) со сроком третичной минерализации 46 месяцев.

Fig. 3. Intra-oral photograph of the dental arch of the upper jaw (A) before extraction of the 14th and 24th teeth and (Б) in the retention period of orthodontic treatment. 14th tooth (B) with the tertiary mineralization period of 46 months.

на 30 минут с дальнейшим тщательным удалением остатков периодонтальных связок, мягких тканей, зубных (минерализованных, не минерализованных) отложений с помощью ультразвука. Затем корни зубов отделялись на уровне эмали-цементного соединения, а коронарные сегменты дополнительно полировали с помощью щеток (чашек, ершиков) и универсальной полировочной пасты «Cleanic®» («Kerr»). Для предупреждения артефактов, свойственных химической фиксации образцов, а также торможения биохимических реакций в образцах эмали, хранение выполнялось в растворе искусственной слюны в стеклянной таре с притертой крышкой, помещенной в термостат ( $pH=7,0\pm 0,2$ ;  $t=10,0\text{ }^{\circ}C$ ). Раствор искусственной слюны ( $pH=7,0\pm 0,2$ ;  $t=+37,2\text{ }^{\circ}C$ ) составлен по рецептуре Т. Fusayama (1975): 0,42 г/л KCl + 0,40 г/л NaCl + 0,795 г/л CaCl<sub>2</sub> + 0,69 г/л Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> + 0,005 г/л Na<sub>2</sub>S<sub>9</sub>H<sub>2</sub>O + 1,0 г/л мочевины + дист. H<sub>2</sub>O 1000 мл.

Третий этап работы, включающий изучение химического состава и микроструктуры поверхности образцов эмали на этапах третичной минера-

лизации, проводился на базе межкафедральной научно-образовательной лаборатории экспериментальной иммуноморфологии, иммунопатологии и иммунобиотехнологии Института живых систем (ведущий научный сотрудник — к.б.н., доцент И.В. Ржепаковский), а также кафедры технологии наноматериалов Инженерного института (ведущий научный сотрудник — к.х.н., доцент В.А. Тарала) Северо-Кавказского федерального университета. При подготовке зубов для исследования использовали общепринятую методику: под водяным охлаждением с помощью алмазного диска толщиной 0,2 мм эмаль срезали в наиболее выступающей области (экватор) с оральной и вестибулярной поверхности коронок. Затем обрабатывали ультразвуком, обезжиривали, подвергали вакуумированию.

Химический состав и микроструктуру образцов поверхностного слоя эмали изучали в растровом (сканирующем) электронном микроскопе JSM-6610LV («JEOL») с системой рентгеновского микроанализа INCA Energy 350XT (Oxford Instruments Analytical, Англия).

*Принцип работы рентгеноспектрального микроанализатора:* электронно-оптическая система создает тонкий электронный зонд, бомбардирующий область исследуемого шлифа (1–2 мкм), которая располагается на аноде. При помощи спектрографа в определенной точке анализируется спектральный состав возбуждаемых рентгеновских лучей на наличие макро- и микроэлементов (кальций, фосфор, углерод, азот, кислород, натрий, магний, фтор, кремний, хлор). Параметры: разрешение во вторичных электронах 3,0 нм при ускоряющем напряжении 30 кВ; чувствительность — 0,1 ат.%; погрешность измерений  $\pm 5$  отн.%; сила тока — до 200 нА; увеличение в режиме SEM —  $\times 5$ –300 000; чувствительность детектора INCA Energy — 133 эВ/10 мм<sup>2</sup>; погрешность при элементном анализе — 0,25%. Поверхности образцов фиксировали на предметном стекле, затем напыляли углеродом ( $h=12$ –15 нм) в вакуумной установке ВУП-5 для электропроводности, обеспечивая оптимальные условия при проведении микроскопии (рис. 4).

Статистическую обработку данных проводили с применением пакетов статистических программ «Excel» и «Statistica» 10.0. Для оценки различий категориальных переменных в группах был использован точный метод Фишера, или  $\chi^2$ . При описании количественных показателей применяли среднее значение ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $m$ ). Для анализа достоверности различий среди сравниваемых групп использован критерий Краскела — Уоллиса. При проверке статистических гипотез критическим уровнем значимости считали значение альфа-ошибки менее 0,05.

### Результаты исследования и обсуждение

Состояние структурно-функциональной резистентности и кислотоустойчивости зубной эмали в области экватора на различных этапах минерализации («созревания») представлено в таблице 1.

Анализ клинико-диагностических результатов у детей исследуемых групп свидетельствует, что с увеличением сроков минерализации твердых



Рис. 4. Растровый (сканирующий) электронный микроскоп JSM-6610LV («JEOL») с системой микроанализа INCA Energy 350XT (Oxford Instruments Analytical, UK).

Рис. 4. Растровый (сканирующий) электронный микроскоп JSM-6610LV («JEOL») с системой микроанализа INCA Energy 350XT (Oxford Instruments Analytical, UK).

тканей зубов отмечается повышение структурно-функциональной резистентности и кислотоустойчивости зубной эмали при снижении интенсивности эмалевого окрашивания. С нашей точки зрения, статистически достоверная динамика улучшения показателей структурно-функциональной кислотоустойчивости (снижения эмалевой проницаемости) при повышении периода «созревания» эмали обусловлена усилением активности механизмов формирования фтороapatитов, очевидным превалированием процессов морфологической завершенности (структурной зрелости), состоятельности реакций салivarного гомеостаза при эффективности саморегуляции кальций-фосфорного обмена в ротовой полости.

Динамика изменения содержания химических элементов в поверхностном слое эмали постоянных зубов на этапах минерализации представлена в таблице 2.

Особенностью развития зубной эмали как минерализованной ткани является то, что она фор-

**Таблица 1.** Состояние структурно-функциональной резистентности и кислотоустойчивости зубной эмали в области экватора на различных этапах минерализации, ( $M \pm m$ )

**Table 1.** Structural and functional resistance and acid resistance of tooth enamel in the equatorial region at various mineralization stages, (mass%), ( $M \pm m$ )

Показатели	Сроки минерализации твердых тканей зубов с момента прорезывания		
	6–12 месяцев	13–36 месяцев	37–60 месяцев
ТЭР-тест, %	27,19 $\pm$ 1,04	24,72 $\pm$ 1,38*	18,63 $\pm$ 0,96*
Интенсивность окрашивания эмали, баллы	2,58 $\pm$ 0,16	2,31 $\pm$ 0,19*	1,67 $\pm$ 0,12*

**Примечание:** \* — статистически достоверно по отношению к показателям первой группы ( $p \leq 0,05$ ).

**Note:** \* — statistically significant with regard to the first group indicators ( $p \leq 0,05$ ).

**Таблица 2.** Содержание химических элементов в поверхностном слое эмали постоянных зубов на различных этапах минерализации (в % по массе), ( $M \pm m$ )

**Table 2.** Contents of chemical elements in the surface layer of permanent tooth enamel at various mineralization stages, (mass%), ( $M \pm m$ )

Элемент	Сроки минерализации твердых тканей зубов с момента прорезывания		
	6–12 месяцев	13–36 месяцев	37–60 месяцев
Ca	21,08±0,93	22,76±1,12*	24,04±0,85*
P	14,74±0,39	15,06±0,63*	15,44±0,49*
Ca/P	1,43±0,07	1,51±0,05*	1,56±0,08*
C	8,03±0,56	7,68±0,39*	7,04±0,41*
O	53,66±5,17	51,96±4,77*	51,07±4,93*
F	0,09±0,02	0,12±0,03*	0,14±0,01*
Mg	0,24±0,03	0,21±0,05*	0,23±0,04*
Na	0,59±0,09	0,57±0,04*	0,51±0,03*
Cl	0,43±0,06	0,47±0,03*	0,42±0,05*
Si	0,03±0,006	0,03±0,008*	0,04±0,009*
N	1,11±0,17	1,14±0,11*	1,07±0,16*

**Примечание:** \* — статистически достоверно по отношению к показателям первой группы ( $p \leq 0,05$ ).

**Note:** \* — statistically significant with regard to the first group indicators ( $p \leq 0.05$ ).

мируется из эктодермы, когда для других минерализованных тканей организма свойственна мезенхимальная природа. Эмаль образуется за счет продукции энамелобластами содержимого гранул в межклеточное пространство. Эмалевые призмы развиваются вне цитоплазмы энамелобластов, а новообразованная эмаль включает значительное количество белков (амелогенины, энамелины). Содержание белков по мере созревания эмали, за счет ограниченного протеолиза, обусловленного раскручиванием полипептидных цепей и раскрытием центров инициации минерализации, резко снижается. На ранних стадиях формирования эмали соотношение амелогенин/энамелин составляет 9/1, в то время как на поздних этапах созревания соотношение амелогенин/энамелин приближается к 1/1. Это свидетельствует о том, что по мере созревания эмали скорость исчезновения амелогенина в десять раз выше энамелина.

Аккумулирующиеся и организующиеся в кристаллы гидроксиапатита при созревании эмали минеральные компоненты способствуют отчуждению энамелобластов от крови, друг от друга, от иных клеток, с последующим выключением из метаболизма. Отмечается дегенерация энамелобластов, их гибель, а зрелая эмаль при этом не содержит регуляторных белков и становится бесклеточной структурой. Данная особенность обеспечивает невозможность протекания в эмали процессов регенерации, а реминерализующий эффект становится возможным благодаря обмену ионов при контакте с ротовой жидкостью. Химический состав эмали по завершению созревания кардинально изменяется, т.к. более

90% белка исчезает. Аминокислотный состав у оставшихся белков изменяется из-за повышения уровня аланина, серина и т.д. Так, на ранних этапах развития эмали кристаллы гидроксиапатита полностью отсутствуют, а уровень белка составляет около 20%. Минеральная фаза зрелой эмали прорезавшегося постоянного зуба превышает 95% и состоит, в основном, из кристаллов гидроксиапатита, а органическая фаза содержит не более 1,3% белка. В процессе созревания эмали в десятки раз сокращается не только содержание белка, но и изменяется структура самой эмалевой белковой матрицы. У эмбриональной ткани белковая матрица представлена гелем, содержащим ограниченное число упорядоченных (организованных) элементов, при этом в зрелой эмали белок обладает высокоупорядоченной структурой. Изменения на этапах созревания эмали носят функционально ориентированный характер. Так, на ранних стадиях амелогенеза белковая матрица аккумулирует белки и минеральные вещества. При этом на завершающих фазах амелогенеза происходит преобразование количественных изменений в качественные, когда накопленные в матрице белки инициируют минерализацию, способствуя образованию высокоструктурированной твердой ткани.

Результаты исследования химического состава поверхностного слоя эмали постоянных зубов на различных этапах минерализации свидетельствуют, что наиболее представленными элементами эмали являются кислород (O), кальций (Ca), фосфор (P), углерод (C). Среди оставшихся элементов, содержание которых превышает 0,01% по массе, установлены азот (N), натрий

(Na), хлор (Cl), магний (Mg), фтор (F), кремний (Si). Оценка химического состава поверхностного слоя эмали постоянных зубов позволяет утверждать, что на этапах созревания (минерализации) определяется выраженная тенденция к увеличению концентрации Ca, P, F, Ca/P соотношения при снижении уровня C, Na, O. Приrost содержания химических элементов в поверхностном слое эмали у пациентов 2-й группы составил: Ca —  $7,97 \pm 0,46\%$ , P —  $2,17 \pm 0,21\%$ , F —  $33,33 \pm 2,18\%$ ; у пациентов 3-й группы: Ca —  $14,04 \pm 0,93\%$ , P —  $4,75 \pm 0,34\%$ , F —  $55,56 \pm 4,08\%$ .

По нашему мнению, повышение кариесрезистентности и минерализации за счет увеличения входящих в состав фторапатита  $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2]$ , гидроксиапатита  $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ , хлорапатита  $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{Cl}_2]$ , карбонатапатита  $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_5\text{CO}_3(\text{OH})_2]$  макро- и микроэлементов при созревании эмали обусловлено следующими факторами:

1. Наличие реакции внутрикристаллического ионного обмена в решетке гидроксиапатита с внедрением ионов ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ ,  $\text{CO}_3^{2-}$ ,  $\text{F}^{2-}$ ) с поверхности кристаллов вглубь ионной решетки.
2. Возможность вытеснения изоморфных ионов (антагонистов  $\text{Ca}^{2+}$ ) в кристаллической решетке гидроксиапатита  $\text{Ca}^{2+}$  или замещение кальцием вакантных мест за счет увеличения концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в ротовой жидкости.
3. Наличие реакции изоморфного замещения  $\text{HO}^-$  групп в ионной решетке гидроксиапатита на  $\text{F}^-$  с образованием гидроксифторапатитов или фторапатитов (фторирование), оказывающей защитный эффект. Это способствует увеличению размеров кристаллов гидроксиапатита за счет усиления преципитации из ротовой жидкости, а также повышает кислотоустойчивость эмали.
4. Значительная суммарная поверхность апатитов минерализованных тканей позволяет им сорбировать не только заряженные частицы, но и электронейтральные молекулы.
5. В поверхностном слое эмали как гиперминерализованной зоне наблюдается максимальная концентрация практически всех минеральных элементов, особенно кальция, фосфора, фтора с постепенным снижением содержания в направлении от поверхности к эмалево-дентинной границе.
6. Максимальная концентрация фтора в поверхностном слое эмали рассматривается как ключевой кариесрезистентный фактор, а также ингибитор патогенной (условно-патогенной) микрофлоры полости рта. Содержа-

ние фтора в более глубоких эмалевых слоях уменьшается, однако Ca/P соотношение возрастает, т.к. по мере приближения к дентино-эмалевой границе повышается численность карбонатапатитов. Повышение молярного Ca/P соотношения в поверхностном слое эмали (пациенты 2-й группы —  $5,59 \pm 0,37\%$ , пациенты 3-й группы —  $9,09 \pm 0,62\%$ ) при увеличении сроков эмалевого «созревания» (обызвествления) к максимальному уровню (2,0) у подростков 15–16 лет свидетельствует о практически полном завершении процессов минерализации, низкой интенсивности деминерализующих процессов, отсутствии ярко выраженных ионных замещений минеральных составляющих.

При увеличении сроков «созревания» (минерализации) твердых тканей зубов установлено снижение уровня кислорода, углерода и других легких элементов, определяющих органическую основу эмали, а также хлора и натрия. Убыль концентрации химических элементов в поверхностном слое эмали у пациентов 2-й группы составила: O —  $3,17 \pm 0,19\%$ , C —  $4,36 \pm 0,27\%$ , Na —  $3,39 \pm 0,24\%$ ; у пациентов 3-й группы: O —  $4,83 \pm 0,22\%$ , C —  $12,33 \pm 0,74\%$ , Na —  $13,56 \pm 0,86\%$ . Вариабельность остальных химических элементов в процентах по массе (магний, хлор, кремний, азот) не имела статистически значимых отличий.

Взаимосвязь морфологических особенностей и химического состава поверхностного слоя эмали постоянных зубов на различных этапах минерализации подтверждается данными сканирующей электронной микроскопии. У зубов со сроком минерализации 6–12 месяцев на эмалевой поверхности четко прослеживаются перикиматии (линии Ретциуса). Перикиматии — участки крайне низкой минерализации, которые располагаются поперечно ходу эмалевых призм и имеют толщину 200–400 нм. На границе перикиматий наблюдается выход эмалевых призм, а сама эмалевая поверхность нечеткая (тусклая), рельефная, с высокой степенью шероховатости. При микроскопическом исследовании эмали зубов детей в ранний период «созревания» выявлены следующие морфологические признаки: гипоминерализованная структура кристаллической решетки гидроксиапатитов с нарушением их пространственной ориентации (хаотичное расположение) и четких границ; изменение глубины расположения органического матрикса; увеличенный размер оболочек и полиморфизм в структуре эмалевых призм (пяти- и шестигранная форма); уменьшенные размеры эмалевых призм в вертикальной и горизонтальной плоско-

стях; снижение плотности упаковки эмалевых призм в единице объема (увеличение межпризменного расстояния и высоты межпризменных промежутков). Совокупность данных морфологических признаков указывает на недостаточно сформированную призматическую структуру эмали вследствие нарушения взаимоотношения минеральной составляющей и органического матрикса, низкий уровень «созревания» (минерализации) ее поверхности, дефицит (недостаток) на поверхности защитного слоя, значительную степень проницаемости «незрелой» эмали, а также наличие дополнительных ретенционных пунктов для микрофлоры. Систематизируя полученные сведения о морфологии поверхности, можно говорить о низкой кариесрезистентности и кислотоустойчивости «незрелой» эмали при высоком риске кариесвосприимчивости у детей в возрасте 11–12 лет (рис. 5).

У пациентов 2-й группы (срок минерализации 13–36 месяцев) перикиматии на поверхности зубной эмали менее выражены, и определяется тенденция к их сглаживанию, причем поверхность самих перикиматов гладкая и однородная (однородная). В сравнении с пациента-

ми 1-й группы количество мест выхода эмалевых призм (открытых и закрытых чашеобразных углублений — кратеров) не только в пределах перикиматов, но и на их границах существенно снижено, при этом кратеры на эмалевой поверхности визуально более глубокие и значительно меньше по площади. На эмалевой поверхности появляется блеск, она становится более сглаженной и однородной. Появление царапин, борозд и микротрещин, которые окружают группы эмалевых призм, создавая при этом структуру в форме пчелиных сот, указывает на недостаточную степень минерализации. Электронная микроскопия зубной эмали позволяет установить следующие морфологические признаки: относительная упорядоченность пространственной ориентации кристаллов гидроксиапатита; преобладание приближенных к нормальному (стандартному) размеру в вертикальной и горизонтальной плоскостях эмалевых призм, имеющих аркообразную форму и четкие границы; усредненное количество эмалевых призм на единицу объема (плотность упаковки); незначительное повышение высоты межпризменных промежутков и межпризменных расстояний. По нашему

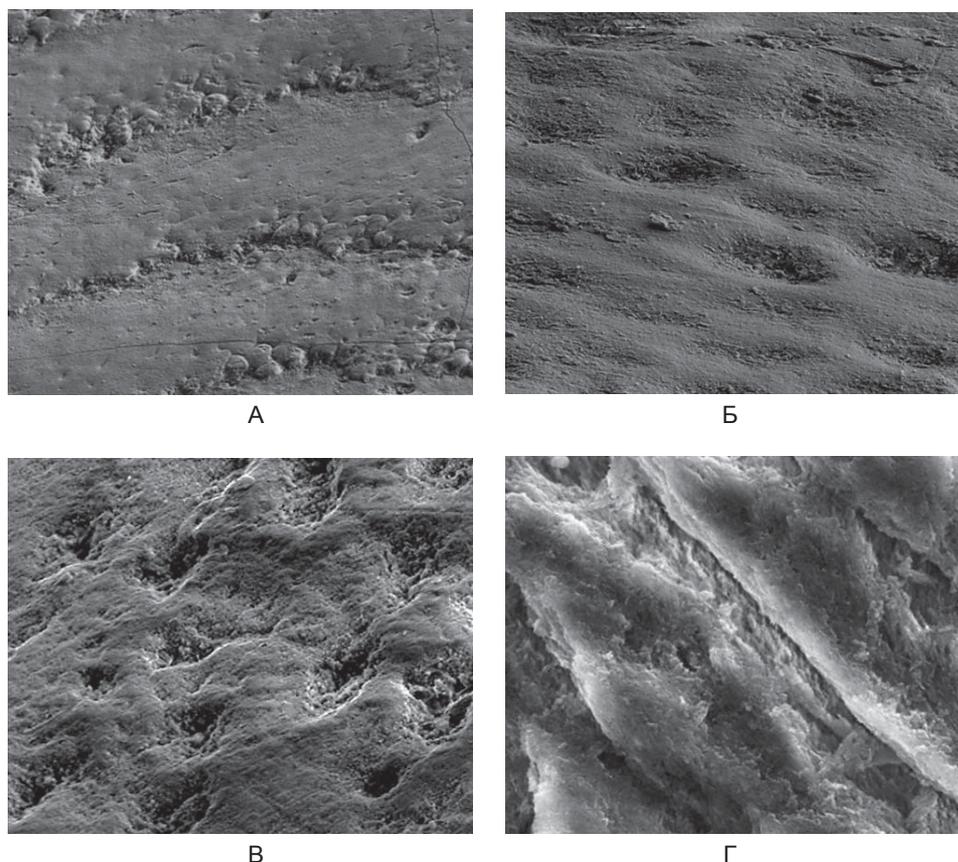


Рис. 5. Растровая электронная микроскопия поверхности эмали постоянного зуба со сроком минерализации 6–12 месяцев. Увеличение  $\times 1500$  (А),  $\times 4500$  (Б),  $\times 9000$  (В),  $\times 30\,000$  (Г).

Fig. 5. Scanning electron microscopy of the enamel surface of a permanent tooth with a mineralization period of 6–12 months. Magnification  $\times 1500$  (A),  $\times 4500$  (B),  $\times 9000$  (B),  $\times 30\,000$  (Г).

мнению, откладывающийся на эмалевой поверхности слой минеральных веществ не позволяет в полном объеме выполнять защитную функцию в связи с недостаточным обызвествлением (минерализацией). Визуализация имеющихся морфологических данных свидетельствует, что у детей в возрасте 13–14 лет, в сравнении с детьми 11–12 лет, отмечается улучшение показателей кариесрезистентности и кислотоустойчивости эмали при снижении эмалевой кариесвосприимчивости (рис. 6).

У пациентов 3-й группы (срок минерализации 37–60 месяцев) на эмалевой поверхности отмечается существенное сокращение численности и площади открытых чашеобразных углублений (кратеров) в сравнении с аналогичными показателями пациентов 1-й и 2-й групп. Наружной поверхности эмали как плотной аморфной прозрачной структуре свойственна наибольшая однородность и характерный блеск. При электронной микроскопии эмали зубов детей на завершающих этапах «созревания» выявлены следующие качественные морфологические характеристики: стабильная, пространственно ориентированная микроструктура, которая представлена упоря-

доченными шести- и семигранными аркообразными формами эмалевых призм, имеющими четкие границы; адекватное расположение органического матрикса по глубине; соответствующие нормальным (стандартным) размеры эмалевых призм в вертикальной и горизонтальной плоскостях; высокая плотность упаковки эмалевых призм в единице объема (минимальное межпризменное расстояние и высота межпризменных промежутков). Поверхностный высокопрочный слой отделяет торцевые поверхности эмалевых призм, обеспечивает тем самым изоляцию их контактных поверхностей от агрессивного влияния ротовой жидкости и препятствует истиранию твердых тканей зубами-антагонистами. С нашей точки зрения, у подростков в возрасте 15–16 лет, по отношению к детям младших возрастных категорий, за счет наличия условий для полноценной минерализации существенно снижается общая составляющая (доля) органического вещества и практически полностью завершается процесс «созревания» (обызвествления) эмали. Совокупность визуальных морфологических признаков, свидетельствующих о значительном увеличении степени минерализации эмалевой поверхно-

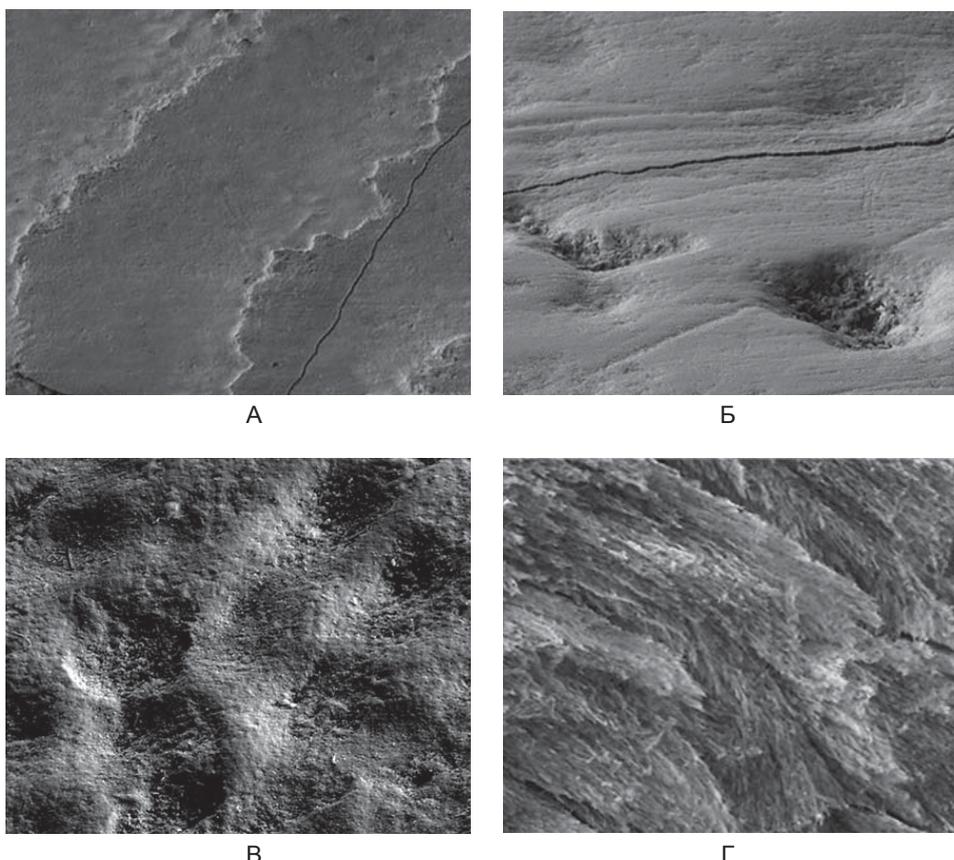


Рис. 6. Растровая электронная микроскопия поверхности эмали постоянного зуба со сроком минерализации 13–36 месяцев. Увеличение  $\times 1500$  (А),  $\times 6000$  (Б),  $\times 9000$  (В),  $\times 30\,000$  (Г).

Fig. 6. Scanning electron microscopy of the enamel surface of a permanent tooth with a mineralization period of 13–36 months. Magnification  $\times 1500$  (A),  $\times 4500$  (Б),  $\times 9000$  (В),  $\times 30\,000$  (Г).

сти у пациентов 3-й группы в сравнении с пациентами 1-й и 2-й групп указывает на достаточный уровень кариесрезистентности и кислотоустойчивости при минимальной эмалевой кариесвосприимчивости (рис. 7).

Таким образом, анализ полученных результатов свидетельствует о целесообразности применения метода сканирующей электронной микроскопии с системой рентгеновского микроанализа для определения гипоминерализации зубной эмали как состояния, предрасполагающего к кариозному процессу. Установленный минеральный состав поверхностного слоя эмали в виде соотношения весовых количеств химических элементов на этапах третичной минерализации согласуется с опубликованными данными российских и зарубежных авторов [29, 30].

### Заключение

Изучение морфологии и химического состава поверхностного слоя зубной эмали методом сканирующей (растровой) электронной микроскопии с системой энергодисперсионного микроанализа дает возможность составить адекватную картину изменений, свойственных различным стади-

ям «созревания» эмали. Высокая разрешающая способность при возможности определения соотношений компонентов органической и неорганической составляющей эмали позволяет выявить очаги недостаточной третичной минерализации, диагностика которых при помощи имеющихся клинических способов (ТЭР-тест, метод витального окрашивания) не представляется возможной.

Результаты электронно-зондового рентгено-спектрального микроанализа концентрации элементов в весовых процентах свидетельствуют, что на этапах «созревания» поверхностного слоя эмали отмечается устойчивая тенденция увеличения содержания Ca, P, F, Ca/P соотношения при снижении C, Na, O.

Специфику макро- и микроэлементного состава, определяющую характер патологических изменений в очаге гипоминерализации, целесообразно использовать для разработки и внедрения кариеспрофилактических (индивидуальных, профессиональных) программ детскому населению. Обоснованное введение реминерализующих и фторсодержащих препаратов,

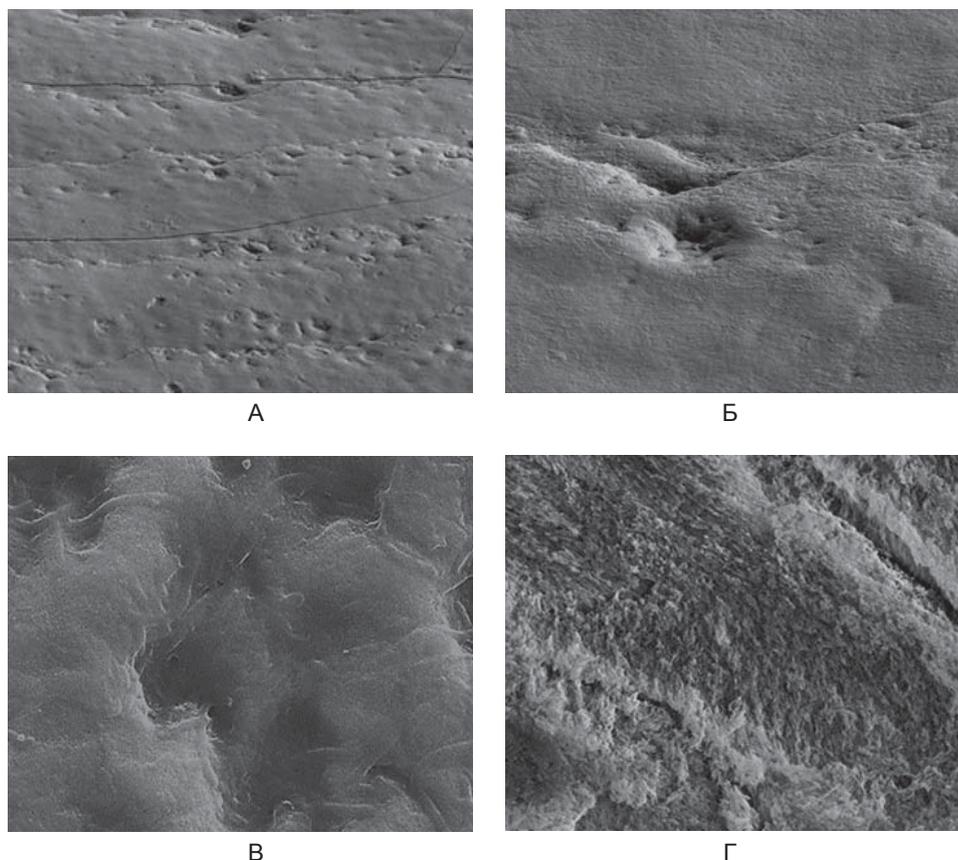


Рис. 7. Растровая электронная микроскопия поверхности эмали постоянного зуба со сроком минерализации 37–60 месяцев. Увеличение  $\times 1500$  (А),  $\times 6000$  (Б),  $\times 9000$  (В),  $\times 30000$  (Г).

Fig. 7. Scanning electron microscopy of the enamel surface of a permanent tooth with a mineralization period of 37–60 months. Magnification  $\times 1500$  (A),  $\times 4500$  (B),  $\times 9000$  (B),  $\times 30000$  (Г).

витамино-минеральных комплексов позволит стабилизировать процессы деминерализации, создаст условия для насыщения ротовой жидкости макро- и микроэлементами, повысит кари-

есрезистентность и кислотоустойчивость на молекулярном, тканевом, органном, системном уровнях, а также нормализует эмалевую проницаемость.

## Список литературы

- Кулаков А. А., Шестаков В. Т., Колесник А. П., Аврамова О. Г., Сахарова Э. Б., Алимский А. В. *Организация системы профилактики основных стоматологических заболеваний детского населения России. Концепция*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006. 96 с.
- Cure J. A., Tenuta L. M. Enamel remineralization: controlling the caries disease or treating early caries lesions? *Braz. Oral. Res.* 2009; 23 (Suppl 1):23–30.
- Государственная программа Российской Федерации «Развитие здравоохранения». Утверждена постановлением Правительства Российской Федерации от 26 декабря 2017 г. № 1640 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения». Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2014 [обновлено 26.02.2019]. Доступно: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/programms/health/info>
- Кузьмина Э. М., Янушевич О. О. *Профилактическая стоматология: учебник*. М.: Практическая медицина; 2016. 544 с.
- Быков И. М., Гильмиярова Ф. Н., Доменюк Д. А., Дмитриенко С. В., Иванюта С. О., Будайчиев Г. М.-А. Оценка кариесогенной ситуации у детей с сахарным диабетом первого типа с учетом 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
- Доменюк Д. А., Давыдов Б. Н., Зеленский В. А., Карслиева А. Г., Иванчева Е. Н. Системный анализ факторов риска возникновения и развития кариеса у детей с аномалиями зубочелюстной системы. Часть I. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2014; 13(3(50)): 40–47.
- Виноградова Т. Ф. *Атлас по стоматологическим заболеваниям у детей*. М.: МЕДпресс-информ; 2010. 168 с.
- Доменюк Д. А., Ведешина Э. Г., Базиков И. А., Зеленский В. А., Караков К. Г., Гандылян К. С., Порфириадис М. С., Хачатурян Э. Э. Полуколичественная оценка кариесогенной микрофлоры у детей с зубочелюстными аномалиями при различной интенсивности морфофункциональных нарушений. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2015; 10(3): 238–241. DOI: 10.14300/mnnc.2015.10055
- Domenyuk D. A., Zelensky V. A., Dmitrienko S. V., Anfinogenova O. I., Pushkin S. V. Peculiarities of phosphorine calcium exchange in the pathogenesis of dental caries in children with diabetes of the first type. *Entomology and Applied Science Letters*. 2018; 5(4): 49–64.
- 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.
- Сайфуллина Х. М. *Кариес зубов у подростков*. М.: МЕДпресс; 2001 95 с.
- Леонтьев В. К., Кисельникова Л. П., редакторы. *Детская терапевтическая стоматология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 896 с.
- Боровский Е. В., Леонтьев В. К. *Биология полости рта*. М.: Медицинская книга; 2001. 302 с.
- Доменюк Д. А., Карслиева А. Г., Быков И. М., Кочкоян А. С. Оценка кариесогенной ситуации у детей с зубочелюстными аномалиями по микробиологическим и биофизическим показателям ротовой жидкости. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2014; 5(147): 36–46.
- Минченя О. В., Яцук А. И., Ковальчук Н. В. *Диагностика и особенности кариеса зубов у детей: Учебное пособие*. Минск: БГМУ; 2011. 40 с.
- Леонтьев В. К., Пахомов Г. Н. *Профилактика стоматологических заболеваний*. М.: Медицина; 2006. 416 с.
- 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.
- Курякина Н. В., Морозова С. И. *Кариес и некариозные поражения твердых тканей зубов. Учебное пособие*. С-Пб.: Меди; 2005. 110 с.
- Farah R. A., Swain M. V., Drummond B. K., Cook R., Atieh M. Mineral density of hypomineralised enamel. *J. Dent.* 2010; 38(1): 50–58. DOI: 10.1016/j.jdent.2009.09.002
- Аврамова О. Г., Заборская А. Р. Влияние профилактических мероприятий на созревание эмали зубов у детей (обзор литературы). *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2015; 14(4(55)): 3–7.
- Пустовойтова Н. Н. Особенности клинического использования современных систем диагностики и оценки кариеса зубов. *Стоматологический журнал*. 2017; 3: 179–186.

22. Доменюк Д. А., Давыдов Б. Н., Зеленский В. А., Карслиева А. Г., Кочконян А. С. Системный анализ факторов риска возникновения и развития кариеса у детей с аномалиями зубочелюстной системы. Часть II. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2014; 13(4(51)): 51–60.
23. He B., Huang S., Zhang C., Jing J, Hao Y, Xiao L, Zhou X. Mineral densities and elemental content in different layers of healthy human enamel with varying teeth age. *J. Arch. Oral. Biol.* 2011; 56(10): 997–1004. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2011.02.015
24. Domenyuk D.A., Konnov V.V., Pichugina E.N., Anfinogenova O.I., Goncharenko A.N., Pushkin S.V. Microcomputed tomography in qualitative and quantitative evaluation of dental enamel demineralization. *Entomology and Applied Science Letters*. 2018; 5(4): 72–83.
25. Аврамова О. Г. Возможности реализации профилактического направления стоматологии России в современных условиях. *Мастро стоматологии*. 2008; 4(32): 80–81.
26. Domenyuk D.A., Zelensky V.A., Rzhepakovsky I.V., Anfinogenova O.I., Pushkin S.V. Application of laboratory and x-ray general studies in early diagnostics of metabolic disturbances of bone tissue in children with autoimmune diabetes mellitus. *Entomology and Applied Science Letters*. 2018; 5(4): 1–12.
27. Велбери Р. Р., Даггал М. С., Хози М. Т., редакторы. *Детская стоматология. Руководство*. Кисельникова Л. П. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 456 с.
28. Доменюк Д. А., Давыдов Б. Н., Гильмиярова Ф. Н., Порфириадис М. П., Будайчиев Г. М.-А. Оптимизация патогенетической терапии кариеса зубов у детей, страдающих сахарным диабетом первого типа, с учетом методологических принципов персонализированной медицины (Часть I). *Институт стоматологии*. 2018; 4(81): 81–83.
29. Fejerskov O., Kidd E. A. M., Nyvad B., Baelum V. *Dental caries: the disease and its clinical management*. 2nd ed., Oxford; Blackwell Munksgaard; 2008. 616 p. DOI: 10.1038/sj.bdj.2009.374
30. Kunin A. A., Evdokimova A. Y., Moiseeva N. S. Age-related differences of tooth enamel morphochemistry in health and dental caries. *EPMAJ*. 2015; 6(1): 3. DOI: 10.1186/s13167-014-0025-8

## References

1. Kulakov A. A., Shestakov V. T., Kolesnik A. P., Avraamova O. G., Sakharova E. B., Alimskii A. V. *Organizatsiya sistemy profilaktiki osnovnykh stomatologicheskikh zabolevaniy detskogo naseleniya Rossii. Kontseptsiya [Organization of the system of prevention of the main dental diseases of the children's population of Russia. Concept]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. 96 p. (In Russ.).
2. Cure J. A., Tenuta L. M. Enamel remineralization: controlling the caries disease or treating early caries lesions? *Braz. Oral. Res.* 2009; 23 (Suppl 1): 23–30.
3. Gosudarstvennaya programma Rossiiskoi Federatsii «Razvitie zdavookhraneniya» [State program of the Russian Federation “Health Care Development”]. Approved by the decree of the Government of the Russian Federation of December 26, 2017 № 1640 “On approval of the state program of the Russian Federation “Development of Health Care”. Ministry of Health of the Russian Federation; 2014 [updated 26.02.2019]. Available mode: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/programms/health/info> (In Russ.).
4. Kuz'mina E. M., Yanushevich O. O. *Profilakticheskaya stomatologiya: uchebnik [Preventive dentistry: a textbook]*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2016. 544 p. (In Russ.).
5. Bykov I. M., Gil'miyarova F. N., Domenyuk D. A., Dmitrienko S. V., Ivanyuta S. O., Budaichiev G. M.-A. Evaluation of cariogenic situation in children with type 1 diabetes mellitus given the mineralizing potential of saliva and enamel resistance. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2018; 25(4): 22–36 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-4-22-36
6. Domenyuk D.A., Davydov B. N., Zelenskii V. A., Karslieva A. G., Ivancheva E. N. System analysis of risk factors for developing caries in children with dentoalveolar anomalies. Part I. *Stomatologiya Detskogo Vozrasta i Profilaktika*. 2014; 13(3(50)): 40–47 (In Russ., English abstract).
7. Vinogradova T. F. *Atlas po stomatologicheskim zabolevaniyam u detei [Children's Dental Atlas]*. M.: MEDpress-inform; 2010. 168 p. (In Russ.).
8. Domenyuk D.A., Vedeshina E. G., Bazikov I. A., Zelenskii V. A., Karakov K. G., Gandylyan K. S., Porfiriadis M. S., Khachatryan E. E. Semiquantitative evaluation of caries microflora in patients with dental and alveolar abnormalities. *Meditsinskii Vestnik Severnogo Kavkaza*. 2015; 10(3): 238–241 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14300/mnnc.2015.10055
9. Domenyuk D.A., Zelensky V.A., Dmitrienko S.V., Anfinogenova O.I., Pushkin S.V. Peculiarities of phosphorus calcium exchange in the pathogenesis of dental caries in children with diabetes of the first type. *Entomology and Applied Science Letters*. 2018; 5(4): 49–64.
10. Domenyuk D.A., Davydov B. N., Zelenskii V. A., Karslieva A. G. Optimization of diagnostics for dental caries in patients with dentoalveolar anomalies based on prognostic factors detection (Part I). *Institut Stomatologii*. 2014; 3(64): 37–39 (In Russ., English abstract).
11. Saifullina Kh. M. *Karies zubov u podrostkov [Tooth decay in adolescents]*. Moscow: MEDpress; 2001. 95 p. (In Russ.).
12. Leont'ev V. K., Kisel'nikova L. P., editors. *Detskaya terapevtycheskaya stomatologiya. Natsional'noe rukovodstvo*

- vo [Children's therapeutic dentistry. National leadership]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 896 p. (In Russ.).
13. Borovskii E. V., Leont'ev V. K. *Biologiya polosti rta [Oral cavity biology]*. Moscow: Meditsinskaya kniga; 2001. 302 p. (In Russ.).
  14. 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. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2014; 5(147): 36–46 (In Russ., English abstract).
  15. Minchenya O. V., Yatsuk A. I., Koval'chuk N. V. Diagnostika i osobennosti kariesa zubov u detei: Uchebnoe posobie [Diagnosis and features of dental caries in children: Tutorial]. Minsk: BGMU; 2011. 40 p. (In Russ.).
  16. Leont'ev V. K., Pakhomov G. N. *Profilaktika stomatologicheskikh zabolevanii [Prevention of dental diseases]*. Moscow: Meditsina; 2006. 416 p. (In Russ.).
  17. Domenyuk D. A., Davydov B. N., Zelenskii V. A., Karslieva A. G. Optimization of diagnostics for dental caries in patients with dentoalveolar anomalies based on prognostic factors detection (Part II). *Institut Stomatologii*. 2014; 4(65): 60–63 (In Russ., English abstract).
  18. Kuryakina N. V., Morozova S. I. *Karies i nekarioznye porazheniya tverdykh tkanei zubov. Uchebnoe posobie [Caries and non-carious lesions of hard tooth tissues. Tutorial]*. Saint-Peterburg: Medi; 2005. 110 p. (In Russ.).
  19. Farah R. A., Swain M. V., Drummond B. K., Cook R., Atieh M. Mineral density of hypomineralised enamel. *J. Dent*. 2010; 38(1): 50–58. DOI: 10.1016/j.jdent.2009.09.002
  20. Avraamova O. G., Zaborskaya A. R. The impact of preventive measures on the maturation of the enamel of the teeth in children (literature review). *Stomatologiya Detskogo Vozrasta i Profilaktika*. 2015; 14(4(55)): 3–7 (In Russ., English abstract).
  21. Pustovoitova N. N. Clinical features of use of the modern diagnostic systems and assessment of dental caries. *Stomatologicheskii Zhurnal*. 2017; 3: 179–186 (In Russ., English abstract).
  22. Domenyuk D. A., Davydov B. N., Zelenskii V. A., Karslieva A. G., Kochkonyan A. S. System analysis of risk factors for developing caries in children with dentoalveolar anomalies. Part II. *Stomatologiya Detskogo Vozrasta i Profilaktika*. 2014; 13(4(51)): 51–60 (In Russ., English abstract).
  23. He B., Huang S., Zhang C., Jing J, Hao Y, Xiao L, Zhou X. Mineral densities and elemental content in different layers of healthy human enamel with varying teeth age. *J. Arch. Oral. Biol*. 2011; 56(10): 997–1004. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2011.02.015
  24. Domenyuk D. A., Konnov V. V., Pichugina E. N., Anfinogenova O. I., Goncharenko A. N., Pushkin S. V. Microcomputed tomography in qualitative and quantitative evaluation of dental enamel demineralization. *Entomology and Applied Science Letters*. 2018; 5(4): 72–83.
  25. Avraamova O. G. Vozmozhnosti realizatsii profilakticheskogo napravleniya stomatologii Rossii v sovremennykh usloviyakh [Opportunities for the implementation of the preventive direction of dentistry in Russia in modern conditions]. *Maestro Stomatologii*. 2008; 4: 80–81 (In Russ.).
  26. Domenyuk D. A., Zelensky V. A., Rzhepakovsky I. V., Anfinogenova O. I., Pushkin S. V. Application of laboratory and x-ray general studies in early diagnostics of metabolic disturbances of bone tissue in children with autoimmune diabetes mellitus. *Entomology and Applied Science Letters*. 2018; 5(4): 1–12.
  27. Velberi R. R., Daggal M. S., Khozi M. T., editors. *Detskaya stomatologiya. Rukovodstvo [Children's dentistry. Manual]*. Kisel'nikova L. P. Transl. from Engl. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 456 p. (In Russ.).
  28. Domenyuk D. A., Davydov B. N., Gil'miyarova F. N., Porfiriadis M. P., Budaichiev G. M.-A. Optimization of pathogenetic therapy of caries of teeth in children suffering first type of diabetes, taking into account the methodological principles of personalized medicine. (Part II). *Institut Stomatologii*. 2018; 4(81): 81–83 (In Russ., English abstract).
  29. Fejerskov O., Kidd E. A. M., Nyvad B., Baelum V. *Dental caries: the disease and its clinical management*. 2nd ed., Oxford; Blackwell Munksgaard; 2008. 616 p. DOI: 10.1038/sj.bdj.2009.374
  30. Kunin A. A., Evdokimova A. Y., Moiseeva N. S. Age-related differences of tooth enamel morphochemistry in health and dental caries. *EPMA J*. 2015; 6(1): 3. DOI: 10.1186/s13167-014-0025-8

## Сведения об авторах / Information about the authors

**Доменюк Дмитрий Анатольевич\*** — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: [domenyukda@mail.ru](mailto:domenyukda@mail.ru), тел.: + 7 (918) 870-12-05;

ул. Мира, д. 310, г. Ставрополь, 355017, Россия.

**Чуков Сергей Заимович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Арутюнова Анна Георгиевна** — ассистент кафедры детской стоматологии, ортодонтии и челюстно-лицевой хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Иванюта Олег Олегович** — студент Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Есауленко Елена Евгеньевна** — доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Дмитриенко Сергей Владимирович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии Пятигорского медико-фармацевтического института — филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Dmitry A. Domyuk\*** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of General Practice and Pediatric Dentistry, Stavropol State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Contact information: e-mail: [domenyukda@mail.ru](mailto:domenyukda@mail.ru), tel.: +7 (918) 870-12-05;

Mira str., 310, Stavropol, 355017, Russia.

**Sergey Z. Chukov** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department, Department of Pathological Anatomy, Stavropol State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

**Anna G. Arutyunova** — Research Assistant, Department of Pediatric Dentistry, Orthodontics and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

**Oleg O. Ivanuta** — Student, Stavropol State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

**Elena E. Yesaulenko** — Dr. Sci. (Biology), Assoc. Prof., Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

**Sergey V. Dmitrienko** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department, Department of Dentistry, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute — Branch of the Volgograd State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

# УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

А. Д. Зубов<sup>1,\*</sup>, А. А. Бережная<sup>2</sup>, Л. Н. Антонова<sup>1</sup>, А. А. Зубов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный университет им. М. Горького», пр-т Ильича, д. 16, г. Донецк, 283099, ДНР

<sup>2</sup> Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, пр-т Ильича, д. 14, г. Донецк, 283099, ДНР

## Аннотация

**Цель.** Изучение эхографических характеристик и нормальных размеров позвонков и межпозвонковых дисков шейного отдела у здоровых людей.

**Материалы и методы.** На материале 45 здоровых добровольцев изучены нормальные эхографические характеристики шейного отдела позвоночника, использованы сканеры Toshiba Aplio 500 и Toshiba Aplio XG (Япония) с конвексными датчиками 3,5–5,0 МГц, линейными 7,5–12,0 МГц.

**Результаты.** Установлено, что УЗИ из передне-бокового доступа справа и слева позволяет визуализировать обращенные к датчику поверхности тел позвонков С3–С7, оценивать их взаиморасположение и состояние. Предложен новый эхоанатомический ориентир для ультразвуковой идентификации уровня шейного позвонка, заключающийся в визуализации при поперечном сканировании бифуркации сонной артерии, что соответствует уровню межпозвонкового диска С3–С4. Информативность предложенного эхоанатомического критерия превышает таковую для традиционного анатомического, используемого для позвонка С7 по грудинно-ключичному сочленению, на 15,6±5,4%. Выявлено, что при УЗИ возможна удовлетворительная визуализация межпозвонковых дисков на уровне от С3–С4 до С7–Th1 в продольной и поперечной проекции, оценка их эхоструктуры и измерение высоты. Приведены минимальные, максимальные и средние показатели высоты межпозвонковых дисков на разных уровнях, проанализирована их зависимость от пола, роста и массы тела обследованных.

**Заключение.** Установлено, что УЗИ из передне-бокового доступа является информативным методом исследования вертебральных структур на уровне С3–С7. Предложенный эхоанатомический ориентир для позвонков С3 и С4 позволяет улучшить ультразвуковую идентификацию уровня шейного позвонка на 15,6±5,4%. Высота межпозвонкового диска у здоровых обследуемых составляет в среднем 4,38±0,51 мм и достоверно нелинейно возрастает от уровня С3–С4 до С7–Th1.

**Ключевые слова:** ультразвуковое исследование, нормальная ультразвуковая анатомия, шейный отдел позвоночника, позвонки, межпозвонковый диск

**Конфликт интересов:** Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Зубов А. Д., Бережная А. А., Антонова Л. Н., Зубов А. А. Ультразвуковые характеристики шейного отдела позвоночника у здоровых лиц. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(2): 42–49. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-42-49>

Поступила 26.12.2018

Принята после доработки 27.02.2019

Опубликована 25.04.2019

# ULTRASOUND FEATURES OF CERVICAL SPINE IN HEALTHY PEOPLE

Alexander D. Zubov<sup>1,\*</sup>, Alexandra A. Berezhnaya<sup>2</sup>, Larisa N. Antonova<sup>1</sup>,  
Andrey A. Zubov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> M. Gorky Donetsk National Medical University,  
Ilyicha ave., 16, Donetsk, 283099, Donetsk People's Republic, Ukraine

<sup>2</sup> Donetsk Clinical Regional Medical Association,  
Ilyicha ave., 14, Donetsk, 283099, Donetsk People's Republic, Ukraine

## Abstract

**Aim.** In this research, we aimed to study echographic characteristics and normal sizes of the vertebrae and intervertebral discs of the cervical region in healthy individuals.

**Materials and methods.** On the material of 45 healthy volunteers, normal echographic characteristics of the cervical spine were studied using Toshiba Aplio 500 and Toshiba Aplio XG (Japan) scanners equipped with 3.5–5.0 MHz convex sensors and 7.5–12.0 MHz linear sensors.

**Results.** It is found that ultrasound examination from the anterior-lateral access to the right and left allows the C3–C7 vertebral body surfaces facing the sensor to be visualized and their interposition and condition to be evaluated. A new echoanatomical reference point for ultrasonic identification of the level of the cervical vertebra is proposed based on the visualization during the transverse scanning of the carotid artery bifurcation, which corresponds to the C3–C4 intervertebral disc level. The information capacity of the proposed echoanatomical criterion exceeds that for the traditional anatomical criterion used for the C7 vertebra along the sternoclavicular joint by  $15.6 \pm 5.4\%$ . It is revealed that ultrasound examination provides for a satisfactory visualization of intervertebral discs at a level from C3–C4 to C7–Th1 in the longitudinal and transverse projections, as well as the evaluation of their echostructure and height measurement. The minimum, maximum and average values of the height of intervertebral discs at different levels are given; their dependence on gender, height and body weight of the examined persons is analyzed.

**Conclusion.** It is established that ultrasound examination from the anterior-lateral access is an informative method for investigating vertebral structures at the C3–C7 level. The proposed echoanatomical reference point for C3 and C4 vertebrae allows the ultrasonic identification of the cervical vertebra level to be improved by  $15.6 \pm 5.4\%$ . The height of the intervertebral disc in healthy persons averages  $4.38 \pm 0.51$  mm and significantly nonlinearly increases from the C3–C4 to C7–Th1 level.

**Keywords:** ultrasound examination, normal ultrasound anatomy, cervical spine, vertebra, intervertebral disk

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Zubov A. D., Berezhnaya A. A., Antonova L. N., Zubov A. A. Ultrasound Features of Cervical Spine in Healthy People. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(2): 42–49. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-42-49>

Submitted 26.12.2018

Revised 27.02.2019

Published 25.04.2019

## Введение

Традиционно среди неврологов, вертебрологов и других специалистов сложилось мнение о малой информативности ультразвукового (УЗ) исследования в диагностике патологии позвоночника в связи с высокой отражающей способностью костной ткани [2]. Однако современные

технологии визуализации позволяют эхографически исследовать шейный отдел позвоночника, получать изображение межпозвоночных дисков (МПД) и выявлять изменения в их состоянии [2, 5, 6]. Метод полностью исключает лучевую нагрузку на пациента, доступен, неинвазивен, прост в применении, не требует специальных помеще-

ний, больших затрат времени и средств [1, 4, 6]. Несмотря на единичные исследования прошлых лет, посвященные УЗ-визуализации шейного отдела позвоночника при различных патологических состояниях [4, 7], в современной литературе практически отсутствуют публикации, посвященные данному вопросу. Таким образом, до настоящего времени нормальная УЗ-картина шейного отдела позвоночника не нашла достаточного отражения в профильной литературе, отсутствует описание семиотики здоровых МПД и нормограммы их высоты на разных уровнях. Однако для оценки возможностей метода в диагностике заболеваний шейного отдела позвоночника необходимо изучение его эхографических характеристик и размеров у здоровых людей, что и явилось целью настоящего исследования.

### Материалы и методы

Для изучения эхографических характеристик шейного отдела позвоночника была сформирована группа из 45 здоровых добровольцев — студентов в возрасте 21–22 лет ( $21,3 \pm 0,45$  лет), в числе которых 12 мужчин, 33 женщины. Все добровольцы дали информированное согласие на проведение исследования. Критерием включения в исследование было отсутствие на протяжении жизни эпизодов боли в шее и клинической симптоматики неврологической патологии. У обследуемых регистрировали пол, возраст, рост, массу тела, рассчитывали индекс массы тела.

УЗ-исследования проводились на сканерах Toshiba Aplio 500 и Toshiba Aplio XG (Япония) с конвексными датчиками 3,5–5,0 МГц, линейными 7,5–12,0 МГц. УЗИ выполняли без предварительной подготовки пациента. Исследование проводили по собственной оптимизированной методике, за основу которой была взята методика Салтыковой В.Г. [3]. Полученные данные сопоставляли с результатами магнитно-резонансной томографии (МРТ), которая была выполнена 18 добровольцам изучаемой группы на аппарате Philips Ingenia 1,5T (Нидерланды). В связи с получением достаточных данных о сопоставимости результатов измерений при МРТ и УЗИ было принято решение дальнейшее МРТ-исследование добровольцам изучаемой группы не выполнять.

Приоритетным доступом считали передне-боковой справа и слева в положении пациента лежа на спине. При необходимости дополнительно проводили исследование из заднего доступа. Осуществляли УЗ-визуализацию и идентификацию тел позвонков из передне-бокового доступа справа и слева в продольном и поперечном сканировании, начиная с нижней части шейного отдела позвоночника, т.е. с позвонка С7. УЗ-дат-

чик располагали над грудино-ключичным сочленением, находили структуру, по эхографическим характеристикам соответствующую позвонку, и идентифицировали ее как позвонок С7. Если встречали затруднения визуализации, что имело место у гиперстеников с короткой шеей, перемещали датчик вдоль позвоночного столба краниальнее на 2–3 см и находили позвонок С6. Далее датчик постепенно перемещали вверх в сагиттальной плоскости, последовательно осуществляя при этом идентификацию всех тел позвонков и межпозвонковых дисков (рис. 1). Делали 2–3 УЗ-снимка, охватывающих все шейные позвонки в сагиттальной плоскости, либо один общий снимок в режиме панорамного сканирования, оценивали в режиме взаиморасположение тел позвонков, их возможное смещение, при наличии такового определяли направленность (кпереди, кзади), измеряли глубину смещения.

Высоту МПД определяли при продольном УЗ-сканировании как расстояние между крайними ограничивающими его гиперэхогенными телами позвонков (рис. 2). При неравномерном снижении высоты диска регистрировали максимальную его высоту.

Далее вновь опускали датчик на уровень С7, изменяли плоскость сканирования на поперечную в отношении позвоночного столба, и датчик продвигали вверх вдоль переднего края грудино-ключично-сосцевидной мышцы, при этом последовательно оценивали доступные для визуализации МПД.

Полученные данные были обработаны общепринятыми методами параметрической и непараметрической статистики.

### Результаты и обсуждение

Осмотру чаще всего были доступны тела позвонков С3–С4–С5–С6–С7. В 13 (28,9%) случаях удавалось визуализировать 6 позвонков (С2–С7), в 32 (71,1%) — 5 позвонков, из них С2–С6 — у 7 (15,6%), С4–С7 — у 25 (55,6%) здоровых обследованных. Тело позвонка С1 не было доступно для визуализации либо визуализировалось недостаточно удовлетворительно (фрагментарно) у всех обследованных. Позвонок С2 удалось полностью визуализировать у 20 (44,4%) обследованных, позвонки С3–С6 эхографически определялись во всех случаях, С7 был доступен для визуализации в 38 (84,4%) случаях и не определялся у 7 (15,6%) обследуемых — гиперстеников с короткой шеей. Не выявлено статистически значимой зависимости частоты визуализации позвонков (С2, С7 и количества в целом) от пола, возраста, массы тела и индек-



Рис. 1. УЗ-визуализация и идентификация уровня шейных позвонков.

Fig. 1. Ultrasound visualization and identification of the cervical vertebrae level.

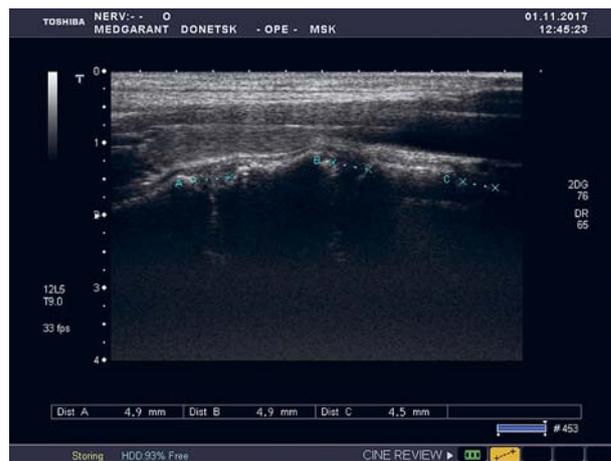


Рис. 2. Измерение высоты межпозвоночных дисков при ультразвуковом исследовании.

Fig. 2. Ultrasound measurement of the intervertebral disc height.

са массы тела обследуемого. Однако у 6 (13,3%) обследованных с короткой шеей и выраженным слоем подкожной жировой клетчатки получаемое УЗ-изображение межпозвоночного диска было немного «размытым», с нечеткими контурами, что несколько затрудняло проведение исследования и снижало точность измерения.

Одной из важнейших задач на начальном этапе УЗ-визуализации вертебральных структур является определение уровня изучаемого позвонка и межпозвоночного диска. При УЗ-сканировании доступные для визуализации позвонки и диски выглядят однотипно на разных уровнях, в связи с чем их идентификация затруднительна. Классический подход для определения уровня исследуемого позвонка и межпозвоночного диска предполагает нахождение по анатомическим

ориентирам позвонка С7 и последовательный отсчет от него до интересующего уровня посредством перемещения датчика снизу вверх. Традиционным анатомическим ориентиром позвонка С7 является грудино-ключичное сочленение [3, 7]. Выбор данного ориентира обусловлен постоянством локализации позвонка С7 по отношению к грудино-ключичному сочленению. Однако следует отметить, что у части пациентов, преимущественно гиперстенического телосложения, с короткой шеей, позвонок С7 может быть недоступным для УЗ-визуализации, в связи с чем определение уровней сегментарных комплексов производится приблизительно, что ведет к ошибкам в диагностике. Так, в настоящем исследовании позвонок С7 не удалось эхографически визуализировать у 7 (15,6%) обследованных.

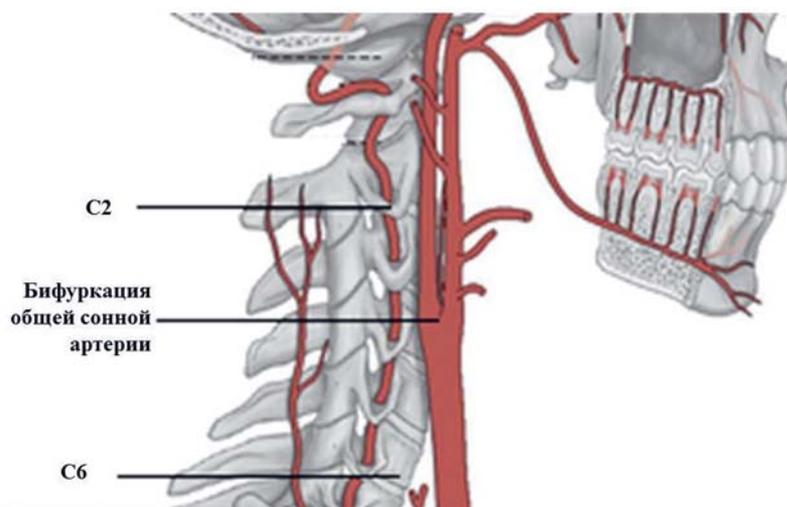


Рис. 3. Взаиморасположение точки бифуркации общей сонной артерии и позвонков шейного отдела.  
Fig. 3. Interposition of the bifurcation point of the common carotid artery and vertebrae of the cervical spine.



Рис. 4. Ультразвуковое изображение шейного отдела позвоночника при продольном сканировании из передне-бокового доступа справа.

Fig.4. Ultrasound imaging of the cervical spine in longitudinal scanning from the right ante-lateral access.



Рис. 5. Визуализация межпозвоночного диска C5–C6 (указан стрелкой) по данным УЗИ из передне-бокового доступа справа в поперечном сканировании.

Fig.5. Visualization of the intervertebral C5–C6 disc (pointed by the arrow) by ultrasound data from the right ante-lateral access in transverse scanning.

Нами проведен поиск эхоанатомического ориентира для идентификации уровня позвонка. Изучение возможности использования в этом качестве предлагаемого Martinoli1 C. и соавт. [8] уровня верхней или нижней границы щитовидной железы не привело к удовлетворительным результатам в связи с их значительной анатомической вариабельностью. Предложено в качестве эхоанатомического ориентира использовать точку бифуркации общей сонной артерии на наружную и внутреннюю, что соответствует МПД C3–C4 (рис. 3). Если при поперечном сканировании наряду с шейным позвонком визуализируется сонная артерия в виде единого ствола (*arteria carotis communis*), делают заключение об уровне позвонка C4 и ниже, если же определяются в поперечном срезе два артериальных ствола — наружная сонная артерия (*arteria carotis externa*) и внутренняя сонная артерия (*arteria carotis interna*), то уровень позвонка соответствует C3 и выше. Таким образом, отпадает необходимость отсчета уровня шейного позвонка от C7, что трудоемко, требует значительных затрат времени и сопряжено с риском ошибок.

У 38 (84,4%) обследованных, у которых удавалось уверенно визуализировать C7, предварительная идентификация уровня, определенная по предложенному нами признаку, была подтверждена посредством отсчета позвонков от грудно-ключичного сочленения. В 7 (15,6%) случаях, когда не удалось визуализировать C7, предложенный эхоанатомический ориентир позволил идентифицировать уровень позвонка C4, затем, отсчитав от него уровень каждого из иско-

мых шейных позвонков, определить тем самым его уровень. Таким образом, предложенный признак является более информативным, чем традиционный анатомический по уровню грудно-ключичного сочленения, на  $15,6 \pm 5,4\%$ . Кроме того, нахождение первоначально идентифицируемого позвонка C4 в верхней части доступного для визуализации фрагмента шейного отдела позвоночного столба обеспечивает более легкий и быстрый отсчет требуемого уровня, что упрощает исследование и сокращает его длительность.

При УЗИ тела шейных позвонков определялись как гиперэхогенные структуры с четкими контурами и выраженной акустической тенью (рис. 4).

Поскольку костные образования не являются целью метода УЗД, эхографически целесообразно оценивать только их взаиморасположение и состояние обращенной к датчику (передне-латеральной) поверхности. Поверхность позвонка резко контрастировала с прилежащими к ней более гипозоногенными мягкими тканями, что позволяло уверенно ее оценить. У здоровых лиц поверхность позвонка была ровной, с округлыми краями, без резких изгибов и дефектов. Обращенные к датчику поверхности тел позвонков располагались последовательно, составляя плавную изогнутую линию, соответствующую шейному лордозу.

МПД визуализировались в виде изогипозоногенных структур, очевидных при поперечном сканировании, с четким контуром, ограниченных гиперэхогенными телами позвонков (рис. 5). В МПД эхографически определялись: пульпозное ядро как гипозоногенная однородная структу-

Таблица 1. Высота межпозвоночных дисков шейного отдела у здоровых обследованных  
Table 1. The height of the cervical spine intervertebral discs in the examined healthy

Уровень	Высота, мм		
	минимальная	максимальная	средняя
C3–C4	3,1	4,7	4,12±0,66
C4–C5	3,1	4,9	4,22±0,53
C5–C6	3,4	5,1	4,41±0,58
C6–C7	3,6	5,1	4,40±0,41
C7–T1	3,9	5,1	4,39±0,38

ра, окружающее его более гиперэхогенное фиброзное кольцо, задняя (наиболее удаленная от датчика) граница МПД в виде четкой гиперэхогенной линейной структуры.

В продольном сканировании определяли высоту межпозвоночных дисков. 18 лицам, которым была выполнена МРТ шейного отдела, проводилось сопоставление значений высот дисков, полученных при УЗИ (всего 98 дисков на уровнях от C2–C3 до C7–T1) и при МРТ. Анализ не выявил статистически значимых различий: расхождения были разнонаправленными и находились в пределах погрешности измерений (0,1–0,3 мм) ( $p > 0,05$ , критерий знаков). Данный факт свидетельствует о состоятельности метода УЗД в определении количественного параметра — высоты МПД шейного отдела.

Диск C2–C3 полноценно визуализировался только у 19 (42,2%) обследованных, в связи с чем данный параметр не подвергали статистической обработке. Среднее значение высоты МПД шейного отдела у здоровых обследованных составило  $4,38 \pm 0,51$  мм. Высота МПД в зависимости от его уровня отображена в таблице 1.

У здоровых обследованных не выявлено различий в высоте МПД разных уровней. Как показал проведенный анализ, высота МПД у мужчин достоверно (Т-критерий Стьюдента) больше, чем у женщин. Так, для уровня C3–C4 данный показатель составил соответственно  $4,7 \pm 0,1$  мм и  $3,7 \pm 0,5$  мм ( $p < 0,001$ ), для уровня C7–T1 —  $4,6 \pm 0,2$  мм и  $4,0 \pm 0,5$  мм ( $p < 0,01$ ). У мужчин, женщин и в совокупной выборке наблюдали статистически значимое (метод множественных сравнений Шеффе) увеличение высоты МПД

с уровня C3–C4 до C5–C6 ( $p < 0,001$ ), на нижележащих уровнях различия в высоте МПД отсутствовали ( $p > 0,05$ ). Зависимости высоты МПД от роста, массы тела, индекса массы тела не выявлено.

### Заключение

Проведенные исследования показали, что УЗИ из передне-бокового доступа справа и слева позволяет визуализировать обращенные к датчику поверхности тел позвонков C2–C7 в продольной и поперечной проекции, оценивать их расположение и состояние, проводить измерение высоты. Предложен новый эхоанатомический ориентир для ультразвуковой идентификации позвонков C3 и C4, заключающийся в визуализации при поперечном сканировании бифуркации общей сонной артерии, соответствующей уровню межпозвоночного диска C3–C4, информативность которого выше традиционно используемого анатомического ориентира на  $15,6 \pm 5,4\%$ . При УЗИ в поперечной проекции возможно визуализировать межпозвоночные диски и оценивать их составляющие — фиброзное кольцо и пульпозное ядро; в продольной проекции — измерить высоту межпозвоночных дисков, которая у здоровых обследуемых составляет в среднем  $4,38 \pm 0,51$  мм и достоверно нелинейно возрастает от уровня C3–C4 до C7–Th1. Знание нормальной ультразвуковой анатомии шейных позвонков и межпозвоночных дисков позволит эхографически выявлять их структурные изменения, лежащие в основе патологических состояний, в частности, шейного остеохондроза и спондилеза, что является перспективным направлением дальнейших исследований.

## Список литературы

1. Захматова Т.В., Щедренко В.В., Могучая О.В. Контент-анализ информации о клинико-лучевой диагностике повреждений и дегенеративных заболеваний шейного отдела позвоночника (обзор литературы). *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России*. 2016; 16(2): 20–44.
2. Кинзерский А.Ю. *Ультразвуковая диагностика остеохондроза позвоночника*. Челябинск: Рекпол, 2007: 136.
3. Салтыкова В.Г. Митьков В.В. Методика ультразвукового исследования шейного и плечевого сплетений. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2008; 6: 76–87.
4. Чехонацкий И.А., Чехонацкий В.А. Лучевая диагностика шейного отдела позвоночника при кра니оцервикальной травме в остром периоде. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2016; 12(2): 222–223.
5. Эванс И., Василевский Э., Арон М., Панихин И., Сабельников О., Логина И., Ванас И. Эффективность ультразвуковой визуализации позвоночника перед эпидуральным введением стероидов. *Анестезиология и реаниматология*. 2012; 5: 54–56.
6. Laker S.R., Concannon L.G. Radiologic evaluation of the neck: a review of radiography, ultrasonography, computed tomography, magnetic resonance imaging, and other imaging modalities for neck pain. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 2011; 22(3): 411–428. DOI: 10.1016/j.pmr.2011.03.010
7. Pysyk C.L., Persaud D., Bryson G.L., Lui A. Ultrasound assessment of the vertebral level of the palpated intercrystal (Tuffier's) line. *Can. J. Anaesth.* 2010; 57(1): 46–49. DOI: 10.1007/s12630-009-9208-5
8. Martinoli C., Bianchi S., Santacroce E., Pugliese F., Graif M., Derchi L.E. Brachial plexus sonography: a technique for assessing the root level. *Am. J. Roentgenol.* 2002; 179(3): 699–702. DOI: 10.2214/ajr.179.3.1790699

## References

1. Zakhmatova T.V., Shchedrenok V.V., Moguchaya O.V. Content analysis of information on clinical and radiological diagnostics of injuries and degenerative diseases of the cervical spine (a Review of the Literature). *Vestnik Rossiiskogo Nauchnogo Tsentra Rentgenoradiologii Minzdrava Rossii*. 2016; 16(2): 20–44 (In Russ., English abstract).
2. Kinzerskii A.Yu. *Ul'trazvukovaya diagnostika osteokhondroza pozvonochnika*. Chelyabinsk: ReKpol, 2007: 136 (In Russ.).
3. Saltykova V.G., Mitkov V.V. Methodology of Ultrasound Investigation of the Cervical and Brachial Plexuses. *Ul'trazvukovaya i Funktsional'naya Diagnostika*. 2008; 6: 76–87 (In Russ., English abstract).
4. Chekhonatskii I.A., Chekhonatskii V.A. Luchevaya diagnostika sheinogo otdela pozvonochnika pri kraniotservikal'noi travme v ostrom periode. *Saratovskii Nauchno-Meditsinskii Zhurnal*. 2016; 12(2): 222–223 (In Russ.).
5. Evans I., Vasilevskis E., Aron M., Panikhin I., Sabelnikov O., Logina I., Vanags I. Ultrasound spine imaging before steroids epidural injection. *Anesteziologija i Reanimatologija*. 2012; 5: 54–56 (In Russ., English abstract).
6. Laker S.R., Concannon L.G. Radiologic evaluation of the neck: a review of radiography, ultrasonography, computed tomography, magnetic resonance imaging, and other imaging modalities for neck pain. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 2011; 22(3): 411–428. DOI: 10.1016/j.pmr.2011.03.010
7. Pysyk C.L., Persaud D., Bryson G.L., Lui A. Ultrasound assessment of the vertebral level of the palpated intercrystal (Tuffier's) line. *Can. J. Anaesth.* 2010; 57(1): 46–49. DOI: 10.1007/s12630-009-9208-5
8. Martinoli C., Bianchi S., Santacroce E., Pugliese F., Graif M., Derchi L.E. Brachial plexus sonography: a technique for assessing the root level. *Am. J. Roentgenol.* 2002; 179(3): 699–702. DOI: 10.2214/ajr.179.3.1790699

## Сведения об авторах / Information about the authors

**Зубов Александр Демьянович\*** — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры внутренних болезней № 2 Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный университет им. М. Горького».

Контактная информация: e-mail: [ows-don@mail.ru](mailto:ows-don@mail.ru), тел: +38 (050) 366-28-66, +38 (071) 437-29-13;

пр-т Ильича, д. 14, г. Донецк, 89099, ДНР.

**Alexander D. Zubov\*** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Internal Diseases No. 2, M. Gorky Donetsk National Medical University.

Contact information: e-mail: [ows-don@mail.ru](mailto:ows-don@mail.ru), tel.: +38 (050) 366-28-66, +38 (071) 437-29-13;

Illicha ave., 14, Donetsk, 89099, DPR.

**Бережная Александра Анатольевна** — врач ультразвуковой диагностики, аспирант кафедры онкологии и радиологии Донецкого клинического территориального медицинского объединения.

**Антонова Лариса Николаевна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и медицинской генетики Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный университет им. М. Горького».

**Зубов Андрей Александрович** — врач-хирург Донецкого клинического территориального медицинского объединения.

**Alexandra A. Berezhnaya** — Doctor of Ultrasonic Diagnostics, PhD Researcher, Department of Oncology and Radiology, Donetsk Clinical Regional Medical Association.

**Larisa N. Antonova** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Neurology and Medical Genetics, M. Gorky Donetsk National Medical University.

**Andrey A. Zubov** — Surgeon, Donetsk Clinical Regional Medical Association.

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

# УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ С КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ФОКАЛЬНО-НОДУЛЯРНОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ И ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ АДЕНОМЫ ПЕЧЕНИ

А. Н. Катрич<sup>1,2,\*</sup>, Н. С. Рябин<sup>1</sup>, С. В. Польшиков<sup>1</sup>, Н. А. Катрич<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С. В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. 1 Мая, д. 167, г. Краснодар, 350086, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

## Аннотация

**Цель исследования** — повышение эффективности дифференциальной диагностики доброкачественных очаговых новообразований с помощью контраст-усиленного ультразвукового исследования (КУУЗИ).

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ результатов обследования 37 пациентов с морфологически верифицированными доброкачественными новообразованиями печени. По клинико-морфологическим данным пациенты были разделены на две группы: пациенты с фокально-нодулярной гиперплазией (ФНГ) — 22 чел., гепатоцеллюлярной аденомой (ГЦА) — 15 чел. Всем пациентам выполнялось мультипараметрическое ультразвуковое исследование с КУУЗИ печени.

**Результаты.** При практически равной интенсивности заполнения ФНГ и ГЦА контрастным препаратом (96 и 80% соответственно) для ФНГ характерно раннее начало контрастирования (WASH IN) очага в артериальной фазе (АФ) исследования, по параметру «начало контрастирования в очаге» она достоверно отличается от ГЦА ( $p < 0,05$ ). Специфические признаки ФНГ: симптом «спиц колеса» и повышенная интенсивность накопления УЗКП — 96% наблюдений, контрастирование образования от центра к периферии — 86% случаев, отсутствие феномена вымывания УЗКП (WASH-OUT). Для ГЦА характерно полное (100%) и более интенсивное (80%) центропетальное (80%) заполнение очага. Специфические типы сосудистого рисунка отсутствуют. У 6 (40%) пациентов определялся феномен WASH-OUT и «относительная гиперэхогенность» в портальной фазе (ПФ) исследования.

**Заключение:** КУУЗИ является эффективным методом дифференциальной диагностики ФНГ и ГЦА.

**Ключевые слова:** очаговые новообразования печени, контраст-усиленное ультразвуковое исследование, фокально-нодулярная гиперплазия, гепатоцеллюлярная аденома

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Катрич А. Н., Рябин Н. С., Польшиков С. В., Катрич Н. А. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в дифференциальной диагностике фокально-нодулярной гиперплазии и гепатоцеллюлярной аденомы печени. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(2): 50–63. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-50-63>

Поступила 16.01.2018

Принята после доработки 19.03.2019

Опубликована 25.04.2019

# CONTRAST-ENHANCED ULTRASOUND IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF FOCAL NODULAR HYPERPLASIA AND HEPATIC ADENOMA

Aleksey N. Katrich<sup>1,2,\*</sup>, Nikolai S. Ryabinin<sup>1</sup>, Sergey V. Polshikov<sup>1</sup>, Nikita A. Katrich<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Research Institute — Regional Clinical Hospital 1 n.a. Prof. S.V. Ochapovsky, Ministry of Healthcare of Krasnodar Krai,

1 Maya str., 67, Krasnodar, 350086, Russia

<sup>2</sup> Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

## Abstract

**Aim.** To increase the effectiveness of the differential diagnosis of benign focal lesions of the liver using contrast-enhanced ultrasound (CEUS).

**Materials and methods.** A retrospective analysis of the examination results of 37 patients with morphologically confirmed liver benign tumors was carried out. According to the morphological data, the patients were divided into two groups: 22 patients with focal nodular hyperplasia (FNH) and 15 patients with hepatocellular adenoma (HCA). All the patients underwent multiparametric ultrasound examination using CEUS.

**Results.** According to the obtained data, despite the nearly equal intensity of filling FNH and HCA with a contrast agent (96% and 80%, accordingly), FNH is characterized by an earlier contrasting (WASH IN) pattern in the arterial phase (AF), with the 'onset of contrasting in the focus' parameter being significantly different from HCA ( $p < 0.05$ ). Specific signs of FNH included the following: the spoke-wheel pattern and an increased intensity of ultrasound contrast agent (USCA) accumulation — 96% of cases; 'center-to-edge' filling — 86% of cases. WASH-OUT is not a typical sign of FNA. A complete (100% of cases) and intensive (80% of cases) centripetal (80% of cases) filling is characteristic of HCA. No specific types of vascular pattern were observed. In 6 (40%) patients, WASH-OUT and 'relative hyperechoic' were detected in the portal phase.

**Conclusion.** CEUS is established to be an effective method of the differential diagnosis of FNH and HCA.

**Keywords:** focal liver lesions, contrast-enhanced ultrasound

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Katrich A. N., Ryabin N. S., Pol'shikov S. V., Katrich N. A. Contrast-Enhanced Ultrasound in the Differential Diagnosis of Focal Nodular Hyperplasia and Hepatic Adenoma. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(2): 50–63. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-50-63>

Submitted 16.01.2018

Revised 19.03.2019

Published 25.04.2019

## Введение

Среди новообразований печени выделяют две большие группы: опухоли злокачественного и доброкачественного характера. Морфологический тип новообразования оказывает существенное влияние на выбор метода лечения [1, 2]. Доступность и широкое использование современных методов лучевой диагностики приводят к ежегодному росту вновь выявленных случаев новообразований печени у пациентов различных возрастных групп.

Согласно опубликованным в 1994 г. выводам международной группы экспертов, спонсируемой World Congress of Gastroenterology, доброкачественные опухоли печени представляют собой неоднородную группу образований разного клеточного происхождения. Одни виды подобных опухолей имеют важное значение в клинической практике, другие для нее менее значимы. Термин «focal nodular hyperplasia» был предложен в 1958 г. H.A. Edmonson. Еще сравнительно недавно фокальная нодулярная гиперплазия печени (ФНГ) относилась к редким очаговым образованиям печени. На сегодняшний день, учитывая повсеместное применение современных методов визуализации, частота диагностированных случаев ФНГ достигает 8% среди всех первичных опухолей и 25% в группе доброкачественных новообразований печени. Распространенность этой опухоли в популяции достигает 0,9–3%, и она считается второй, после гемангиомы, наиболее распространенной доброкачественной опухолью печени [3]. По данным литературы, от 80 до 95% новообразований диагностируются у женщин в возрасте 30–40 лет [4]. Патогенез ФНГ до конца не ясен. По мнению ряда авторов, их составной частью является доброкачественная опухоль — аденома. По другим данным, это реакция печеночных клеток на локальные сосудистые мальформации [5]. Международным рабочим комитетом (1995) ФНГ была классифицирована как регенеративное образование, и на сегодняшний день, по данным Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), в основе патогенеза ФНГ лежит поликлональная гепатоцеллюлярная пролиферация, которая обусловлена локальной артериальной мальформацией [6]. На обоснованность этой теории указывает отсутствие соматических мутаций, играющих роль в возникновении опухолей печени и вызывающих дисрегуляцию генов, кодирующих белки — стимуляторы ангиогенеза, например ангиопоэтины [7]. Опухоли малых размеров в большинстве случаев (66–80% пациентов) не имеют характерных клинических проявлений и обнаруживаются случайно при обследовании

пациентов по иному поводу. Крупные узлы, особенно при субкапсулярном расположении, могут проявлять себя в виде болей в правом подреберье. ФНГ не имеет риска злокачественного перерождения и крайне редко вызывает осложнения в виде внутрибрюшного кровотечения. Диагностика ФНГ важна по той причине, что это доброкачественная опухоль, хирургическое удаление которой, исходя из отсутствия риска злокачественного перерождения, рекомендуется в крайне редких случаях, связанных, прежде всего, с возникшими осложнениями и невозможностью исключения злокачественного характера новообразования печени [8].

ГЦА считается редко встречающейся доброкачественной опухолью печени, которая может быть обнаружена в любом возрасте. Диагностируется чаще у женщин в соотношении 12:1. Заболеваемость ГЦА и ее распространенность изучены недостаточно. По опубликованным данным, распространенность составляет 0,001–0,004%, то есть приблизительно в 1000 раз реже, чем ФНГ [9]. Патогенез этой опухоли до конца не известен (есть лишь различные предположения по этому вопросу) [10]. До середины прошлого века об этой опухоли было практически ничего не известно. В последние десятилетия ГЦА чаще диагностируют у молодых женщин (в основном 30–40 лет). По некоторым данным, до 85% пациенток с установленным диагнозом ГЦА имеют анамнез приема оральных контрацептивов, а длительный их пероральный прием повышает заболеваемость в 30–40 раз [11–13]. Взаимосвязь высокого риска возникновения ГЦА на фоне приема контрацептивов подчеркивается единичными публикациями о регрессе ГЦА после их отмены.

Согласно классификации ВОЗ, ГЦА относится к доброкачественным гепатоцеллюлярным опухолям эпителиальной природы. Течение ГЦА в большинстве случаев бессимптомное. Несмотря на доброкачественную природу, ГЦА представляет опасность, так как существуют риски возникновения кровотечения и малигнизации [14]. ГЦА размером более 5 см в диаметре, расположенные субкапсулярно, часто осложняются спонтанным разрывом и кровотечением. По данным M. Bieze et al. (2014), при экзофитных аденомах даже меньшего размера риск значительно выше, что диктует необходимость выполнения экстренного хирургического вмешательства [15, 16]. Не следует сбрасывать со счетов и имеющиеся литературные данные, которые указывают на наличие риска малигнизации ГЦА [17]. По данным J. H. Foster et al. (1994), этот риск сохраняется даже при длительном периоде наблюдения стабильного состояния опухоли [18].

Дифференциальная диагностика ГЦА сопряжена с определенными трудностями. В частности, ГЦА и гепатоцеллюлярные карциномы (ГЦК) имеют много общих признаков не только при использовании различных методов медицинской визуализации, но и при их морфологическом анализе [10, 18] специфичные лабораторные симптомы отсутствуют. Уровни альфа-фетопротеина остаются в пределах нормы как при ФНГ, так и при аденоме печени. Только в 50% случаев может наблюдаться повышение уровня печеночных ферментов, что само по себе малоспецифично. Другие лабораторные показатели остаются в пределах нормы.

Преимущества и недостатки методов инструментальной диагностики хорошо известны [19]. Следует отметить, что при проведении дифференциальной диагностики этих двух новообразований ультразвуковая картина, полученная при помощи традиционного ультразвукового исследования (УЗИ), неспецифична. До последнего времени считалось, что распознавание большинства ГЦА, а также дифференциальная диагностика аденом и нодулярной гиперплазии с помощью УЗИ невозможна. Изображения ГЦА и ФНГ, получаемые при помощи компьютерной томографии (КТ), тоже имеют много общего. При исследовании в нативную фазу плотность этих новообразований не имеет достоверных различий, а показатели динамики контрастных препаратов достаточно близки. На сегодняшний день наиболее информативным методом визуализации является МРТ, однако, по данным литературы, определенные морфологические подтипы аденом могут вызывать серьезные сложности в дифференциальной диагностике с ГЦА и ФНГ [20].

По сравнению со стандартными референсными методами (гистологические исследования, КТ или МРТ), контраст-усиленное ультразвуковое исследование (КУУЗИ) имеет сопоставимые показатели информативности, но при этом проще в применении и экономически выгоднее [21]. При использовании КУУЗИ основой для проведения дифференциальной диагностики между различными морфологическими типами новообразований печени являются различные качественные и количественные характеристики, а также типы сосудистых рисунков новообразований, которые имеют много общего с таковыми при КТ и МРТ с контрастированием. Однако для правильной интерпретации изображений необходимо учитывать ряд особенностей, связанных с фармакодинамикой контрастных препаратов. Ультразвуковые контрастные препараты (УЗКП), в частности, препарат гексофторид серы «Соновью» BRACCO SUISSE (Швейцария), находят-

ся исключительно в просвете сосудов. При этом йодсодержащие контрастные средства, применяемые при КТ, и гадолиний-содержащие контрастные агенты, используемые в МРТ, распределяются в межклеточном пространстве [22].

**Цель исследования:** повышение эффективности дифференциальной диагностики доброкачественных очаговых новообразований с помощью КУУЗИ.

#### Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов обследования 37 пациентов с доброкачественными очаговыми новообразованиями печени, находившихся на лечении в ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С. В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края в 2015–2017 гг. Среди них было 10 мужчин и 27 женщин, возраст пациентов находился в пределах от 23 до 78 лет. Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki). От всех пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерием включения пациентов в группы было наличие морфологической верификации новообразований. Критерием исключения пациентов из исследования являлось наличие грубой соматической патологии, прежде всего связанной с нарушением центральной гемодинамики, которая могла влиять на кинетику и динамику УЗКП в сосудистом русле [23]. Все пациенты в зависимости от морфологического заключения были разделены на 2 группы: 22 чел. — с ФНГ и 15 чел. — с ГЦА. Пациентам выполнялось мультипараметрическое ультразвуковое исследование, включающее в себя КУУЗИ печени. В своей работе мы использовали ультразвуковые сканеры Aixplorer «Super Sonic Imagine» (Франция) и Acuson S2000 «Siemens» (Германия), имеющие режимы работы с ультразвуковыми контрастными препаратами. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением выполнялось после получения предварительного информированного согласия, в стандартном положении пациента — лежа на спине или на левом боку с запрокинутой за голову правой рукой. В качестве контрастного агента использовался ультразвуковой контрастный препарат «Соновью», который вводился внутривенно болюсно в объеме 1,0–1,5 мл через периферический катетер 18–20 G, установленный в кубитальную вену. После введения контрастного препарата катетер промывался 1–3 мл 0,9% раствора хло-

рида натрия в соответствии с рекомендациями WFUMB-EFSUMB 2012 г. Запись видеоклипа исследования начиналась непосредственно с момента введения УЗКП. Оценка артериальной фазы (АФ) проводилась без перерыва, при оценке портальной и поздней фаз (ПФ) в сканировании делались перерывы. Ни одного осложнения, связанного с применением УЗКП, зафиксировано не было.

После проведения КУУЗИ всем пациентам была выполнена чрескожная биопсия печени под УЗ-контролем. Для ее выполнения использовалась полуавтоматическая система VitesseBiopsyGun «OptiMed» (Германия) с иглой 16 G. Критериями включения пациентов в исследование были отсутствие асцита, уровень тромбоцитов не менее  $80 \times 10^9$ , МНО — менее 2,5. Полученный при биопсии материал помещался в 10% раствор нейтрального забуференного формалина. Препарат фиксировался в течение 12–24 часов. Спиртовая проводка осуществлялась по стандартной методике. После приготовления серийных срезов толщиной 3–5 мкм осуществлялась окраска

препарата гематоксилин-эозином, пикрофуксин по Ван Гизону. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программ Statistica 6 и SPSS 17.0.

### Результаты и обсуждения

Для решения поставленных в исследовании задач в группах оценивались качественные и временные параметры динамики УЗКП, представленные в таблице 1.

Полученные показатели динамики поступления и вымывания УЗКП в очаге в зависимости от нозологии представлены в таблице 2.

Согласно полученным данным, феномен WASH-OUT не наблюдался в группе больных с ФНГ и у 9 пациентов (60%) с ГЦА.

Из таблицы 2 видно, что статистически значимые различия выявлены у параметра «начало контрастирования в очаге» между группами ФНГ и ГЦА ( $p < 0,005$ ). Достоверных различий среди параметров: «время максимального накопления УЗКП в очаге» и «время выравнивания

**Таблица 1.** Качественные и временные параметры динамики УЗКП  
**Table 1.** Qualitative and temporal parameters of ultrasound contrast agent dynamics

1. Артериальная фаза (АФ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ «начало контрастирования» в очаге</li> <li>✓ «время максимального накопления УЗКП в очаге»</li> <li>✓ «время выравнивания контрастирования в очаге и паренхиме печени»</li> </ul>
2. Контрастирование очага в АФ	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ да</li> <li>✓ нет</li> </ul>
3. Время вымывания УЗКП из очага (WASH-OUT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ «начало вымывания»</li> <li>✓ «время максимального вымывания»</li> </ul>
4. Интенсивность накопления контрастного препарата в очаге в сравнении с паренхимой печени	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ более интенсивно</li> <li>✓ менее интенсивно</li> <li>✓ синхронно</li> </ul>
5. Характеристика сосудистого рисунка в опухоли (наличие специфических симптомов)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ накопление контраста в виде «глыбок» по периферии образования</li> <li>✓ гиперэхогенный ободок в позднюю фазу (ПФ) исследования</li> <li>✓ относительная гиперэхогенность в ПФ исследования</li> <li>✓ наличие симптома «спиц колеса»</li> <li>✓ наличие симптома «лампочки»</li> <li>✓ наличие центрального рубца</li> <li>✓ асимметричный «хаотичный» сосудистый рисунок</li> <li>✓ наличие зон гипоперфузии</li> <li>✓ кольцевидное усиление по периферии новообразования</li> <li>✓ единичные сигналы контраста в ПФ исследования</li> <li>✓ симптом «черной дыры»</li> </ul>
6. Контрастирование центральных отделов новообразования	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ да</li> <li>✓ нет</li> </ul>
7. Характер заполнения новообразования контрастом	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ от периферии к центру</li> <li>✓ от центра к периферии</li> </ul>

**Таблица 2.** Показатели динамики поступления и вымывания УЗКП в очаге в зависимости от нозологии  
**Table 2.** Dynamics of the ultrasound contrast agent WASH IN and WASH OUT depending on the nosology

Показатели <sup>^</sup>	Me (LQ-UQ) Min-Max				
	Начало <sup>1</sup>	Max <sup>2</sup>	Выравнивание <sup>3</sup>	WASH-OUT	
				Начало <sup>4</sup>	Max <sup>5</sup>
ФНГ (n=22)	11* (9–12) 6–25	20 (15–22) 11–40	25 (23–28) 16–45	-	-
ГЦА (n=15)	15 (13–17) 11–19	22 (18–25) 14–31	28 (26–31) 24–36	160# (139–210) 76–240	210# (180–290) 103–320
p-level ФНГ & ГЦА	0,006293	0,411198	0,231612	-	-

**Примечания:** # — WASH-OUT наблюдался у 6 пациентов с аденомами; ^ — показатели представлены в секундах; <sup>1</sup> — «начало контрастирования в очаге»; <sup>2</sup> — «время максимального накопления УЗКП в очаге»; <sup>3</sup> — «время выравнивания контрастирования в очаге и паренхиме печени»; <sup>4</sup> — «начало вымывания»; <sup>5</sup> — «время максимального вымывания УЗКП»; \* — различия между ФНГ и ГЦА p<0,005.

**Notes:** # — WASH-OUT was observed in 6 patients with adenomas; ^ — indicators are presented in seconds; <sup>1</sup> — “onset of contrasting in the focus”; <sup>2</sup> — “time of maximum accumulation of USCA in the focus”; <sup>3</sup> — “time of contrast alignment in the focus and liver parenchyma”; <sup>4</sup> — “onset of WASH-OUT”; <sup>5</sup> — “time of maximum USCA WASH-OUT”; \* — differences between FNH and HCA p<0.005.

**Таблица 3.** Характеристика сосудистого рисунка  
**Table 3.** Characteristics of the vascular pattern

Характеристика	ФНГ 22	ГЦА 15
Относительная гиперэхогенность в ПФ* исследования	2 (9%)	6 (40%)
«симптом спиц колеса»	21 (96%)	-
«симптом лампочки». Наличие питающего сосуда	8 (36%)	-
контрастирование центральных отделов ДА	17 (77%)	15 (100%)
наличие центрального рубца	5 (23%)	-
от периферии к центру	3 (14%)	12 (80%)
от центра к периферии	19 (86%)	3 (20%)
Более интенсивное накопление УЗКП в очаге	21 (96%)	12 (80%)
Менее интенсивное накопление УЗКП в очаге	1 (4%)	-
Синхронное накопление УЗКП в очаге	-	3 (20%)

**Примечание:** \* — поздние фазы исследования.

**Note:** \* — late research phases.

контрастирования в очаге и паренхиме печени» между группами не выявлено. Таким образом, у пациентов с ФНГ наблюдается достоверно более быстрое поступление УЗКП в очаг, чем у пациентов с ГЦА. Отличительным признаком у 40% пациентов с ГЦА от ФНГ являлся феномен WASH-OUT.

Результаты анализа характеристик сосудистого рисунка представлены в таблице 3.

Из таблицы 3 следует, что только у ГЦА отсутствует какой-либо специфический признак сосудистого рисунка при использовании УЗКП, что затрудняет дифференциальную диагностику с ФНГ, основываясь только на качественных признаках.

Резюмируя вышесказанное, следует отметить: полученные нами результаты у пациентов с ФНГ в целом сопоставимы с данными других исследований. Из литературных источников известно, что по картине контрастного усиления ФНГ делится на два типа: классический и неклассический. В свою очередь, неклассический тип делится на 3 подтипа: телеангиэктатический (склонный к кровотечениям), аденоматозный и ФНГ с клеточной атипией [24].

В 2011 году была предложена новая классификация аденом печени, основанная на цитогенетике и патологической анатомии [24]. На основании геномного анализа четко идентифицировано три основных молекулярных подтипа ГЦА и еще один пока не охарактеризован.

**Воспалительные аденомы (подтип ГЦА-В), 40–55% ГЦА**

ГЦА-В — неоднородная в отношении генных мутаций группа, но все описанные при этом подтипе мутации приводят к активации сигнального пути JAK/STAT. В частности, мутации *gp130* (*IL6ST*), *FRK*, *STAT3*, *GNAS* и *JAK1* идентифицированы приблизительно в 65, 10, 5, и 2% случаев ГЦА-В соответственно [25, 26]. Почти все эти мутации взаимоисключающие. Подтип ГЦА-В чаще встречается при ожирении и/или метаболическом синдроме, а также при злоупотреблении алкоголем. После удаления ГЦА могут исчезнуть такие признаки системной воспалительной реакции, как повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена. Ранее этот подтип аденомы описывался как «телеангиоэктатическая нодулярная гиперплазия». Позднее, основываясь на молекулярных маркерах, характеризующихся клинически более высоким риском кровотечения, он был отнесен к одной из разновидностей аденомы печени (Т-FNH-вариант). Морфологически он характеризуется скоплениями мелких артерий, окруженных внеклеточным матриксом и воспалительными инфильтратами, сопровождающимися очагами расширенных синусоидов. Иммуногистохимическое окрашивание на СРБ, по-видимому, более чувствительно, но менее специфично, т. к. положительную реакцию демонстрируют и гепатоциты прилежащей к аденоме ткани печени. Как сказано выше, при подтипе ГЦА-В обнаруживаются та или иная степень стеатоза и особенно ГЦА, связанные с дополнительными мутациями  $\beta$ -катенина.

**ГЦА, лишенные активности HNF-1 $\alpha$  (подтип ГЦА-Я), 30–40% ГЦА**

ГЦА-Я характеризуется инактивацией HNF-1 $\alpha$ , транскрипционного фактора, участвующего в дифференцировке и регуляции метаболизма гепатоцитов [27]. В большинстве случаев ГЦА-Я имеют место соматические мутации HNF-1 $\alpha$ , но при аденоматозе и сахарном диабете MODY3 наблюдаются генеративные мутации, возможно, наследуемые. Морфологически ГЦА подтипа ГЦА-Я отличаются стеатозом, как правило, весьма интенсивным. Однако стеатоз может быть слабым при ГЦА-Я и значительным при ГЦА других подтипов, особенно ГЦА-В. Для ГЦА-Я патогномично отсутствие в опухолевых гепатоцитах экспрессии генов, регулируемых HNF-1 $\alpha$ , в частности печеночного белка, связывающего жирные кислоты (LFABP), обильно представленного в гепатоцитах нормальной печеночной ткани [27].

 **$\beta$ -катенин-активированные ГЦА ( $\beta$ -ГЦА), приблизительно 20% ГЦА**

$\beta$ -ГЦА диагностируются по активации  $\beta$ -катенина в гепатоцитах опухоли. Первоначально локализацию мутаций гена  $\beta$ -катенина (*CTNNB1*) относили к «горячим точкам» экзона 3, позднее — экзонов 7 и 8. Мутации гена  $\beta$ -катенина касаются исключительно HNF-1 $\alpha$ , но они могут сочетаться с мутациями, активирующими сигнальный путь JAK/STAT, характерными для подтипа ГЦА-В, поэтому до 50%  $\beta$ -НСА являются также воспалительными [25, 26].  $\beta$ -ГЦА чаще наблюдаются у мужчин и сопровождаются высоким риском перехода в гепатоцеллюлярный рак (ГЦР). Морфологически  $\beta$ -ГЦА характеризуется наличием клеточной атипии, псевдожелезистых образований и холестаза. Иммунофенотипический профиль гепатоцитов опухоли специфичен: диффузная, обычно резко выраженная ГС-позитивность (мишень  $\beta$ -катенина) и экспрессия  $\beta$ -катенина ядром. И то, и другое — высокоспецифичные маркеры мутаций  $\beta$ -катенина, но их чувствительность, особенно экспрессии  $\beta$ -катенина, для использования в качестве биомаркеров недостаточна, т. к.  $\beta$ -катенин-позитивностью обладает небольшая часть ядер [27].

**Неклассифицируемые, приблизительно 5–10% ГЦА**

Небольшая подгруппа ГЦА не обладает какими-либо специфическими морфологическими чертами или ранее описанными генными мутациями.

Визуальная картина ГЦА характеризуется полиморфизмом и зависит от подтипа опухоли. Наиболее важными характеристиками подтипа являются присутствие жира или телеангиоэктатический компонент.

Общепринятым мнением является то, что патогномичным признаком для ФНГ и ГЦА является повышенная васкуляризация опухоли в АФ исследованиях. Классический тип ФНГ характеризуется контрастным усилением в виде «колеса со спицами». Такие опухоли часто имеют центральный рубец [28]. В нашем исследовании каждый из этих признаков, характеризующих «классический тип» ФНГ, встретился у 96% пациентов (рис. 1, 2).

По мнению B.N. Nguyen et al. (1999), центральный рубец присутствует в 65% наблюдений, в нашем исследовании этот признак встретился только у 23% пациентов, у 8 (36%) пациентов при исследовании новообразования нами был визуализирован питающий сосуд и диагностирован так называемый «симптом лампочки». Как было сказано выше, в случае с ГЦА каких-либо специфических сосудистых рисунков при

использовании УЗКП нами выявлено не было, что совпадает с литературными данными. При этом, согласно полученным нами данным, при практически равной интенсивности заполнения ФНГ и ГЦА контрастным препаратом (96 и 80% соответственно) для ФНГ характерно более раннее начало контрастирования очага в сравнении с ГЦА ( $p < 0,005$ ).

В работе ряда авторов имеется акцент на ключевой, с их точки зрения, признак в дифференциальной диагностике ФНГ — сохранении усиления в портальную и паренхиматозную фазы, нехарактерном для метастазов и аденом. В нашем исследовании относительную гиперэхогенность в ПФ исследования имели только 9% ФНГ. В случае ГЦА, напротив, эта особенность динамики контрастного препарата имела место у 40% пациентов (рис. 3).

Мы разделяем мнение W. Wermke et al. (2006) о том, что причиной этому служат эктазированные синусоиды, являющиеся морфологической особенностью строения ГЦА [29]. Их наличие приводит к удержанию контрастного вещества и, как следствие, относительной гиперэхогенности опухоли в поздние фазы исследования. Одним из основных, на наш взгляд, признаков, позволяющих дифференцировать эти новообразования между собой, является направление заполнения очага контрастным препаратом. В случае ФНГ заполнение образования контрастом «от центра к периферии» имело место у 86% пациентов, неклассический «эксцентричный» тип контрастирования встретился в нашем исследовании у 3 (14%) пациентов. В случае ГЦА направление заполнения образования контрастом «от периферии к центру» было определено у 12 (80%) пациентов. Этот эффект обусловлен большим количеством тонких артерий, имеющих более высокую плотность, особенно по периферии, в сравнении с ФНГ [23]. Ряд исследователей в качестве классификационного признака ФНГ указывают на вероятность вымывания контрастного препарата в поздней фазе исследования, связанного, по их мнению, с процессами дегенерации в новообразовании [28]. В нашем исследовании ни в одном случае морфологически верифицированной ФНГ не был зарегистрирован феномен WASH-OUT. В случае ГЦА эффект WASH-OUT, начинающийся Me (LQ-UQ) — 160 (139–210) сек. и достигающий максимума Me (LQ-UQ) — 210 (180–290) сек. исследования, был зарегистрирован нами у 6 (40%) пациентов. По мнению С.Ф. Dietrich, это связано с особенностями кровоснабжения аденом, а именно отсутствием кровоснабжения по системе воротной вены и кровоснабжением опухоли исключительно



Рис. 1. ФНГ. КУУЗИ. Симптом «спиц колеса» (10 с исследования).

Fig.1. FNH. CEUS. The spoke-wheel pattern (10s of the study).



Рис. 2. ФНГ. КУУЗИ. Повышенная васкуляризация новообразования в раннюю АФ (11 с исследования).

Fig. 2. FNH. CEUS. Increased vascularization of the lesion in early AF (11s of the study).



Рис. 3. ГЦА. КУУЗИ. Относительная гиперэхогенность новообразования в ПФ (156 с исследования).

Fig. 3. FNH. CEUS. A relatively hyperechoic lesion in the PF (156 s of the study).

но из периферических артериальных сосудов (рис. 4) [30].

Мы разделяем мнение авторов о том, что явление вымывания контрастного препарата (вызванное несоблюдением техники исследования, явлениями дегенерации в очаге или другими причинами) существенно затрудняет интерпретацию полученной картины и может сделать невозможным проведение дифференциальной диагностики между ФНГ, ГЦА и злокачественной опухолью печени и, как следствие, потребовать проведения инвазивной диагностики образования. Следует сказать, что работа морфолога с «малыми» образцами материала (стержневая биопсия) и вынесение морфологического заключения также сопряжены с определенными трудностями. Например, единственной, но ключевой гистологической особенностью ГЦА, позволяющей отличать ее от нодулярной гиперплазии, является отсутствие в структуре желчных протоков [29] (рис. 5).

Трудности дифференциальной диагностики ГЦА могут быть продемонстрированы на клиническом примере.

Пациентка О. 1977 г.р. Диагноз: аутоиммунный гепатит с прогрессированием высокой степени активности (А3F3 по METAVIR). В 2010 г. выявлено небольшое очаговое образование в левой доли печени, выполнена пункционная биопсия. Заключение: гемангиома (данные ПГИ не предоставлены). Тенденция к увеличению с 2016 г. AFP — за весь период наблюдения в пределах нормы. Поступила для верификации очагового образования печени. 26.05.2017 г. выполнены: трансабдоминальное УЗИ, КУУЗИ печени. Заключение: УЗ-признаки объемного образования левой доли печени, усиленного в сравнении с паренхимой накопления контрастного препарата в образовании в артериальную фазу, позднего неинтенсивного вымывания контраста в поздние фазы исследования. Описанный паттерн контрастирования может соответствовать аденоме (рис. 6). 30.05.2017 г. КТ: печень не увеличена. В S2–3 определяется овальной формы объемное образование размерами 61×39 мм, в нативном виде — 24–26 ед. Н. (ранее 38 ед. Н.), в артериальную фазу — 37 ед.Н., в портальную — структура визуализируется гетерогенной, плотность до 91 ед.Н. Ворота печени структурны. Внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены. Содержимое желчного пузыря однородное. Заключение: объемное образование S3–2 печени. Наличие усиления в АФ исследования, наличие эффекта WASH-OUT в поздней фазе исследования, неоднозначные данные КТ заставили нас прибегнуть к проведению ин-

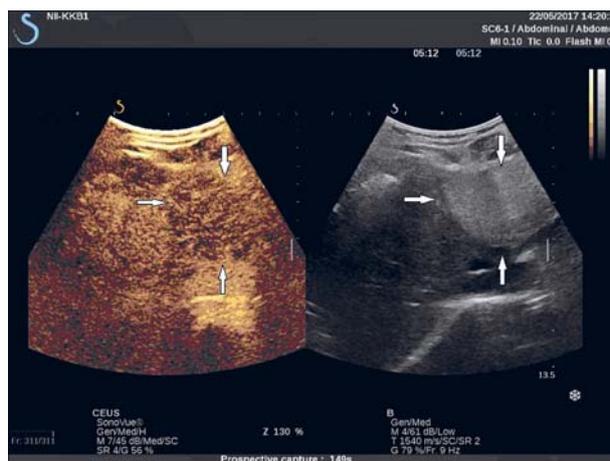


Рис. 4. ГЦА. КУУЗИ. Эффект WASH-OUT (372 с исследования), равномерное «вымывание» УЗКП.  
Fig. 4. FNH. CEUS. WASH-OUT effect (372s of the study) — uniform washout of the USCA.

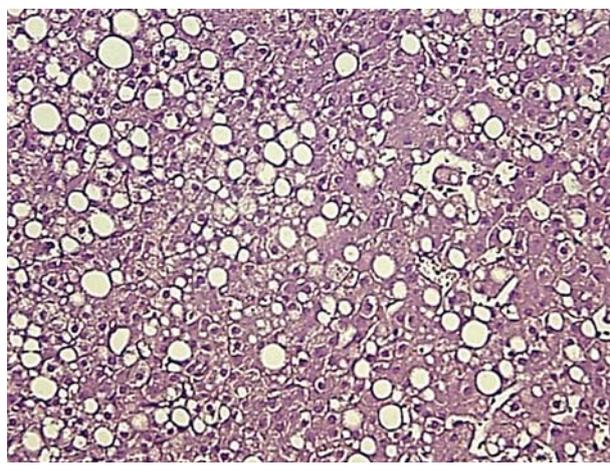


Рис. 5. ГЦА ПГИ. Увеличение ×200, окраска гематоксилин-эозином.

Крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов, отсутствие ядерной атипии, нарушение дольковой структуры — отсутствие портальных трактов.

Fig. 5. HCA histological examination. Magn. ×200, staining with hematoxylin eosin. Globular fatty degeneration of hepatocytes, absence of nuclear atypia, lobular structure disruption — no portal tracts.

вазивной диагностики — чрезкожной стержневой биопсии опухоли. Микроскопическое описание: фрагмент ткани печени трабекулярного строения, представленный гепатоцитами без атипии, с округлыми правильной формы ядрами, в цитоплазме крупно- и среднекапельная жировая и вакуольная дистрофия. Первоначально было сделано заключение: жировой гепатоз. При мультидисциплинарном обсуждении, принимая во внимание данные инструментальных методов исследования, гистологические препараты были пересмотрены, были выявлены нарушения



Рис. 6. ГЦА КУУЗИ. Эффект WASH-OUT (274 с исследования), неравномерное «вымывание» УЗКП.  
Fig. 6. HCA CEUS. WASH-OUT effect (274s of the study) — non-uniform washout of the USCA.

архитектоники — отсутствие портальных трактов и центральных вен, что позволило сделать заключение о наличии у пациентки аденомы печени с жировой и баллонной дистрофией.

Учитывая молодой возраст пациентки (38 лет), размер образования (более 50 мм), его локализацию (край левой доли печени) и быстрый рост, пациентке было предложено оперативное лечение. 05.06.2017 г. выполнена операция: лапароскопическая резекция SII–III печени, дренирование брюшной полости.

ПГИ № 13190. Макроскопическое описание: фрагмент ткани печени 7×5×4 см с узлом 5×4×3 см в четкой капсуле и фрагмент жировой ткани 4×4×2 см. Маркировка биопсийного материала: 1. Образование левой доли печени — S2–3 (аденома?). Маркировка блоков узел 13190/1; 13190/2; 13190/3; 13190/4–4/4 жировая ткань 13190/5.

Микроскопическое описание: опухоль трабекулярного строения, представлена гепатоцитами с диффузной жировой и баллонной дистрофией, с округлыми правильной формы ядрами, с отсутствием портальных трактов и желчных протоков. Прилежащая ткань печени с сохраненной дольковой структурой, с дисконфлексацией

печеночных балок, с единичными лобулярными некрозами, портальные тракты не расширены со слабой лимфоцитарной инфильтрацией. Зрелая жировая ткань с сохраненной гистологической структурой. Заключение: гепатоцеллюлярная аденома печени с жировой и баллонной дистрофией. Хронический порто-лобулярный гепатит минимальной степени активности. Индекс Knodell 2 балла. Фиброз 0.

### Заключение

В нашей работе КУУЗИ зарекомендовало себя достаточно быстрым и эффективным методом дифференциальной диагностики ФНГ и ГЦА. Характерными признаками ФНГ являются: более раннее начало контрастирования очага в сравнении с ГЦА ( $p < 0,005$ ), повышенная васкуляризация в АФ исследования, контрастное усиление в виде «колеса со спицами» — 96% случаев, заполнение образования контрастом «от центра к периферии» — 86% пациентов. По-нашему мнению, отсутствие характерного сосудистого рисунка, присутствие таких признаков, как усиленное и интенсивное заполнение новообразования УЗКП в АФ исследования (в нашем исследовании 80% пациентов), присутствие признака «относительная гиперэхогенность в ПФ исследования» (40%), а также феномен «вымывания контрастного препарата», который в нашем исследовании присутствовал у 40% пациентов с ГЦА, делает дифференциальную диагностику аденом печени одной из самых сложных среди всех очаговых новообразований печени. На наш взгляд, любые сомнения в дифференциальной диагностике очагов печени должны решаться в сторону их морфологической верификации. При выборе лечебной тактики в отношении очаговых образований печени очень важны междисциплинарные обсуждения, в представленном клиническом примере при обсуждении лечебной тактики было изменено патологоанатомическое заключение. Материал пункционных биопсий патолог должен оценивать, основываясь на клинико-морфологических сопоставлениях. Все вышесказанное подчеркивает необходимость продолжения исследований в этом направлении.

### Список литературы

1. Гарин А.М., Базин И.С. Десять наиболее распространенных злокачественных опухолей: монография. 2-е издание. М.: МАКС Пресс; 2010. 380 с.
2. Claudon M., Dietrich C.F., Choi B.I., Cosgrove D.O., Kudo M., Nolsoe C.P., Piscaglia F., Wilson S.R., Barr R.G., Chammam M.C., Chaubal N.G., Chen M.H., Clevert D.A., Correas J.M., Ding H., Forsberg F., Fowlkes J.B., Gibson R.N., Goldberg B., Lassau N., Leen E.L.S., Mattrey R.F., Moriyasu F., Solbiati L., Weskott H.P., Xu H.X. Guidelines and good clinical practice recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the liver — update 2012: A WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultrasound*

- Med. Biol.* 2013; 39(2): 187–210. DOI: 10.1016/j.ultras-medbio.2012.09.002
3. Marrero J.A., Ahn J., Rajender Reddy K., American College of G. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. *Am. J. Gastroenter.* 2014; 109(9): 1328–1347. DOI: 10.1038/ajg.2014.213
  4. Buscarini E., Danesino C., Plauchu H., de Fazio C., Olivieri C., Brambilla G., Menozzi F., Reduzzi L., Blotta P., Gazzaniga P., Pagella F., Grosso M., Pongiglione G., Cappiello J., Zambelli A. High prevalence of hepatic focal nodular hyperplasia in subjects with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ultrasound Med. Biol.* 2004; 30(9): 1089–1097. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2004.08.004
  5. Mindikoglu A.L., Regev A., Levi J.U., Casillas J., Schiff E.R. Focal nodular hyperplasia in identical twins. *Am. J. Gastroenter.* 2005; 100(7): 1616–1619. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41898
  6. Colombo M. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J. Hepatol.* 2016; 65(2): 386–398. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.001
  7. Paradis V., Benzekri A., Dargere D., Bieche I., Laurendeau I., Vilgrain V., Belghiti J., Vidaud M., Degott C., Bedossa P. Telangiectatic focal nodular hyperplasia: a variant of hepatocellular adenoma. *Gastroenterology.* 2004; 126(5): 1323–1329. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.02.005
  8. Скипенко О.Г., Чардаров Н.К., Шатверян Г.А., Багмет Н.Н., Беджанян А.Л., Федоров Д.Н., Ховрин В.В., Фисенко Е.П. Фокальная нодулярная гиперплазия печени. *Хирургия.* 2012; 6: 73–82.
  9. Bonder A., Afdhal N. Evaluation of liver lesions. *J. Clin. Liver Dis.* 2012; 16(2): 271–283. DOI: 10.1016/j.cld.2012.03.001
  10. Лукьянченко А.Б., Медведева Б.М. Современные возможности лучевой диагностики гепатоцеллюлярных аденом (обзор литературы и собственные наблюдения). *Медицинская визуализация.* 2013; 1: 33–43.
  11. Agnello F., Ronot M., Valla D.C., Sinkus R., Van Beers B.E., Vilgrain V. High b-value diffusion-weighted MR imaging of benign hepatocellular lesions: quantitative and qualitative analysis. *Radiology.* 2012; 262(2): 511–519. DOI: 10.1148/radiol.11110922
  12. Grazioli L., Federle M.P., Brancatelli G., Ichikawa T., Olivetti L., Blachar A. Hepatic Adenomas: Imaging and Pathologic Findings. *RadioGraphics.* 2001; 21(4): 877–892. DOI: 10.1148/radiographics.21.4.g01j04877
  13. Giannitrapani L., Soresi M., La Spada E., Cervello M., D'Alessandro N., Montalto G. Sex hormones and risk of liver tumor. *J. Ann. NY Acad. Sci.* 2006; 1089(1): 228–236. DOI: 10.1196/annals.1386.044
  14. Ribeiro Junior M.A., Chaib E., Saad W.A., D'Albuquerque L.A., Cecconello I. Surgical management of spontaneous ruptured hepatocellular adenoma. *Clinics.* 2009; 64(8): 775–779. DOI: 10.1590/s1807-59322009000800011
  15. Bieze M., Phoa S.S., Verheij J., van Lienden K.P., van Gulik T.M. Risk factors for bleeding in hepatocellular adenoma. *Br. J. Surg.* 2014; 101(7): 847–855. DOI: 10.1002/bjs.9493
  16. Reeves H., Manas D.M., Lochan R. *Liver tumors — epidemiology, diagnosis, prevention and treatment.* In: Tech, Chapters published April 10, 2013 under CC BY 3.0. 184 p. DOI: 10.5772/56514
  17. Farges O., Ferreira N., Dokmak S., Belghiti J., Bedossa P., Paradis V. Changing trends in malignant transformation of hepatocellular adenoma. *J. Gut.* 2011; 60(1): 85–89. DOI: 10.1136/gut.2010.222109
  18. Foster J.H., Berman M.M. The malignant transformation of liver cell adenomas. *J. Arch. Surg.* 1994; 129(7): 712–717. DOI: 10.1001/archsurg.1994.01420310044007
  19. Труфанов Г.Е., Багненко С.С., Рудь С.Д. *Лучевая диагностика заболеваний печени.* СПб.: ЭЛБИ-СПб.; 2011. 415 с.
  20. Colombo M. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J. Hepatol.* 2016; 65(2): 386–398. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.001
  21. Westwood M., Joore M., Grutters J., Redekop K., Armstrong N., Lee K., Gloy V., Raatz H., Misso K., Severens J., Kleijnen J. Contrast-enhanced ultrasound using SonoVue® (sulphur hexafluoride microbubbles) compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the characterisation of focal liver lesions and detection of liver metastases: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *J. Health Tech. Ass.* 2013; 17(16): 1–243. DOI: 10.3310/hta17160
  22. «Соновью». Научная монография. Динамическое контрастное усиление в режиме реального времени. М.: Враско; 2014. 45 с.
  23. Weskott H.-P. *Контрастная сонография.* Бремен: UNI-MED; 2014. 284 с.
  24. Katabathina V.S., Menias C.O., Shanbhogue A.K., Jagirdar J., Paspulati R.M., Prasad S.R. Genetics and imaging of hepatocellular adenomas: 2011 update. *Radiographics.* 2011; 31(6): 1529–1543. DOI: 10.1148/rg.316115527
  25. Nault J.C., Bioulac-Sage P., Zucman-Rossi J. Hepatocellular benign tumors—from molecular classification to personalized clinical care. *Gastroenterology.* 2013; 144(5): 888–902. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.032
  26. Pilati C., Letouze E., Nault J.C., Imbeaud S., Boulai A., Calderaro J., Poussin K., Franconi A., Couchy G., Morcrette G., Mallet M., Taouji S., Balabaud C., Terris B., Canal F., Paradis V., Scoazec J.Y., de Muret A., Guettier C., Bioulac-Sage P., Chevet E., Calvo F., Zucman-Rossi J. Genomic profiling of hepatocellular adenomas reveals recurrent FRK-activating mutations and the mechanisms of malignant trans-

- formation. *J. Cancer Cell.* 2014; 25(4): 428–441. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.03.005
27. Zucman-Rossi J., Jeannot E., Nhieu J. T., Scoazec J. Y., Guettier C., Rebouissou S., Bacq Y., Leteurtre E., Paradis V., Michalak S., Wendum D., Chiche L., Fabre M., Mellottee L., Laurent C., Partensky C., Castaing D., Zafrani E. S., Laurent-Puig P., Balabaud C., Bioulac-Sage P. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology.* 2006; 43(3): 515–524. DOI: 10.1002/hep.21068
28. Yen Y.H., Wang J.H., Lu S.N., Chen T.Y., Changchien C.S., Chen C.H., Hung C.H., Lee C.M. Contrast-enhanced ultra-sonographic spoke-wheel sign in hepatic focal nodular hyperplasia. *Eur. J. Radiol.* 2006; 60(3): 439–444. DOI: 10.1016/j.ejrad.2006.06.007
29. Hussain S.M., van den Bos I.C., Dwarkasing R.S., Kuiper J.W., Hollander J. Hepatocellular adenoma: Findings at state-of-the-Art MR Imaging, US, CT, and Pathologic Analysis. *J. Eur. Radiol.* 2006; 16(9): 1873–1886. DOI: 10.1007/s00330-006-0292-4
30. Dietrich C.F., Schuessler G., Trojan J., Fellbaum C., Ignee A. Differentiation of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma by contrast-enhanced ultrasound. *Br. J. Radiol.* 2005; 78(932): 704–707. DOI: 10.1259/bjr/88181612

## References

- Garin A.M., Bazin I.S. Ten most common malignant tumors: monograph. 2<sup>nd</sup> ed.M.: MAKSPress; 2010. 380 p.
- Claudon M., Dietrich C.F., Choi B.I., Cosgrove D.O., Kudo M., Nolsoe C.P., Piscaglia F., Wilson S.R., Barr R.G., Chammass M.C., Chaubal N.G., Chen M.H., Clevert D.A., Correas J.M., Ding H., Forsberg F., Fowlkes J.B., Gibson R.N., Goldberg B., Lassau N., Leen E.L.S., Mattrey R.F., Moriyasu F., Solbiati L., Weskott H.P., Xu H.X. Guidelines and good clinical practice recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the liver — update 2012: A WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultrasound Med. Biol.* 2013; 39(2): 187–210. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2012.09.002
- Marrero J.A., Ahn J., Rajender Reddy K., American College of G. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. *Am. J. Gastroenter.* 2014; 109(9): 1328–1347. DOI: 10.1038/ajg.2014.213
- Buscarini E., Danesino C., Plauchu H., de Fazio C., Olivieri C., Brambilla G., Menozzi F., Reduzzi L., Blotta P., Gazzaniga P., Pagella F., Grosso M., Pongiglione G., Cappiello J., Zambelli A. High prevalence of hepatic focal nodular hyperplasia in subjects with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ultrasound Med. Biol.* 2004; 30(9): 1089–1097. DOI: 1016/j.ultrasmedbio.2004.08.004
- Mindikoglu A.L., Regev A., Levi J.U., Casillas J., Schiff E.R. Focal nodular hyperplasia in identical twins. *Am. J. Gastroenter.* 2005; 100(7): 1616–1619. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41898
- Colombo M. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J. Hepatol.* 2016; 65(2): 386–398. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.001
- Paradis V., Benzekri A., Dargere D., Bieche I., Laurendeau I., Vilgrain V., Belghiti J., Vidaud M., Degott C., Bedossa P. Telangiectatic focal nodular hyperplasia: a variant of hepatocellular adenoma. *Gastroenterology.* 2004; 126(5): 1323–1329. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.02.005
- Skipenko O.G., Chardarov N.K., Shatveryan G.A., Bagmet N.N., Bedzhanyan A.L., Fedorov D.N., Khovrin V.V., Fisenko E.P. Fokal'naya nodulyarnaya giperplaziya pecheni. *Khirurgiya.* 2012; 6: 73–82 (In Russ.).
- Bonder A., Afdhal N. Evaluation of liver lesions. *J. Clin. Liver Dis.* 2012; 16(2): 271–283. DOI: 10.1016/j.cld.2012.03.001
- Luk'yanchenko A.B., Medvedeva B.M. The current approaches to the diagnosis of hepatocellular adenomas (literature review and clinical cases). *Meditsinskaya Vizualizatsiya.* 2013; 1: 33–43 (In Russ., English abstract).
- Agnello F., Ronot M., Valla D.C., Sinkus R., Van Beers B.E., Vilgrain V. High b-value diffusion-weighted MR imaging of benign hepatocellular lesions: quantitative and qualitative analysis. *Radiology.* 2012; 262(2): 511–519. DOI: 10.1148/radiol.11110922
- Grazioli L., Federle M.P., Brancatelli G., Ichikawa T., Olivetti L., Blachar A. Hepatic Adenomas: Imaging and Pathologic Findings. *RadioGraphics.* 2001; 21(4): 877–892. DOI: 10.1148/radiographics.21.4.g01j104877
- Giannitrapani L., Soresi M., La Spada E., Cervello M., D'Alessandro N., Montalto G. Sex hormones and risk of liver tumor. *J. Ann. NY Acad. Sci.* 2006; 1089(1): 228–236. DOI: 10.1196/annals.1386.044
- Ribeiro Junior M.A., Chaib E., Saad W.A., D'Albuquerque L.A., Ceconello I. Surgical management of spontaneous ruptured hepatocellular adenoma. *Clinics.* 2009; 64(8): 775–779. DOI: 10.1590/s1807-59322009000800011
- Bieze M., Phoa S.S., Verheij J., van Lienden K.P., van Gulik T.M. Risk factors for bleeding in hepatocellular adenoma. *Br. J. Surg.* 2014; 101(7): 847–855. DOI: 10.1002/bjs.9493
- Reeves H., Manas D.M., Lochaan R. *Liver tumors — epidemiology, diagnosis, prevention and treatment.* In: Tech, Chapters published April 10, 2013 under CC BY 3.0. 184 p. DOI: 10.5772/56514
- Farges O., Ferreira N., Dokmak S., Belghiti J., Bedossa P., Paradis V. Changing trends in malignant trans-

- formation of hepatocellular adenoma. *J. Gut.* 2011; 60(1): 85–89. DOI: 10.1136/gut.2010.222109
18. Foster J.H., Berman M.M. The malignant transformation of liver cell adenomas. *J. Arch. Surg.* 1994; 129(7): 712–717. DOI: 10.1001/archsurg.1994.01420310044007
19. Trufanov G.E., Bagnenko S.S., Rud' S.D. *Lučevaya diagnostika zaboŭevanii pečeni.* Saint-Peterburg: EL-BI-SPb.; 2011. 415 p. (In Russ.).
20. Colombo M. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J. Hepatol.* 2016; 65(2): 386–398. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.001
21. Westwood M., Joore M., Grutters J., Redekop K., Armstrong N., Lee K., Gloy V., Raatz H., Misso K., Severens J., Kleijnen J. Contrast-enhanced ultrasound using SonoVue® (sulphur hexafluoride microbubbles) compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the characterisation of focal liver lesions and detection of liver metastases: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *J. Health Tech. Ass.* 2013; 17(16): 1–243. DOI: 10.3310/hta17160
22. Sonov'yu. Nauchnaya monografiya. *Dinamicheskoe kontrastnoe usilenie v rezhime real'nogo vremeni.* Moscow: Bracco; 2014. 45 p. (In Russ.).
23. Weskott H.-P. Contrast sonography. Bremen: UNI-MED; 2014. 284 p. (In Russ.).
24. Katabathina V.S., Menias C.O., Shanbhogue A.K., Jagirdar J., Paspulati R.M., Prasad S.R. Genetics and imaging of hepatocellular adenomas: 2011 update. *Radiographics.* 2011; 31(6): 1529–1543. DOI: 10.1148/rg.316115527
25. Nault J.C., Bioulac-Sage P., Zucman-Rossi J. Hepatocellular benign tumors—from molecular classification to personalized clinical care. *Gastroenterology.* 2013; 144(5): 888–902. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.032
26. Pilati C., Letouze E., Nault J.C., Imbeaud S., Boulai A., Calderaro J., Poussin K., Franconi A., Couchy G., Morcrette G., Mallet M., Taouji S., Balabaud C., Terris B., Canal F., Paradis V., Scoazec J.Y., de Muret A., Guettier C., Bioulac-Sage P., Chevet E., Calvo F., Zucman-Rossi J. Genomic profiling of hepatocellular adenomas reveals recurrent FRK-activating mutations and the mechanisms of malignant transformation. *J. Cancer Cell.* 2014; 25(4): 428–441. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.03.005
27. Zucman-Rossi J., Jeannot E., Nhieu J.T., Scoazec J.Y., Guettier C., Rebouissou S., Bacq Y., Leteurtre E., Paradis V., Michalak S., Wendum D., Chiche L., Fabre M., Mellottee L., Laurent C., Partensky C., Castaing D., Zafrani E.S., Laurent-Puig P., Balabaud C., Bioulac-Sage P. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology.* 2006; 43(3): 515–524. DOI: 10.1002/hep.21068
28. Yen Y.H., Wang J.H., Lu S.N., Chen T.Y., Changchien C.S., Chen C.H., Hung C.H., Lee C.M. Contrast-enhanced ultra-sonographic spoke-wheel sign in hepatic focal nodular hyperplasia. *Eur. J. Radiol.* 2006; 60(3): 439–444. DOI: 10.1016/j.ejrad.2006.06.007
29. Hussain S.M., van den Bos I.C., Dwarkasing R.S., Kuiper J.W., Hollander J. Hepatocellular adenoma: Findings at state-of-the-Art MR Imaging, US, CT, and Pathologic Analysis. *J. Eur. Radiol.* 2006; 16(9): 1873–1886. DOI: 10.1007/s00330-006-0292-4
30. Dietrich C.F., Schuessler G., Trojan J., Fellbaum C., Ignee A. Differentiation of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma by contrast-enhanced ultrasound. *Br. J. Radiol.* 2005; 78(932): 704–707. DOI: 10.1259/bjr/88181612

## Сведения об авторах / Information about the authors

**Катрич Алексей Николаевич\*** — кандидат медицинских наук, заведующий отделением ультразвуковой диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С. В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края; ассистент кафедры хирургии № 1 ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: [katrich-a1@yandex.ru](mailto:katrich-a1@yandex.ru); тел.: +7 (918) 492-09-46;

ул. 1 Мая, д. 167, г. Краснодар, 350086, Россия.

**Aleksey N. Katrich\*** — Cand. Sci. (Med.), Head of the Ultrasound Diagnostics Department, Research Institute — Regional Clinical Hospital 1 n.a. Prof. S.V. Ochapovsky, Ministry of Healthcare of Krasnodar Krai; Research Assistant, Department of Surgery No. 1, Faculty of Advanced Education, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Contact information: e-mail: [katrich-a1@yandex.ru](mailto:katrich-a1@yandex.ru), +7 (918) 492-09-46;

1 Maya str., 167, Krasnodar, 350086, Russia.

**Рябинин Николай Сергеевич** — кандидат медицинских наук, врач эндоскопист отделения эндоскопии № 2 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С. В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

**Польшиков Сергей Владимирович** — врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С. В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

**Катрич Никита Алексеевич** — студент 3 курса лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Nikolai S. Ryabinin** — Cand. Sci. (Med.), Endoscopist, Endoscopy Department No. 2, Research Institute — Regional Clinical Hospital 1 n.a. Prof. S.V. Ochapovsky, Ministry of Healthcare of Krasnodar Krai.

**Sergey V. Polshikov** — Doctor Radiologist, Department of Ultrasound diagnostics, Research Institute — Regional Clinical Hospital 1 n.a. Prof. S.V. Ochapovsky, Ministry of Healthcare of Krasnodar Krai.

**Nikita A. Katrich** — Student, Medical Department, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

# РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ПЛОМБИРОВОЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ

В. И. Колодкина

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

## Аннотация

**Цель.** Провести клиническую оценку поверхностной герметизации у пациентов с различным гигиеническим статусом полости рта в ближайшие и отдаленные сроки.

**Материалы и методы.** Для проведения клинических исследований отобрана группа пациентов мужского и женского пола в возрасте 25–45 лет численностью 250 человек с кариозным поражением зубов III, IV и V классов по Блэку. Все пациенты разделены на три группы в зависимости от состояния гигиены полости рта и методики проведения эстетической реставрации: контрольная группа — реставрация дефектов микрогибридным композитом Filtek Z-250 (3M ESPE); группа сравнения — реставрация Filtek Z-250 (3M ESPE) + поверхностная герметизация Easy Glaze (Voco) в день реставрации; основная группа с тремя подгруппами: подгруппа 2α — реставрация «Реставрин» + герметик Easy Glaze в день лечения; подгруппа 2β — реставрация «Реставрин» + герметик Easy Glaze в день лечения и повторная герметизация с кратностью 1 раз в год; подгруппа 2γ — реставрация «Реставрин» + герметик Easy Glaze в день лечения и повторная герметизация с кратностью 1 раз в 6 месяцев. Качество реставраций кариозных полостей оценивали по критериям USPHS: анатомическая форма (АФ), краевая пигментация (КП), краевая адаптация (КА), наличие вторичного кариеса (ВК), чувствительность (Ч). Оценка проводилась в день посещения, через 6, 12 и 24 месяца.

**Результаты.** Сопоставление полученных результатов клинической оценки фотокомпозитных реставраций, выполненных из микрогибридного композита Filtek Z-250 (3M ESPE) у пациентов контрольной группы, группы сравнения и основной группы «Реставрин» («Технодент») показало, что поверхностная герметизация композитных реставраций из «Реставрина» с покрытием системой Easy Glaze (Voco), проведенная в подгруппе 2α основной группы однократно в день реставрации, в подгруппе 2β с повторной герметизацией через 12 месяцев и в подгруппе 2γ с герметизацией каждые 6 месяцев позволила сохранить максимальное количество реставраций, соответствующих показателю «удовлетворительно» по оценочным критериям АФ, КА, КП, ВК, Ч, в течение всего периода наблюдения.

**Заключение.** Наиболее эффективными и долговечными являются реставрации, выполненные полимерным наногибридным пломбировочным материалом «Реставрин» («Технодент», Россия). Применение материала «Реставрин» с использованием покровно-защитной системы Easy Glaze (Voco) с кратностью, проведенной с учетом состояния гигиены полости рта, позволяет добиться оптимизации терапевтических методов лечения кариеса дентина.

**Ключевые слова:** микрогибридный композит Filtek Z-250 (3M ESPE), наногибридный пломбировочный материал «Реставрин», герметик Easy Glaze (Voco), оценочные критерии USPHS

**Конфликт интересов:** автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Колодкина В.И. Результаты анализа клинической эффективности восстановительных пломбировочных материалов. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(2): 64–70. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-64-70>

Поступила 17.01.2018

Принята после доработки 18.03.2019

Опубликована 25.04.2019

# ANALYSIS OF THE CLINICAL EFFICIENCY OF RESTORATIVE FILLING MATERIALS

Valentina I. Kolodkina

Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation,  
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

## Abstract

**Aim.** To conduct a clinical assessment of short- and long-term surface sealing in patients having a different hygienic status of the oral cavity.

**Materials and methods.** For clinical trials, a group of 250 male and female patients aged 25–45 years old and diagnosed with Black's class III and V carious lesions was selected. All patients were divided into three groups depending on the state of oral hygiene and the applied methods of aesthetic restoration: control group — defect restoration by *Filtek Z-250* microhybrid composite (3M ESPE); comparison group — *Filtek Z-250* restoration (3M ESPE) + *Easy Glaze* (*Voco*) surface sealing on the day of restoration; and the main group with three subgroups: 2 $\alpha$  subgroup — *Restavrin* restoration + *Easy Glaze* sealant on the day of treatment; 2 $\beta$  subgroup — *Restavrin* restoration + *Easy Glaze* sealant on the day of treatment and re-sealing with a frequency of 1 time per year; 2 $\gamma$  subgroup — *Restavrin* restoration + *Easy Glaze* sealant on the day of treatment and re-sealing with a frequency of 1 time per 6 months. The quality of caries cavities was assessed by USPHS criteria, including anatomical shape (AS), marginal pigmentation (MP), marginal adaptation (MA), the presence of secondary caries (SC) and sensitivity (S). The evaluation was conducted on the day of the visit and following 6, 12 and 24 months.

**Results.** A comparison of the clinical evaluation of photocomposite restorations by the *Filtek Z-250* (3M ESPE) microhybrid composite in the control group of patients, in comparison group and in the main *Restavrin* (Technodent) group showed that the *Easy Glaze* (*Voco*) surface sealing of the *Restavrin* composite restorations carried out in the 2 $\alpha$  subgroup of the main group one time on the day of restoration, in the 2 $\beta$  subgroup with re-sealing after 12 months, and in the 2 $\gamma$  subgroup with sealing every 6 months had allowed the maximum number of restorations to be corresponded to the “satisfactory” value according to the AS, MP, MA, SC, S evaluation criteria throughout the entire observation period.

**Conclusion.** The *Restavrin* (Technodent, Russia) polymeric nanohybrid filling material is shown to produce the most effective and durable restorations compared to other materials under study. The application of *Restavrin* followed by the *Easy Glaze* (*Voco*) sealing protective system with a frequency dependent on the hygienic status of the oral cavity allows therapeutic methods for dentin caries treatment to be optimized.

**Keywords:** *Filtek Z-250* (3M ESPE) microhybrid composite, *Restavrin* nanohybrid filling material, *Easy Glaze* sealant, USPHS evaluation criteria

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Kolodkina V.I. Analysis of the Clinical Efficiency of Restorative Filling Materials. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26 (2): 64–70. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-64-70>

Submitted 17.01.2018

Revised 18.03.2019

Published 25.04.2019

## Введение

Восстановительная или реконструктивная терапевтическая стоматология является специализацией, которая отражает суть выполняемой врачом-стоматологом работы — воспроизведение искусственными материалами (например композитами) основных параметров зуба [1–3]. Современные стоматологические технологии предусматривают возможность исправления или коррекции не только объемных характеристик зуба (при наличии отклонений от нормы его размеров, формы или положения), но и различных индивидуальных нюансов настроек цвета, размеров или рельефа режущего края.

Современные композиционные пломбировочные стоматологические материалы достаточно хорошо изучены, однако ряд важных проблем остаются не решенными до сих пор [4]. К ним относятся, в частности, вопрос увеличения продолжительности службы пломб из современных композиционных материалов, способных сохранять в процессе длительной эксплуатации высокие эстетические и функциональные свойства [5–7]. Данный вопрос особенно актуален в условиях низкого уровня гигиены полости рта, поэтому решение проблемы полимеризационной усадки и устойчивости к микробной контаминации с последующей потерей оптических и прочностных свойств композитной реставрации остается одной из основных задач эстетической терапевтической стоматологии [8, 9].

**Цель исследования:** провести клиническую оценку поверхностной герметизации у пациентов с различным гигиеническим статусом полости рта в ближайшие и отдаленные сроки.

## Материалы и методы

Исследованы полимерный наногибридный пломбировочный материал «Реставрин» («Технодент», Россия), микрогибридный композит Filtek Z-250 (3M ESPE) и герметик Easy Glaze (Voco), необходимый для обеспечения сохранности эстетических и механических качеств и увеличения срока службы пломбы. Объектом исследования стали 250 человек с кариозным поражением III, IV (фронтальные зубы) и V (все группы зубов) классов по Блэку, обоего пола в возрасте 25–45 лет. Отметим, что у пациентов с кариозными поражениями III класса по Блэку полости находились на контактных поверхностях зубов. У каждого пациента был определен гигиенический индекс Green-Vermillion, в дальнейшем вычислены средние значения данного показателя для каждой сформированной группы: пациенты с исходно хорошим гигиеническим состоянием полости рта (ГИ от 0 до 1 балла); с исходно

удовлетворительным гигиеническим состоянием полости рта (ГИ от 1 до 2 баллов); с исходно неудовлетворительными показателями гигиены полости рта (ГИ от 2 до 3 баллов).

Все пациенты были разделены на три группы в зависимости от состояния гигиены полости рта и методики проведения эстетической реставрации:

1) контрольная группа (n=47) — реставрация дефектов микрогибридным композитом Filtek Z-250 (3M ESPE);

2) группа сравнения (n=51) — реставрация дефектов микрогибридным композитом Filtek Z-250 (3M ESPE) + поверхностная герметизация Easy Glaze в день лечения;

3) основная группа с тремя подгруппами:

I. подгруппа 2α (n=61) — реставрация дефектов полимерным наногибридным пломбировочным материалом «Реставрин» + поверхностная герметизация Easy Glaze в день лечения;

II. подгруппа 2β (n=49) — реставрация дефектов полимерным наногибридным пломбировочным материалом «Реставрин» + поверхностная герметизация Easy Glaze в день лечения и повторная герметизация с кратностью 1 раз в год;

III. подгруппа 2γ (n=42) — реставрация дефектов полимерным наногибридным пломбировочным материалом «Реставрин» + поверхностная герметизация Easy Glaze в день лечения и повторная герметизация с кратностью 1 раз в 6 месяцев.

47 пациентам контрольной группы проведена эстетическая реставрация 101 зуба. В группе сравнения у 53 пациентов восстановлено 95 зубов. В подгруппе 2α основной группы реставрация проведена у 61 пациента, было восстановлено 128 зубов. В подгруппе 2β основной группы композитная реставрация проведена у 49 человек, при этом восстановлено 117 зубов. в подгруппе 2γ основной группы реставрация проведена у 42 человек, восстановлено 108 зубов. Таким образом, всего было проведено 549 реставраций кариозных полостей III, IV и V класса по Блэку. Оценка качества реставраций проводилась по критериям USPHS: анатомическая форма (АФ), краевая пигментация (КП), краевая адаптация (КА), наличие вторичного кариеса (ВК), чувствительность (Ч). Клиническую оценку поверхностной герметизации композитных реставраций зубов у пациентов с различным гигиеническим статусом полости рта всех групп проводили в ближайшие и отдаленные сроки — в день лечения, через 6, 12 и 24 месяца.

Со всеми пациентами были проведены беседы о правильном гигиеническом уходе за полостью рта и даны рекомендации по использованию зубных щеток (средней жесткости) и зубных паст.

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki). От всех пациентов получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием Statistica 6.0. Обработка данных проводилась методами анализа альтернативных признаков и с использованием непараметрических критериев.

### Результаты и обсуждение

На основании проведенных исследований у 250 пациентов в возрасте от 25 до 45 лет после восстановления 549 зубов установлено, что в первое посещение во всех группах оценочные критерии соответствовали удовлетворительному показателю. Реставрации, выполненные как микрогибридным фотокомпозитом Filtek Z-250 (3M ESPE) (без покрытия и с покрытием системой Easy Glaze (Voco)), так и фотокомпозитом «Реставрин» («Технодент») в подгруппах 2α, 2β и 2γ основной группы, являлись равноценными.

Анализ сравнения полученных результатов оценки фотополимерных реставраций через 6 месяцев клинической эксплуатации и в первое посещение показал статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) ухудшение качества фотополимерных реставраций

в контрольной группе по оценочным критериям АФ, КП, КА, Ч, в группе сравнения — по критерию краевой адаптации (рис. 1). Реставрации соответствовали удовлетворительному показателю.

Удовлетворительными являлись 100% реставраций в подгруппах 2α, 2β, 2γ основной группы, выполненные из композита «Реставрин» с герметизацией системой Easy Glaze (Voco) кратностью в зависимости от состояния гигиены полости рта.

Результаты клинической оценки фотополимерных реставраций через 12 месяцев при сопоставлении их с результатами контрольного обследования через 6 месяцев показывают появление в контрольной группе вторичного кариеса, а также статистически достоверно более высокий ( $p < 0,05$ ) неудовлетворительный показатель по критериям АФ, КП, КА, Ч при повторном осмотре через 12 месяцев. Вторичный кариес в группе сравнения составил 5,3%. По критерию анатомической формы наблюдалось недостоверное ( $p > 0,05$ ) увеличение количества неудовлетворительных реставраций и достоверное повышение количества неудовлетворительных реставраций (критерии КП, КА).

В подгруппе 2α основной группы по критериям АФ, КП, КА, ВК, Ч все реставрации соответствовали удовлетворительному показателю. В подгруппах 2β и 2γ основной группы по критериям АФ, КА, ВК, Ч все реставрации соответствовали удовлетворительному показателю. По критерию краевого прилегания отмечено статистически недостоверное ( $p > 0,05$ ) увеличение количества не-

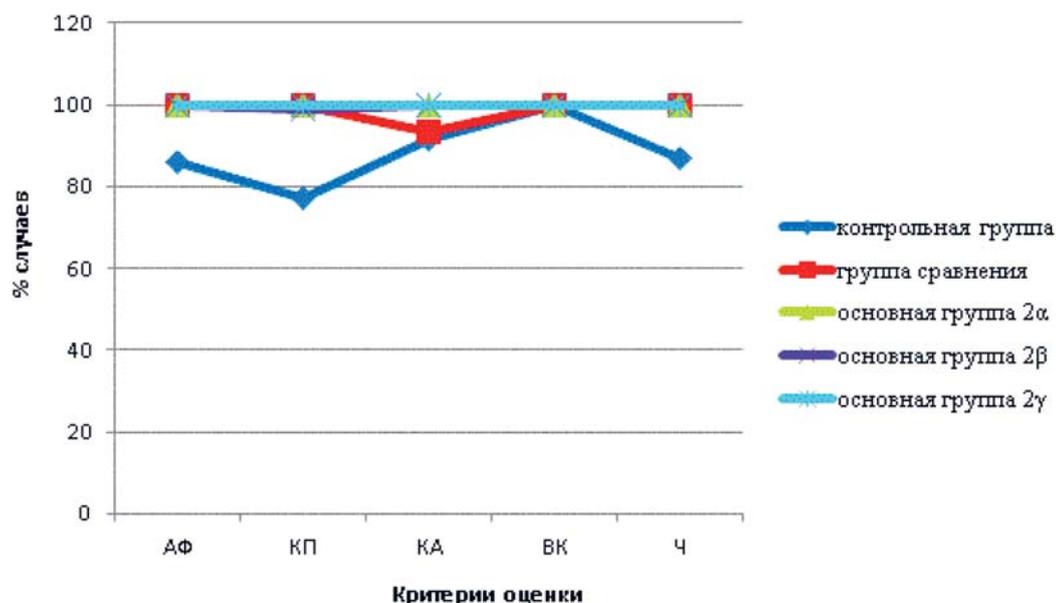


Рис. 1. Результаты клинической оценки реставраций через 6 месяцев.

Fig. 1. Results of the clinical evaluation of restorations following 6 months.

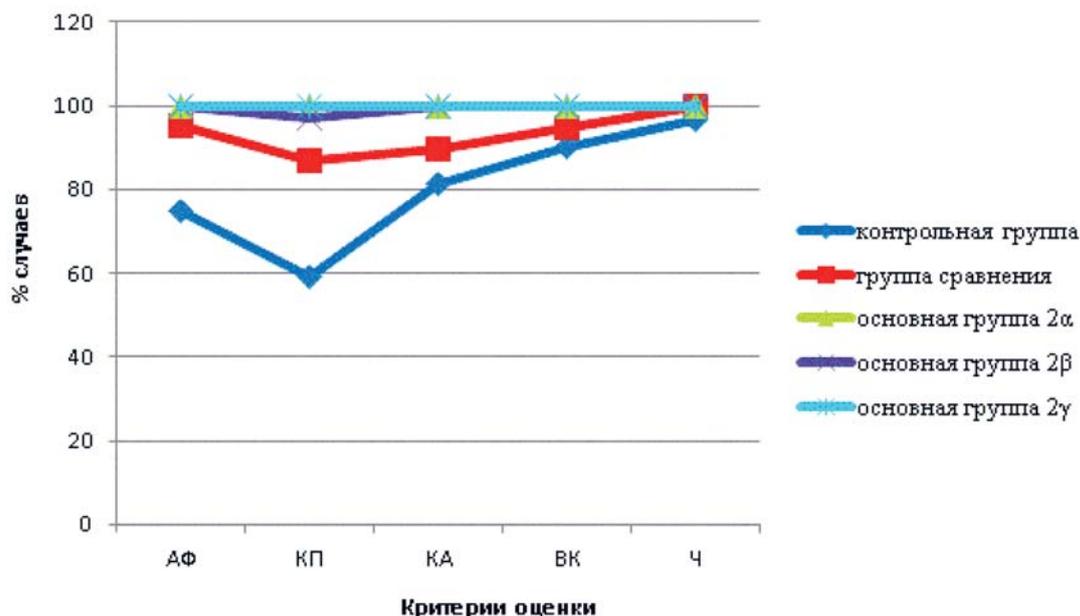


Рис. 2. Результаты клинической оценки реставраций через 12 месяцев.  
Fig. 2. Results of the clinical evaluation of restorations following 12 months.

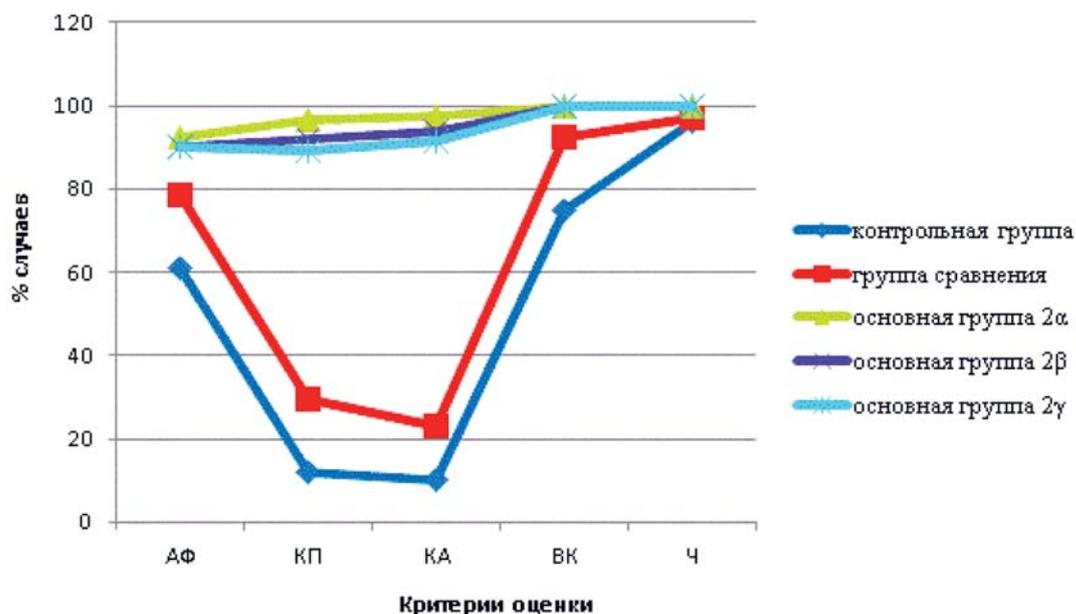


Рис. 3. Результаты клинической оценки реставраций через 24 месяца.  
Fig. 3. Results of the clinical evaluation of restorations following 24 months.

удовлетворительных реставраций. Случаев вторичного кариеса не зарегистрировано (рис. 2).

Через 24 месяца эксплуатации фотополимерных реставраций в контрольной группе и группе сравнения и сравнения их с результатами наблюдений через 12 месяцев выявлено увеличение количества реставраций с неудовлетворительным показателем по ряду критериев.

Через 24 месяца клинической эксплуатации фотополимерных реставраций во всех подгруппах 2α, 2β и 2γ основной группы выявлено максимальное число удовлетворительных реставраций по критериям АФ, КП, КА. Показателю удовлетворительной реставрации по критериям ВК и Ч соответствовали все пломбы, включенные в исследование (рис. 3).

## Заключение

Результаты 24-месячного клинического наблюдения и оценки фотополимерных реставраций, выполненных из микрогибридного композита Filtek Z-250 (3M ESPE) без герметизации системой Easy Glaze (Voco), в контрольной группе, в группе сравнения с однократной герметизацией системой Easy Glaze (Voco) в день реставрации без учета индекса гигиены и реставраций основной группы наногибридным пломбировочным материалом «Реставрин» с учетом индекса гигиены еще раз подчеркнули важнейшую роль гигиенического состояния полости рта в обеспечении надежности и долговечности стоматологических реставраций зубов.

Согласно полученным данным сохранено максимальное количество реставраций, соответствующих удовлетворительному показателю по оценочным критериям АФ, КП, КА, при использовании полимерного наногибридного композита отечественного производства «Реставрин» с гер-

метизацией системой Easy Glaze (Voco), в подгруппе 2α 1 раз в день реставрации с учетом ГИ до 1,1, в подгруппе 2β с герметизацией каждые 12 месяцев при ГИ от 1,2 до 1,9 и в подгруппе 2γ с герметизацией каждые 6 месяцев при ГИ 2,0 и выше. На протяжении всего периода наблюдения реставраций, выполненных с использованием покровно-защитной системы Easy Glaze (Voco) с учетом гигиенического состояния полости рта, случаев повышенной чувствительности и рецидивного кариеса не выявлено.

Таким образом, реставрации основной группы (подгруппы 2α, 2β и 2γ), выполненные композитом «Реставрин» с использованием покровно-защитной системы Easy Glaze (Voco) с кратностью, проведенной с учетом состояния гигиены полости рта, являются наиболее долговечными. На основании полученных результатов установлено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение риска возникновения вторичного кариеса, а также снижение проявлений краевой пигментации и краевой адаптации.

## Список литературы

1. Анохина А.В., Остолоповская О.В. Исследование силы сцепления различных адгезивных систем с тканями зуба. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2016; 3–3(45): 45–47.
2. Фаттал Р.К., Мелехов С.В., Скорикова Л.А., Ханахок Х.Ю., Лапина Н.В. Сравнительная клиническая оценка динамики эффективности современных микроинвазивных методов лечения кариеса эмали. *Клиническая стоматология*. 2017; 1(81): 66–69.
3. Kim Y.K., Son J.S., Kim K.H., Kwon T.Y. Influence of surface energy parameters of dental self-adhesive resin cements on bond strength to dentin. *J. Adhes. Sci. Technol.* 2013; 27: 1778–1789.
4. Токмакова С.И., Бондаренко О.В., Чечун Н.В., Воблова Т.В., Жиленко О.Г. Оценка качества краевого прилегания пломб при различных способах препарирования при лечении кариеса зубов. *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2017; 19(4): 53–55.
5. Казанцева Н.Н., Казанцева И.А., Рукавишников Л.И., Морозько Ю.А., Лукьяненко А.А. Эффективность пакуемых композитов при пломбировании кариозных полостей II класса по Блэку (результаты через 2 и 3 года). *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2015; 3(55): 58–60.
6. Деньга О.В., Цыбульская В.А. Краевое прилегание пломб и краевая их пигментация в процессе комплексной профилактики вторичного кариеса зубов. *Вестник стоматологии*. 2014; 2(87): 68–70.
7. Ашуров Г.Г., Исраилов Ф.И. к вопросу о состоянии краевой адаптации пломбировочных материалов при проведении восстановительного лечения кариеса зубов. *Научно-практический журнал ТИПМК*. 2014; 1: 9–13.
8. Колодкина В.И., Арутюнов А.В., Овсянникова А.А., Бабичев С.А. Микроструктура стоматологического материала «Реставрин» до и после бактериальной колонизации в эксперименте. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(5): 53–57. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-5-53-57
9. Kim D.H., Kwon T.Y. In vitro study of Streptococcus mutans adhesion on composite resin coated with three surface sealants. *Restor. Dent. Endod.* 2017; 42(1): 39–47. DOI: 10.5395/rde.2017.42.1.39

## References

1. Anokhina A.V., Ostolopovskaya O.V. The study of adhesion of different adhesive systems to dental tissues. *Mezhdunarodnyi Nauchno-issledovatel'skii Zhurnal*. 2016; 3–3(45): 45–47 (In Russ., English abstract).
2. Fattal' R.K., Melekhov S.V., Skorikova L.A., Khanakhok Kh.Yu., Lapina N.V. Comparative clinical estimation of dynamics of efficiency of modern micro-invasive treatment methods of caries of the enamel. *Klinicheskaya Stomatologiya*. 2017; 1(81): 66–69 (In Russ., English abstract).
3. Kim Y.K., Son J.S., Kim K.H., Kwon T.Y. Influence of surface energy parameters of dental self-adhesive

- resin cements on bond strength to dentin. *J. Adhes. Sci. Technol.* 2013; 27: 1778–1789.
4. Tokmakova S.I., Bondarenko O.V., Chechun N.V., Voblova T.V., Zhilenko O.G. Quality assessment of edge sealing at various ways of preparation in the treatment of dental caries. *Zhurnal Nauchnykh Statei Zdorov'e i Obrazovanie v XXI Veke.* 2017; 19(4): 53–55 (In Russ., English abstract).
  5. Kazantseva N.N., Kazantseva I.A., Rukavishnikova L.I., Moroz'ko Yu.A., Luk'yanenko A.A. Efficiency of packable composites in class II sandwich restorations (2-year and 3-year results). *Vestnik Volgogradskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta.* 2015; 3(55): 58–60 (In Russ., English abstract).
  6. Den'ga O.V., Tsybul'skaya V.A. Marginal adaptation of filling and their edges pigmentation in the process of complex prevention of secondary caries lesion. *Vestnik Stomatologii.* 2014; 2(87): 68–70 (In Russ., English abstract).
  7. Ashurov G.G., Israilov F.I. To the question about the state of the edge adaptation of filling materials during the restorative treatment of dental caries. *Nauchno-prakticheskij Zhurnal TIPPMK.* 2014; 1: 9–13 (In Russ., English abstract).
  8. Kolodkina V.I., Arutyunov A.V., Ovsyannikova A.A., Babichev S.A. Microstructure of stomatological material Restavrin before and after bacterial colonization in the experiment. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik.* 2018; 25(5): 53–57. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-5-53-57
  9. Kim D.H., Kwon T.Y. In vitro study of Streptococcus mutans adhesion on composite resin coated with three surface sealants. *Restor. Dent. Endod.* 2017; 42(1): 39–47. DOI: 10.5395/rde.2017.42.1.39

## Сведения об авторе / Information about the author

**Колодкина Валентина Игоревна** — ассистент кафедры пропедевтики и профилактики стоматологических заболеваний Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: [valstom@mail.ru](mailto:valstom@mail.ru), тел.: +7 (918) 432-01-91;

ул. Селезнева, д. 128, кв. 96, г. Краснодар, 350075, Россия.

**Valentina I. Kolodkina** — Research Assistant, Department of Propaedeutics and Prevention of Dental Diseases, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Contact information: e-mail: [valstom@mail.ru](mailto:valstom@mail.ru), tel.: +7 (918) 432-01-91;

Selezneva str., 128-96, Krasnodar, 350075, Russia.

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-71-84>

# РЕЗУЛЬТАТЫ УСТРАНЕНИЯ РЕГРЕССИОННОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ АЛЬВЕОЛЯРНОГО ГРЕБНЯ ЧЕЛЮСТЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ АУТОГЕННОЙ СТРОМАЛЬНО-ВАСКУЛЯРНОЙ ФРАКЦИИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

М. Д. Перова<sup>1,3</sup>, В. Б. Карпюк<sup>2,\*</sup>, И. А. Севостьянов<sup>3</sup>, И. В. Гилевич<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С. В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. 1 Мая, д. 167, г. Краснодар, 350086, Россия

<sup>3</sup> Стоматологическая поликлиника Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Кубанская Набережная, д. 52/1, г. Краснодар, 350063, Россия

## Аннотация

**Цель.** Исследование выполнено с целью оценить размеры, структуру и способность к жевательной нагрузке реконструированного с применением аутогенной стромально-васкулярной фракции жировой ткани (СВФ-ЖТ) челюстного гребня в долгосрочном исследовании (10 лет).

**Материалы и методы.** В исследовании принял участие 141 пациент (61 мужчина, 80 женщин) в возрасте от 45 до 78 лет (средний возраст 57 лет) с регрессионной трансформацией альвеолярного гребня верхней и нижней челюсти. В тестируемой группе (ТГ) проведено 112 костнопластических операций с применением аутогенной стромально-васкулярной фракции жировой ткани (СВФ-ЖТ) и последующей установкой 297 дентальных имплантатов в реконструированный гребень для восстановления жевательной функции; в контрольной группе (КГ) — 117 операций, выполненных по общепринятым методикам с установкой 323 искусственных опор. Размеры альвеолярного гребня и опорную функцию реконструированной кости оценивали в сроки до 10 лет. В гистологическом и гистоморфометрическом исследовании изучено 27 трепанбиоптатов реконструированной кости, полученных в ходе дентальной имплантации. Цифровой материал обработан традиционными методами вариационной статистики.

**Результаты.** Результаты сравнительного исследования подтверждают преимущества предложенного подхода с использованием СВФ-ЖТ перед текущими общепринятыми методами реконструкции альвеолярного гребня челюстей. Применение СВФ-ЖТ в составе костнопластического материала позволяет достичь необходимой степени аугментации атрофированного участка кости с минимальным риском осложнений и реопераций (8% и 21% случаев в ТГ и КГ соответственно,  $p=0,231$ ), оптимальными морфологическими характеристиками регенерата ( $40,14\pm 3,36$  и  $24,23\pm 2,63\%$  жизнеспособной минерализованной костной ткани на срезах трепанбиоптатов из ТГ и КГ соответственно,  $p=0,001$ ), что обеспечивает надежную остеоинтеграцию искусственных опор в реконструированном альвеолярном гребне и высокую эффективность ортопедического

дического лечения с опорой на имплантаты в сроки до 10 лет (97% и 88% в ТГ и КГ соответственно,  $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Предлагаемый инновационный подход может быть рекомендован в качестве основы для хирургического протокола при выраженной регрессионной трансформации альвеолярного гребня челюстей. Это позволит более успешно и предсказуемо восстанавливать функцию жевания с применением искусственных опор в реконструированной кости у этой категории пациентов.

**Ключевые слова:** регрессионная трансформация кости, стромально-васкулярная фракция жировой ткани, реконструкция альвеолярного гребня, дентальная имплантация

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Перова М.Д., Карпюк В.Б., Севостьянов И.А., Гилевич И.В. Результаты устранения регрессионной трансформации альвеолярного гребня челюстей с применением аутогенной стромально-васкулярной фракции жировой ткани. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26 (2): 71–84. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-71-84>

Поступила 20.11.2018

Принята после доработки 15.02.2019

Опубликована 25.04.2019

## TREATMENT OUTCOMES OF THE ALVEOLAR RIDGE REGRESSIVE TRANSFORMATION USING AUTOLOGOUS ADIPOSE-TISSUE DERIVED STROMAL VASCULAR FRACTION

Marina D. Perova<sup>1,3</sup>, Vladimir B. Karpyuk<sup>2,\*</sup>, Igor A. Sevostyanov<sup>3</sup>, Irina V. Gilevich<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

<sup>2</sup> Research Institute — Regional Clinical Hospital 1 n.a. Prof. S.V. Ochapovsky, Ministry of Healthcare of Krasnodar Krai, 1 Maya str., 167, Krasnodar, 350086, Russia

<sup>3</sup> Dental Polyclinic, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kubanskaya Naberezhnaya str., 52/1, Krasnodar, 350063, Russia

### Abstract

**Aim.** The study was performed in order to assess the size, structure and chewing ability of the maxillary ridge reconstructed using autologous adipose-tissue derived stromal vascular fraction (ATD SVF) in a long-term study (10 years).

**Materials and methods.** The study involved 141 patients (61 men, 80 women) aged from 45 to 78 years (mean age 57 years) with a regression transformation of the alveolar ridge of the upper and lower jaw. In the test group (TG), 112 osteoplastic surgeries were performed using autologous adipose-tissue derived stromal vascular fraction (ATD SVF) followed by the installation of 297 dental implants into the reconstructed ridge to restore the chewing function. The control group (CG) comprised 117 surgeries performed according to generally accepted methods followed by the installation of 323 artificial supports. The size of the alveolar ridge and the support function of the reconstructed bone were evaluated during the period of up to 10 years. In the histological and histomorphometric study, 27 trephine biopsy specimens



Таблица 1. Характеристика клинического материала  
Table 1. Characteristics of clinical material

Вид оперативного вмешательства	Число операций, локализация, группа исследования	Число пациентов	Число установленных ДИ
Синус-лифтинг открытый	107 ТГ — 55 КГ — 52	67 ТГ — 35 КГ — 32	301 ТГ — 154 КГ — 147
Операция горизонтальной, вертикальной и трехмерной аугментации альвеолярного гребня	122 ВЧ ТГ — 26 ВЧ КГ — 28 НЧ ТГ — 31 НЧ КГ — 37	74 ВЧ ТГ — 15 ВЧ КГ — 20 НЧ ТГ — 18 НЧ КГ — 21	319 ВЧ ТГ — 80 ВЧ КГ — 96 НЧ ТГ — 68 НЧ КГ — 75
ВСЕГО	229 ТГ — 112 КГ — 117	141 ТГ — 68 КГ — 73	620 ТГ — 297 КГ — 323

**Примечание:** ТГ — тестируемая группа, КГ — контрольная группа, ВЧ — верхняя челюсть, НЧ — нижняя челюсть, ДИ — денальный имплантат.

**Note:** TG — test group, CG — control group, UJ — upper jaw, LJ — lower jaw, DI — dental implant.

материалах для устранения регрессионной трансформации челюстных костей с последующей денальной имплантацией.

**Цель работы:** оценить размеры, структуру и способность к жевательной нагрузке реконструированной кости с применением аутогенной стромально-васкулярной фракции жировой ткани (СВФ-ЖТ) в долгосрочном исследовании (до 10 лет).

**Материалы и методы.** В исследование включен 141 пациент (61 мужчина и 80 женщин) в возрасте от 45 до 78 лет (Мо 57 лет) с регрессионной трансформацией альвеолярного гребня челюстей разной степени выраженности и протяженности. Всем пациентам требовалось увеличение объема костной ткани перед денальной имплантацией. В исследование не включены пациенты с неконтролируемыми общими соматическими заболеваниями.

Лечение и последующее клиническое наблюдение проводилось с 2006 по 2018 год. Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие на проведение комплексной реабилитации зубочелюстной системы, включающей применение СВФ-ЖТ. Получено положительное заключение этического комитета Ставропольской государственной медицинской академии (протокол заседания № 6 от 17 декабря 2010 года). Наблюдение продолжалось до завершения всех этапов зубопротезирования, включая оценку параметров реконструированного альвеолярного гребня, а также состояния искусственных опор в реконструированном гребне в отдаленные сроки наблюдений — до 10 лет.

В тестируемой группе (ТГ, 68 пациентов, 112 операций) для остеопластики использовали витализированный СВФ-ЖТ гетерогенный костнопластический материал, в контрольной группе (КГ, 73 пациента, 117 операций) использовали такой же материал, но без клеточного компонента. Исследуемые группы имели сопоставимое распределение по полу и возрасту ( $p > 0,05$ ). По результатам дооперационной компьютерной томографии, средние значения остаточной высоты альвеолярного гребня в области предполагаемой имплантации составляли  $5,04 \pm 0,16$  мм и  $5,49 \pm 0,17$  мм, остаточной ширины —  $3,13 \pm 0,06$  мм и  $3,46 \pm 0,01$  мм в ТГ и КГ соответственно. В табл. 1 представлено распределение клинического материала по видам хирургических вмешательств, числу пациентов и установленным остеоинтегрируемым денальным имплантатам в группах исследования.

Перед реконструктивным хирургическим вмешательством проводили санацию зубов, удаление несостоятельных ортопедических конструкций, профессиональную гигиену полости рта с контролем устойчивости навыка пациента к индивидуальному уходу за зубами и деснами, лечение воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта, предварительную коррекцию протетики, изготовление не опирающихся на зоны аугментации кости временных ортопедических конструкций.

На этапе планирования проводили диагностическое восковое моделирование окончательной ортопедической работы в артикуляторе, определяли локус необходимых хирургических вмешательств, изготавливали навигационные шаблоны

для размещения искусственных опор в нужных позициях и с корректной ангуляцией.

Липоаспирацию проводили в отделении пластической хирургии. Выделение СВФ-ЖТ осуществляли в лаборатории Научно-исследовательского института — Краснодарской краевой больницы № 1 им. проф. С.В. Очаповского (г. Краснодар) по усовершенствованному авторами статьи методу [7, 8].

#### Протокол выделения аутогенной СВФ-ЖТ

Приготовление аутогенной сыворотки крови (АСК) в объеме 10 мл осуществляли по общепринятой методике. Под местной инфильтрационной тумесцентной анестезией Sol. Lidocaini 0,3% 500 мл с адреналином (1:500000) через проколы скальпелем № 11 с использованием канюли 12 G (Khuori Harvesting Cannula), шприца Luer Lock 50 мл и запирающего устройства к нему (Vygon Medical) выполняли аспирационный забор 40–50 мл подкожной жировой ткани из передней брюшной стенки. Проколы укрывали асептическими салфетками, накладывали компрессионный бандаж. В течение часа пациент оставался под наблюдением в стационаре. Липоаспират в шприцах промывали стерильным физиологическим раствором с добавленным антибиотиком широкого спектра действия и в термоконтAINERе направляли в лабораторию. Объем липоаспирата доводили до 60 мл физиологическим раствором, содержащим лиофилизат фермента коллагеназы 50 мг, и переносили в стерильный пластиковый мешок. После экспозиции 20 мин при 37 °С (термостат ELM1, Laboratory Equipment) суспензию распределяли по пробиркам, доводили объем до 10 мл физиологическим раствором и центрифугировали в течение 20 мин (центрифуга ЦЛМН-Р10-02). Аспирировали верхний слой жидких липидов и флоттирующих адипоцитов, сливали надосадочную жидкость. СВФ-ЖТ собирали со дна пробирок, проводили промывочный цикл ресуспендированием в АСК и центрифугированием. Далее СВФ-ЖТ ресуспендировали в 5 мл АСК и в таком виде сохраняли до момента использования при температуре +4 °С. При передаче в клинику материал сопровождался протоколом подсчета клеток с указанием жизнеспособности.

Жизнеспособность клеток оценивали с помощью витального красителя трипанового синего, подсчет проводили на автоматическом счетчике клеток Countess (Invitrogen, США). После выделения СВФ-ЖТ был взят образец для иммунофенотипирования. Поскольку СВФ представлена разными типами клеток, но одними из главных являются мезенхимальные стромальные клет-

ки, было решено культивировать клетки до первого пассажа с последующим определением иммунофенотипа прикрепившихся клеток с помощью иммунофлуоресцентного метода, что позволило бы подтвердить качество стромально-васкулярной фракции. Использовали следующие моноклональные антитела: CD13 (Serotec), CD31 (BD, Pharmingen), CD34 (BD, Pharmingen), CD44 (Abcam), CD90 (Calbiochem), CD105 (Serotec), Pro-collagen I типа (Takara), Fibronectin (Abcam), SMA (Sigma), Desmin (Sigma) и C-kit (BD, Pharmingen). Для выявления ядер клетки докрашивали флуоресцентным красителем DAPI (Dako). Препараты заключали в среду для флуоресцентных препаратов AquaPoly/Mount (Polysciences, Inc). Визуализацию окрашивания и анализ изображения проводили с помощью флуоресцентного микроскопа Axiovert 200M (Zeiss, Германия), оснащенного цифровой камерой, с использованием объективов ×20 и ×40.

*Методика подготовки витализированного (активированного) СВФ-ЖТ костнопластического материала.* Гранулированный и (или) биорезорбируемый остеозамещающий материал в виде блока вносили в пробирку со СВФ-ЖТ, ресуспендированной в 10 мл аутогенной сыворотки крови. Соблюдали пропорции: 1 объемная часть концентрированной фракции (объем осадка на дне пробирки после центрифугирования) на 2–4 части остеозамещающего материала. За время 15–30-минутной экспозиции при периодическом встряхивании пробирки СВФ-ЖТ адсорбировалась на поверхности и внутри пор губчатого костного заменителя, сыворотка становилась прозрачной. Непосредственно перед применением извлекали остеозамещающий материал в виде блока. Гранулированный материал извлекали со дна пробирки после центрифугирования со скоростью 1000 об/мин в течение 4 мин и слива надосадочной жидкости. Морфологическое исследование 5 образцов витализированного СВФ-ЖТ гранулированного костнопластического материала включало изготовление на цитоцентрифуге Cytospin-4 (Shandon, Великобритания) монослойных цитологических препаратов, фиксацию их в растворе Май-Грюнвальда, окрашивание по способу Романовского. Изучение и фотосъемку препаратов проводили под увеличением ×100 и ×200 на микроскопе AxioStar (Zeiss, Германия).

При трехмерной регрессионной трансформации альвеолярного гребня челюстей в качестве каркасов использовали аутогенные кортикальные блоки толщиной до 1,5 мм, взятые из области наружной кривой линии нижней челюсти, или ксеногенные кортикальные блоки и костные пластины толщиной 200, 400 и 600 микронов

(Lamina, Osteo Biol; Osteoplant Flex Cortical, Bio Tech, Италия), фиксированные винтами к кортикальной пластинке реципиентного ложа. Пустоты заполняли в ТГ смесью СВФ-ЖТ с гранулами остеокондукторов (Bio Gen, Bio Tech, Италия) и аутогенной губчатой костью, взятой трепаном из ретромолярной области донорского участка, верхнечелюстных бугров или беззубого альвеолярного гребня, и размельченной в костной мельнице. В контрольной группе использовали те же остеокондукторы, но без клеточного материала. Под мягкотканевый лоскут укладывали мембрану (Heart, BioTech, Италия; Evolution, OsteoBiol, Италия; Bio-Gide, Geistlich, Швейцария; e-PTFE, GoreTex, США; Экофлон, СПб, Россия), рану ушивали без натяжения матрасными и перекрестными швами. Перед ушиванием мягких тканей донорской зоны костную рану покрывали коллагеном (Остеопласт, Витаформ, Россия).

Для увеличения размеров субантрального региона при открытом синус-лифтинге под краниально перемещенную шнайдерову мембрану помещали ординарные (в КГ) или витализированные СВФ-ЖТ (в ТГ) гранулы остеокондуктивного материала, латеральное костное окно перекрывали барьерной коллагеновой мембраной, рану ушивали тефлоном 4–0 без натяжения.

Послеоперационные инструкции включали прием жидкой и мягкой пищи, антисептическую обработку полости рта 0,05% раствором хлоргексидина до снятия швов, двухразовую чистку зубов звуковой щеткой, исключая место операции. Назначали нестероидные противовоспалительные препараты. После операции синус-лифтинга проводили профилактическую антибактериальную терапию. Обезболивающие препараты пациентам назначали по мере необходимости. Осмотры и перевязки проводили на следующий день после операции, а затем раз в 3 дня. Швы снимали через 2 недели после операции.

Через 6–8 месяцев проводили повторную конусно-лучевую компьютерную томографию для оценки реконструированной кости, после чего было установлено 620 остеоинтегрируемых денальных имплантатов (ДИ) с последующим изготовлением несъемных или гибридных ортопедических конструкций. В работе применялись искусственные опоры с разным вариантом погружения в ткани: в уровень десны установлено 346 имплантатов, в уровень кости (или субкостально) — 274 имплантата, выполненные из титанового сплава, Grade 4. Формирователи десны устанавливали с учетом стандартного нагрузочного протокола — через 2–3 месяца после установки имплантатов.

Гистологическое исследование: 27 трепан-биопсий реконструированной кости (14 из ТГ и 13 из КГ), полученных при формировании лунок денальных имплантатов, фиксировали в 10-процентном нейтральном формалине, промывали, декальцинировали в трилоне-Б и далее, по общепринятой методике, изготовили 5 мкм срезы с окрашиванием гематоксилином и эозином. Изучение проводили с помощью светоптического микроскопа в стандартных увеличениях (ок.  $\times 7$ ,  $\times 10$ ; об.  $\times 10$ ,  $\times 40$ ,  $\times 60$ ,  $\times 90$ ). Не менее чем в четырех срезах каждого образца идентифицировали и рассчитывали относительную площадь витальной минерализованной ткани, невитальной минерализованной ткани и неминерализованной ткани. Анализ площади тканевых структур на цифровых микрофотографиях проводили с использованием программы 3D-doctor (Able Software Corp, США).

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа в соответствии с результатами проверки сравниваемых совокупностей на нормальность распределения. Статистический анализ проводился с использованием программы IBMSPSS Statistics 23.

**Результаты и обсуждение.** Пациенты легко переносили процедуру липоаспирации, жалоб и осложнений не было. Количество жизнеспособных ядросодержащих клеток в порции СВФ-ЖТ, используемой на каждого отдельного пациента, колебалось от 25 до 60 млн. По данным иммунофлуоресценции в конце первого пассажа от 95 до 100% клеток культуры СВФ-ЖТ экспрессировали маркеры мезенхимальных стромальных клеток (МСК): CD13, CD44, CD90, CD105. Небольшое количество клеток (от 15 до 25%) в образцах экспрессировали CD31 (маркер эндотелиальных клеток), C-kit (рецептор к фактору стволовых клеток SCF и некоторых других прогениторных клеток), десмин и гладкомышечный актин (маркеры мышечных клеток). CD34-позитивных клеток в культуре не обнаружено (маркер гематопозитических стволовых клеток). Культивируемые клетки синтетически активны в отношении компонентов внеклеточного матрикса, таких как фибронектин и коллаген I (в клетках обнаружена экспрессия предшественника коллагена I типа — Pro-collagen I). Установленный фенотип соответствует известным характеристикам МСК [9, 10]. Микрофотография мазка костнопластического материала, витализированного СВФ-ЖТ, представлена на рис. 1.

Послеоперационный период внутриротового вмешательства в большинстве случаев проте-

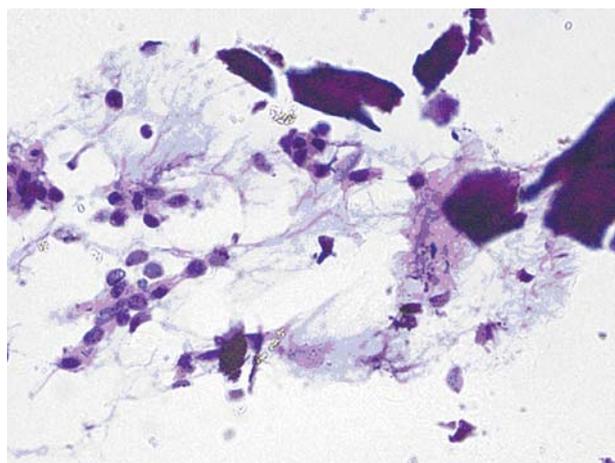


Рис. 1. Цитологический мазок костнопластического материала тестируемой группы: микрофрагменты ксеногенного костного матрикса окружены богатой клетками волокнистой субстанцией — аутогенной СВФ-ЖТ. Окраска по способу Романовского. Ув.  $\times 200$

Fig. 1. Cell smear of osteoplastic material in the test group: microfragments of xenogenic bone matrix Bio-Oss are surrounded with a cell-rich fibrous ATD SVF substance. Romanowsky staining. Magnification  $\times 200$

кал без осложнений, сопровождаясь легким общим дискомфортом и умеренными локальными болевыми ощущениями. Количество случаев и виды осложнений в группах исследования сопоставлены в табл. 2. Анализ частоты осложнений синус-лифтинга в исследуемых группах не выявил статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ). В случаях аугментации значительно редуцированных участков альвеолярного гребня с относительным дефицитом покровных мягких тканей наблюдались случаи расхождения швов

и обнажения костнопластического материала. Это состояние несет значительную угрозу потери трансплантата. Nagy Filho с соавт. (2014) выполнили анализ аутологических костных блоков, экспозиционировавших в ротовую полость после реконструкции альвеолярного гребня, и выявили бактериальную колонизацию, аналогичную по виду и распределению микрофлоры хроническому гнойному остеомиелиту челюстей [11]. Результаты нашего исследования подтверждают большую устойчивость трансплантата, содержащего СВФ-ЖТ, к инфицированию, даже если он оказывается в прямом контакте со средой ротовой полости. Статистический анализ с использованием показателя относительного риска (ОР) показывает, что, после того как произошло расхождение швов с обнажением костнопластического материала, вероятность дальнейшего инфицирования и потери трансплантата в 7 раз ниже в ТГ, чем в КГ (ОР 0,143; 95% ДИ 0,022–0,922;  $p < 0,05$ ). Возможные механизмы такого результата включают прямой антибактериальный эффект входящих в состав СВФ-ЖТ мезенхимальных стромальных клеток [12, 13, 14], иммуномодулирование с увеличением доли фагоцитирующих М2-макрофагов [15, 16, 17], ускоренную реперфузию трансплантата [18, 19, 20].

Результаты измерений высоты и ширины альвеолярного гребня до операции и через 6–8 месяцев после нее (перед дентальной имплантацией) в группах исследования представлены в табл. 3.

Как следует из данных табл. 3, после аугментационной остеопластики в обеих группах зарегистрирован статистически значимый прирост измеряемых параметров реконструируемого

Таблица 2. Характеристика осложнений раннего периода  
Table 2. Characteristics of early complications

Вид оперативного вмешательства	Вид осложнения	Тестируемая группа		Контрольная группа		p
		абс.	%	абс.	%	
Синус-лифтинг открытый	Острый верхнечелюстной синусит	0	0	1	1,9	0,486
	Инкапсуляция остеопластического материала	0	0	2	3,8	0,234
	Итого	0	0	3	5,7	0,111
Операция горизонтальной, вертикальной и трехмерной аугментации альвеолярного гребня	Ранняя несостоятельность швов с вторичным заживлением	8	14,0	4	6,2	0,231
	Ранняя несостоятельность швов с инфицированием и утратой трансплантата	1	1,8	14	21,5	<0,001*
	Итого	9	15,8	18	27,7	0,131
ВСЕГО		9	8,0	21	18,0	0,027*

Примечание: \* — различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Note: \* — differences in indicators are statistically significant ( $p < 0.05$ ).

участка ( $p < 0,001$ ), получен достаточный объем опорной кости для проведения дентальной имплантации. При сравнении между группами высота доступной кости, включая реконструированный участок, в ТГ на 20,3% превысила показатель КГ ( $p < 0,001$ ), ширина — на 7,6% ( $p < 0,001$ ) (пример на рис. 2).

Нужно отметить, что оцениваемые показатели являются зависимыми от заданного объема будущего реконструкта за счет размеров кортикальных каркасов.

В образцах обеих групп, полученных через 6 месяцев после остеопластики, при окраске гематоксилином и эозином идентифицировались минерализованная кость, остеоид и остаточные частицы костнопластического материала (рис. 2). Однако соотношение основных тканевых компонентов регенерата, их морфологические характеристики и распределение указывали на более активный и продуктивный остеогенный процесс в ТГ по сравнению с КГ. Результаты гистоморфометрического анализа трепан-биоптатов исследуемых групп сопоставлены в табл. 4.

Как следует из табл. 4, относительная площадь витальной минерализованной, т.е. регенерировавшей костной ткани в 1,7 раза больше на срезах трепанбиоптатов ТГ по сравнению с КГ

( $p < 0,01$ ). Относительная площадь невитальной минерализованной ткани, отражающая уровень остаточного нерезорбированного остеозамещающего материала, напротив, в 1,9 раз меньше в ТГ, чем в КГ ( $p < 0,01$ ). Наблюдается тенденция к снижению количества неминерализованных тканей, включая костномозговую и фиброзную, в образцах ТГ по сравнению с КГ, однако разница в 7,3% статистически не значима ( $p > 0,05$ ).

На основании того, что содержание костной ткани в материале биопсии ТГ значительно выше, чем в материале КГ, можно рассматривать возможность более раннего размещения искусственных опор после остеопластики с применением СВФ-ЖТ.

Через 2–3 месяца после установки внутрикостной части проводилась первичная оценка стабильности имплантата. В ТГ случаев неприжизнения искусственных опор не наблюдалось. В КГ не наступила остеоинтеграция 5 дентальных имплантатов у 3 пациентов, включая 2 имплантата на верхней челюсти и 3 на нижней челюсти; 3 из 5 нестабильных имплантатов были установлены субкрестально, 2 — в уровень десны. Этим пациентам после предварительных хирургических вмешательств была проведена реимплантация. Зависимость частоты случаев первичной неинтеграции внутрикостного им-

Таблица 3. Размеры альвеолярного гребня (мм)  
Table 3. Dimensions of the alveolar ridge (mm)

Показатель	Контрольный срок	Тестируемая группа		Контрольная группа		p
		M±m	n	M±m	n	
Высота	До операции	5,04±0,16	112	5,49±0,17	117	0,055
	После операции	9,37±0,15	112	7,79±0,14	117	<0,001*
	p <sub>1</sub>	<0,001*		<0,001*		
Ширина	До операции	3,13±0,06	112	3,46±0,01	117	<0,001*
	После операции	8,21±0,16	112	7,63±0,05	117	<0,001*
	p <sub>1</sub>	<0,001*		<0,001*		

**Примечание:** p — значимость различий показателей между группами исследования; p<sub>1</sub> — значимость различий показателей до и после операции; \* — различия показателей статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

**Note:** p — significance of differences between the studied groups; p<sub>1</sub> — significance of differences before and after surgery; \* — differences in indicators are statistically significant ( $p < 0,001$ ).

Таблица 4. Результаты гистоморфометрической оценки (площадь тканевых структур в процентах, %)  
Table 4. Histomorphometric evaluation results (area of tissue structures, in%)

Компоненты костного регенерата	Тестируемая группа	Контрольная группа	p
Витальная минерализованная ткань	40,14±3,36	24,23±2,63	0,001*
Невитальная минерализованная ткань	13,31±1,59	24,98±1,97	<0,001*
Неминерализованная ткань	47,11±2,07	50,79±2,10	>0,05

**Примечание:** \* — различия показателей статистически значимы ( $p < 0,01$ ).

**Note:** \* — the differences in indicators are statistically significant ( $p < 0,01$ ).

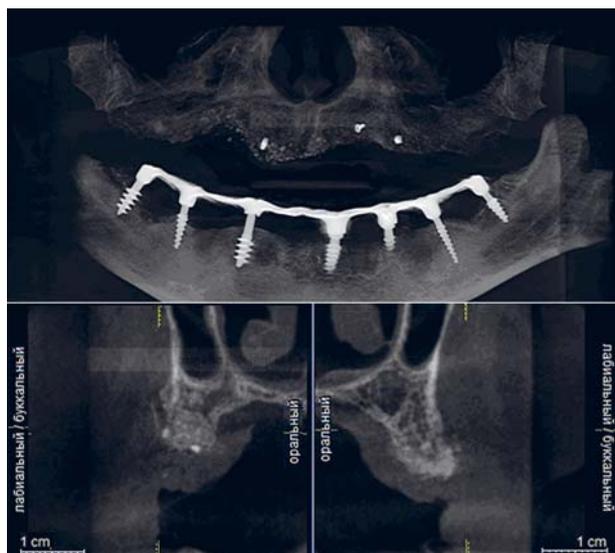


Рис. 2. Компьютерная томограмма челюстно-лицевой области пациентки Б-ой через 6 месяцев после трехмерной реконструкции альвеолярного гребня верхней челюсти: во втором сегменте (тест) отмечается двукратное и равномерное увеличение объема минерализованной кости, имеющей однородную трабекулярную структуру, без четких границ с реципиентной зоной; в первом сегменте (контроль) в связи с преждевременным удалением фиксирующих винтов и частичной утратой трансплантата не произошло формирования ожидаемого объема опорных тканей, определяется неоднородность сформированных структур за счет наличия большого количества нерезорбированных гранул остеокондуктора, отчетливо визуализируются границы с реципиентной зоной редуцированного альвеолярного гребня.

Fig. 2. CT of patient B. after the 3D alveolar ridge reconstruction of the upper jaw after 6 months: the second sector (test) demonstrates a double and uniform increase in the mineralized bone volume having a homogeneous trabecular structure without clearly visible boundaries with the recipient. The first sector (control group), due to premature removal of fixing screws and partial graft loss, no formation of the expected volume of supporting tissues is observed; the heterogeneity of the formed structures is determined due to the presence of the unresorbed granules of osteoplastic material; the boundaries with recipient zone of the reduced alveolar ridge are clearly visible.

плантата от способа остеопластики статистически значима ( $p=0,032$ ). Учитывая идентичность используемых имплантатов, технологии их внедрения и послеоперационных нагрузочных условий, выявленные различия можно объяснить оптимальными биологическими характеристиками костной ткани, восстановленной пластическим материалом, включающим СВФ-ЖТ.

Установлено, что СВФ-ЖТ в составе трансплантата способствует образованию более каче-

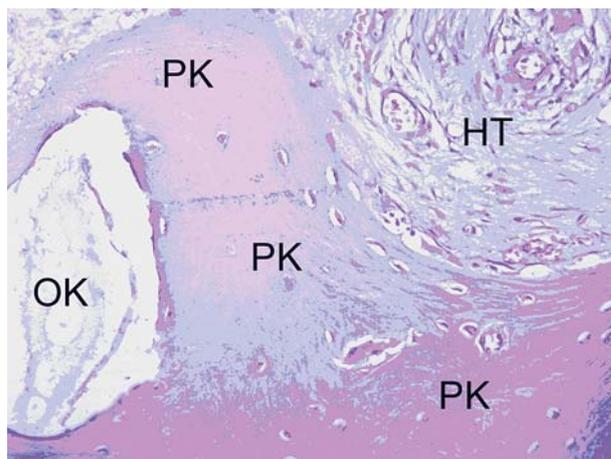


Рис. 3. Гистологический срез трепанбиоптата реконструированной кости тестируемой группы: идентифицируются витальная минерализованная ткань регенерировавшей кости (РК), невитальная минерализованная ткань остаточного остеокондуктора (ОК), межтрабекулярная неминерализованная ткань (НТ). 6 мес. после остеопластики. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.:  $\times 200$ .

Fig. 3. Histological section of the reconstructed bone trephine biopsy material in the test group: vital mineralized tissue of regenerated bone (RB), nonvital mineralized tissue of residual osteoconductive material (OC) and intertrabecular nonmineralized tissue (NT) are identified. 6 months after osteoplastics. Hematoxylin and eosin staining. Magnification  $\times 200$ .

ственного околоимплантатного мягкотканевого профиля с прикрепленной кератинизированной десной 2 мм и более. В связи с отсутствием подобного эффекта в КГ, на этапе установки формирователей десны часто выполняли дополнительное хирургическое вмешательство — апикальную репозицию лоскутов для формирования необходимой ширины прикрепленной десны вокруг искусственных опор. Как известно, наличие кератинизированной десны вокруг имплантата помимо эстетического значения является важным фактором профилактики десневой рецессии, периимплантита и поздней дезинтеграции [21, 22, 23]. Использование СВФ-ЖТ способствует приросту ширины прикрепленной/кератинизированной десны, существенно увеличивая размеры преддверия полости рта в зоне хирургического вмешательства и снижая риск развития осложнений. Подобный эффект описан Gjerde с соавт. (2018) после аугментации альвеолярного гребня биокерамическими скаффолдами, засеянными культурой мезенхимальных стромальных клеток, выделенных из костного мозга [24]. Авторы пришли к заключению, что клетки оказывают положительное влияние не только на остеогенное ремоделирование биоматериала, но и на приле-

Таблица 5. Перимплантатная маргинальная костная потеря (мм)  
Table 5. Periimplant marginal bone loss (mm)

Уровень установки имплантатов	Контрольный срок после зубопротезирования	Костная потеря, мм				p
		Группа тестирования		Группа контроля		
		M±m	n	M±m	n	
Субкрестально	6 мес.	1,13±0,04	109	1,64±0,03	152	<0,001*
	12 мес.	1,47±0,08	109	2,88±0,09	152	<0,001*
p <sub>1</sub>		<0,001*		<0,001*		
В уровень десны	6 мес.	0,27±0,01	188	0,98±0,08	171	<0,001*
	12 мес.	0,33±0,03	188	1,69±0,08	171	<0,001*
p <sub>1</sub>		0,059		<0,001*		

**Примечание:** p — значимость различий показателей между группами исследования; p<sub>1</sub> — значимость различий показателей в сроки 6 мес. и 12 мес.; \* — различия показателей статистически значимы (p<0,05).

**Note:** p — significance of differences between the studied groups; p<sub>1</sub> — significance of differences between 6 and 12 months; \* — differences in indicators are statistically significant (p<0.05).

жащие мягкие ткани, способствуя их заживлению и регенерации [24]. Наблюдаемый нами феномен можно объяснить паракринной активностью клеток, входящих в состав СВФ-ЖТ, синтезирующих целый ряд ангиогенных и трофических факторов [25, 26].

В начальном нагрузочном периоде показатель периимплантатной маргинальной костной потери (ПМКП) опосредованно отражает реакцию опорных структур в области проксимального костно-имплантатного контакта к жевательным нагрузкам. Как следует из табл. 4, при любом уровне установки имплантатов во все контрольные сроки потеря костной ткани значимо меньше в ТГ по сравнению с КГ (p<0,001).

Выявленные нами межгрупповые различия по этому показателю свидетельствуют о функциональных преимуществах опорной кости, восстановленной с применением СВФ-ЖТ. Возможно, так проявляется принцип взаимосвязи структуры и функции, и реализуются описанные выше макро- и микроструктурные особенности реконструированного альвеолярного гребня у пациентов ТГ, включая оптимальные размеры несущей имплантат кости, наличие качественного мягкотканевого окружения, значительная доля регенерировавшей костной ткани на гистоморфограммах.

В сроки до 5 лет доля успешно функционирующих денальных имплантатов в ТГ составила 98,3%, в КГ — 93,5%; в сроки наблюдений до 10 лет — 97% и 88% соответственно. Статистический анализ подтверждает наличие взаимосвязи между способом аугментационной остеопластики атрофированного участка альвеолярного гребня и отдаленным исходом зубопротезирования с опорой на внутрикостные имплантаты при p<0,006. Расчет показателя относительного риска свидетельствует: в сроки

до 5 лет риск потери денального имплантата из-за резорбции опорной кости в 11 раз меньше после аугментационной остеопластики с использованием СВФ-ЖТ по сравнению с остеопластикой ординарными костнопластическими материалами (ОР 0,099; 95% ДИ 0,013–0,761; p<0,05).

В поздние сроки наблюдений размеры реконструированного с применением СВФ-ЖТ участка альвеолярного гребня более стабильны по сравнению с результатами реконструкции общепринятыми методами, что опосредованно подтверждает полноценность перманентного ремоделирования костной ткани вокруг остеоинтегрированных денальных имплантатов на фоне регулярной жевательной нагрузки. В сроки до 5 лет горизонтальные размеры гребня в ТГ редуцировали статистически незначимо, в среднем на 0,37 мм (p=0,103), что оказалось в 4 раза меньше в сравнении с контролем, где ширина уменьшилась в среднем на 1,6 мм (в КГ различия показателей в сроки 6–8 мес. и до 5 лет значимы при p<0,001). Высота альвеолярного гребня в эти сроки уменьшилась статистически значимо в обеих группах (p<0,004), хотя темп потери вертикальных размеров кости был в 2,8 раза выше в КГ по сравнению с ТГ: в среднем убыль составила 1,67 мм и 0,59 мм в КГ и ТГ соответственно. В период от 5 до 10 лет скорость процессов редуцирования объема костного реконструкта значительно падает, составив в среднем 0,08 мм по высоте и 0,06 мм по ширине в ТГ и 0,09 мм по высоте и 0,2 мм по ширине в КГ (изменения показателей за этот период статистически не значимы, p>0,05).

### Заключение

Результаты сравнительного исследования подтверждают преимущества использования предлагаемого инновационного подхода перед текущими общепринятыми методами реконструкции

альвеолярного гребня челюстей. Применение аутогенной стромально-васкулярной фракции жировой ткани (СВФ-ЖТ) в качестве источника регенеративных клеток и стимулов в составе костнопластического материала повышает эффективность предимплантационной остеопластики редуцированного альвеолярного гребня челюстей: позволяет достаточно увеличить размеры кости с минимальным риском осложнений,

оптимальными морфологическими характеристиками реконструированной ткани, обеспечивая надежную остеоинтеграцию и долгосрочное функционирование дентальных имплантатов. Это позволит более успешно и предсказуемо использовать наиболее прогрессивные методы реабилитации пациентов с приобретенной адентией с помощью зубопротезных конструкций, фиксируемых на внутрикостных опорах.

## Список литературы

1. Esposito M., Worthington H.V., Thomsen P., Coulthard P. Interventions for replacing missing teeth: different times for loading dental implants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (3): CD003878. DOI: 10.1002/14651858.CD003878.pub2
2. Деев Р.В., Дробышев А.Ю., Бозо И.Я. Обыкновенные и активированные остеопластические материалы. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова.* 2015; 1: 51–65.
3. Khojasteh A., Morad G., Behnia H. Clinical importance of recipient site characteristics for vertical ridge augmentation: A systematic review of literature and proposal of a classification. *J Oral Implantol.* 2013; 39(3): 386–98. DOI: 10.1563/AAID-JOI-D-11-00210
4. Felice P., Pistilli R., Lizio G., Pellegrino G., Nisii A., Marchetti C. Inlay versus onlay iliac bone grafting in atrophic posterior mandible: a prospective controlled clinical trial for the comparison of two techniques. *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.* 2009; 11 (Suppl 1): 69–82. DOI: 10.1111/j.1708-8208.2009.00212.x
5. Перова М.Д., Козлов В.А., Мельник Е.А., Карпюк В.Б., Саркисов А.Я. Новые возможности замещения больших дефектов челюстей при лечении одонтогенных кист с помощью васкулярно-стромальноклеточной фракции. *Институт стоматологии.* 2011; 1(50): 107–109.
6. Calori G.M., Mazza E., Colombo M., Ripamonti C. The use of bone-graft substitutes in large bone defects: any specific needs? *Injury.* 2011; 42 (Suppl 2): 56–63. DOI: 10.1016/j.injury.2011.06.011
7. Карпюк В.Б., Перова М.Д., Шубич М.Г. К изучению свежесывороточных аутологичных стромальных клеток подкожной жировой клетчатки для регенерации биологических тканей. *Институт стоматологии.* 2009; 3(44): 74–76.
8. Карпюк В.Б., Лаврешин П.М., Шубич М.Г., Понкина О.Н., Павлюк К.С., Бережной Д.В. Изучение эффективности применения васкулярно-стромальноклеточной фракции при контурной пластике мягких тканей лица (по данным МРТ на примере липофилинга губ). *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии.* 2014; 3: 57–63.
9. Dominici M., Le Blanc K., Mueller I., Slaper-Cortenbach I., Marini F., Krause D., Deans R., Keating A., Prockop Dj., Horwitz E. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* 2006; 8(4): 315–317. DOI: 10.1080/14653240600855905
10. Mildmay-White A., Khan W. Cell surface markers on adipose-derived stem cells: a systematic review. *Curr. Stem. Cell Res. Ther.* 2017; 12(6): 484–492. DOI: 10.2174/1574888X11666160429122133
11. Nary Filho H., Pinto T.F., de Freitas C.P., Ribeiro-Junior P.D., dos Santos P.L., Matsumoto M.A. Autogenous bone grafts contamination after exposure to the oral cavity. *J. Craniofac. Surg.* 2014; 25(2): 412–414. DOI: 10.1097/SCS.0000000000000682
12. Gupta N., Krasnodembskaya A., Kapetanaki M., Mouded M., Tan X., Serikov V., Matthay M.A. Mesenchymal stem cells enhance survival and bacterial clearance in murine *Escherichia coli* pneumonia. *Thorax.* 2012; 67(6): 533–539. DOI: 10.1136/thorax-jnl-2011-201176
13. Mezey E., Nemeth K. Mesenchymalstem cells and infectious diseases: Smarter than drugs. *Immunol. Lett.* 2015; 168(2): 208–214. DOI: 10.1016/j.imlet.2015.05.020
14. Sung D.K., Chang Y.S., Sung S.I., Yoo H.S., Ahn S.Y., Park W.S. Antibacterial effect of mesenchymalstem cells against *Escherichia coli* is mediated by secretion of beta-defensin-2 via toll-like receptor 4 signalling. *Cell. Microbiol.* 2016; 18(3): 424–436. DOI: 10.1111/cmi.12522
15. Badyak S.F., Valentin J.E., Ravindra A.K., McCabe G.P., Stewart-Akers A.M. Macrophage phenotype as a determinant of biologic scaffold remodeling. *Tissue Eng. Part A.* 2008; 14(11): 1835–1842. DOI: 10.1089/ten.tea.2007.0264
16. Dong Z., Peng Z., Chang Q., Lu F. The survival condition and immunoregulatory function of adipose stromal vascular fraction (SVF) in the early stage of nonvascularized adipose transplantation. *PLoS One.* 2013; 8(11): e80364
17. Bowles A.C., Wise R.M., Gerstein B.Y. et al. Immunomodulatory effects of adipose stromal vascular fraction cells promote alternative activation macrophages to repair tissue damage. *Stem. Cells.* 2017; 35(10): 2198–2207. DOI: 10.1002/stem.2689
18. Парфенова Е.В., Ткачук В.А., Калинина Н.И., Траптуев Д.О., Ратнер Е.И., Талицкий К.А., Марч К.Л.,

- Джонстон Б., Рахмат-Заде Т.М., Цоколаева З.И. Поиск новых «инструментов» для терапевтического ангиогенеза. *Молекулярная медицина*. 2006; 2: 10–23.
19. Koh Y.J., Koh B.I., Kim H., Joo H.J., Jin H.K., Jeon J., Choi C., Lee D.H., Chung J.H., Cho C.H., Park W.S., Ryu J.K., Suh J.K., Koh G.Y. Stromal vascular fraction from adipose tissue forms profound vascular network through the dynamic reassembly of blood endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011; 31(5): 1141–1150. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.218206
20. Zakhari J.S., Zabanick J., Gettler B., Williams S.K. Vasculogenic and angiogenic potential of adipose stromal vascular fraction cell populations in vitro. *In Vitro Cell Dev. Biol. Anim.* 2018; 54(1): 32–40. DOI: 10.1007/s11626-017-0213-7
21. Зерницкий А.Ю., Медведева Е.Ю. Роль объема мягких тканей вокруг дентальных имплантатов в развитии периимплантата. *Институт стоматологии*. 2012; 1(54): 80–81.
22. Bassetti R.G., Stahli A., Bassetti M.A., Sculean A. Soft tissue augmentation procedures at second-stage surgery: a systematic review. *Clin. Oral Investig.* 2016; 20(7): 1369–1387. DOI: 10.1007/s00784-016-1815-2
23. Lin G.H., Chan H.L., Wang H.L. The significance of keratinized mucosa on implant health: a systematic review. *J. Periodontol.* 2013; 84(12): 1755–1767. DOI: 10.1902/jop.2013.120688
24. Gjerde C., Mustafa K., Hellem S., Rojewski M., Gjengedal H., Yassin M.A., Feng X., Skaale S., Berge T., Rosen A., Shi X.Q., Ahmed A.B., Gjertsen B.T., Schrezenmeier H., Layrolle P. Cell therapy induced regeneration of severely atrophied mandibular bone in a clinical trial. *Stem. Cell. Res. Ther.* 2018; 9(1): 213. DOI: 10.1186/s13287-018-0951-9
25. Osugi M., Katagiri W., Yoshimi R., Inukai T., Hibi H., Ueda M. Conditioned media from mesenchymal stem cells enhanced bone regeneration in rat calvarial bone defects. *Tissue Eng. Part A.* 2012; 18(13–14): 1479–1489. DOI: 10.1089/ten.TEA.2011.0325
26. Hirose Y., Funahashi Y., Matsukawa Y. et al. Comparison of trophic factors secreted from human adipose-derived stromal vascular fraction with those from adipose-derived stromal/stem cells in the same individuals. *Cytotherapy.* 2018; 20(4): 589–591. DOI: 10.1016/j.jcyt.2018.02.001

## References

1. Esposito M., Worthington H.V., Thomsen P., Coulthard P. Interventions for replacing missing teeth: different times for loading dental implants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (3): CD003878. DOI: 10.1002/14651858.CD003878.pub2
2. Deev R.V., Drobyshev A.Yu., Bozo I.Ya. Ordinarnye I aktivirovannye osteoplasticheskie materialy. *Vestnik travmatologii i ortopedii N.N. Priorova.* 2015; 1: 51–65 (In Russ., English abstract).
3. Khojasteh A., Morad G., Behnia H. Clinical importance of recipient site characteristics for vertical ridge augmentation: A systematic review of literature and proposal of a classification. *J Oral Implantol.* 2013; 39(3): 386–98. DOI: 10.1563/AAID-JOI-D-11-00210
4. Felice P., Pistilli R., Lizio G., Pellegrino G., Nisii A., Marchetti C. Inlay versus onlay iliac bone grafting in atrophic posterior mandible: a prospective controlled clinical trial for the comparison of two techniques. *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.* 2009; 11 (Suppl 1): e69–82. DOI: 10.1111/j.1708-8208.2009.00212.x
5. Perova M.D., Kozlov V.A., Mel'nik E.A., Karpjuk V.B., Sarkisov A.Ya. New scopes of the osseous defects replacement following processed lipoaspirate cells autografting in the cure the great odontogenic cysts. *Institut Stomatologii.* 2011; 1(50): 107–109 (In Russ., English abstract).
6. Calori G.M., Mazza E., Colombo M., Ripamonti C. The use of bone-graft substitutes in large bone defects: any specific needs? *Injury.* 2011; 42 (Suppl 2): S56–63. DOI: 10.1016/j.injury.2011.06.011
7. Karpjuk V.B., Perova M.D., Shubich M.G. K izucheni-yu svezhevydelennyh autologichnyh stromal'nyh kletok podkozhnoj zhirovoj kletchatki dlya regeneracii biologicheskikh tkanej. *Institut Stomatologii.* 2009; 3(44): 74–76 (In Russ., English abstract).
8. Karpjuk V.B., Lavreshin P.M., Shubich M.G., Ponkina O.N., Pavlyuk K.S., Berezhnoi D.V. Evaluation of the effectiveness of the application of the stromal vascular fraction cells in contour plastic surgery of the facial soft tissues (exemplified by an MRI study of lip augmentation by lipofilling). *Annaly Plasticheskoi, Rekonstruktivnoi i Esteticheskoi Khirurgii.* 2014; 3: 57–63 (In Russ., English abstract).
9. Dominici M., Le Blanc K., Mueller I., Slaper-Cortenbach I., Marini F., Krause D., Deans R., Keating A., Prockop Dj., Horwitz E. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* 2006; 8(4): 315–317. DOI: 10.1080/14653240600855905
10. Mildmay-White A., Khan W. Cell surface markers on adipose-derived stem cells: a systematic review. *Curr. Stem. Cell Res. Ther.* 2017; 12(6): 484–492. DOI: 10.2174/1574888X11666160429122133
11. Nary Filho H., Pinto T.F., de Freitas C.P., Ribeiro-Junior P.D., dos Santos P.L., Matsumoto M.A. Autogenous bone grafts contamination after exposure to the oral cavity. *J. Craniofac. Surg.* 2014; 25(2): 412–414. DOI: 10.1097/SCS.0000000000000682
12. Gupta N., Krasnodembskaya A., Kapetanaki M., Mouded M., Tan X., Serikov V., Matthay M.A. Mesenchymal

- stem cells enhance survival and bacterial clearance in murine *Escherichia coli* pneumonia. *Thorax*. 2012; 67(6): 533–539. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201176
13. Mezey E., Nemeth K. Mesenchymal stem cells and infectious diseases: Smarter than drugs. *Immunol. Lett.* 2015; 168(2): 208–214. DOI: 10.1016/j.imlet.2015.05.020
14. Sung D.K., Chang Y.S., Sung S.I., Yoo H.S., Ahn S.Y., Park W.S. Antibacterial effect of mesenchymal stem cells against *Escherichia coli* is mediated by secretion of beta-defensin-2 via toll-like receptor 4 signalling. *Cell. Microbiol.* 2016; 18(3): 424–436. DOI: 10.1111/cmi.12522
15. Badylak S.F., Valentin J.E., Ravindra A.K., McCabe G.P., Stewart-Akers A.M. Macrophage phenotype as a determinant of biologic scaffold remodeling. *Tissue Eng. Part A*. 2008; 14(11): 1835–1842. DOI: 10.1089/ten.tea.2007.0264
16. Dong Z., Peng Z., Chang Q., Lu F. The survival condition and immunoregulatory function of adipose stromal vascular fraction (SVF) in the early stage of non-vascularized adipose transplantation. *PLoS One*. 2013; 8(11): e80364.
17. Bowles A.C., Wise R.M., Gerstein B.Y. et al. Immunomodulatory effects of adipose stromal vascular fraction cells promote alternative activation macrophages to repair tissue damage. *Stem. Cells*. 2017; 35(10): 2198–2207. DOI: 10.1002/stem.2689
18. Parfenova E.V., Tkachuk V.A., Kalinina N.I., Traktuev D.O., Ratner E.I., Talitskii K.A., March K.L., Dzhonston B., Rakhmat-Zade T.M., Tsokolaeva Z.I. Poisk novykh «instrumentov» dlya terapevticheskogo angiogeneza. *Molekulyarnaya Meditsina*. 2006; 2: 10–23 (in Russ.).
19. Koh Y.J., Koh B.I., Kim H., Joo H.J., Jin H.K., Jeon J., Choi C., Lee D.H., Chung J.H., Cho C.H., Park W.S., Ryu J.K., Suh J.K., Koh G.Y. Stromal vascular fraction from adipose tissue forms profound vascular network through the dynamic reassembly of blood endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011; 31(5): 1141–1150. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.218206
20. Zakhari J.S., Zabanick J., Gettler B., Williams S.K. Vasculogenic and angiogenic potential of adipose stromal vascular fraction cell populations in vitro. *In Vitro Cell Dev. Biol. Anim.* 2018; 54 (1): 32–40. DOI: 10.1007/s11626-017-0213-7
21. Zernitskii A.Yu., Medvedeva E.Yu. Role of soft tissue around dental implants in the development of peri-implantitis. *Institut Stomatologii*. 2012; 1 (54): 80–81 (In Russ., English abstract).
22. Bassetti R.G., Stahli A., Bassetti M.A., Sculean A. Soft tissue augmentation procedures at second-stage surgery: a systematic review. *Clin. Oral Investig.* 2016; 20 (7): 1369–1387. DOI: 10.1007/s00784-016-1815-2
23. Lin G.H., Chan H.L., Wang H.L. The significance of keratinized mucosa on implant health: a systematic review. *J. Periodontol.* 2013; 84 (12): 1755–1767. DOI: 10.1902/jop.2013.120688
24. Gjerde C., Mustafa K., Hellem S., Rojewski M., Gjengedal H., Yassin M.A., Feng X., Skaale S., Berge T., Rosen A., Shi X.Q., Ahmed A.B., Gjertsen B.T., Schrezenmeier H., Layrolle P. Cell therapy induced regeneration of severely atrophied mandibular bone in a clinical trial. *Stem. Cell. Res. Ther.* 2018; 9 (1): 213. DOI: 10.1186/s13287-018-0951-9
25. Osugi M., Katagiri W., Yoshimi R., Inukai T., Hibi H., Ueda M. Conditioned media from mesenchymal stem cells enhanced bone regeneration in rat calvarial bone defects. *Tissue Eng. Part A*. 2012; 18 (13–14): 1479–1489. DOI: 10.1089/ten.TEA.2011.0325
26. Hirose Y., Funahashi Y., Matsukawa Y. et al. Comparison of trophic factors secreted from human adipose-derived stromal vascular fraction with those from adipose-derived stromal/stem cells in the same individuals. *Cytherapy*. 2018; 20(4): 589–591. DOI: 10.1016/j.jcyt.2018.02.001

## Сведения об авторах / Information about the authors

---

**Перова Марина Дмитриевна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургической стоматологии и ЧХЛ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Карпюк Владимир Борисович\*** — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории разработки и изучения новых технологий лечения заболеваний Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С. В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Контактная информация: e-mail: [vkarpjuk@mail.ru](mailto:vkarpjuk@mail.ru), тел.: +7 (918) 157-83-46;

ул. Красных Партизан, д. 238, г. Краснодар, 350020, Россия.

**Севостьянов Игорь Александрович** — врач-стоматолог-хирург стоматологической поликлиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Гилевич Ирина Валерьевна** — кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией разработки и изучения новых технологий лечения заболеваний Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С. В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

**Marina D. Perova** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

**Vladimir B. Karpjuk\*** — Cand.Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of the Development and Study of New Technologies for Treating Diseases, Research Institute — Regional Clinical Hospital 1 n.a. Prof. S.V. Ochapovsky, Ministry of Healthcare of Krasnodar Krai.

Contact information: e-mail: [vkarpjuk@mail.ru](mailto:vkarpjuk@mail.ru), tel.: +7 (918) 157-83-46;

Krasnykh Partizan str., 238, Krasnodar, 350020, Russia.

**Igor A. Sevostyanov** — Dentist-Surgeon, Dental Clinic, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

**Irina V. Gilevich** — Cand. Sci. (Med.), Head of Laboratory, Laboratory of the Development and Study of New Technologies for Treating Diseases, Research Institute — Regional Clinical Hospital 1 n.a. Prof. S.V. Ochapovsky, Ministry of Healthcare of Krasnodar Krai.

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-85-92>

# АНАЛИЗ УРОВНЯ МАРКЕРА АПОПТОЗА АННЕКСИНА V И СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ НА ФОНЕ БРОНХОЭКТАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

А. К. Саркисов, Е. А. Полунина\*, К. А. Саркисов

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Бакинская, д. 121, г. Астрахань, 414000, Россия*

## Аннотация

**Цель.** Изучить и проанализировать уровень маркера апоптоза аннексина V в ротовой жидкости у пациентов с генерализованным пародонтитом без общесоматической патологии и на фоне бронхоэктатической болезни.

**Материалы и методы.** Было обследовано 40 пациентов с генерализованным пародонтитом без общесоматической патологии и 50 пациентов с генерализованным пародонтитом с бронхоэктатической болезнью. В качестве группы контроля были обследованы 40 соматически здоровых лиц с интактным пародонтом. Всем обследуемым определяли индексы состояния тканей пародонта: РМА, PI, Muhlemann, OHI-s. Уровень маркера апоптоза аннексина V определяли в ротовой жидкости методом иммуноферментного анализа.

**Результаты.** Установлено, что значение индексов состояния тканей пародонта (РМА, PI, Muhlemann, OHI-s) было статистически значимо выше в группе пациентов с генерализованным пародонтитом на фоне бронхоэктатической болезни как по сравнению с группой контроля, так и по сравнению с группой пациентов с генерализованным пародонтитом без общесоматической патологии. Уровень маркера апоптоза аннексина V так же был статистически значимо выше у пациентов с генерализованным пародонтитом на фоне бронхоэктатической болезни по сравнению с группой контроля и группой пациентов с генерализованным пародонтитом без общесоматической патологии ( $p < 0,001$ ). По результатам корреляционного анализа были выявлены статистически значимые взаимосвязи средней силы между уровнем аннексина V и значением индексов состояния тканей пародонта как в группе пациентов с генерализованным пародонтитом без общесоматической патологии, так и в группе пациентов с генерализованным пародонтитом на фоне бронхоэктатической болезни. При этом сила данных взаимосвязей у пациентов с генерализованным пародонтитом на фоне бронхоэктатической болезни была больше по сравнению с группой пациентов с генерализованным пародонтитом без общесоматической патологии.

**Заключение.** Уровень маркера апоптоза аннексина V в ротовой жидкости у пациентов с генерализованным пародонтитом на фоне бронхоэктатической болезни статистически значимо больше ( $p < 0,001$ ), чем у пациентов с генерализованным пародонтитом без общесоматической патологии. Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о наличии взаимосвязей между уровнем аннексина V и значением индексов состояния тканей пародонта (РМА, PI, Muhlemann, OHI-s). Таким образом, усиление процесса апоптоза при генерализованном пародонтите на фоне бронхоэктатической болезни может выступать как фактор, усугубляющий поражение тканей пародонта.

**Ключевые слова:** апоптоз, аннексин V, генерализованный пародонтит, бронхоэктатическая болезнь, коморбидность

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Саркисов А.К., Полунина Е.А., Саркисов К.А. Анализ уровня маркера апоптоза аннексина V и стоматологического статуса у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом на фоне бронхоэктатической болезни. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(2): 85–92. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-85-92>

Поступила 17.01.2018

Принята после доработки 18.03.2019

Опубликована 25.04.2019

## ANALYSIS OF THE ANNEXIN V APOPTOSIS MARKER LEVEL AND DENTAL STATUS IN PATIENTS WITH CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS AND BRONCHOECTATIC DISEASE

Artem K. Sarkisov, Ekaterina A. Polunina\*, Karen A. Sarkisov

*Astrakhan State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Bakinskaya str., 121, Astrakhan, 414000, Russia*

### Abstract

**Aim:** Our aim was to study and analyze the level of the annexin V apoptosis marker in the oral fluid in patients with generalized periodontitis without general somatic pathology and against the background of bronchiectasis.

**Materials and methods.** 40 patients diagnosed with generalized periodontitis without somatic pathology and 50 patients diagnosed with generalized periodontitis and bronchiectasis were examined. The control group included 40 somatically healthy individuals with intact periodont. Indices characterizing the state of periodontal tissues, such as PMA, PI, Muhlemann, OHI-s were determined for all the examined persons. The level of the annexin V apoptosis marker was determined in the oral fluid by enzyme immunoassay.

**Results.** It was established that the value of the indices of periodontal tissues (PMA, PI, Muhlemann, OHI-s) was statistically significantly higher in the group of patients with generalized periodontitis against the background of bronchiectasis both in comparison with the control group and with the group of patients without general somatic pathology. The level of the annexin V apoptosis marker was also statistically significantly higher in patients with generalized periodontitis against the background of bronchiectasis as compared with the control group and the group of patients without general somatic pathology ( $p < 0.001$ ). According to the correlation analysis, statistically significant relationships of the moderate strength between the level of annexin V and the value of the indices of periodontal tissues were found both in the group of patients without general somatic pathology and in the group of patients with generalized periodontitis against the background of bronchiectasis. At the same time, the strength of these relationships in patients with generalized periodontitis against the background of bronchiectasis was greater as compared to the group of patients without general somatic pathology.

**Conclusion.** The level of the annexin V apoptosis marker in the oral fluid of patients with generalized periodontitis against the background of bronchiectasis is statistically significantly higher ( $p < 0.001$ ) than in patients with generalized periodontitis without general somatic pathology. The results of the correlation analysis indicate the presence of relationships between the level of annexin V and the value of periodontal tissue condition indices (PMA, PI, Muhlemann, OHI-s). Thus, increased apoptosis in generalized periodontitis against the background of bronchiectasis can act as a factor aggravating the damage to periodontal tissues.

**Keywords:** apoptosis, annexin V, generalized periodontitis, bronchiectasis, comorbidity

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Sarkisov A.K., Polunina E.A., Sarkisov K.A. Analysis of the Annexin V Apoptosis Marker Level and Dental Status in Patients with Chronic Generalized Perodontitis and Bronchoectatic Disease. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(2): 85–92. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-85-92>

Submitted 17.01.2018

Revised 18.03.2019

Published 25.04.2019

## Введение

Патология пародонтального комплекса является одной из главных проблем в стоматологической практике, оказывающей влияние на общее состояние организма и на качество жизни пациента. Это, в свою очередь, заставляет рассматривать заболевания пародонта как специальный раздел стоматологической науки и делает обозначенную проблему не только медицинской, но и социальной. Среди воспалительных заболеваний пародонта ведущие позиции в настоящее время занимает генерализованный пародонтит — заболевание пародонта воспалительно-деструктивного характера [1].

Генерализованный пародонтит в настоящее время рассматривается как мультифакторное заболевание, возникающее под влиянием кумулятивного воздействия различных экзогенных и эндогенных факторов [2].

Доказано, что возникновение и прогрессирование генерализованного пародонтита во многом обусловлены нарушением регуляторных механизмов клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза в слизистой оболочке десны под воздействием многочисленных факторов агрессии [3–5].

Одним из маркеров апоптоза является аннексин V. Его источником служат апоптотические и разрушенные клетки. Аннексин V способен связываться с отрицательно заряженными фосфолипидами, в том числе с фосфатидилсеринем, экспозиция которого на клеточной мембране является одним из ранних признаков апоптоза. Благодаря этому свойству уровень аннексина V в периферической крови используется для определения и подсчета апоптотических клеток. Диагностическая ценность аннексина V заключается в том, что клетки, находящиеся в апоптозе, связываются с ним до того, как происходят изменения в их морфологии и начинается гидролиз их ДНК [6, 7].

Также пристальное внимание ученых привлекает изучение патогенетического взаимоотношения влияния коморбидной патологии у па-

циентов с генерализованным пародонтитом как общемедицинской проблемы, в особенности одонтогенно-респираторной коморбидности [8, 9], так как решение данной проблемы позволит разработать целенаправленные патогенетические подходы к коррекции общесоматического фона для улучшения эффективности лечения и профилактических мер у стоматологических пациентов с коморбидной патологией [10–12]. При этом в современной литературе не представлено исследований, посвященных изучению уровня аннексина V у пациентов с одонтогенно-респираторной коморбидностью.

**Цель исследования:** изучить и проанализировать уровень маркера апоптоза аннексина V в ротовой жидкости у пациентов с генерализованным пародонтитом без общесоматической патологии и на фоне бронхоэктатической болезни.

## Материалы и методы

Исходя из поставленной нами цели было обследовано 130 человек, разделенных на 3 группы (табл. 1.)

Динамическое наблюдение за обследованными лицами, их комплексное лабораторное и инструментально-функциональное обследование осуществлялись в период с 2015 по 2017 г. в стоматологической поликлинике при ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России и в условиях терапевтического отделения ГБУЗ АО ГКБ № 2 им. братьев Губиных. Проведение клинического исследования одобрено Региональным независимым этическим комитетом (от 28.12.2017, протокол № 15).

Критерии включения в исследование: верифицированный диагноз хронического генерализованного пародонтита; верифицированный диагноз бронхоэктатической болезни; подписанное информированное согласие обследуемого. Критерии исключения из исследования: зубочелюстные аномалии и деформации; патологическая стираемость; тяжелая сопутствующая патология внутренних органов с функциональной недостаточностью; отказ больного от обследования.

Таблица 1. Дизайн исследования с характеристикой пациентов  
Table 1. Research design with patient characteristics

Показатель	40 пациентов с генерализованным пародонтитом средней степени тяжести (прогрессирующее течение) без общесоматической патологии	50 пациентов с генерализованным пародонтитом средней степени тяжести (прогрессирующее течение) с бронхоэктатической болезнью	40 соматически здоровых лиц с интактным пародонтом (контроль)
Мужчины, n	26 (65%)	29 (58%)	22 (55%)
Женщины, n	14 (35%)	21 (42%)	18 (45%)
Возраст, лет	55 [36;62]	52 [32;68]	50 [38;56]

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki). От всех пациентов было получено письменное согласие на участие в исследовании.

Анализ стоматологического статуса проводили методом детального опроса и клинического осмотра пациентов. Кроме детального опроса пациентов оценивали и субъективное состояние полости рта.

У всех обследуемых определяли следующие индексы состояния тканей пародонта: PMA — папиллярно-маргинально-альвеолярный; PI — пародонтальный; Muhlemann — индекс кровоточивости десневой борозды; OHI-s — упрощенный гигиенический индекс.

Диагноз бронхоэктатической болезни верифицировался на основании данных анамнеза и наличия бронхоэктазов по данным мультиспиральной компьютерной томографии. У пациентов с бронхоэктатической болезнью определялась средне-тяжелая форма в стадии ремиссии с двухсторонним поражением и дыхательной недостаточностью второй степени.

Мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной клетки для подтверждения бронхоэктазов выполняли на томографе «Philips Brilliance MX-8000». Диагностическую фиброbronхоскопию проводили в эндоскопическом отделении с помощью фиброbronхоскопа фирмы «Olympus» (тип BF, серия 40, Япония) по стандартной методике.

Уровень аннексина V определяли в ротовой жидкости методом иммуноферментного анализа согласно инструкции, приложенной производителем, используя тест-систему «Bender Med Systems», Австрия.

Анализ данных проводили с помощью программы «Statistica» версии 11.0 (StatSoft, Inc., США). Признаки имели распределение, отличное от нормального, поэтому для проверки статисти-

ческих гипотез при сравнении числовых данных двух несвязанных групп использовали U-критерий Манна — Уитни. Полученные данные представлены в виде Me [5, 9]. Отличия были статистически значимы при значении  $p < 0,05$ . Оценка интенсивности корреляционной связи проводилась с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена (r).

## Результаты и обсуждение

Анализ значения индексов состояния тканей пародонта (PMA, PI, Muhlemann, OHI-s) у обследуемых лиц выявил статистически значимое увеличение данного значения в группе пациентов с генерализованным пародонтитом без общесоматической патологии по сравнению с группой контроля (табл. 2).

В группе пациентов с генерализованным пародонтитом на фоне бронхоэктатической болезни значение индексов состояния тканей пародонта было статистически значимо выше, чем в группе пациентов с генерализованным пародонтитом без общесоматической патологии и в группе контроля. То есть нарушения состояния тканей пародонта и воспалительный процесс были более выражены в группе пациентов с генерализованным пародонтитом на фоне бронхоэктатической болезни по сравнению с группой пациентов с генерализованным пародонтитом без общесоматической патологии.

При анализе уровня маркера апоптоза аннексина V было установлено, что в группе пациентов с генерализованным пародонтитом без общесоматической патологии его уровень был статистически значимо выше, чем в группе контроля (табл. 3).

При этом в группе пациентов с генерализованным пародонтитом на фоне бронхоэктатической болезни уровень аннексина V был статистически значимо выше, чем в группе пациентов с генерализованным пародонтитом без общесоматической патологии и в группе контроля. Это сви-

**Таблица 2.** Значения индексов состояния тканей пародонта у обследуемых лиц  
**Table 2.** Indices of the condition of periodontal tissues in examined individuals

Индексы состояния тканей пародонта	Контроль	Генерализованный пародонтит без общесоматической патологии	Генерализованный пародонтит на фоне бронхоэктатической болезни
PMA (%)	25 [18;38]	55 [38;61] $p_1 < 0,001$	68 [44;74] $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$
PI (ед.)	1,1 [0,7;1,4]	4,1 [2,8;5,2] $p_1 < 0,001$	5,4 [3,9;5,8] $p_1 < 0,001, p_2 = 0,001$
Muhlemann (ед.)	1,3 [0,8;1,4]	2,9 [2,1;3,2] $p_1 < 0,001$	3,7 [2,8;4,6] $p_1 < 0,001, p_2 = 0,001$
OHI-s (ед.)	1,2 [0,8;1,9]	2,6 [2,2;3,6] $p_1 < 0,001$	3,4 [2,8;4,8] $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$

**Примечание:**  $p_1$  — уровень статистической значимости различий с группой контроля;  $p_2$  — уровень статистической значимости различий с группой пациентов с генерализованным пародонтитом.

**Note:**  $p_1$  — significance of differences as compared to the control group;  $p_2$  — significance of differences as compared to the generalized periodontitis group.

**Таблица 3.** Уровень маркера апоптоза у обследуемых лиц  
**Table 3.** Level of the apoptosis marker in the examined persons

Группа	Уровень аннексина V, нг/мл
Контроль	0,94 [0,68;2,3]
Генерализованный пародонтит без общесоматической патологии	14 [1,8;23] $p_1 < 0,001$
Генерализованный пародонтит на фоне бронхоэктатической болезни	19,8 [2,4;34,4] $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$

**Примечание:**  $p_1$  — уровень статистической значимости различий с группой контроля;  $p_2$  — уровень статистической значимости различий с группой пациентов с генерализованным пародонтитом.

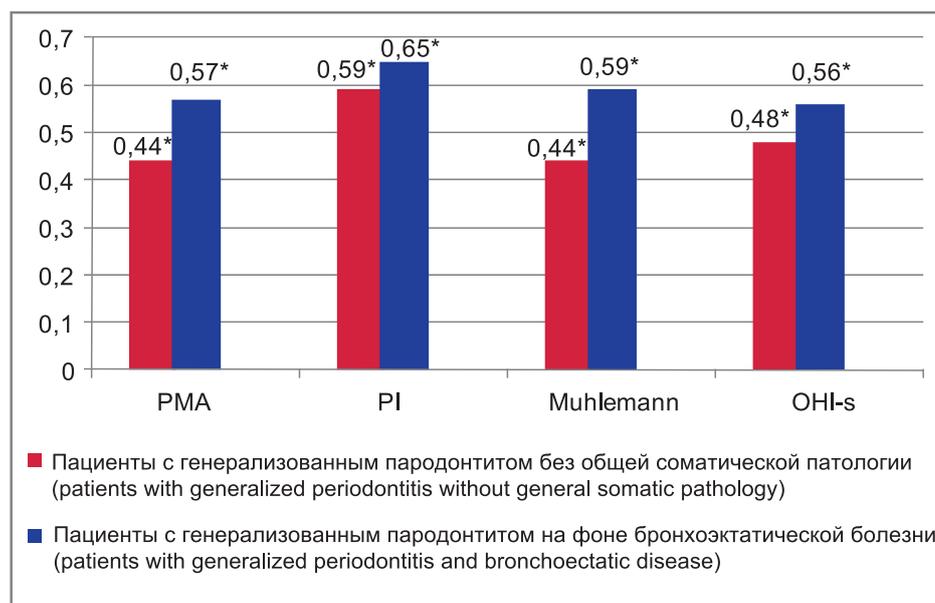
**Note:**  $p_1$  — significance of differences as compared to the control group;  $p_2$  — significance of differences as compared to the generalized periodontitis group.

детельствует о том, что выраженность апоптоза была выше в группе пациентов с генерализованным пародонтитом на фоне бронхоэктатической болезни по сравнению с группой пациентов с генерализованным пародонтитом без общесоматической патологии.

Для определения взаимосвязи процесса апоптоза и состояния тканей пародонта был проведен корреляционный анализ, по результатам которого выявлены статистически значимые взаимосвязи средней силы между уровнем аннексина V и значением индексов состояния тканей пародонта у пациентов с генерализованным пародонтитом без общесоматической

патологии и у пациентов с генерализованным пародонтитом на фоне бронхоэктатической болезни (рис.).

Выявленные статистически значимые взаимосвязи между уровнем аннексина V и значением индексов состояния тканей пародонта отражают роль интенсификации апоптоза в прогрессировании воспалительно-деструктивных изменений пародонта. При этом сила данных взаимосвязей у пациентов с генерализованным пародонтитом на фоне бронхоэктатической болезни была больше по сравнению с группой пациентов с генерализованным пародонтитом без общесоматической патологии.



**Рис.** Значения парной корреляции между индексами состояния тканей пародонта и уровнем аннексина V в ротовой жидкости у пациентов с генерализованным пародонтитом без общесоматической патологии и у пациентов с генерализованным пародонтитом на фоне бронхоэктатической болезни (\* $p < 0,001$ ).  
**Fig.** Values of pair correlation between the indices of the state of periodontal tissues and the level of annexin V in the oral fluid in patients with generalized periodontitis without general somatic pathology and in patients with generalized periodontitis and bronchoectatic disease, (\* $p < 0,001$ ).

### Заключение

В результате проведенного исследования было установлено, что у всех пациентов с генерализованным пародонтитом наблюдалось статистически значимое по сравнению с группой контроля увеличение уровня аннексина V, наиболее выраженное в группе пациентов с генерализованным пародонтитом на фоне бронхоэктатической болезни. Это указывает на усиление процесса апоптоза у пациентов с генерализованным пародонтитом, усугубляющегося на фоне бронхоэктатической болезни.

У пациентов с генерализованным пародонтитом без общесоматической патологии также прослеживались корреляционные взаимосвязи между уровнем аннексина V и значением ин-

дексов состояния тканей пародонта (PMA, PI, Muhlemann, OHI-s). При этом сила данных взаимосвязей в группе пациентов с генерализованным пародонтитом на фоне бронхоэктатической болезни была больше по сравнению с группой пациентов с генерализованным пародонтитом без общесоматической патологии. То есть более выраженная активность процесса апоптоза при генерализованном пародонтите на фоне бронхоэктатической болезни может выступать как фактор, усугубляющий поражение тканей пародонта.

Полученные данные могут быть использованы при разработке как профилактических, так и лечебных мероприятий у пациентов с генерализованным пародонтитом на фоне бронхоэктатической болезни.

### Список литературы

1. Субанова А.А. Особенности эпидемиологии и патогенеза заболеваний пародонта (обзор литературы). *Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета*. 2015; 15(7): 152–155.
2. Цепов Л.М., Михеева Е.А., Голева Н.А., Нестерова М.М. Хронический генерализованный пародонтит: ремарки к современным представлениям. *Пародонтология*. 2010; 15(1)(54): 3–7.
3. Zeidán-Chuliá F., Gursoy M., de Oliveira B.H., Gelain D.P., Könönen E., Gursoy U.K., Moreira J.C., Uitto V.J. Focused microarray analysis of apoptosis in periodontitis and its potential pharmacological targeting by carvacrol. *Arch. Oral Biol.* 2014; 59(5): 461–469. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2014.01.007
4. Парахонский А.П., Шмалько Н.М., Цыганок С.С. Значение апоптоза лейкоцитов в иммунопатогенезе пародонтита. *Современные проблемы науки и образования*. 2006; 2: 74–75.
5. Dabiri D., Halubai S., Layher M., Klausner C., Makhoul H., Lin G.H., Eckert G., Abuhussein H., Kamarajan P., Kapila

- Y. The role of apoptotic factors in assessing progression of periodontal disease. *Int. J. Dent. Oral Sci.* 2016; 3(9): 318–325. DOI: 10.19070/2377-8075-1600064
6. Rand J.H., Wu X.X., Lin E.Y., Griffel A., Gialanella P., Mckitrick J.C. Annexin A5 binds to lipopolysaccharide and reduces its endotoxin activity. *MBio.* 2012; 3(2): pii: e00292-11. DOI: 10.1128/mBio.00292-11
7. Hong M., Park N., Chun Y.J. Role of Annexin A5 on mitochondria-dependent apoptosis induced by tetramethoxystilbene in human breast cancer cells. *Biomol Ther (Seoul).* 2014; 22(6): 519–524. DOI: 10.4062/biomolther.2014.112
8. Гажва С.И., Заплутанова Д.А., Еремеев А.Ф. Проблема коморбидных заболеваний в стоматологии. *Современные проблемы науки и образования.* 2015; 6–0: 91.
9. Саркисов К.А., Полунина О.С., Брагин Е.А., Воронина Л.П., Нуржанова И.В. Состояние базального кровотока у больных хроническим пародонтитом на фоне бронхиальной астмы. *Астраханский медицинский журнал.* 2010; 5(3): 100–102.
10. Brooks J.K. Psoriasis: A review of systemic comorbidities and dental management considerations. *Quintessence Int.* 2018; 49(3): 209–217.
11. Ермолаева Л.А., Шишкин А.Н., Шевелева Н.А., Пеньковой Е.А., Шевелева М.А., Соколович Н.А., Хабарова О.В., Михайлова Е.С. Особенности патологии пародонта у больных разных возрастных групп с метаболическим синдромом. *Успехи геронтологии.* 2016; 29(2): 318–323.
12. Ní Chróinín D., Montalto A., Jahromi S., Ingham N., Beveridge A., Foltyn P. Oral health status is associated with common medical comorbidities in older hospital inpatients. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2016; 64(8): 1696–1700. DOI: 10.1111/jgs.14247

## References

1. Subanova A.A. Features epidemiology and pathogenesis of periodontal diseases (review). *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiiskogo Slavyanskogo Universiteta.* 2015; 15(7): 152–155 (In Russ., English abstract).
2. Tsepov L.M., Mikheeva E.A., Goleva N.A., Nesterova M.M. Chronic generalized periodontitis: the notes to present-days concepts. *Parodontologiya.* 2010; 15(1) (54): 3–7 (In Russ., English abstract).
3. Zeidán-Chuliá F., Gursoy M., de Oliveira B.H., Gelain D.P., Könönen E., Gursoy U.K., Moreira J.C., Uitto V.J. Focused microarray analysis of apoptosis in periodontitis and its potential pharmacological targeting by carvacrol. *Arch. Oral Biol.* 2014; 59(5): 461–469. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2014.01.007
4. Parakhonskii A.P., Shmal'ko N.M., Tsyganok S.S. Znachenie apoptoza leukotsitov v immunopatogeneze parodontita. *Sovremennye Problemy Nauki I Obrazovaniya.* 2006; 2: 74–75 (In Russ.).
5. Dabiri D., Halubai S., Layher M., Klausner C., Makhoul H., Lin G.H., Eckert G., Abuhusseini H., Kamarajan P., Kapila Y. The role of apoptotic factors in assessing progression of periodontal disease. *Int. J. Dent. Oral Sci.* 2016; 3(9): 318–325. DOI: 10.19070/2377-8075-1600064
6. Rand J.H., Wu X.X., Lin E.Y., Griffel A., Gialanella P., Mckitrick J.C. Annexin A5 binds to lipopolysaccharide and reduces its endotoxin activity. *MBio.* 2012; 3(2): pii: e00292-11. DOI: 10.1128/mBio.00292-11
7. Hong M., Park N., Chun Y.J. Role of Annexin A5 on mitochondria-dependent apoptosis induced by tetramethoxystilbene in human breast cancer cells. *Biomol Ther (Seoul).* 2014; 22(6): 519–524. DOI: 10.4062/biomolther.2014.112
8. Gajhva S.I., Zaplutanova D.A., Eremeev A.F. Problema komorbidnykh zabolevanii v stomatologii. *Sovremennye Problemy Nauki I Obrazovaniya.* 2015; 6-0: 91 (In Russ.).
9. Sarkisov K.A., Polunina O.S., Bragin E.A., Voronina L.P., Nurzhanova I.V. The condition of basal blood stream in patients with chronic parodontitis on the phone of bronchial asthma. *Astrakhanskii Meditsinskii Zhurnal.* 2010; 5(3): 100–102 (In Russ., English abstract).
10. Brooks J.K. Psoriasis: A review of systemic comorbidities and dental management considerations. *Quintessence Int.* 2018; 49(3): 209–217.
11. Ermolaeva L.A., Shishkin A.N., Sheveleva N.A., Pen'kovoï E.A., Sheveleva M.A., Sokolovich N.A., Khabarova O.V., Mikhailova E.S. Features of the periodontal pathology at patients with metabolic syndrome. *Uspekhi Gerontologii.* 2016; 29(2): 318–323 (In Russ., English abstract).
12. Ní Chróinín D., Montalto A., Jahromi S., Ingham N., Beveridge A., Foltyn P. Oral health status is associated with common medical comorbidities in older hospital inpatients. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2016; 64(8): 1696–1700. DOI: 10.1111/jgs.14247

## Сведения об авторах / Information about the authors

---

**Саркисов Артем Каренович** — ассистент кафедры ортопедической стоматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Полунина Екатерина Андреевна\*** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: [gilti2@yandex.ru](mailto:gilti2@yandex.ru), тел.: +7(908) 618-41-78;

ул. Космонавтов, д. 18/1, г. Астрахань, 414000, Россия.

**Саркисов Карен Акопович** — кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Artem K. Sarkisov** — Research Assistant, Department of Orthopedic Dentistry, Astrakhan State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

**Ekaterina A. Polunina\*** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Internal Diseases of the Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Contact information: e-mail: [gilti2@yandex.ru](mailto:gilti2@yandex.ru), tel.: +7(908) 618-41-78;

Kosmonavtov str., 18/1, Astrakhan, 414000, Russia.

**Karen A. Sarkisov** — Cand. Sci. (Med.), Head of Department, Department of Orthopedic Dentistry, Astrakhan State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-93-105>

# ВЛИЯНИЕ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ НА ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ СОСТОЯНИЕМ

А. В. Стаканов<sup>1,\*</sup>, В. В. Голубцов<sup>2</sup>, А. Е. Муронов<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

## Аннотация

**Цель.** Оценить эффективность применения гипербарической оксигенации (ГБО) у пациентов с различным функциональным состоянием (ФС) после устранения острой толстокишечной непроходимости (ОТКН).

**Материалы и методы.** Ретроспективный анализ 210 медицинских карт пациентов, которым выполнялись срочные оперативные вмешательства, направленные на устранение ОТКН. На основании величины постоянного потенциала (ПП) были выделены три группы: 1-я (n=96) — величина ПП от –30 мВ и ниже — субкомпенсация по ФС; 2-я (n=60) — со средними негативными значениями ПП от –15 до –29,9 мВ — компенсация по ФС; 3-я (n=54) — с низкими негативными и позитивными значениями ПП от –14,9 мВ и выше — декомпенсация по ФС. Была изучена связь ФС с частотой развития послеоперационных осложнений и определены независимые предикторы летального исхода. Далее в каждой из групп проведен количественный анализ осложнений и летальности в зависимости от применения в послеоперационном периоде сеансов ГБО с оценкой ее эффективности.

**Результаты.** По количеству периоперационных осложнений и летальности выявлены группы риска неблагоприятного течения послеоперационного периода: пациенты с высокими негативными величинами ПП, независимыми предикторами летального исхода которых могут считаться артериальная гипотензия и острое повреждение почек (ОПП), и пациенты с низкими негативными и позитивными величинами ПП, где статистически значимыми предикторами летальности выступают непосредственно уровень ПП, артериальная гипотензия, ОПП и пневмония. Выполнение сеансов ГБО в послеоперационном периоде позволяет уменьшить количество осложнений в общей популяции: пневмонии — на 7%, делирия — на 8,8%, ОПП — на 6,3%, кишечной дисфункции более 3-х суток — на 7,3%; обозначить тенденцию по уменьшению нагноительных заболеваний на 2,9%. Данные анализа применения ГБО в общей популяции и детализация по ФС показали сходные тенденции позитивного влияния на общесоматический статус пациентов с ОТКН и снижение наиболее часто встречающихся осложнений раннего послеоперационного периода. Необходимо отметить ее эффективность у самой тяжелой когорты пациентов при декомпенсированном ФС, где были зафиксированы наиболее значимые результаты по снижению осложнений (делирий — 22,2%; пневмония — 13%; парез ЖКТ — 18,5%), что привело к значимому снижению 30-дневной летальности на 11,1% в этой группе.

**Заключение.** Течение послеоперационного периода зависит от текущего ФС. Анализ применения ГБО в комплексе лечения после устранения ОТКН аргументированно указывает на ее эффективность.

**Ключевые слова:** гипербарическая оксигенация, острая толстокишечная непроходимость, постоянный потенциал, функциональное состояние, осложнения, послеоперационный период, смертность

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Стаканов А. В., Голубцов В. В., Мурунов А. Е. Влияние гипербарической оксигенации на течение послеоперационного периода у пациентов с различным функциональным состоянием. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(2): 93–105. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-93-105>

Поступила 17.01.2018

Принята после доработки 18.03.2019

Опубликована 25.04.2019

## EFFECTS OF HYPERBARIC OXYGEN THERAPY ON THE POST-OPERATIVE PERIOD IN PATIENTS WITH A DIFFERENT FUNCTIONAL STATUS

Andrey V. Stakanov<sup>1,\*</sup>, Vladislav V. Golubtsov<sup>2</sup>, Alexey E. Muronov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Rostov State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Nahichevanskiy lane, 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia

<sup>2</sup> Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

### Abstract

**Aim.** To evaluate the efficacy of hyperbaric oxygenation (HBO) in patients with a different functional status (FS) after the elimination of acute colonic obstruction (ACO).

**Materials and methods.** A retrospective analysis of 210 medical records of patients who had undergone emergency surgical interventions aimed at ACO elimination was carried out. Based on the value of the direct current potential (DCP), the patients were divided into three groups: 1st (n = 96) with the DCP value from –30 mV and below — FS subcompensation; 2nd (n = 60) with average negative DCP values from –15 to –29.9 mV — FS compensation; 3rd (n = 54) with low negative and positive DCP values from –14.9 mV and higher — FS decompensation. The correlation between patients' FS and the incidence of postoperative complications was studied, and independent predictors of fatal outcomes were identified. Subsequently, a quantitative analysis of complications and mortality was carried out in each group depending on the use of HBO sessions in the postoperative period, followed by an assessment of their efficacy.

**Results.** According to the number of perioperative complications and mortality, risk groups in terms of the unfavourable course of the postoperative period were identified: patients with high negative DCP values, for whom the arterial hypotension and acute kidney injury (AKI) could serve as the independent predictors of death; and patients with low negative and positive DCP values, for whom the statistically significant predictors of mortality were shown to be the DCP level, hypotension, AKI and pneumonia. HBO sessions in the postoperative period allow the number of complications in the general population to be reduced: pneumonia by 7%, delirium by 8.8%, AKI by 6.3%, intestinal dysfunction for more than 3 days by 7.3%. In addition, HBO contributed to a 2.9% decrease in suppurative diseases. The analysis of the data on the HBO application in the general population and FS information showed HBO to have a positive effect on the general somatic status of ACO patients. In addition, HBO treatment is shown to decrease the incidence of complications in the early postoperative period. The efficacy of HBO is found to be higher in the cohort of the most severe patients with decompensated FS,

where such complications as delirium, pneumonia and gastrointestinal paresis were decreased by 22.2%, 13% and 18.5%, respectively. As a result, in this group of patients, a significant decrease of 11.1% in 30-day mortality was achieved.

**Conclusion.** The postoperative period depends on the actual FS. The conducted analysis of HBO therapy has convincingly confirmed its efficacy in the combined treatment of patients after the elimination of ACO.

**Keywords:** hyperbaric oxygenation, acute colonic obstruction, constant potential, functional state, complications, postoperative period, mortality

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Stakanov A. V., Golubtsov V. V., Muronov A. E. Effects of Hyperbaric Oxygen Therapy on the Post-Operative Period in Patients with a Different Functional Status. *Kubanskiy Nauchnyi Meditsinskiy Vestnik*. 2019; 26(2): 93–105. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-93-105>

Submitted 17.01.2018

Revised 18.03.2019

Published 25.04.2019

## Введение

Рост заболеваемости колоректальным раком — сложная клиническая проблема, требующая комплексного решения путем глубокого анализа позиций, значимо влияющих на течение периоперационного периода [1–4]. Одно из основных звеньев этой патологии — состояние, возникающее при несоответствии потребности клетки в  $O_2$  и его доставки к ней либо в том случае, когда это соответствие достигается в результате чрезмерного напряжения деятельности кислородтранспортной системы, что ведет к уменьшению ее функционального резерва. Тяжесть гипоксии нередко является фактором, решающим исход данного заболевания [5].

Метод гипербарической оксигенации (ГБО), включенный в комплексную терапию пациентов, оказывается весьма эффективным, а в ряде случаев — основным. Прежде всего это относится к интенсивной терапии разнообразных критических состояний, каким и является острая толстокишечная непроходимость, поскольку повреждающая роль общей, а чаще регионарной, гипоксии отдельных тканей или целых органов в патогенезе терминальных стадий многих патологических процессов совершенно очевидна [5–7].

Эффективность ГБО в зависимости от тяжести состояния имеет существенные различия [8, 9], и поиск новых решений в интерпретации механизмов патогенетического воздействия гипербарического кислорода на организм с целью обоснования возможности дифференцированного подхода выглядит весьма перспективным. В этом отношении неинвазивный нейрофизиологический мониторинг функционального состояния (ФС) с опцией регистрации постоянно-

го потенциала (ПП) на фоне имеющихся знаний и сведений о тесной связи ПП головного мозга с кровообращением, метаболизмом, волевым балансом в органах и тканях при оптимальном функционировании и в условиях стресса считается наиболее аргументированным, так как обеспечивает возможность индивидуального подхода в определении стрессорной устойчивости организма [10–12]. При этом распределение пациентов по уровню ПП позволяет выделить однородную для анализа популяцию с определенной степенью компенсаторных возможностей и обозначить характерные для каждой группы осложнения [12, 13].

**Цель исследования:** оценить эффективность применения гипербарической оксигенации у пациентов с различным функциональным состоянием после устранения острой толстокишечной непроходимости (ОТКН).

## Материалы и методы

Стремясь к максимальной однородности выборки ( $n=210$ ), исследуя одну нозологию — ОТКН опухолевого генеза левой половины толстой кишки, мы не включали пациентов с локализацией опухолевого процесса в слепой кишке, восходящем отделе и печеночном изгибе ободочной кишки с учетом иной патогенетической направленности возникающих нарушений гомеостаза и основных систем в организме, исключали терминальные состояния при запущенных формах ОТКН без оперативного вмешательства и случаи, когда ОТКН была этиологически обусловлена заворотом сигмовидной кишки или копростазом.

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declara-

tion Helsinki), одобрено локальным этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Россия, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, протокол № 50 от 26.04.2017 г.). От всех пациентов получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

При поступлении в анестезиолого-реанимационное отделение в начале предоперационной подготовки, наряду с катетеризацией центральной вены и мочевого пузыря и зондированием верхних отделов ЖКТ, всем пациентам катетеризовали эпидуральное пространство (уровень Th<sub>8</sub> — Th<sub>10</sub>), куда после выполнения тест-дозы проводили непрерывную эпидуральную инфузию в течение четырех суток раствором 0,2% ропивакаина со скоростью 5 мл/час. Осуществлялась периоперационная инфузионная терапия с целью коррекции исходной гиповолемии, типичных нарушений водно-электролитного баланса [14, 15].

Несмотря на индивидуальные подходы ведения периоперационного периода [16], наряду с нормализацией транспорта кислорода стремились поддерживать следующие целевые параметры гемодинамики [17]: среднее артериальное давление (САД) более 70 мм рт. ст.; сердечный индекс (СИ) в пределах 2,5–4 л/мин/м<sup>2</sup>, что считалось нормокинетическим критерием в интерпретации типа кровообращения; общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) от 1200 до 1600 дин·с·см<sup>-5</sup>, что соответствовало нормотоническому критерию при описании типа кровообращения.

Обязательный кардиоваскулярный мониторинг в контексте периоперационной безопасности [18, 19] включал неинвазивную регистрацию артериального давления (АД), ЧСС, электрокардиограмму (ЭКГ), пульсоксиметрию (SpO<sub>2</sub>). Ударный объем (УО, мл) регистрировали постоянно с помощью метода оценки транзитного времени пульсовой волны, расчета СИ и ОПСС. Определяли фракционную концентрацию кислорода (FiO<sub>2</sub>) и углекислого газа (FiCO<sub>2</sub>) во вдыхаемой и выдыхаемой (FetCO<sub>2</sub>) газовой смеси, рассчитывали коэффициент утилизации кислорода (КУO<sub>2</sub>), доставку и потребление кислорода (DO<sub>2</sub> и VO<sub>2</sub>). В случае появления признаков артериальной гипотензии назначался вазопрессорный препарат — норадреналин (НА); параллельно после катетеризации лучевой артерии подключали инвазивный мониторинг АД.

Ключевым критерием применения НА считалось снижение систолического АД от исходных величин на 20% и более или снижение САД менее 65 мм рт. ст. при отсутствии эффекта, заключающегося в повышении значений указанных параметров выше «критических» уровней и роста центрального венозного давления (ЦВД) от увеличения темпа инфузии (особенно на фоне сопутствующей нормо- или брадикардии). По УЗИ сердца определяли фракцию выброса (ФВ) как показатель насосной функции сердца, и, если она приближалась к 40%, свидетельствуя о сердечной недостаточности, подключали инотропную поддержку добутамином.

При поступлении в анестезиолого-реанимационное отделение ПП регистрировали с помощью аппаратно-компьютерного комплекса «Телепат-104 Р». На основании величины ПП были сформированы три группы [12]: 1-я группа (n=96) была представлена пациентами с высокими негативными величинами ПП от –30 мВ и ниже, что в соответствии с ранее проведенными исследованиями указывает на субкомпенсированное ФС; 2-я группа (n=60), в которой определялись значения ПП от –15 до –29,9 мВ, что расценивалось как компенсированное ФС. В 3-й группе (n=54) декомпенсированное ФС соответствовало низким отрицательным, вплоть до положительных, значениям ПП — от –14,99 мВ и выше.

Пациенты выделенных групп в зависимости от ПП сопоставимы по росту-весовым, половым, возрастным характеристикам и сопутствующим заболеваниям (табл. 1). Каждую из групп проанализировали по количеству послеоперационных осложнений и летальности в зависимости от исходно превалирующего ФС [3, 13].

Ретроспективно, в зависимости от задачи исследования, пациентов распределили с учетом использования в послеоперационном периоде гипербарической оксигенации (ГБО) на подгруппы: а — без ГБО, б — с ГБО [20]. Процедуры гипербарического воздействия осуществлялись в барокамере БЛКС-301 М, при этом «доза» — степень компрессии — была от 1,5 до 2,0 АТА в течение часа ежедневно, начиная со вторых суток, с продолжительностью курса от 7 до 10 сеансов (рис. 1). Перечень противопоказаний к ГБО был представлен эпилепсией в анамнезе, наличием недренированных полостей в виде пневмотораксов, каверн, абсцессов, отитов, острых респираторных заболеваний; сдерживающими началом ГБО факторами выступали продолжающаяся ИВЛ и нестабильность гемодинамики с вазоактивной поддержкой [5, 21]. Пациенты с эмоциональной лабильностью, когнитивными расстройствами и делирием перед сеансом

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика пациентов  $M_e (p, 0,25/p, 0,75)$  и сопутствующая патология групп в зависимости от ПП (абс. (%))**Table 1.** Comparative characteristics of patients  $M_e (p, 0,25/p, 0,75)$  and accompanying pathology of groups depending on DCP (abs. (%))

Параметры	1-я группа с ПП↑ (n=96)	2-я группа с ПП↓ (n=60)	3-я группа с ПП↓ (n=54)
Возраст пациентов, лет	70 (64/75)	71 (63/77)	69 (63/74)
Рост, см	165 (159/171)	167 (161/175)	166 (160/172)
Вес, кг	66 (59/71)	67 (60/74)	64 (59/70)
Пол, %	М — 36; Ж — 64	М — 41; Ж — 59	М — 34; Ж — 66
Длительность операций, ч	2,3 (2,1/2,5)	2,3 (1,9/2,7)	2,2 (2,0/2,5)
Длительность анестезий, ч	2,8 (2,5/3,1)	2,7 (2,2/3,2)	2,8 (2,5/3,2)
Пребывание в реанимации, сутки	4 (3/5)	3 (3/4)	4 (3/5)
Операционно-анестезиологический риск по МНОАР	IV степень	IV степень	IV степень
<b>Наличие сопутствующей патологии</b>			
Сердечно-сосудистые заболевания	59 (61,2%)	40 (66,7%)	37 (68,5%)
Артриты и артрозы	17 (17,7%)	11 (18,3%)	10 (18,5%)
Диабет	15 (15,6%)	9 (15,0%)	7 (12,9%)
Язвенная болезнь желудка и ДПК, гастриты	12 (12,5%)	9 (15,0%)	8 (14,8%)
Хронические обструктивные заболевания легких, эмфизема, астма	11 (11,4%)	7 (11,6%)	6 (11,1%)
Дисфункция щитовидной железы	9 (9,4%)	5 (8,3%)	4 (7,4%)

согласно схеме лечения получали медикаментозную седацию [28].

G. A. Matchett и коллеги (2009) утверждают, что многочисленные исследования продемонстрировали защитный эффект ГБО при экспериментальном ишемическом повреждении головного мозга, и были идентифицированы многие физиологические и молекулярные механизмы нейробезопасности, связанной с ГБО. Гипербарическая кислородная терапия связана с улучшением церебральной оксигенации, снижением повреждения гематоэнцефалического барьера, уменьшением воспаления и отека мозга, снижением внутричерепного давления, окислительной нагрузки, метаболического расстройства и апоптотической гибели клеток и усилением регенерации нервной системы. Авторы пришли к выводу, что на молекулярном уровне ГБО приводит к активации ионных каналов, ингибированию индуцируемого гипоксией фактора-1 альфа, повышению уровня Vcl-2, ингибированию MMP-9, снижению активности циклооксигеназы-2, уменьшению активности миелопероксидазы, повышению и регуляции супероксиддисмутазы и ингибированию Nogo-A (эндогенный фактор, ингибирующий рост) [31].

Учитывая непараметрическое распределение вероятностей, для описания распределения вариант использовали медианы ( $M_e$ ), 25 и 75 перцентили. Групповые различия выявляли с по-

мощью методов непараметрической статистики (Краскела — Уоллиса, Уилкоксона,  $\chi^2$ ). Достоверными различиями сравниваемых значений считали уровень вероятности  $>95\%$  ( $p < 0,05$ ).

### Результаты и обсуждение

Анализ осложнений в общей популяции [2, 3, 13] выявил, что наиболее распространенными осложнениями раннего послеоперационного периода были острое повреждение почек (ОПП) — 40,5% [22, 23], гипотензия с вазоактивной поддержкой — 29% [17, 24, 25], острая левожелудочковая недостаточность (ОЛЖН) — 12,9% [25, 26], делирий [27, 28] и пневмония — 14,8%, кровотечения из ЖКТ — 7,6% [29] (рис. 1). Менее 5% осложнений составили острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) [30], тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), абсцессы брюшной полости, флегмоны колостомы, несостоятельность анастомоза.

Следует отметить и закономерности развития различных осложнений: гемодинамические обычно развивались в первые сутки до, во время и сразу после операции, респираторные и церебральные осложнения формировались к третьим суткам послеоперационного периода, нарушение почечной функции наблюдалось непосредственно в первые сутки и разрешалось по мере восстановления сосудистого объе-

ма в отсутствие признаков интраабдоминальной гипертензии (ИАГ), а гнойно-септические осложнения более характерны для позднего послеоперационного периода при ОТКН. Желудочно-кишечные кровотечения фиксировались со вторых суток и были обусловлены острыми эрозиями и десквамацией слизистой вследствие ишемических и последующих реперфузионных повреждений стенки кишечника [29].

В общей популяции пациентов с ОТКН 30-дневная летальность была 20%, в 1-й группе — 11,5%, во 2-й группе летальных исходов не зафиксировано, и в 3-й группе летальность значительно отличалась и составляла 57,4%. Для анализа прогностической способности уровня ПП в развитии летального исхода нами был проведен ROC-анализ.

ПП продемонстрировал очень хорошую чувствительность и специфичность (>80%), с «точкой отсечения» при регистрации значений ПП > -14,04 (рис. 2).

Данный показатель указывает на то, что пациенты с регистрируемыми низкими негативными и позитивными величинами ПП представляют группу с наиболее неблагоприятным течением послеоперационного периода, что полностью подтверждается полученными данными (табл. 2).

Структура послеоперационных осложнений в третьей группе была представлена преимущественно ОЛЖН, гипотензией и ОПП, делирием и пневмонией и более чем вдвое превышала таковые цифры в общей популяции.

Наиболее значимые отличия между группами наблюдались по частоте развития делирия, гипотензии с вазоактивной поддержкой и ОЛЖН — данные осложнения выявлялись в 2–3 раза чаще в 3-й группе. В 1-й группе наиболее часто наблюдались: ОПП, ОЛЖН и гипотензия. Во 2-й — осложнения были малочисленны и представлены преимущественно ОПП и гипотензией.

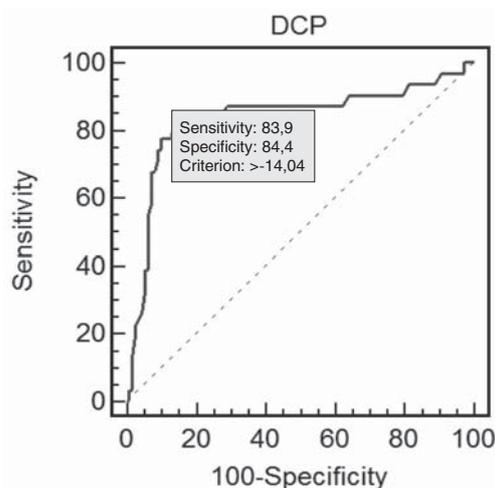
На следующем этапе мы оценили вклад различных осложнений как независимых предикторов летального исхода (табл. 3). В 1-й группе, по данным регрессионного анализа, независимыми предикторами летального исхода являлись гипотензия и ОПП. Во 2-й группе значимых предикторов выявлено не было. В 3-й группе наиболее значимыми предикторами оказались уровень ПП, гипотензия, ОПП и пневмония.

В свете вышеизложенного интерпретация данных регистрации ПП, обеспечивая возможность индивидуального подхода в определении стрессорной устойчивости и компенсаторных воз-



Рис. 1. Структура послеоперационных осложнений в общей популяции (%).

Fig. 1. Structure of postoperative complications in the general population (%).



DCP — уровень постоянного потенциала (mV) / DCP level (mV).

Sensitivity/Чувствительность (%).

Specificity/Специфичность (%).

Рис. 2. Значимость уровня постоянного потенциала в прогнозировании летального исхода.

Fig. 2. The significance of the level of constant potential in predicting death.

можностей основных регуляторных систем организма, может быть чрезвычайно полезной в стратификации групп риска развития ранних послеоперационных осложнений.

На сегодняшний день, используя современные методы статистики на достаточной выборке пациентов, мы подтвердили воспроизводимость и правильность эмпирического выделения групп: пациенты с регистрируемыми низкими величинами ПП > -14,04 представляют группу

**Таблица 2.** Частота развития осложнения в зависимости от уровня ПП  
**Table 2.** Frequency of complications depending on the DCP level

Осложнения	Частота осложнений (абс. число / %)		
	1-я группа (n=96)	2-я группа (n=60)	3-я группа (n=54)
Гипотензия с вазоактивной поддержкой	22/22,9	5/8,3 <sup>1</sup>	34/62,9 <sup>1,2</sup>
ОИМ	1/1,0		
ОЛЖН	10/10,4		17/31,5 <sup>2</sup>
ТЭЛА	3/3,1	–	4/7,4
ОРДС	1/1,0	–	4/7,4
Пневмония	12/12,5	3/5	16/29,6 <sup>1,2</sup>
ОНМК	4/4,2	1/1,7	2/3,7
Делирий	9/9,4	–	22/40,7 <sup>1</sup>
Кровотечения ЖКТ	8/8,3	2/3,3	6/11,1
ОПП	38/39,6	9/15	38/70,4 <sup>1,2</sup>
Абсцессы брюшной полости, флегмона колостомы	–	–	3/5,6
Несостоятельность анастомоза	1/1,0	–	4/7,4
Летальность	11/11,5	–	31/57,4 <sup>1</sup>

**Примечание:** <sup>1,2</sup> —  $p < 0,05$  (критерий  $\chi^2$ ), соответственно к 1-й и 2-й группам.

**Note:** <sup>1,2</sup> —  $p < 0.05$  (criterion  $\chi^2$ ) differences to the 1<sup>st</sup> or 2<sup>nd</sup> group.

**Таблица 3.** Независимые предикторы летального исхода в группах в зависимости от ПП  
**Table 3.** Independent predictors of death in groups depending on the DCP

Послеоперационные осложнения	1-я группа	3-я группа
	OR (медиана, 25–75 перцентиль), p	
Уровень ПП	–	1,1 (0,93–2,22) p=0,041
Гипотензия	2,4 (1,06–3,73) p=0,0ц32	3,8 (2,5–5,37) p=0,005
ОПП	1,8 (1,02–2,45) p=0,02	2,2 (1,5–3,4) p=0,001
Пневмония	–	4,8 (3,61–5,99) p=0,003

с менее благоприятным течением послеоперационного периода.

Распределив пациентов с учетом исходно преобладающего ПП в зависимости от применения ГБО в послеоперационном периоде, мы по аналогии проанализировали влияние гипербарического кислорода в группах с различным ФС и оценили встречаемость периоперационных осложнений и динамику неблагоприятных исходов (табл. 4).

Что касается артериальной гипотензии с вазоактивной поддержкой, то ее минимальная регистрация традиционно прослеживалась во 2-й группе со средними величинами ПП; в 1-й группе на фоне сеансов ГБО частота ее встречаемости увеличивалась, и это может быть обусловлено способностью гипербарического кислорода к улучшению регионарного кровотока, интенсификации метаболизма [5, 30] и периферической вазоплегии, приводящей к эпизодической тенденции нестабильности центральной гемодинамики; в 3-й группе процент гипотензий велик

независимо от ГБО и свидетельствует об истощении стресс-реализующих систем, гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового звена с глубокими расстройствами гомеостаза.

ОЛЖН в пределах 10% наблюдается в 1-й группе с высокими значениями ПП и достоверно чаще встречается (до 30%) в 3-й группе с низкими величинами ПП.

Пневмонии на фоне ГБО имеют тенденцию к снижению в 1-й группе и с достоверными различиями — в 3-й группе. Если у пациентов до лечения диагностировались спазм прекапиллярных сосудов, нарушения артериального кровенаполнения в системе легочной артерии и венозного оттока крови, то уже во время компрессии у них отмечалось улучшение гемодинамики малого круга, выражающееся в снижении легочного артериального сопротивления, повышении артериального кровенаполнения легких и улучшении венозного оттока. Положительная динамика легочного кровотока во время компрессии наблюдалась до давления 1,7–1,8 ATA [5, 30].

Таблица 4. Частота встречаемости периоперационных осложнений без ГБО и с ГБО с учетом ПП  
 Table 4. Incidence of perioperative complications without and with HBO, taking into account the DCP

Осложнения с частотой их встречаемости (абс. число / %)	Вся популяция (n=210)		1-я группа с ↑ПП (n=96)		2-я группа с ↓ПП (n=60)		3-я группа с ↓ПП (n=54)	
	без ГБО (n=118)	с ГБО (n=92)	без ГБО (n=57)	с ГБО (n=39)	без ГБО (n=36)	с ГБО (n=24)	без ГБО (n=27)	с ГБО (n=27)
Гипотензия с вазоактивной поддержкой	32/27,1	29/31,5	11/19,3	11/28,2*	3/8,3 <sup>1</sup>	2/8,3 <sup>1</sup>	18/66,7 <sup>1,2</sup>	16/59,3 <sup>1,2</sup>
ОЛЖН	15/12,7	12/13	6/10,5	4/10,3			9/33,3 <sup>1</sup>	8/29,6 <sup>1</sup>
ОРДС	4/3,4	1/1,1	1/1,7				3/11,1	1/3,7
Пневмония	21/17,8	10/10,8*	9/15,8	3/7,7	2/5,6 <sup>1</sup>	1/4,2 <sup>1</sup>	10/37,0 <sup>1,2</sup>	6/24 <sup>1,2</sup>
Делирий	22/18,6	9/9,8*	8/14,0	1/2,6*			14/51,8 <sup>1</sup>	8/29,6 <sup>1</sup>
ОПП	51/43,2	34/36,9	25/43,8	13/33,3*	6/16,7 <sup>1</sup>	3/12,5 <sup>1</sup>	20/74,1 <sup>1,2</sup>	18/66,7 <sup>1,2</sup>
Парез ЖКТ	24/20,3	12/13*	10/17,5	3/7,7*			14/51,8 <sup>1</sup>	9/33,3 <sup>1</sup>
Летальность	25/21,2	17/18,5	8/14,0	3/7,7			17/62,9 <sup>1</sup>	14/51,8 <sup>1</sup>

Примечание:<sup>1,2</sup> —  $p < 0,05$  (критерий  $\chi^2$ ), соответственно к 1-й и ко 2-й группам; \* —  $p < 0,05$  ( $\chi^2$ ) без или с ГБО.  
 Note:<sup>1,2</sup> —  $p < 0,05$  (criterion  $\chi^2$ ) differences to the 1st or 2nd group; \* —  $p < 0,05$  ( $\chi^2$ ) without and with HBO.

Делирий на фоне ГБО имеет значимое снижение случаев встречаемости у пациентов обеих — 1-й и 3-й — групп. И если при высоких величинах ПП это всего лишь 11,4%, то у наиболее тяжелой когорты пациентов с низкими значениями ПП это 22,2%. Известно, что ведущую роль в патогенезе делирия играет дисбаланс нейротрансмиттеров, включая избыток фенилаланина и катехоламинов, дисбаланс триптофана, серотонина и мелатонина, истощение запасов ацетилхолина. Важное значение имеет и системное воспаление, свойственное ОТКН, в результате которого выделение цитокинов и медиаторов (TNF, IL-1, 2, 6) приводит к изменениям в системе гемостаза, образованию микроэмболов и нарушению церебральной микроциркуляции [28]. Клинические проявления гипоксии головного мозга, инициирующей развитие делирия, определяются, с одной стороны, длительностью воздействия и силой гипоксического фактора, с другой — резервами компенсаторно-приспособительных механизмов кровообращения и метаболизма мозга.

Нарушение функциональной активности и морфологии клеток головного мозга — это интегральный результат различных структурно-биохимических изменений, возникающих на субклеточном и молекулярном уровнях и являющихся пусковым звеном патологического процесса. В мозге практически нет запасов углеводов и кислорода, отсюда зависимость метаболизма и, следовательно, функциональной активности нейронов от их доставки. Целостная регуляция кровоснабжения мозга осуществляется системой экстра- и интрацеребральных механизмов на основе гуморальных и нервных вазомоторных влияний.

В свете изложенного становятся очевидными патофизиологические предпосылки использования в борьбе с неврологическим дефицитом мозга ГБО, с помощью которой мы пытаемся: 1 — преодолеть возросший капиллярно-тканевый градиент кислорода, чтобы увеличить расстояние его эффективной диффузии; 2 — ликвидировать метаболические последствия кислородной задолженности в ишемических тканях мозга; 3 — уменьшить внутричерепное давление [5, 31].

Риск ОПП и его начальная стадия прогрессирующей азотемии на фоне ГБО снижаются как в 1-й группе на 10,5%, так и в 3-й — на 7,4%. Поскольку регионарная и общая гипоксия, пусть субкомпенсированная, очень скоро приобретает доминирующее значение в цепи патологических процессов, вызванных нарушениями системного кровообращения независимо от этиологии последней [22, 23], применение ГБО после устранения причины в виде ИАГ с ОТКН, как в нашем исследовании, в комплексной терапии критических состояний, сопровождаемых синдромом низкого сердечного выброса, гиповолемией, тяжелыми нарушениями в зоне микроциркуляции, а чаще их сочетаниями, представляется теоретически вполне оправданным по нескольким причинам. Так, ГБО дает возможность быстро увеличивать перфузионный объем кислорода в органах и тканях с сохранным, хотя и резко сниженным кровотоком за счет газа, физически растворенного в плазме. При этом достигается значительное возрастание кислородного дебита в расчете на единицу массы ткани даже тогда, когда величина объемного кровотока в ней или в органе остается неизменной или несколько снижается в ходе сеанса ГБО.

По отношению к организму в целом открываемая ингаляцией гипербарического кислорода возможность важна тем, что позволяет улучшить доставку газа различным областям тела без дополнительной стимуляции насосной функции сердца. Логично предполагать далее, что происходящее под влиянием ГБО увеличение кислородоснабжения периферических тканей, страдавших до этого от прогрессирующей гипоксии на фоне предшествующей ИАГ, способно вызвать положительные изменения в зоне микроциркуляции не только за счет благоприятных изменений в перераспределении сердечного выброса, но главным образом за счет улучшения реологических свойств крови, увеличения расстояния эффективной диффузии кислорода, благоприятных изменений транспорта кислорода к митохондриям внутри самих клеток вследствие снижения гидратации последних.

И еще один, теоретически вполне допустимый путь реализации положительного эффекта ГБО в терапии циркуляторной гипоксии — изменение под влиянием кислорода чувствительности тканевых рецепторов к действию нейромедиаторов, гормонов и других биологически активных веществ. Эти вещества появляются или накапливаются в зоне ткани-мишени в условиях нарастающей кислородной задолженности, дефицита доставки субстратов и нарушения элиминации промежуточных и конечных продуктов измененного метаболизма, в частности азотемии при начальных стадиях ОПП [5, 6, 20].

Исходная гипоперфузия слизистой кишечника с последующей реперфузией у пациентов с ОТКН ведет к ее морфологическим повреждениям [32].

Кишечная дисфункция [33–35] на фоне ГБО имела значимую тенденцию к снижению в 1-й группе на 10%, в 3-й — на 18,5%. Полученные результаты соотносятся с литературными данными о позитивном влиянии гипербарического кислорода на пропульсивную перистальтику кишечника [5, 6, 20]. Так, у пациентов, оперированных по поводу кишечной непроходимости, при проведении ГБО удавалось с первых же сеансов справиться с послеоперационным парезом кишечника.

В исследуемой группе пациентов быстрее улучшалось общее состояние, они скорее переводились на энтеральное питание, уменьшалось число осложнений. При исследовании биоэлектрической активности тонкого кишечника методом электроэнтерографии оказалось, что уже первый сеанс ГБО приводил к усилению биоэлектрической активности медленных ритмов

на  $44,3 \pm 5,5\%$  и быстрых на  $155 \pm 2\%$ , а второй сеанс — соответственно, на  $65,1 \pm 1,3\%$  и  $134 \pm 2\%$ . При этом частота ритмов увеличивалась после первого сеанса на  $131 \pm 5,5$  и  $67,7\%$  и после второго — на  $100 \pm 1,3$  и  $85,7\%$ . Без ГБО восстановление биоэлектрической активности кишечника происходит в среднем на двое суток позже [5, 6].

Применение ГБО в комплексной терапии послеоперационного периода позволило снизить 30-дневную летальность в 1-й группе на 6,3%, а в 3-й группе на 11,1% ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, включение ГБО в схему лечения оказывает в послеоперационном периоде положительное влияние на состояние кардиогемодинамики [5], респираторной системы [5] и ЖКТ [5, 6], редуцирует когнитивные расстройства [31], ведет к снижению нагноительных заболеваний, связанных с колостомой, уменьшает появление значимых периоперационных осложнений у пациентов высокого риска [2, 3, 13] и увеличивает выживаемость при ОТКН. Обозначенные тенденции уменьшения длительности нахождения и летальности пациентов в стационаре [5, 6], потребности в повторных операциях, улучшая результаты лечения и снижая расходы, вселяют уверенность в перспективности расширения показаний к использованию ГБО при данной патологии [5–8, 20].

### Заключение

Течение послеоперационного периода зависит от текущего ФС. По совокупности реципрокно взаимосвязанных, клинически значимых параметров основных систем гомеостаза, количеству периоперационных осложнений и летальности, согласно эффективному критерию стратификации, каким является ПП, выявлены группы риска неблагоприятного течения послеоперационного периода: пациенты с высокими негативными величинами ПП, независимыми предикторами летального исхода которых могут считаться артериальная гипотензия и ОПП, и пациенты с низкими негативными и позитивными величинами ПП, где статистически значимыми предикторами летальности выступают непосредственно уровень ПП, артериальная гипотензия, ОПП и пневмония.

Ретроспективный анализ применения гипербарического кислорода в комплексе лечения после устранения ОТКН аргументированно указывает на его эффективность. Выполнение сеансов ГБО в послеоперационном периоде позволяет уменьшить количество осложнений в общей популяции: пневмонии — на 7%, делирия — на 8,8%, ОПП — на 6,3%, кишечной дисфункции более 3-х суток — на 7,3%; обозначить тенденцию по уменьшению нагноительных заболеваний на 2,9%.

Данные анализа применения ГБО в общей популяции и детализация по ФС показали сходные тенденции позитивного влияния на общесоматический статус пациентов с ОТКН и снижение наиболее часто встречающихся осложнений раннего послеоперационного периода. Необходимо отметить ее эффективность у наиболее тяжелой когорты

пациентов при декомпенсированном ФС (3-я группа с низкими негативными и позитивными величинами ПП), где были зафиксированы наиболее значимые результаты по снижению осложнений (делирий — 22,2%; пневмония — 13%; парез ЖКТ — 18,5%), что привело к значимому — на 11,1% — снижению 30-дневной летальности в этой группе.

## Список литературы

1. Frago R., Ramirez E., Millan M., Kreisler E., del Valle E., Biondo S. Current management of acute malignant large bowel obstruction: a systematic review. *Am. J. Surg.* 2014; 207(1): 127–138. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2013.07.027
2. McGillicuddy E. A., Schuster K. M., Davis K. A.; Longo W. E. Factors predicting morbidity and mortality in emergency colorectal procedures in elderly patients. *Arch. Surg.* 2009; 144(12): 1157–1162. DOI: 10.1001/archsurg.2009.203
3. Стаканов А. В., Мусаева Т. С., Зиборова Л. Н. Прогнозирование ранних послеоперационных осложнений у пациентов с острой толстокишечной непроходимостью. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2013; 10(4): 21–26.
4. Черневская Е. А., Белобородова Н. В. Микробиота кишечника при критических состояниях (Обзор). *Общая реаниматология.* 2018; 14(5): 96–119. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-96-119
5. Ефуни С. Н., редактор. *Руководство по гипербарической оксигенации (теория и практика клинического применения).* М.: Медицина; 1986. 416 с.
6. Rossignol D. A. Hyperbaric oxygen treatment for inflammatory bowel disease: a systematic review and analysis. *Med. Gas. Res.* 2012; 2: 6. DOI: 10.1186/2045-9912-2-6
7. Camporesi E. M., Bosco G. Mechanisms of action of hyperbaric oxygen therapy. *Undersea Hyperb. Med.* 2014; 41(3): 247–252.
8. Dulai P. S., Gleeson M. W., Taylor D., Holubar S. D., Buckey J. C., Siegel C. A. Systematic review: The safety and efficacy of hyper-630 baric oxygen therapy for inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014; 39(11): 1266–1275. DOI: 10.1111/apt.12753
9. Fukami Y., Kurumiya Y., Mizuno K., Sekoguchi E., Kobayashi S. Clinical effect of hyperbaric oxygen therapy in adhesive postoperative small bowel obstruction. *Br. J. Surg.* 2014; 101(4): 433–437. DOI: 10.1002/bjs.9389
10. Заболотских И. Б., Мусаева Т. С., Богданов Е. В., Голубцов В. В. Метод регистрации постоянного потенциала в периоперативной оценке нарушений водно-электролитного обмена. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2009; 7(112): 61–67.
11. Цыганков К. А., Щеголев А. В., Лахин Р. Е. Предоперационная оценка функционального статуса пациента. Современное состояние проблемы. *Вестник интенсивной терапии.* 2017; 3: 35–41.
12. Илюхина В. А., Заболотских И. Б. Типология спонтанной и вызванной динамики сверхмедленных физиологических процессов, регистрируемых с поверхности головы и тела здорового и больного человека. *Кубанский научный медицинский вестник.* 1997; 1–3: 12–26.
13. Стаканов А. В., Зиборова Л. Н., Мурунов А. Е. Анализ структуры послеоперационных осложнений и летальности у пациентов, оперированных по поводу острой толстокишечной непроходимости опухолевого генеза. *Вестник интенсивной терапии.* 2016; S1: 112–114.
14. Петрова М. В., Бутров А. В., Гречко А. В., Степанова Н. В., Накаде М. Ф. И., Сторчай М. Н., Мохан Р., Махмутова Г. Р. Влияние инфузии на развитие послеоперационной кишечной недостаточности. *Общая реаниматология.* 2018; 14(1): 50–57.
15. Zabolotskikh I. B., Musaeva T. S., Kulinich O. V. Individual approach to perioperative fluid therapy based on the direct current potential levels in patients after major abdominal surgery. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2015; 32 (S53): 260.
16. Савушкин А. В., Хачатурова Э. А., Балыкова Е. В. Особенности периоперационного периода у пациентов пожилого и старческого возраста с колоректальным раком. *Анестезиология и реаниматология.* 2017; 62(3): 198–202. DOI: 10.18821/0201-7563-2017-62-3-198-202
17. Кузьков В. В., Фот Е. В., Сметкин А. А., Лебединский К. М., Киров М. Ю. Волемический статус и фазовый подход к терапии критических состояний — новые возможности и перспективы. *Анестезиология и реаниматология.* 2015; 60(6): 65–70.
18. Киров М. Ю., Кузьков В. В., Лебединский К. М. *Мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии.* В кн.: Б. Р. Гельфанд, И. Б. Заболотских, редакторы. *Интенсивная терапия. Национальное руководство. Краткое издание. 2-е изд., перераб. и доп.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017: 451–463.
19. Vincent J. L., Pelosi P., Pearse R., Payen D., Perel A., Hoefft A., Romagnoli S., Ranieri V. M., Ichai C., Forget P., Della Rocca G., Rhodes A. Perioperative

- cardiovascular monitoring of high-risk patients: a consensus of 12. *Critical Care*. 2015; 19: 224. DOI: 10.1186/s13054-015-0932-7
20. Стаканов А. В., Мурунов А. Е., Ефанов С. Ю. Гипербарическая оксигенация в комплексе лечения острой толстокишечной непроходимости. *Новости хирургии*. 2015; 23(6): 624–630. DOI: 10.18484/2305-0047.2015.6.624
21. Glover M., Smerdon G. R., Andreyev H. J., Benton V. E., Bothma P., Firth O., Gothard L., Harrison J., Ignatescu M., Laden G., Martin S., Maynard L., McCann D., Penny C. E. L., Phillips S., Sharp G., Yarnold J. Hyperbaric oxygen for patients with chronic bowel dysfunction after pelvic radiotherapy (HOT2): A randomised, double-blind, sham-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(2): 224–233.
22. Стаканов А. В., Дашевский С. П., Мусаева Т. С., Поцелуев Е. А., Заболотских И. Б. Риск развития острого повреждения почек при острой толстокишечной непроходимости. *Новости хирургии*. 2016; 24(6): 551–560. DOI: 10.18484/2305-0047.2016.6.551
23. Заболотских И. Б., Синьков С. В. Анестезия и острое повреждение почек. *Анестезиология и реаниматология*. 2018; 63(2): 131–138. DOI: 10.18821/0201-7563-2018-63-2-131-138
24. Стаканов А. В., Поцелуев Е. А., Мусаева Т. С. Влияние уровня постоянного потенциала на параметры гемодинамики и водно-электролитного обмена у пациентов с острой обтурационной толстокишечной непроходимостью. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2011; 4(127): 168–172.
25. Cheung C. C., Martyn A., Campbell N., Frost S., Gilbert K., Michota F., Seal D., Ghali W., Khan N. A. Predictors of intraoperative hypotension and bradycardia. *Am. J. Med*. 2015; 128(5): 532–538.
26. Потиевская В. И., Алексеева Ю. М., Баутин А. Е., Дорогинин С. В., Еременко А. А., Заболотских И. Б., Лебединский К. М. Периоперационное ведение пациентов с желудочковыми аритмиями. *Анестезиология и реаниматология*. 2017; 62(6): 474–485.
27. Заболотских И. Б., Мусаева Т. С., Стаканов А. В. *Способ прогнозирования делирия после проведения обширных абдоминальных операций*. Патент РФ на изобретение № 2661626/17.06.2018.
28. 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
29. Мороз Е. В., Артёмкин Э. Н., Крюков Е. В., Черцов В. А. Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта при антитромботической терапии. *Общая реаниматология*. 2018; 14(3): 15–26. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-3-15-26
30. Ravi P., Vaishnavi D., Gnanam A., Krishnakumar Raja V. B. The role of hyperbaric oxygen therapy in the prevention and management of radiation-induced complications of the head and neck — a systematic review of literature. *J. Stomat. Oral Maxillofac. Surg*. 2017; 118(6): 359–362. DOI: 10.1016/j.jormas.2017.07.005
31. Matchett G. A., Martin R. D., Zhang J. H. Hyperbaric oxygen therapy and cerebral ischemia: Neuroprotective mechanisms. *Neurol. Res*. 2009; 31(2): 114–121.
32. Бациков Х. А., Магомедов М. М. Реперфузионный синдром при острой кишечной непроходимости. *Новости хирургии*. 2017; 25(4): 404–411. DOI: 10.18484/2305-0047.2017.4.404
33. Стаканов А. В., Дударев И. В., Поцелуев Е. А., Стаканов В. А., Стаканова К. А. Прогнозирование кишечной дисфункции после колоректальных операций. *Вестник интенсивной терапии*. 2015; 5: 160–166.
34. Стаканов А. В., Мурунов А. Е., Поцелуев Е. А., Стаканов В. А. Алгоритм предупреждения кишечной дисфункции в группах риска после колоректальных операций. *Вестник интенсивной терапии*. 2016; S1: 114–126.
35. Стаканов А. В., Мусаева Т. С. Эффективность серотонина адипината в предупреждении кишечной дисфункции у пациентов после колоректальных операций. *Анестезиология и реаниматология*. 2015; 60(6): 29–32.

## References

1. Frago R., Ramirez E., Millan M., Kreisler E., del Valle E., Biondo S. Current management of acute malignant large bowel obstruction: a systematic review. *Am. J. Surg*. 2014; 207(1): 127–138. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2013.07.027
2. McGillicuddy E. A., Schuster K. M., Davis K. A.; Longo W. E. Factors predicting morbidity and mortality in emergency colorectal procedures in elderly patients. *Arch. Surg*. 2009; 144(12): 1157–1162. DOI: 10.1001/archsurg.2009.203
3. Stakanov A. V., Musaeva T. S., Ziborova L. N. Prognostirovanie rannikh posleoperatsionnykh oslozhnenii u pacientov s ostroi tolstokishechnoi neprokhodimost'yu. *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii*. 2013; 10(4): 21–26 (In Russ.).
4. Chernevskaia E. A., Beloborodova N. V. Gut microbiome in critical illness (Review). *Obshchaya Reanimatologiya*. 2018; 14(5): 96–119 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-96-119
5. Efuni S. N., editor. *Rukovodstvo po giperbaricheskoj oksigenatsii (teoriya i praktika klinicheskogo primeneniya)*. M.: Meditsina; 1986. 416 p. (In Russ.).
6. Rossignol D. A. Hyperbaric oxygen treatment for inflammatory bowel disease: a systematic review

- and analysis. *Med. Gas. Res.* 2012; 2: 6. DOI: 10.1186/2045-9912-2-6
7. Camporesi E.M., Bosco G. Mechanisms of action of hyperbaric oxygen therapy. *Undersea Hyperb. Med.* 2014; 41(3): 247–252.
  8. Dulai P.S., Gleeson M.W., Taylor D., Holubar S.D., Buckley J.C., Siegel C.A. Systematic review: The safety and efficacy of hyper-630 baric oxygen therapy for inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014; 39(11): 1266–1275. DOI: 10.1111/apt.12753
  9. Fukami Y., Kurumiya Y., Mizuno K., Sekoguchi E., Kobayashi S. Clinical effect of hyperbaric oxygen therapy in adhesive postoperative small bowel obstruction. *Br. J. Surg.* 2014; 101(4): 433–437. DOI: 10.1002/bjs.9389
  10. Zabolotskikh I.B., Musaeva T.S., Bogdanov E.V., Golubtsov V.V. Method of direct current potential registration in perioperative evaluation of water and electrolyte disturbances. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik.* 2009; 7(112): 61–67 (In Russ., English abstract).
  11. Tsygankov K.A., Shchegolev A.V., Lakhin R.E. Preoperative assessment of a patient's functional status. Current state of the problem. *Vestnik Intensivnoi Terapii.* 2017; 3: 35–41 (In Russ., English abstract).
  12. Ilyukhina V.A., Zabolotskikh I.B. Tipologiya spon-tannoi i vyzvannoi dinamiki sverkhmedlennykh fiziologicheskikh protsessov, registriruemykh s poverkhnosti golovy i tela zdorovogo i bol'nogo cheloveka. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik.* 1997; 1–3: 12–26 (In Russ.).
  13. Stakanov A.V., Ziborova L.N., Muronov A.E. Analiz struktury posleoperatsionnykh oslozhenii i letal'nosti u patsientov, operirovannykh po povodu ostroi tolstokishechnoi neprokhodimosti opukhlevogo geneza. *Vestnik Intensivnoi Terapii.* 2016; S1: 112–114.
  14. Petrova M.V., Butrov A.V., Grechko A.V., Stepanova N.V., Nakade M.F.I., Storchai M.N., Mokhan R., Makhmutova G.R. Infusion effect on postoperative intestinal failure. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2018; 14(1): 50–57 (In Russ., English abstract).
  15. Zabolotskikh I.B., Musaeva T.S., Kulinich O.V. Individual approach to perioperative fluid therapy based on the direct current potential levels in patients after major abdominal surgery. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2015; 32(S53): 260.
  16. Savushkin A.V., Khachaturova E.A., Balykova E.V. Special features of perioperative period of elderly patients with colorectal cancer. *Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2017; 62(3): 198–202 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/0201-7563-2017-62-3-198-202
  17. Kuz'kov V.V., Fot E.V., Smetkin A.A., Lebedinskii K.M., Kirov M.Yu. Volemic status and the phasic approach to the treatment of critical states — new opportunities and prospects. *Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2015; 60(6): 65–70 (In Russ., English abstract).
  18. Kirov M.Yu., Kuz'kov V.V., Lebedinskii K.M. *Monitoring gemodinamiki v intensivnoi terapii.* In: B.R. Gel'fand, I.B. Zabolotskikh, editors. *Intensivnaya terapiya. Natsional'noe rukovodstvo.* Short edition. 2<sup>nd</sup> edition, re-cycled, augmented. M.: GEOTAR-Media; 2017: 451–463 (In Russ.).
  19. Vincent J.L., Pelosi P., Pearse R., Payen D., Perel A., Hoeft A., Romagnoli S., Ranieri V.M., Ichai C., Forget P., Della Rocca G., Rhodes A. Perioperative cardiovascular monitoring of high-risk patients: a consensus of 12. *Critical Care.* 2015; 19: 224. DOI: 10.1186/s13054-015-0932-7
  20. Stakanov A.V., Muronov A.E., Efanov S.Yu. Hyperbaric oxygen therapy of acute colonic obstruction. *Novosti Khirurgii.* 2015; 23(6): 624–630 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18484/2305-0047.2015.6.624
  21. Glover M., Smerdon G.R., Andreyev H.J., Benton B.E., Bothma P., Firth O., Gothard L., Harrison J., Ignatescu M., Laden G., Martin S., Maynard L., McCann D., Penny C.E.L., Phillips S., Sharp G., Yarnold J. Hyperbaric oxygen for patients with chronic bowel dysfunction after pelvic radiotherapy (HOT2): A randomised, double-blind, sham-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(2): 224–233.
  22. Stakanov A.V., Dashevskii S.P., Musaeva T.S., Pot-seluev E.A., Zabolotskikh I.B. The risk of developing acute kidney injury in acute colonic obstruction. *Novosti Khirurgii.* 2016; 24(6): 551–560 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18484/2305-0047.2016.6.551
  23. Zabolotskikh I.B., Sin'kov S.V. Anesthesia and acute kidney. *Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2018; 63(2): 131–138 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/0201-7563-2018-63-2-131-138
  24. Stakanov A.V., Potseluev E.A., Musaeva T.S. Effect of the direct current potential in parameters of cardiovascular system, fluid and electrolyte balance in patients with acute obstructive colon obstruction. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik.* 2011; 4(127): 168–172 (In Russ., English abstract).
  25. Cheung C.C., Martyn A., Campbell N., Frost S., Gilbert K., Michota F., Seal D., Ghali W., Khan N.A. Predictors of intraoperative hypotension and bradycardia. *Am. J. Med.* 2015; 128(5): 532–538.
  26. Potievskaya V.I., Alekseeva Yu.M., Bautin A.E., Doroginin S.V., Eremenko A.A., Zabolotskikh I.B. Lebedinskii K.M. Perioperatsionnoe vedenie patsientov s zheludochkovymi aritmiyami. *Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2017; 62(6): 474–485 (In Russ.).
  27. Zabolotskikh I.B., Musaeva T.S., Stakanov A.V. *Sposob prognozirovaniya deliriya posle provedeniya obshirnykh abdominal'nykh operatsii.* RF Patent for Invention № 2661626/17.06.2018 (In Russ.).
  28. Sokolova M.M., Kirov M.Yu., Shelygin K.V. Post-operative delirium: modern aspects of diagnosis, prevention and therapy. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik.* 2018; 25(6): 184–191 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-6-184-191

29. Moroz E. V., Artemkin E. N., Kryukov E. V., Chern-tsov V. A. Gastro-intestinal tract complications during antithrombotic therapy. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2018; 14(3): 15–26 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15360/1813-9779-2018-3-15-26
30. Ravi P., Vaishnavi D., Gnanam A., Krishnakumar Raja V. B. The role of hyperbaric oxygen therapy in the prevention and management of radiation-induced complications of the head and neck — a systematic review of literature. *J. Stomat. Oral Maxillofac. Surg.* 2017; 118(6): 359–362. DOI: 10.1016/j.jormas.2017.07.005
31. Matchett G. A., Martin R. D., Zhang J. H. Hyperbaric oxygen therapy and cerebral ischemia: Neuroprotective mechanisms. *Neurol. Res.* 2009; 31(2): 114–121.
32. Batsikov Kh. A., Magomedov M. M. Reperfusion syndrome in acute intestinal obstruction. *Novosti Khirurgii*. 2017; 25(4): 404–411 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18484/2305-0047.2017.4.404
33. Stakanov A. V., Dudarev I. V., Potseluev E. A., Stakanov V. A., Stakanova K. A. Prognozirovaniye kishechnoi disfunktsii posle kolorektal'nykh operatsii. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2015; 5: 160–166 (In Russ.).
34. Stakanov A. V., Muronov A. E., Potseluev E. A., Stakanov V. A. Algoritm uprezhdeniya kishechnoi disfunktsii v gruppakh riska posle kolorektal'nykh operatsii. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2016; S1: 114–126 (In Russ.).
35. Stakanov A. V., Musaeva T. S. Efficiency of serotonin adipinate in intestinal dysfunction in patients after colorectal operations. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2015; 60(6): 29–32 (In Russ., English abstract).

## Сведения об авторах / Information about the authors

**Стаканов Андрей Владимирович\*** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: [stakanova1@mail.ru](mailto:stakanova1@mail.ru), тел.: +7 (928) 171-20-67.

**Голубцов Владислав Викторович** — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Мурунов Алексей Евгеньевич** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Andrey V. Stakanov\*** — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Anesthesiology and Resuscitation, Rostov State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Contact information: e-mail: [stakanova1@mail.ru](mailto:stakanova1@mail.ru), tel.: +7 (928) 171-20-67.

**Vladislav V. Golubtsov** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Anesthesiology, Resuscitation and Transfusiology, Department of Advanced Training, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

**Alexey E. Muronov** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Anesthesiology, Resuscitation and Transfusiology, Department of Advanced Training, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

# ВЛИЯНИЕ ЧАСТИЧНО ГИДРИРОВАННЫХ ПИРИДИНОВ, ПРОИЗВОДНЫХ ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА, НА ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ КРЫС С СОЧЕТАННЫМ ПАРАЦЕТАМОЛЬНО-АЛКОГОЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ

Е. Ю. Бибик<sup>1,\*</sup>, Б. С. Кривоколыско<sup>1</sup>, А. А. Бурдейная<sup>1</sup>, А. В. Деменко<sup>1</sup>,  
К. А. Фролов<sup>1,2</sup>, В. В. Доценко<sup>3</sup>, С. Г. Кривоколыско<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Государственное учреждение Луганской Народной Республики  
«Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки»,  
кв. 50-летия Оборона Луганска, д. 1г, г. Луганск, 91045, ЛНР

<sup>2</sup> Научно-исследовательская лаборатория «Химэкс», Кафедра химии и инновационных  
химических технологий Государственного образовательного учреждения высшего  
профессионального образования «Луганский национальный университет им. Владимира Даля»,  
кв. Молодежный, д. 20А, корп. 7, г. Луганск, 91034, ЛНР

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Кубанский государственный университет»,  
ул. Ставропольская, д. 149, г. Краснодар, 350040, Россия

## Аннотация

**Цель.** Изучение показателей биохимического анализа крови крыс с сочетанным парацетамольно-алкогольным поражением печени и фармакокоррекцией синтезированных нами новыми частично гидрированными пиридинами, производными цианотиоацетамида.

**Материалы и методы.** 50 образцов новых производных частично гидрированных пиридинов, синтезированных на базе научно-исследовательской лаборатории «Химэкс» Луганского национального университета им. Владимира Даля, подверглись виртуальному биоскринингу, который позволил отобрать 4 соединения, биологическая активность которых может быть связана с влиянием на белоксинтетическую и детоксицирующую функции печени. Эксперимент проведен на 48 белых беспородных крысах-самцах. Крысам контрольной и опытных групп на протяжении 14 дней внутрижелудочно вводили по 1 мл 40° этанола и парацетамол в дозе 500 мг/кг однократно в сутки. Фармакокоррекцию препаратом сравнения тиатриазолином (50 мг/кг) и производными пиридина в дозе 5 мг/кг осуществляли с четвертых суток. На пятнадцатые сутки производился забор крови с определением уровня общего билирубина, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы и тимоловой пробы.

**Результаты.** В крови крыс, получавших соединения CV046, значение общего билирубина на 34,88% меньше соответствующего значения в контрольной группе. У животных опытных групп, получавших образец CV047, также выявлены достоверные отличия с показателями в контрольной группе по уровню билирубина (снижение на 31,78%). Значения АСТ в крови крыс этих опытных групп не имеют достоверных отличий в сравнении с таковыми у интактных животных. После десятидневной фармакокоррекции соединением CV146 сочетанного парацетамольно-алкогольного поражения печени показатель общего билирубина в крови снижается на 26,36% в сравнении с показателями в контрольной группе. При этом активности АЛТ и АСТ находятся на уровне интактных значений.

**Заключение.** Проведенные скрининговые исследования четырех частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида, на модели сочетанного парацетамольно-ал-

когального поражения печени при применении их в дозе 5 мг/кг на протяжении десяти суток показали высокую гепатопротекторную и детоксицирующую активность у трех соединений: CV046 (2-[(9-*tert*-butyl-1,5-dicyano-4-oxo-3-azaspiro[5,5]undec-1-en-2-yl)thio]-N-(2-ethylphenyl)acetamide-IUPAC), CV047 (2-[(9-*tert*-butyl-1,5-dicyano-4-oxo-3-azaspiro[5,5]undec-1-en-2-yl)thio]-N-(4-fluorophenyl)acetamide) и CV146 (benzyl 4-(4-chlorophenyl)-5-cyano-6-((2-[(3,4-dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl)thio)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate).

**Ключевые слова:** парацетамол, алкоголь, частично гидрированные пиридины, печень

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Бибик Е.Ю., Кривоколыско Б.С., Бурдейная А.А., Деменко А.В., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. Влияние частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида, на показатели крови крыс с сочетанным парацетамольно-алкогольным поражением печени. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(2): 106–114. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-106-114>

Поступила 21.01.2019

Принята после доработки 05.03.2019

Опубликована 25.04.2019

## EFFECTS OF PARTIALLY HYDROGENATED PYRIDINES (CYANTHIOACETAMIDE DERIVATIVES) ON THE BLOOD OF RATS WITH COMBINED PARACETAMOL-ALCOHOLIC LIVER INJURY

Elena Yu. Bibik<sup>1,\*</sup>, Bogdan S. Krivokolysko<sup>1</sup>, Anna A. Burdeynaya<sup>1</sup>, Andrey V. Demenko<sup>1</sup>,  
Konstantin A. Frolov<sup>1,2</sup>, Viktor V. Dotsenko<sup>3</sup>, Sergey G. Krivokolysko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Lugansk State Medical University,

50-letiya Oborony Luganska kv., 1g, Lugansk, 91045, Luhansk People's Republic, Ukraine

<sup>2</sup> ChemEx Laboratory, Lugansk Vladimir Dahl National University,

Molodezhny kv., 20a, bld. 7, Lugansk, 91034, Luhansk People's Republic, Ukraine

<sup>3</sup> Kuban State University,

Stavropolskaya str., 149, Krasnodar, 350040, Russia

### Abstract

**Aim.** In this research, we studied the parameters of blood biochemical analysis in rats with combined paracetamol-alcoholic liver injury after its pharmacological correction by newly synthesized partially hydrogenated pyridines (cyanothioacetamide derivatives).

**Materials and methods.** 50 samples of new derivatives of partially hydrogenated pyridines synthesized on the basis of the "Chemex" Research Laboratory of the Vladimir Dal' Lugansk National University underwent virtual bioscreening, which allowed the selection of 4 compounds, the biological activity of which may be associated with the effect on the protein synthesis and detoxification function of the liver. The experiment was conducted on 48 white outbred male rats. For 14 days, the rats of the control and experimental groups were intragastrically injected with 1 ml of 40% ethanol and paracetamol at a dose of 500 mg/kg once a day. Pharmacocorrection with a thiothiazoline reference drug (50 mg/kg) and pyridine derivatives at a dose of 5 mg/kg was performed from the fourth day. On the 15th day, blood was sampled to determine the level of total bilirubin, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase and thymol turbidity test.

**Results.** The value of total bilirubin in the blood of the rats treated with CV046 compounds was 34.88% lower than that in the control group. The animals of the test groups receiving CV047 also showed significant differences with the control group in terms of bilirubin level (a decrease

of 31.78%). The AST values in the blood of rats in the test groups had no significant differences as compared with intact animals. Following 10 days of pharmacological correction of combined paracetamol-alcoholic liver injury with CV146, the total bilirubin level in the blood decreased by 26.36% in comparison with the control group, with the activity of ALT and AST demonstrating the levels of intact values.

**Conclusions.** The conducted screening studies of four partially hydrogenated pyridines — cyanothioacetamide derivatives — using the model of combined paracetamol-alcoholic liver injury when used at a dose of 5 mg/kg during ten days have shown a high hepatoprotective and detoxifying activity of the following three compounds: CV046 (2-[(9-tert-butyl-1,5-dicyano-4-oxo-3-azaspiro[5,5]undec-1-en-2-yl)thio]-N-(2-ethylphenyl)acetamide — IUPAC), CV047 (2-[(9-tert-butyl-1,5-dicyano-4-oxo-3-azaspiro[5,5]undec-1-en-2-yl)thio]-N-(4-fluorophenyl)acetamide) and CV146 (benzyl 4-(4-chlorophenyl)-5-cyano-6-({2-[(3,4-dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl}thio)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate).

**Keywords:** paracetamol, alcohol, partially hydrogenated pyridines, liver

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Bibik E.Yu., Krivokolysko B.S., Burdeynaya A.A., Demenko A.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. Effects of Partially Hydrogenated Pyridines (Cyanothioacetamide Derivatives) on the Blood of Rats with Combined Paracetamol-Alcoholic Liver Injury. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(2): 106–114. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-106-114>

Submitted 21.01.2019

Revised 05.03.2019

Published 25.04.2019

## Введение

На сегодняшний день медикаментозные поражения печени являются одной из важнейших проблем гепатологии. Прослеживаемая в последние годы отчетливая тенденция к росту частоты встречаемости таких поражений обусловлена растущей экспансией фармацевтического рынка [1]. Так, в Японии за 30-летний период констатирован 11-кратный рост лекарственной гепатотоксичности. Результаты фармакоэпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что более 200 лекарственных средств из различных фармакологических групп являются потенциально гепатотоксичными. Кроме того, 40% всех случаев острых гепатитов у пациентов старше 40 лет и каждый четвертый случай развития фульминантной печеночной недостаточности обусловлены лекарственной гепатотоксичностью [2, 3].

Лекарственные поражения печени являются серьезным патологическим процессом, при котором происходит нарушение деятельности всего организма. Они осложняют проводимую фармакотерапию сопутствующих заболеваний, а при длительном течении приводят к необратимым изменениям в виде цирроза печени и печеночной недостаточности.

К наиболее распространенным гепатотоксическим препаратам относят парацетамол, НПВС, эстрогены, противосудорожные средства —

производные вальпроевой кислоты, типичные нейролептики фенотиазинового ряда, анаболические стероиды, антибиотики, антиретровирусные, противотуберкулезные, противоопухолевые средства и др.

Важно также отметить, что случайное и преднамеренное отравление парацетамолом на сегодняшний день представляет серьезную проблему клинической токсикологии. За последние 20 лет в странах Западной и Северной Европы, а также США зарегистрирован высокий процент преднамеренных отравлений парацетамолом. В общемировой практике парацетамол является основной причиной отравлений гепатотропными ядами [4, 5].

Кроме классических гепатотропных ядов (четырёххлористого углерода, хлороформа, бензола, толуола и др.), гепатотоксичных лекарственных средств, причиной возникновения острых и хронических поражений печени является алкоголь. По данным многочисленных исследований, длительное злоупотребление алкоголем многократно увеличивает степень тяжести лекарственного поражения печени, вызванного парацетамолом, и приводит к тому, что гепатотоксические реакции возникают даже при использовании лекарственных средств в более низких дозах. Кроме того, известно, что голодание предрасполагает к развитию гепатотоксичности при приеме парацетамола.

Риск гепатотоксичности парацетамола резко возрастает на фоне хронического злоупотребления алкоголем. Это связано с тем, что этанол истощает запасы глутатиона в печени и индуцирует синтез изофермента цитохрома P450-II-E1, тем самым увеличивая токсичность парацетамола [6].

Как известно, хроническое повреждение гепатоцитов этанолом осуществляется через оксидантный стресс за счет продолжающейся генерации супероксид-аниона, пероксида водорода и гидроксильного радикала при постоянной индукции цитохрома P450. Кроме того, важную роль в повреждении печени этанолом играет индуцирование апоптоза гепатоцитов посредством рецепторных (TNF- $\alpha$ ) и цитохром-каспазных механизмов. При хроническом избыточном поступлении в организм этанола в гепатоцитах возникают явления стеатоза и белковой дистрофии.

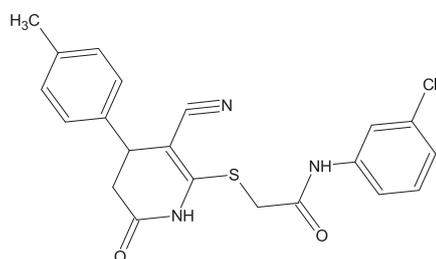
В клинической практике в настоящее время используются многочисленные гепатопротек-

торы, которые нередко обладают низкой эффективностью. Гепатопротекторы, содержащие растительные экстракты, противопоказаны к назначению при острых активных гепатитах с выраженной печеночной недостаточностью.

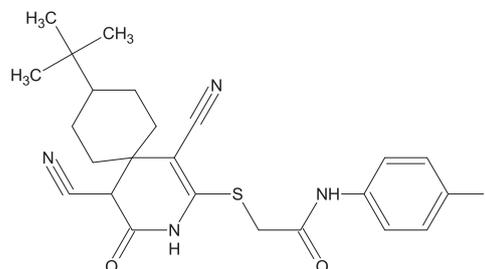
В этой связи целенаправленный поиск новых и безопасных средств для фармакотерапии острых токсических сочетанных поражений печени является весьма актуальной задачей современных фармакологических исследований. Одним из перспективных направлений подобного рода исследований может быть комплексное изучение частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида, обладающих широким спектром фармакодинамической активности [7–12].

50 образцов синтезированных на базе Научно-исследовательской лаборатории «Химэкс» Луганского национального университета им. Владимира Даля новых производных частично гидрированных пиридинов подверглись виртуальному биоскринингу [13]. Комплекс про-

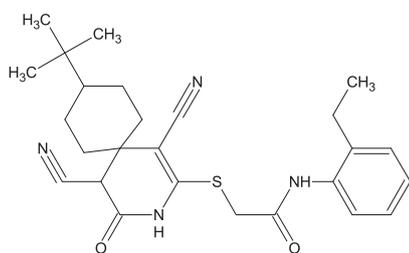
CV043



CV047



CV046



CV146

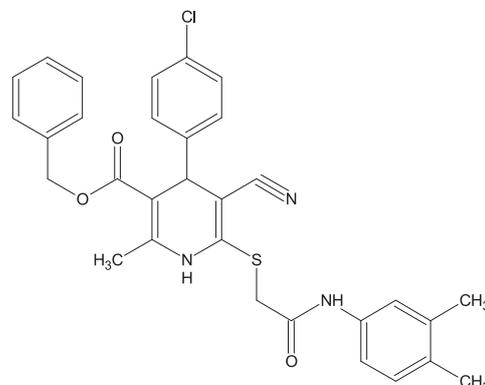


Рис. Химическое строение используемых частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида.

Fig. Chemical structure of the studied partially hydrogenated pyridines, cyanothioacetamide derivatives.

грамм, разработанных швейцарскими учеными из института биоинформатики, позволил отобрать 4 соединения, биологическая активность которых может быть связана с влиянием на белоксинтетическую и детоксицирующую функции печени.

**Цель исследования:** изучить показатели биохимического анализа крови крыс с острым сочетанным парацетамольно-алкогольным поражением печени и фармакокоррекцией новыми частично гидрированными пиридинами, производными цианотиоацетамида.

### Материалы и методы

В качестве экспериментальной модели острого сочетанного парацетамольно-алкогольного поражения печени служил патологический процесс, который развивается у животных после двухнедельного энтерального приема 1 мл 40° этанола и парацетамола в дозе 500 мг/кг однократно в сутки. Эта модель предложена Ревякиным А.О. и соавт. (2014) [14]. Для исследований использовались замещенные ди- и тетрагидропиридины с лабораторными шифрами CV043, CV046, CV047 и CV146 (рис.).

Перед началом эксперимента 48 лабораторных белых беспородных крыс массой 150–180 г, прошедших карантин, были распределены на семь групп: первая — интактная (крысы без патологии), вторая — контрольная (животные с сочетанным парацетамольно-алкогольным поражением печени), третья — группа сравнения (получали тиотриазолин в дозе 50 мг/кг через желудочный зонд ежедневно с четвертых по четырнадцатые сутки моделирования острого поражения печени). Крысы опытных групп (с четвертой по седьмую) получали с лечебной целью внутрижелудочно ежедневно образцы исследуемых производных пиридина в дозе 5 мг/кг. За животными всех групп осуществлялся визуальный мониторинг поведенческой активности, аппетита, жажды, состояния шерстяного покрова. После окончания эксперимента на пятнадцатые сутки был произведен забор крови из бедренной вены. Стандартными методиками на спектрофотометре SOLAR PM 2111 определяли уровень билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и тимоловую пробу.

Все исследовательские манипуляции были выполнены в строгом соответствии с рекомендациями о гуманном обращении с лабораторными животными (Хельсинкская декларация, 2000; Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации, утвер-

жденные Министерством здравоохранения РФ 29.12.1998, ОСТ 42-511-99).

Полученные данные обрабатывали с помощью статистической программы «Statistica 10.0». В связи с незначительным количеством животных, задействованных в исследовании, применялись непараметрические методы анализа, основанные на методике Уилкоксона. На основании полученных данных (медианные, квартильные, средние значения, стандартное отклонение) определялась достоверность отличий между значениями контрольной и исследуемых групп.

### Результаты и обсуждение

Проведенные экспериментальные исследования показали, что на протяжении двух недель эксперимента поведение крыс контрольной группы было очень возбужденным, во время манипуляций все животные постоянно пытались выпрыгнуть из клетки. Кроме того, они были конфликтны по отношению друг к другу. На седьмые сутки эксперимента в группе контрольных животных погибла одна крыса.

Подопытные животные группы сравнения и всех опытных групп на протяжении первых трех суток (до введения средств фармакокоррекции) также были очень активными. Животные, получавшие с четвертых суток антиоксидант и гепатопротектор тиотриазолин, на пятые сутки стали вести себя более спокойно, практически не реагируя на введение внутрижелудочного зонда.

В ходе эксперимента гибели в опытных группах не наблюдалось. Крысы опытной группы, получавшие соединение с лабораторным шифром CV146, спокойно реагировали на манипуляции. Кроме того, отечность слизистой оболочки глотки и пищевода животных этой опытной группы была минимальной в сравнении с другими группами, поскольку желудочный зонд без затруднений вводился в желудок крыс. У крыс опытной группы, получавших образец CV146, был замечен хороший аппетит.

Как видно из приведенных в таблице данных, уровень общего билирубина в биохимическом анализе крови крыс контрольной группы увеличивается более чем в 2 раза по сравнению с показателями, зарегистрированными у подопытных животных интактной группы. Сочетанное парацетамольно-алкогольное поражение печени, моделируемое нами у крыс контрольной группы, привело к увеличению активности ферментов печени — АЛТ на 131,8% и АСТ на 134,6%, что свидетельствует об интенсивности патологического процесса и повреждении гепатоцитов.

**Таблица.** Показатели биохимического анализа крови крыс с сочетанным парацетамольно-алкогольным поражением печени на фоне фармакокоррекции новыми частично гидрированными пиридинами, производными цианотиоацетамида ( $M \pm m$ ,  $n=6-8$ )

**Table.** Indicators of blood biochemical analysis of rats with combined paracetamol-alcoholic liver injury against the background of pharmacological correction with new partially hydrogenated pyridines, cyanothioacetamide derivatives ( $M \pm m$ ,  $n=6-8$ )

Группа животных	Билирубин (мкмоль/л)	АЛТ (ммоль/лч)	АСТ (ммоль/лч)	Тимоловая проба, ед.
Интактная	1,254±0,38585	2,733±1,00603	1,760±0,83282	0,388±0,096212
Контрольная	2,577±0,29629*	3,601±0,19148	2,371±0,23307	0,778±0,33781*
Сравнения (тиотриазолин)	1,588±0,43586**	2,123±0,57589**	1,230±0,51043**	0,377±0,14716**
Опытная (CV043)	2,233±0,60876	2,510±0,49223	1,169±0,23871**	0,535±0,13659**
Опытная (CV046)	1,680±0,79284**	2,178±0,49130**	1,226±0,18938**	0,440±0,088091**
Опытная (CV047)	1,760±0,59032**	1,714±0,33100**	1,143±0,21708**	0,513±0,11940
Опытная (CV146)	1,900±0,572014**	1,725±0,73979**	1,094±0,41342**	0,349±0,09125**

**Примечание:** \* — достоверно ( $P \leq 0,05$ ) в сравнении с интактной группой; \*\* — достоверно ( $P \leq 0,05$ ) в сравнении с контрольной группой.

**Note:** \* — statistically significant ( $P \leq 0.05$ ) as compared to the intact group; \*\* — statistically significant ( $P \leq 0.05$ ) as compared to the control group.

У крыс группы сравнения, получавших тиотриазолин с фармакотерапевтической целью на протяжении 10 суток, выявлено снижение уровня билирубина на 38,37%. Значения активности изучаемых аминотрансфераз в биохимическом анализе крови животных этой группы ниже таковых в контрольной и в интактной группе. Показатель тимоловой пробы у животных группы сравнения приближается к значениям, зарегистрированным у крыс интактной группы.

Применяемые нами с целью фармакокоррекции сочетанного парацетамольно-алкогольного поражения печени в опытных группах производные пиридина обнаружили способность в разной степени выраженности восстанавливать показатель общего билирубина (табл.). В крови крыс, получавших соединение CV046, значение общего билирубина на 34,88% меньше соответствующего значения в контрольной группе. У животных опытных групп, получавших образец CV047, также выявлены достоверные отличия с показателями в контрольной группе по уровню билирубина (снижение на 31,78%). Значения АСТ в крови крыс этих опытных групп не имеют достоверных отличий в сравнении с таковыми у интактных животных.

После десятидневной фармакокоррекции соединением CV146 сочетанного парацетамольно-алкогольного поражения печени показатель об-

щего билирубина в крови снижается на 26,36% в сравнении с показателями в контрольной группе. При этом активности АЛТ и АСТ находятся на уровне интактных значений. Как видно из таблицы, тимоловая проба в крови крыс с моделируемым сочетанным поражением печени, получавших соединения CV146, как и в группе сравнения, близка к показателям у интактных животных.

### Закключение

Таким образом, проведенные скрининговые исследования четырех частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида, на модели сочетанного парацетамольно-алкогольного поражения печени при применении их в дозе 5 мг/кг на протяжении десяти суток показали высокую гепатопротекторную и детоксицирующую активность у трех соединений: CV046 (2-[(9-tert-butyl-1,5-dicyano-4-oxo-3-azaspiro[5,5]undec-1-en-2-yl)thio]-N-(2-ethylphenyl)acetamide-IUPAC), CV047 (2-[(9-tert-butyl-1,5-dicyano-4-oxo-3-azaspiro[5,5]undec-1-en-2-yl)thio]-N-(4-fluorophenyl)acetamide) и CV146 (benzyl 4-(4-chlorophenyl)-5-cyano-6-({2-[(3,4-dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl}thio)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate). Соединения следует рассматривать перспективными в плане дальнейших исследований для поиска новых высокоэффективных и безопасных средств для фармакокоррекции острых токсических поражений печени.

## Список литературы

1. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Лекарственные поражения печени. НПВП-ассоциированные гепатопатии: актуальность проблемы и современные терапевтические подходы. *Український медичний часопис*. 2014; 1: 80–85.
2. Дворецкий Л.И., Ковалевская А.Н., Колендо С.Е., Сергеева Е.В. Поражение легких и печени при лечении парацетамолом. *Архивъ внутренней медицины*. 2016; 6(4): 58–64. DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-4-58-64
3. Оковитый С.В., Суханов Д.С., Петров А.Ю., Романцов М.Г. Гепатотропные средства: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2012; 84(2): 62–68.
4. Petronijevic M., Ilic K., Suzuki A. Drug induced hepatotoxicity: data from the Serbian pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2011; 20(4): 416–423. DOI: 10.1002/pds.2115
5. Tasneem I., Smriti A., Arun K. Agnihotri paracetamol toxicity-an overview. *Emergency Med.* 2013; 3(6): 158. DOI: 10.4172/2165-7548.1000158
6. Eskandari M.R., Fard J.K., Hosseini M.J., Pourahmad J. Glutathione mediated reductive activation and mitochondrial dysfunction play key roles in lithium induced oxidative stress and cytotoxicity in liver. *Biometals*. 2012; 25(5): 863–873. DOI: 10.1007/s10534-012-9552-8
7. Магеррамов А.М., Шихалиев Н.Г., Дяченко В.Д., Дяченко И.В., Ненайденко В.Г. *α-Цианотиоацетамид*. М.: Техносфера, 2018. 224 с.
8. Dyachenko V.D., Dyachenko I.V., Nenajdenko V.G. Cyanothioacetamide: a polyfunctional reagent with broad synthetic utility. *Russian Chemical Reviews*. 2018; 87(1): 1–27. DOI: 10.1070/RCR4760
9. Litvinov V.P. Partially hydrogenated pyridinechalcogenones. *Russian Chemical Bulletin*. 1998; 47(11): 2053–2073. DOI: 10.1007/BF02494257
10. Hassan A. El-Sayed. Heterocyclization of ethyl 3-amino-4,6-dimethylthieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate. *J. Iran. Chem. Soc.* 2014; 11(1): 131–145. DOI: 10.1007/s13738-013-0283-8
11. Litvinov V.P., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. The chemistry of thienopyridines. *Advances in Heterocyclic Chemistry*. 1st ed. 2007; 93: 117–178. DOI: 10.1016/S0065-2725(06)93003-7
12. Доценко В.В. *Метиленактивные тиоамиды в синтезе S,N-содержащих гетероциклов*. Диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук. Специальность 02.00.03 — органическая химия. [Место защиты: Юж. федер. ун-т]. Краснодар, 2015. 574 с.; Российская государственная библиотека, место хранения OD 71 16-2/1.
13. Gfeller D., Michielin O., Zoite V. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules. *Bioinformatics*. 2013; 29(23): 3073–3079. DOI: 10.1093/bioinformatics/btt540
14. Ревякин А.О., Капанадзе Г.Д., Касинская Н.В., Степанова О.И., Баранова О.В., Киселев А.Г. Моделирование лекарственного токсического гепатита на крысах. *Биомедицина*. 2013; 4: 124–125.

## References

1. Zvyagintseva T.D., Chernobai A.I. Lekarstvennye porazheniya pecheni. NPVP-assotsirovannye gepatopatii: aktual'nost' problemy i sovremennye terapevticheskie podkhody [Medicinal lesions of the liver. NSAID-associated hepatopathies: the urgency of the problem and modern therapeutic approaches]. *Ukrains'kii Medichnii Chasopis*. 2014; 1: 80–85 (In Russ.).
2. Dvoretzki L.I., Kovalevskaja A.N., Kolendo S.E., Sergeeva E.V. Pulmonary and liver damage during treatment with acetaminophen (paracetamol). *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2016; 6(4): 58–64 (In Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-4-58-64
3. Okovityi C.B., Sukhanov D.S., Petrov A.Yu., Romanov M.G. Hepatotropic medicines: current status. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2012; 84(2): 62–68 (In Russ., English abstract).
4. Petronijevic M., Ilic K., Suzuki A. Drug induced hepatotoxicity: data from the Serbian pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2011; 20(4): 416–423. DOI: 10.1002/pds.2115
5. Tasneem I., Smriti A., Arun K. Agnihotri paracetamol toxicity-an overview. *Emergency Med.* 2013; 3(6): 158. DOI: 10.4172/2165-7548.1000158
6. Eskandari M.R., Fard J.K., Hosseini M.J., Pourahmad J. Glutathione mediated reductive activation and mitochondrial dysfunction play key roles in lithium induced oxidative stress and cytotoxicity in liver. *Biometals*. 2012; 25(5): 863–873. DOI: 10.1007/s10534-012-9552-8
7. Magerramov A.M., Shikhaliev N.G., Dyachenko V.D., Dyachenko I.V., Nenajdenko V.G. *α-Tsianotioatsetamid [α-Cyanothioacetamide]*. М.: Tekhnosfera, 2018. 224 p. (In Russ.).
8. Dyachenko V.D., Dyachenko I.V., Nenajdenko V.G. Cyanothioacetamide: a polyfunctional reagent with broad synthetic utility. *Russian Chemical Reviews*. 2018; 87(1): 1–27. DOI: 10.1070/RCR4760
9. Litvinov V.P. Partially hydrogenated pyridinechalcogenones. *Russian Chemical Bulletin*. 1998; 47(11): 2053–2073. DOI: 10.1007/BF02494257
10. Hassan A. El-Sayed. Heterocyclization of ethyl 3-amino-4,6-dimethylthieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate. *J. Iran. Chem. Soc.* 2014; 11(1): 131–145. DOI: 10.1007/s13738-013-0283-8
11. Litvinov V.P., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. The chemistry of thienopyridines. *Advances in Hetero-*

- cyclic Chemistry*. 1th ed. 2007; 93: 117–178. DOI: 10.1016/S0065-2725(06)93003-7
12. Dotsenko V.V. *Methylenactivate thioamides in the synthesis of S,N-containing heterocycles*. Thesis for the degree of Doctor of Chemical Sciences. Speciality 02.00.03 — organic chemistry. [Place of protection: South. feder. un-t]. Krasnodar, 2015. 574 p.; Russian State Library, storage place OD 71 16-2/1 (In Russ.).
13. Gfeller D., Michielin O., Zoite V. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules. *Bioinformatics*. 2013; 29(23): 3073–3079. DOI: 10.1093/bioinformatics/btt540
14. Revyakin A.O., Kapanadze G.D., Kasinskaya N.V., Stepanova O.I., Baranova O.V., Kiselev A.G. Modelirovanie lekarstvennogo toksicheskogo gepatita na krysakh [Modeling of drug toxic hepatitis in rats]. *Bio-meditcina*. 2013; 4: 124–125 (In Russ.).

## Сведения об авторах / Information about the authors

**Бибик Елена Юрьевна\*** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фундаментальной и клинической фармакологии Государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки».

Контактная информация: e-mail: [helen\\_bibik@mail.ru](mailto:helen_bibik@mail.ru), тел.: +38 (099) 711-33-71

кв. 50-летия Оборона Луганска, д. 1г, г. Луганск, 91045, ЛНР.

**Кривоколыско Богдан Сергеевич** — студент 6 курса медицинского факультета по специальности «Лечебное дело» Государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки».

**Бурдейная Анна Александровна** — студентка 4 курса медицинского факультета по специальности «Лечебное дело» Государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки».

**Деменко Андрей Валерьевич** — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры фундаментальной и клинической фармакологии Государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки».

**Фролов Константин Александрович** — кандидат химических наук, доцент, доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки»; ведущий научный сотрудник кафедры химии и инновационных химических технологий научно-исследовательской лаборатории «Химэкс» Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Луганский национальный университет им. Владимира Даля».

**Elena Y. Bibik\*** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department, Department of Fundamental and Clinical Pharmacology, Luhansk State Medical University.

Contact information: e-mail: [helen\\_bibik@mail.ru](mailto:helen_bibik@mail.ru); tel.: +38 (099) 711-33-71

50-letiya Oborony Luganska kv., 1g, Lugansk, 91045, LPR.

**Bogdan S. Krivokolysko** — 6th year Student, General Medicine Department, Luhansk State Medical University.

**Anna A. Burdeynaya** — 4th year Student, General Medicine Department, Luhansk State Medical University.

**Andrey V. Demenko** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Fundamental and Clinical Pharmacology, Luhansk State Medical University.

**Konstantin A. Frolov** — Cand. Sci. (Chemistry), Assoc. Prof., Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Luhansk State Medical University; Leading Researcher, Department of Chemistry and Innovative Chemical Technologies, Scientific Research Laboratory “ChemEx”, East Ukrainian Volodymyr Dahl National University.

**Доценко Виктор Викторович** — доктор химических наук, доцент, заведующий кафедрой органической химии и технологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный университет».

**Кривоколыско Сергей Геннадьевич** — доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии Государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки»; заведующий научно-исследовательской лабораторией «Химэкс» Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Луганский национальный университет им. Владимира Даля».

**Viktor V. Dotsenko** — Dr. Sci. (Chemistry), Assoc. Prof., Head of Department, Department of Organic Chemistry and Technology, Kuban State University.

**Sergey G. Krivokolysko** — Dr. Sci. (Chemistry), Prof., Head of Department, Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Luhansk State Medical University; Head of Laboratory, Laboratory of Chemistry and Innovative Chemical Technologies, Scientific Research Laboratory “*ChemEx*”, East Ukrainian Volodymyr Dahl National University.

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-115-121>

# АНАЛИЗ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ ПАЦИЕНТОВ С КЛИНИЧЕСКИМИ ДИАГНОЗАМИ ПРИЧИН СМЕРТИ ОТ ТРАВМЫ ГОЛОВЫ

В. А. Клевно<sup>1,2</sup>, А. В. Максимов<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Бюро судебно-медицинской экспертизы», ул. 1-я Владимирская, д. 33, корп. 1, г. Москва, 111401, Россия

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», ул. Щепкина, д. 61/2, г. Москва, 129110, Россия

## Аннотация

**Цель.** Провести сопоставление заключительного клинического диагноза у пациентов с травмой головы с причинами смерти, установленными после проведения судебно-медицинского исследования трупа, с определением структуры и причин неверной диагностики.

**Материал и методы.** Изучено 1223 случая летальных исходов с клиническими диагнозами причин смерти от травмы головы. В каждом случае проводили сопоставление заключительного и судебно-медицинского диагнозов по всем рубрикам, устанавливали причины расхождения диагнозов и значение неверного клинического диагноза в наступлении летального исхода.

**Результаты.** В 35% случаев клинические диагнозы с травмой головы неправильно рубрифицированы, в 22,6% — не соответствуют современной номенклатуре и терминам МКБ-10, в 11,7% — оформлены в нарушение принципа этиопатогенетичности, в 4,5% — не подтверждены объективными данными и результатами обследования. Расхождение заключительного клинического и судебно-медицинского диагнозов по рубрике «основное заболевание» составило 15,6% от всех изученных случаев, по рубрике «осложнения» — 10,1%, по рубрике «сопутствующие» — 14,0%. Среди причин расхождения диагнозов статистически преобладают субъективные причины.

**Заключение.** Заключительные клинические диагнозы с причинами смерти от травм головы не в полной мере отвечают критериям структурности, нозологичности, этиопатогенетичности и достоверности. Причины ошибочной диагностики концентрируются в недоучете клинических данных, недостаточном наблюдении и инструментальном исследовании пациентов, неверном оформлении заключительного клинического диагноза.

**Ключевые слова:** травма головы, сопоставление клинического и судебно-медицинского диагнозов

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Клевно В. А., Максимов А. В. Анализ летальных исходов пациентов с клиническими диагнозами причин смерти от травмы головы. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(2): 115–121. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-115-121>

Поступила 16.01.2018

Принята после доработки 19.03.2019

Опубликована 25.04.2019

# ANALYSIS OF CLINICAL DIAGNOSES IN FATAL HEAD INJURY CASES

Vladimir A. Klevno<sup>1,2</sup>, Alexander V. Maksimov<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup> Moscow Region Bureau of Forensic Medical Examination,  
1 Vladimirskaya str., 33, bld. 1., Moscow, 111401, Russia

<sup>2</sup> M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI),  
Shchepkina str., 61/2, Moscow, 129110, Russia

## Abstract

**Aim.** In this research, we compare the antemortem and postmortem diagnosis in fatal head injury cases with the purpose of establishing the structure and causes of incorrect diagnoses.

**Material and methods.** 1223 cases of fatal outcomes with the clinical diagnosis of death from head trauma were examined. In each case, we carried out a comparison of the clinical and autopsy diagnosis in terms of all report headings in order to establish reasons for divergence in the antemortem and postmortem diagnoses and the role of incorrect clinical diagnostics in the onset of death.

**Results.** In 35% of cases, the clinical head trauma diagnoses were incorrectly categorized. In 22.6% cases, the antemortem diagnoses were formulated not in correspondence with the modern classification and terms of ICD-10. In 11.7% cases, the violation of the etiopathogenesis principle was observed. Clinical diagnoses were not supported by objective data and examination results in 4.5% cases. The discrepancy between the clinical and autopsy diagnoses in terms of the 'underlying disease', 'complications' and 'concomitant' headings was 15.6%, 10.1% and 14.0% from all the studied cases, respectively. Subjective reasons are found to statistically predominate among the identified reasons for the divergence of diagnoses.

**Conclusion.** It is established that final clinical diagnoses in fatal head injury cases fail to fully meet the criteria of structure, nosology, etiopathogenesis and reliability. Erroneous diagnoses are found to result from underestimation of clinical data, insufficient observation and instrumental examination of patients, incorrect formulation of the final clinical diagnosis.

**Keywords:** head injury, clinical and autopsy diagnosis comparison

**Conflict of interest:** the authors stated that there was no conflict of interest.

**For citation:** Klevno V. A., Maksimov A. V. Analysis of Clinical Diagnoses in Fatal Head Injury Cases. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(2): 115–121. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-115-121>

Submitted 16.01.2018

Revised 19.03.2019

Published 25.04.2019

## Введение

В последнее время произошло качественное изменение структуры травматизма в сторону увеличения доли травмы головы. Частота травмы головы необычайно высока, достигая в некоторых странах 281 случай на 100 тыс. населения, а в России от 180 до 220 случаев на 100 тыс. населения [1, 2]. Среди пострадавших с данными повреждениями до сих пор сохраняются высокие показатели летальности, которые связаны с развитием ранних и поздних осложнений [3]. По данным государственного бюджетного учреждения Московской области «Бюро судебно-медицинской экспертизы» (далее — ГБУЗ МО «Бюро

СМЭ»), травма головы является ведущей причиной смертности у лиц трудоспособного возраста [4]. Увеличивающийся удельный вес пациентов с травмой головы требует полной и своевременной диагностики с учетом трудностей, обусловленных скудностью, неспецифичностью, непредсказуемой динамичностью объективных данных. В связи с этим изучение своевременности, адекватности, эффективности и достаточности медицинской помощи, оказываемой пострадавшим с травмой головы в стационарах медицинских организаций, становится особенно актуальным. В то же время анализ и обобщение ошибочной диагностики пациентов с травмой головы спо-

способствуют оптимизации лечебно-диагностического процесса и указывают на пути совершенствования качества оказания медицинской помощи [5, 6].

**Цель исследования:** провести сопоставление заключительного клинического диагноза у пациентов с травмой головы с причинами смерти, установленными после проведения судебно-медицинского исследования трупа, с определенными структурой и причин неверной диагностики.

### Материал и методы

Материалом для исследования послужили данные ГБУЗ МО «Бюро СМЭ» за 2016–2017 годы — изучено 1223 случая летальных исходов у лиц, умерших в стационарах медицинских организаций Московской области и направленных на судебно-медицинское исследование с клиническими диагнозами причин смерти от травмы головы.

В каждом случае проводили сопоставление заключительного и судебно-медицинского диагнозов по всем рубрикам, устанавливали причины расхождения диагнозов и значение неверного клинического диагноза в наступлении летального исхода. Рассчитывали абсолютные, относительные и средние значения, определяли доверительные интервалы, для оценки достоверности результатов исследования и изучения взаимосвязи различных признаков использовали методы непараметрического анализа.

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), одобрено независимым комитетом по этике Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Бюро судебно-медицинской экспертизы».

### Результаты и обсуждение

На первом месте среди клинических диагнозов с причинами смерти от травм головы находились случаи переломов костей черепа с ушибом

головного мозга (32,6%). Вторыми по частоте встречались клинические диагнозы с констатацией наличия у пациентов ушиба головного мозга (27,6%). Доля клинических диагнозов с причиной смерти от ушиба головного мозга с субдуральной гематомой составила 17,3%. Значительным количеством представлены клинические диагнозы с причиной смерти от тяжелых черепно-мозговых травм с переломами костей черепа, ушибом головного мозга и кровоизлиянием в субдуральное пространство (11,8%). Гораздо реже встречались клинические диагнозы, где в качестве основной причины смерти фигурировала изолированная субдуральная гематома (6,4%), а также переломы костей черепа, с ушибом головного мозга и эпидуральной гематомой (4,2%).

Как следует из данных таблицы 1, при оформлении заключительных клинических диагнозов в 35,0% установлены дефекты и нарушения при заполнении рубрик. В основном это касалось незаполнения рубрики «сопутствующие», а также случаев, когда имелось несколько нозологических форм в структуре рубрики «основное» без указания на конкурирующие или сочетанные заболевания. В среднем в 22,6% случаев при оформлении диагнозов использовались формулировки и термины, не соответствующие современной номенклатуре и Международной классификации болезней X пересмотра, или нозологические единицы в рубрике «основное» не содержали в себе дополнительных клинических характеристик в необходимых случаях. Вместо конкретной нозологической формы в клинические диагнозы вносились малоинформативные термины или родовые понятия, например «ЧМТ», «САК». При наличии подтвержденных высокоинформативными методами исследования переломов костей черепа и очагов ушиба головного мозга клинические диагнозы не содержали указаний на локализацию очагов ушиба головного мозга, наименование поврежденных костей черепа. При подозрении на внутречерепную гематому не уточнялась сторона

**Таблица 1.** Соответствие заключительных клинических диагнозов с причинами смерти от травмы головы критериям структурности, нозологичности, этиопатогенетичности и достоверности

**Table 1.** Compliance of the final clinical diagnosis in fatal head injury cases with the criteria structure of nosology, etiopathogenesis and reliability

№ п/п	Критерии оценки клинических диагнозов	Абс. число, %
1	Диагноз неправильно рубрифицирован	428 35
2	Диагноз ненозологичный, неполный	277 22,6
3	Диагноз нелогичный и неоднозначный	216 11,7
4	Диагноз не верифицирован	55 4,5

расположения патологического очага. В диагнозах отсутствовали записи о проведенных оперативных вмешательствах по поводу основного заболевания. Встречались диагнозы, содержащие в рубриках только перечисление синдромов — «кома», «шок», «дислокационный синдром» и другие. В значительной доле диагнозов с нозологией «ушиб головного мозга» не содержалось указаний на степень тяжести травмы. Заключительные клинические диагнозы с причинами смерти от травмы головы не всегда соответствовали критерию этиопатогенетичности. В среднем в 11,7% случаев заключительные клинические диагнозы были лишены внутренней логики и не содержали в себе последовательные причинно-следственные связи в патогенезе травмы.

Нелогичность заключительных клинических диагнозов проявлялась в виде записей в рубрике «основное» нескольких нозологических форм с разной этиологией и патогенезом, не являющихся конкурирующими или сочетанными по своей сути. Таким примером выступали диагнозы, содержащие, кроме упоминания о травме головы, запись «алкогольная кардиомиопатия» или «алкогольное опьянение». Смертельные осложнения ошибочно выносились в рубрику «основное», в то же время проведенные операции по поводу основного повреждения ошибочно помещались в рубрику «сопутствующие».

Распространенной ошибкой являлось выделение рубрики «фоновое» с указанием на наличие у пациента хронического алкоголизма, а также расположение закономерного осложнения травм в рубрике «сопутствующие». Неоднозначность заключительных клинических диагнозов концентрировалась в указании нозологических форм со знаком вопроса. Доля сомнительных диагнозов, оформленных на основании установленных отдельных клинических синдромов, симптомов или анамнеза заболевания, составила 15,5%.

Анализ данных таблицы 2 свидетельствует о том, что расхождение заключительного клинического и судебно-медицинского диагнозов по рубрике «основное заболевание» составило 15,6%

от всех изученных случаев. При сопоставлении диагнозов по рубрике «осложнения» установлены несовпадения в определении непосредственной причины смерти в 10,1% случаев. Несовпадение диагнозов по рубрике «сопутствующие заболевания» встречалось в 14,0% случаев. Проведенное судебно-медицинское исследование трупов определило истинные причины наступления смерти пациентов. Наибольшие трудности диагностики заключались в установлении нетравматического внутримозгового кровоизлияния (21,5%). Смерть от хронической алкогольной интоксикации ошибочно расценивалась в качестве причины смерти от травмы головы в 11,5% случаев. Сложными для диагностики оказались случаи отравления веществами химической этиологии (7,9%) и инфаркта головного мозга (6,3%).

После проведения аутопсии уточнялась конкретная нозологическая форма из группы клинических диагнозов с причиной смерти от травмы головы. Так, например, вместо субдуральной гематомы причиной смерти выступала черепно-мозговая травма с переломом костей черепа, ушибом мозга, интракраниальной гематомой (8,9%). В то же время клинический диагноз с причиной смерти от ушиба головного мозга уточнялся причиной летального исхода от изолированной субдуральной гематомы (5,6%). Смерть от кардиосклероза атеросклеротического с выраженной недостаточностью кровообращения и больных энцефалопатией с мозговыми осложнениями ошибочно была расценена как летальный исход от травм головы по 4,2% случаев соответственно. Ошибки в определении непосредственной причины смерти установлены в 10,1% случаев.

При сопоставлении заключительного клинического и судебно-медицинского диагнозов по рубрике «осложнения» наиболее часто клинические диагнозы не содержали записи о таких ведущих смертельных осложнениях, как бронхопневмония и отек-дислокация головного мозга. Остались не диагностированными проявления хронической сердечной недостаточности в виде выпотов в серозных полостях тела, проявления печеночной и почечной недостаточности, клиника шока,

**Таблица 2.** Сопоставление заключительного клинического и судебно-медицинского диагнозов в случаях смерти пациентов с подозрением на травму головы

**Table 2.** Comparison of final clinical and autopsy diagnoses in fatal head injury cases

No n/n	Сопоставление по рубрикам диагнозов	Абс. (%)
1	Несовпадение диагнозов по рубрике «основное заболевание»	191 (15,6)
2	Несовпадение диагнозов по рубрике «осложнения»	123 (10,1)
3	Несовпадение диагнозов по рубрике «сопутствующие заболевания»	171 (14,0)

желудочно-кишечного кровотечения, стеноза гортани и тромбоэмболии легочной артерии. Трудными для диагностики оказались такие смертельные осложнения, как гемотампонада перикарда, сепсис, абсцесс головного мозга, жировая эмболия сосудов головного мозга и легких сильной степени.

Расхождение при заполнении рубрики «сопутствующие» встречалось в 14,0% оформленных клинических диагнозов. В заключительном клиническом диагнозе не нашли отражение имеющиеся у пациентов повреждения кожных покровов в виде ссадин, кровоподтеков и ран (40,9%), переломы ребер (8,8%), костей носа (4,0%) и трубчатых костей (2,3%), а также отморожение нижних конечностей (0,6%). Клинические диагнозы не всегда содержали упоминание об алкогольном опьянении пациентов (5,8%). По результатам проведенных судебно-медицинских исследований трупов установлены важные сопутствующие заболевания из класса новообразований, болезней системы кровообращения, дыхания, пищеварения, мочеполовой системы, не диагностированные у пациентов при жизни. В 6,4% случаев в рубрику «сопутствующие» не вносилась хроническая алкогольная интоксикация с полиорганными проявлениями.

Причины расхождения заключительного клинического и судебно-медицинского диагнозов отражены в таблице 3. В группе клинических диагнозов с причинами смерти от травмы головы в структуре объективных причин ошибочной диагностики основного заболевания преобладала кратковременность пребывания пациентов в ста-

ционаре. Другие объективные причины неверно установленного основного заболевания были обусловлены в основном тяжестью состояния пациентов и трудностью диагностики заболевания.

Субъективные причины диагностических ошибок в определении основного заболевания концентрировались в неверном оформлении заключительного клинического диагноза и встречались в 65% случаев. Значительная доля установленных расхождений диагнозов была обусловлена недостаточным обследованием и недоучетом клинических данных.

В сформированных для исследования группах заключительных клинических диагнозов с причинами смерти от травмы головы по всем изучаемым параметрам не было нормального распределения. Дальнейшие расчеты проводились с использованием методов непараметрической статистики. Достоверность различий в подгруппах оценивалась с использованием критериев Хи-квадрат, Манна — Уитни. В результате вычислений получены достоверные различия между подгруппами, однако выявить какие-либо закономерности распределения неверно установленного заключительного клинического диагноза не удалось. Этот результат подтвердил наше утверждение, что, независимо от причины наступления смерти, для выявления влияния неверно определенного клинического диагноза на неблагоприятный исход оказания медицинской помощи необходимо учитывать тяжесть клинической картины. Установленные расхождения заключительных клинических диагнозов с причина-

**Таблица 3.** Причины расхождения заключительного клинического и судебно-медицинского диагнозов в случаях смерти пациентов с подозрением на травму головы

**Table 3.** Reasons for discrepancy between final clinical and autopsy diagnoses in fatal head injury cases

Причины расхождения диагнозов	Абс. число
<b>Объективные</b>	
Тяжесть состояния	31
Трудность диагностики	21
Кратковременность пребывания в стационаре	34
Соккрытие больным важной информации	4
<b>Субъективные</b>	
Недостаточное обследование	21
Недоучет клинических данных	7
Недоучет анамнестических данных	1
Не проведена консультация специалиста	1
Переоценка консультации специалиста	2
Неправильное построение и оформление клинического диагноза	60

ми смерти от травмы головы и судебно-медицинских диагнозов по основному заболеванию в подавляющем числе наблюдений не имели значения в неблагоприятном исходе оказания медицинской помощи.

### Заключение

1. Проведенный нами анализ показал, что заключительные клинические диагнозы с причинами смерти от травм головы не в полной мере отвечают критериям полноты и правильности заполнения рубрик. Нозологические формы в рубрике «основное» не содержат в себе дополнительных характеристик или оформляются с использованием формулировок и терминов, не соответствующих современной номенклатуре. Имеются нарушения в логической последовательности причинно-следственных связей патогенеза заболеваний.

2. При наличии всех необходимых диагностических возможностей ошибочный диагноз стал реальным из-за недостаточного наблюдения

объекта исследования, недоучета клинических данных, недостаточного инструментального исследования.

3. Неполная реализация клинико-диагностических методов, отсутствие в стационарах медицинских организаций единых методических подходов по ведению больных с травмой головы таят в себе опасность совершения ошибок в диагностике и дальнейшей тактике лечения. По нашему мнению, ведение больных согласно клиническим рекомендациям и протоколам лечения существенно снизит процент диагностических ошибок, имеющих значение в наступлении неблагоприятного исхода.

4. Среди причин расхождения диагнозов статистически преобладают субъективные причины, из которых больше половины обусловлено неверным оформлением заключительного клинического диагноза. Устранение этой причины представляет собой существенный резерв для снижения количества расхождения диагнозов.

### Список литературы

1. Коновалов А.Н., Лихтерман Л.Б., Потапов А.А., редакторы. *Клиническое руководство по черепно-мозговой травме*. В 3 т.Т. 1. М.: АНТИДОР; 1998. 550 с.
2. Лихтерман Л.Б. Классификация черепно-мозговой травмы. Часть I. Предпосылки и история. *Судебная медицина*. 2015; 1(1): 42–46. DOI: 10.19048/2411-8729-2015-1-1-42-46
3. Лихтерман Л.Б., Потапов А.А., Клевно В.А., Кравчук А.Д., Охлопков В.А. Последствия черепно-мозговой травмы. *Судебная медицина*. 2016; 2(4): 4–20. DOI: 10.19048/2411-8729-2016-2-4-4-20
4. Клевно В.А., Кучук С.А., Максимов А.В. *Итоги судебно-экспертной деятельности Бюро судебно-медицинской экспертизы Московской области в 2017 году: датированный ежегодник*. В.А. Клевно, редактор. М.: Ассоциация СМЭ; 2018. 84 с.
5. Клевно В.А., Кучук С.А., Максимов А.В. *Сопоставление клинического и судебно-медицинского диагнозов по материалам Бюро судебно-медицинской экспертизы Московской области в 2017 году: ежегодный бюллетень*. В.А. Клевно, редактор. М.: Ассоциация СМЭ; 2018. 50 с.
6. Максимов А.В. Анализ дефектов оказания медицинской помощи пострадавшим с сочетанной травмой. *Судебная медицина*. 2015; 1(1): 19–20. DOI: 10.19048/2411-8729-2015-1-1-19-20

### References

1. Konovalov A. N., Likhberman L. B., Potapov A. A., editors. *Klinicheskoe rukovodstvo po cherepno-mozgovoi travme*. In 3 vol. V. 1. Moscow: ANTIDOR; 1998. 550 p. (in Russ.).
2. Likhberman L. B. Classification of cranial trauma. Chapter I. Preconditions and history. *Sudebnaya Meditsina*. 2015; 1(1): 42–46 (In Russ., English abstract). DOI: 10.19048/2411-8729-2015-1-1-42-46
3. Likhberman L. B., Potapov A. A., Klevno V. A., Kravchuk A. D., Okhlopov V. A. Aftereffects of head injury. *Sudebnaya Meditsina*. 2016; 2(4): 4–20 (In Russ., English abstract). DOI: 10.19048/2411-8729-2016-2-4-4-20
4. Klevno V. A., Kuchuk S. A., Maksimov A. V. *Ito-gi sudebno-ekspertnoi deyatel'nosti Byuro sudebno-meditsinskoj ekspertizy Moskovskoi oblasti v 2017 godu: datirovanniy ezhegodnik*. V. A. Klevno, editor. Moscow: Assotsiatsiya SME; 2018. 84 p. (In Russ.).
5. Klevno V. A., Kuchuk S. A., Maksimov A. V. *Sopostavlenie klinicheskogo i sudebno-meditsinskogo diagno-zov po materialam Byuro sudebno-meditsinskoj ek-spertizy Moskovskoi oblasti v 2017 godu: ezhegodnyi byulleten'*. V. A. Klevno, editor. Moscow: Assotsiatsiya SME; 2018. 50 p. (In Russ.).
6. Maksimov A. V. Analysis of defects in the medical care with combined trauma. *Sudebnaya Meditsina*. 2015; 1(1): 19–20 (In Russ., English abstract). DOI: 10.19048/2411-8729-2015-1-1-19-20

## Сведения об авторах / Information about the authors

---

**Клевно Владимир Александрович** — доктор медицинских наук, профессор, начальник Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Бюро судебно-медицинской экспертизы»; заведующий кафедрой судебной медицины Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» (Москва, Россия).

**Максимов Александр Викторович\*** — кандидат медицинских наук, заместитель начальника Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Бюро судебно-медицинской экспертизы»; доцент кафедры судебной медицины Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского».

Контактная информация: e-mail: [maksimov@sudmedmo.ru](mailto:maksimov@sudmedmo.ru), тел: +7 (495) 368-84-60; +7 (916) 281-99-17;

ул. 1-я Владимирская, д. 33, корп. 1, г. Москва, 111401, Россия.

**Vladimir A. Klevno** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Moscow Region Bureau of Forensic Medical Examination; Head of the Department of Forensic Medicine, M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI).

**Alexander V. Maksimov\*** — Cand. Sci. (Med.), Deputy Head of the Moscow Region Bureau of Forensic Medical Examination; Assoc. Prof. of the Department of Forensic Medicine, M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI).

Contact information: e-mail: [maksimov@sudmedmo.ru](mailto:maksimov@sudmedmo.ru), tel: +7 (495) 368-84-60; +7 (916) 281-99-17;

1 Vladimirskaya str., 33, bld. 1, Moscow, 111401, Russia.

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

# СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АКТОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ НОВЫХ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Е. Н. Стратиенко<sup>1,\*</sup>, Н. П. Катунина<sup>1</sup>, Ф. Н. Цеева<sup>1</sup>, О. В. Кухарева<sup>1</sup>, А. В. Уваров<sup>2</sup>,  
П. А. Галенко-Ярошевский<sup>2</sup>, А. В. Киселев<sup>2</sup>, А. Г. Овсяникова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Брянский государственный университет им. академика И. Г. Петровского», ул. Бежицкая, д. 14, г. Брянск, 241036, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

## Аннотация

**Цель.** Поиск и изучение новых веществ, обладающих высокой актопротекторной активностью в условиях нормоксии и острой гипобарической гипоксии, среди фенолэтилпроизводных 3-оксипиридина.

**Материалы и методы.** Проведено исследование новых соединений фенолэтилпроизводных 3-оксипиридина под шифром СК (n=23), а также взятых для сравнения бемитила и бромантана. Актопротекторную активность новых соединений оценивали по тесту бега в третбане при нормоксии и в условиях острой гипобарической гипоксии. Исследуемые химические вещества и лекарственные средства сравнения вводили за 1 час до воздействия на животных экстремального фактора. Статистическую обработку полученных результатов эксперимента проводили с помощью компьютерных программ Microsoft Excel и Statistica for Windows 6.0.

**Результаты.** Установлено, что среди изученных веществ имеются активные соединения, обладающие актопротекторным эффектом. Выявлено химическое вещество СК-119, которое по широте эффективных доз и актопротекторной активности при нормоксии и в условиях острой гипобарической гипоксии значительно превосходит остальные исследованные химические вещества и эталонные актопротекторы бемитил и бромантан.

**Заключение.** В ходе исследования выявлено соединение СК-119, которое представляет интерес для дальнейшего углубленного изучения с целью создания на его основе высокоэффективного актопротекторного лекарственного средства.

**Ключевые слова:** соединение СК-119, бемитил, бромантан, актопротекторная активность, нормоксия, острая гипобарическая гипоксия

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Стратиенко Е. Н., Катунина Н. П., Цеева Ф. Н., Кухарева О. В., Уваров А. В., Галенко-Ярошевский П. А., Киселев А. В., Овсяникова А. Г. Сравнительный анализ актопротекторных свойств новых химических соединений. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(2): 122–129. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-122-129>

Поступила 26.12.2018

Принята после доработки 27.02.2019

Опубликована 25.04.2019

# COMPARATIVE ANALYSIS OF ACTOPROTECTIVE PROPERTIES OF NEW CHEMICAL COMPOUNDS

Elena N. Stratienko<sup>1,\*</sup>, Natalia P. Katunina<sup>1</sup>, Fatima N. Tseeva<sup>1</sup>, Oksana V. Kukhareva<sup>1</sup>, Alexander V. Uvarov<sup>2</sup>, Pavel A. Galenko-Yaroshevsky<sup>2</sup>, Alexander V. Kiselev<sup>2</sup>, Anna G. Ovsyanikova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bryansk State Academician I. G. Petrovski University, Bezhitskaya str., 14, Bryansk, 241036, Russia

<sup>2</sup> Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

## Abstract

**Aim.** This study was aimed at searching and investigating new substances among phenylethyl derivatives of 3-hydroxypyridine, which exhibit a high actoprotective activity under the conditions of normoxia and acute hypobaric hypoxia.

**Materials and methods.** New compounds of phenylethyl derivatives of 3-hydroxypyridine under the SC code (n = 23) were investigated in comparison with bemethyl and bromantane. The actoprotective activity of new compounds was assessed in experimental animals using a treadmill running test under the conditions of normoxia and acute hypobaric hypoxia. The studied chemical substances and comparative drugs were administered 1 hour prior to exposure of animals to the test. Statistical processing of the obtained experimental results was performed using Microsoft Excel and Statistica for Windows 6.0 software.

**Results.** Among the studied substances, active compounds exhibiting an actoprotective effect have been distinguished. SC-119 chemical substance was revealed, which exceeds the other studied chemicals and bemethyl and bromantane reference actoprotectors in terms of the range of effective doses and actoprotective activity under the conditions of normoxia and acute hypobaric hypoxia.

**Conclusion.** According to the results of the study, the SC-119 compound seems to be a prospective candidate for further research into highly effective actoprotective drugs.

**Keywords:** SC-119 compound, bemethyl, bromantane, actoprotective activity, normoxia, acute hypobaric hypoxia

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Stratienko E. N., Katunina N. P., Tseeva F. N., Kukhareva O. V., Uvarov A. V., Galenko-Yaroshevsky P. A., Kiselev A. V., Ovsyanikova A. G. Comparative Analysis of Actoprotective Properties of New Chemical Compounds. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(2): 122–129. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-122-129>

Submitted 26.12.2018

Revised 27.02.2019

Published 25.04.2019

## Введение

В настоящее время поиск новых лекарственных средств для коррекции и нормализации функционального состояния организма и физической работоспособности человека, оказавшегося в экстремальной ситуации, является одной из значимых задач современной экспериментальной и клинической фармакологии [1, 2]. К числу

неблагоприятных факторов относятся интенсивная и длительная физическая нагрузка, воздействие острой гипоксии и пр. [3, 4]. Большие физические нагрузки возникают у спортсменов во время тренировок и соревнований по различным видам спорта, что обуславливает необходимость быстрого и эффективного восстановления физической работоспособности [5, 6]. К снижению фи-

зической активности приводят патологические состояния, наблюдающиеся при различных заболеваниях, что затрудняет процесс выздоровления и увеличивает риск формирования осложнений [7, 8, 9]. Проблема стимуляции физической активности в обычных и осложненных условиях является особенно актуальной для медицины катастроф, а также авиационной, военной и космической медицины [10, 11]. В этих ситуациях выполнение служебных заданий личным составом специализированных подразделений часто сопровождается высоким уровнем физического и психического напряжения, быстрым развитием утомления, что обусловлено формированием гипоксического состояния организма, скоплением в тканях продуктов метаболизма и других изменений, которые, в свою очередь, способствуют снижению общей физической работоспособности, должного уровня боеспособности, а в некоторых случаях могут создавать угрозу для жизни [12].

В настоящее время для повышения физической работоспособности применяют лекарственные средства с адаптогенным или актопротекторным действием [13]. Способ фармакологической коррекции нарушения физической работоспособности имеет преимущества по сравнению с другими путями восстановления актопротекторной активности. Использование фармакологических средств позволяет быстро достичь желаемого результата восстановления и увеличения физической работоспособности. Кроме этого, лекарственные препараты с актопротекторным эффектом возможно применять не только с лечебной, но и с профилактической целью [14]. Но лекарственные средства со стимулирующим физическую работоспособность действием, которые используются в практической деятельности современных врачей, не полностью отвечают требованиям клиники. Вышеизложенное определило актуальность представленной проблемы и стало основанием для наших исследований.

Целью данного исследования являлись поиск и изучение новых веществ, обладающих высокой актопротекторной активностью в условиях нормоксии и острой гипобарической гипоксии, среди фенилэтилпроизводных 3-оксипиридина.

#### Материалы и методы

Опыты проведены на 1042 половозрелых нелинейных мышах-самцах массой 20–22 г. Лабораторные животные были получены в питомнике «Андреевка» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России. Эксперименты начинались через 12–15 дней после адаптации животных в виварии. В каждой серии эксперимента животные были разделе-

ны на группы (контрольная и экспериментальная), в которые подбирались животные одинаковой массы. Все исследовательские манипуляции были выполнены в строгом соответствии с рекомендациями о гуманном обращении с лабораторными животными (Хельсинская декларация, 2000; Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации, утвержденные Министерством здравоохранения РФ 29.12.1998, ОСТ 42–511–99).

Для наших исследований в качестве потенциально перспективных химических веществ, обладающих актопротекторным действием в условиях нормоксии и острой гипобарической гипоксии (ОГБГ), были выбраны 23 новых фенилэтилпроизводных 3-оксипиридина под шифром СК. Актопротекторный эффект исследуемых веществ сопоставляли с таковым у референтных препаратов (бемитил и бромантан).

Исследованные химические соединения из группы фенилэтилпроизводных 3-оксипиридина и лекарственные средства сравнения растворяли в дистиллированной воде и вводили внутривенно мышам экспериментальной группы в заданных дозах за 1 ч до воздействия заданного повреждающего фактора. Лабораторным животным контрольной группы тем же путем и в те же сроки вводили равный объем дистиллированной воды.

Актопротекторную активность исследованных соединений и референтных препаратов оценивали на модели бега в третбане при нормоксии и в условиях ОГБГ [15]. Для оценки влияния химических соединений и эталонных препаратов на физическую работоспособность в обычных условиях использовали тест бега в третбане. С этой целью на каждую дорожку транспортной ленты шестидорожечного третбана, скорость которой составляла 29–30 м/мин, помещали одну мышь. Физическую работоспособность в условиях ОГБГ оценивали по тесту бега в третбане, установленном в рабочей камере электровакуумной печи «Вита» [15]. Высота «подъема» составляла 7 тыс. м, скорость «подъема» — 50 м/мин. Движение беговой дорожки начиналось после достижения заданной высоты, скорость движения транспортной ленты третбана для данной серии опытов — 15 м/мин. Актопротекторный эффект исследуемых химических соединений и препаратов сравнения оценивали по длительности бега лабораторных животных в минутах.

Для статистической обработки цифровых данных экспериментального исследования был использован пакет стандартных компьютерных программ STATISTICA for Windows 6.0. Выбор-

ка животных для каждой группы опыта составляла 8–10 животных. Определяли среднюю арифметическую величину (M) и ее ошибку (m). Для оценки достоверности различий двух сравниваемых величин применяли t-критерий Стьюдента.

### Результаты исследования и обсуждение

Установлено, что в условиях эксперимента изучаемые фенилэтилпроизводные 3-окси-

пиридина оказывали неоднозначное влияние на физическую работоспособность мышей в зависимости от условий экстремального воздействия, химического соединения и его дозы.

Результаты исследования представлены в табл. 1.

Сравнительный анализ актопротекторных свойств новых химических соединений из груп-

**Таблица 1.** Сравнительное влияние фенилэтилпроизводных 3-оксипиридина на физическую работоспособность мышей в обычных условиях и в условиях острой гипобарической гипоксии ( $M \pm m$ ,  $n=8-10$ )

**Table 1.** Comparative effect of 3-hydroxypyridine phenylethylderivatives on the physical performance and endurance of experimental mice under normal conditions and under the conditions of acute hypobaric hypoxia ( $M \pm m$ ,  $n=8-10$ )

Шифр химического соединения	Доза, мг/кг	Продолжительность бега мышей (в % к контролю)		Шифр химического соединения	Доза, мг/кг	Продолжительность бега мышей (в % к контролю)	
		Бег	Бег + ОГБГ			Бег	Бег + ОГБГ
<b>2-замещенные фенилэтилпроизводные 3-оксипиридина</b>							
СК-115	25	111±11	103±12	СК-116	100	135±6*	131±7*
СК-115	50	137±9*	122±6*	СК-117	50	101±12	91±9
СК-115	100	125±8*	117±6*	СК-117	100	115±12	110±11
СК-116	10	108±6	95±14	СК-169	50	111±14	106±8
СК-116	25	127±8*	113±16	СК-169	100	104±11	94±9
СК-116	50	152±9*	127±8*	–	–	–	–
<b>2,6-замещенные фенилэтилпроизводные 3-оксипиридина</b>							
СК-118	50	113±12	108±12	СК-142	50	110±14	101±11
СК-118	100	168±6*	117±14	СК-142	100	108±12	93±9
СК-119	10	103±11	95±12	СК-148	50	102±15	97±12
СК-119	25	153±10*	173±10*	СК-148	100	104±9	101±8
СК-119	50	166±11*	188±9*	СК-160	50	97±14	91±12
СК-119	100	177±9*	183±12*	СК-160	100	111±11	103±11
СК-120	25	101±14	97±12	СК-179	50	115±18	91±11
СК-120	50	122±6*	113±10	СК-179	100	174±11*	120±14
СК-120	100	87±15	84±11	СК-186	50	111±13	105±11
СК-134	50	97±12	86±14	СК-186	100	105±14	93±16
СК-134	100	94±16	85±18	ВК-222	25	95±27	104±15
СК-135	50	85±14	83±12	ВК-222	50	166±10*	113 ± 11
СК-135	100	164±10*	117±18	ВК-222	100	65±16*	–
<b>2,4,6-замещенные фенилэтилпроизводные 3-оксипиридина</b>							
СК-130	50	113±12	101±12	СК-133	50	104±11	98±12
СК-130	100	143±8*	113±14	СК-133	100	97±12	88±14
СК-131	50	102±14	93±16	СК-137	25	101±13	92±11
СК-131	100	115±12	90±11	СК-137	50	136±9*	102±11
СК-132	5	111±12	103±15	СК-137	100	161±11*	119±16
СК-132	10	153±8*	106±14	СК-143	50	111±16	96±14
СК-132	25	185±11*	130±9*	СК-143	100	97±11	94±12
СК-132	50	163±9*	120±6*	СК-184	50	103±15	108±16
СК-132	100	136±6*	103±14	СК-184	100	96±18	101±12
<b>Актопротекторы</b>							
Бемитил	25	121±11	–	Бромантан	25	114±10	–
Бемитил	50	128±8*	94±11	Бромантан	50	131±9*	98±7
Бемитил	100	132±6*	129±7*	Бромантан	100	135±6*	109±14

**Примечание:** \* — значения, достоверно ( $p \leq 0,05$ ) отличающиеся от контроля.

Note: \* — values significantly different ( $p \leq 0.05$ ) from those in the control group.

пы фенилэтилпроизводных 3-оксипиридина позволил сделать следующие выводы.

*2-замещенные фенилэтилпроизводные 3-оксипиридина.* Исследовано 4 соединения. Под влиянием СК-115 увеличивалась продолжительность бега в обычных лабораторных условиях в дозах 50 и 100 мг/кг на 37 и 25% соответственно. Соединение СК-116 оказало более выраженное актопротекторное действие, в дозах 25, 50 и 100 мг/кг это вещество увеличивало продолжительность бега мышей на 27, 51 и 35% соответственно. Соединения под шифрами СК-117 и СК-169 не оказывали влияния на физическую работоспособность мышей по тесту бега в третбане в обычных условиях.

Актопротекторное действие в условиях ОГБГ оказывали только соединения под шифром СК-115 и СК-116, при введении которых в дозах 50 и 100 мг/кг продолжительность бега мышей увеличивалась на 22 и 17% и на 27 и 31% соответственно по отношению к контролю. В тех же условиях опыта соединения СК-117 и СК-169 в исследуемых дозах не оказывали влияния на физическую работоспособность мышей.

*2,6-замещенные фенилэтилпроизводные 3-оксипиридина.* Из 11 веществ этой группы по тесту бега мышей в третбане в обычных условиях наибольшим актопротекторным действием обладало соединение под шифром СК-119, которое в дозах 25, 50 и 100 мг/кг повышало физическую работоспособность животных на 53, 66 и 77% соответственно. Вещество СК-120 показало актопротекторный эффект только в одной дозе 50 мг/кг, увеличивая продолжительность бега на 22%. Вещества СК-118, СК-135 и СК-179 в дозе 100 мг/кг проявили аналогичный эффект на 68, 64 и 74% соответственно. Соединение под шифром СК-222 в дозе 50 мг/кг увеличивало время бега мышей на 66%, а в дозе 100 мг/кг угнетало актопротекторную активность на 33%. Остальные вещества (СК-134, СК-142, СК-148, СК-160, СК-186) в условиях опыта не проявили актопротекторного действия.

В условиях ОГБГ наиболее активно проявило актопротекторный эффект соединение под шифром СК-119, при введении которого в дозах 25, 50, и 100 мг/кг время бега мышей увеличивалось на 73, 88 и 83% соответственно. Под влиянием СК-222 продолжительность бега животных была выше аналогичного показателя в контрольной

группе на 13%. Остальные исследованные химические вещества в условиях эксперимента были не эффективны.

*2,4,6-замещенные фенилэтилпроизводные 3-оксипиридина.* Из 7 веществ этой группы при испытании по тесту бега в третбане в обычных условиях актопротекторная активность и широта эффективных доз проявились больше у соединения под шифром СК-132. При введении этого вещества в дозах 10, 25, 50 и 100 мг/кг продолжительность бега мышей превышала аналогичный показатель у животных контрольной группы на 53, 85, 63 и 36%. В аналогичных условиях опыта соединения СК-130 и СК-137 увеличивали время бега мышей только в дозе 100 мг/кг на 43 и 61% соответственно, а вещества СК-131, СК-133, СК-143 и СК-184 были неэффективными.

В данной группе актопротекторное действие в условиях ОГБГ проявило соединение под шифром СК-132, при введении которого в дозах 25 и 50 мг/кг продолжительность бега животных увеличивалась на 30 и 21% соответственно. В тех же условиях опыта остальные соединения не проявили влияния на физическую работоспособность мышей.

### Заключение

Таким образом, в результате проведенных нами опытов установлено, что среди исследованных производных фенилэтилпроизводных 3-оксипиридина имеются соединения, повышающие физическую работоспособность мышей по тесту бега в третбане при нормоксии и в условиях ОГБГ. Актопротекторный эффект зависит от химического соединения, его дозы и вида экстремального воздействия.

На основании анализа полученных результатов экспериментального исследования можно сделать вывод о том, что химическое вещество из группы производных фенилэтилпроизводных 3-оксипиридина под шифром СК-119 по широте эффективных доз и выраженности актопротекторного действия превосходит другие исследованные химические соединения и эталонные актопротекторы бемитил и бромантан. Это дает возможность заключить, что СК-119 может быть рекомендовано для дальнейшего исследования его фармакологических свойств с целью изучения данного химического вещества в качестве потенциального актопротектора.

## Список литературы

1. Даренская Н.Г., Ушаков И.Б., Иванов И.В., Иванченко А.В., Насонова Т.А. *От эксперимента на животных — к человеку: поиски и решения*. Воронеж: Научная книга; 2010: 237.
2. Яременко К.В. *Оптимальное состояние организма и адаптогены*. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2008: 130.
3. Стратиенко Е.Н., Катунина Н.П., Цеева Ф.Н. и соавт. Фармакологическая коррекция физической работоспособности при экстремальных состояниях. *Материалы международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы коррекции экстремальных состояний»*, Брянск, 26 ноября 2013. Брянск; 2013: 30–32.
4. Катунина Н.П., Гнеушев И.М. Экспериментальное изучение антигипоксической активности новых производных физиологически совместимых антиоксидантов на модели острой гемической гипоксии. *Ежегодник НИИ экспериментальной и прикладных исследований*. 2013; 1(4): 47–51.
5. Солодков А.С. Физическая работоспособность спортсменов и общие принципы ее коррекции. *Ученые записки*. 2014; 3(109): 148–157.
6. Бакулин В.С., Макаров В.И., Федорова И.В. Использование микроклиматических режимов у спортсменов высоких квалификационных разрядов при физической нагрузке возрастающей мощности. *Лечебная физкультура и спортивная медицина*. 2016; 6(138): 14–19.
7. Моррисон В.В., Берсудский С.О. *Общая патология. Типовые нарушения обмена веществ*. Саратов: СМУ; 2003: 43.
8. Панченкова Л.А., Юркова Т.Е., Шелковникова М.О., Мартынов А.И. Физическая работоспособность больных ишемической болезнью сердца с субклинической дисфункцией щитовидной железы. *Российский кардиологический журнал*. 2003; 8(2): 17–22.
9. Бобринская И.Г., Васильев В.Ю., Гордова А.М. и соавт. Улучшение периферического кровообращения как профилактики гипоксии. *Материалы IV Российской конференции «Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция»*, Москва, 12–14 октября 2005. М.; 2005: 14.
10. Гилев Г.А., Кулиненко О.С., Савостьянов М.В. *Фармакологическая поддержка тренировочного процесса спортсменов*. М.: Московский государственный индустриальный университет; 2007: 224.
11. Пыжикова Ж.В. *Профессиональная работоспособность: средства и методы сохранения*. Самара: Универс-групп; 2007: 176.
12. Халимов Ю.Ш., Загородников Г.Г., Боченков А.А., Лось С.П., Ветошкин С.Л., Комнатный С.Б., Филь С.Н. Адаптация военнослужащих к воздействию экстремальных факторов. *MEDLINE.RU. Российский биомедицинский журнал*. 2011; 12(3): 724–732.
13. Лукянчук В.Д., Симонова И.В. Актопротектори: фармакологія та фармакотерапія. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2015; 2(43): 14–26.
14. Гридин Л.А., Ихалайнен А.А., Богомолов А.В., Ковтун А.Л., Кукушкин Ю.А. *Методы исследования и фармакологической коррекции физической работоспособности человека*. Ушаков И.Б., редактор. М.: Медицина; Шико; 2007: 104.
15. Стратиенко Е.Н., Цеева Ф.Н., Кухарева О.В. Фармакологическая коррекция физической работоспособности в обычных и осложненных условиях. *Материалы VI международной конференции «Достижения фундаментальных наук в решении актуальных проблем медицины»*. Астрахань, 9–11 сентября 2008. Астрахань; 2008: 270–271.

## References

1. Darenskaya N.G., Ushakov I.B., Ivanov I.V., Ivanchenko A.V., Nasonova T.A. *От эксперимента на животных — к человеку: поиски и решения* [From the experiment on animals — to man: searches and solutions]. Voronezh: Nauchnaya kniga; 2010: 237 (In Russ.).
2. Yaremenko K.V. *Optimal'noe sostoyanie organizma i adaptogeny* [Optimal state of the organism and adaptogens]. SPb.: ELBI-SPb; 2008: 130 (In Russ.).
3. *Stratienko E.N., Katunina N.P., Tseeva F.N. et al. Farmakologicheskaya korrektsiya fizicheskoi rabotosposobnosti pri ekstremal'nykh sostoyaniyakh* [Actual problems of correction of extreme states]. Proceedings of the International Scientific and Practical Conference «Actual problems of correction of extreme states», Bryansk, November 26, 2013. *Bryansk; 2013: 30–32 (In Russ.)*.
4. Katunina N.P., Gneushev I.M. Experimental study of the antihypoxic activity of new physiologically compatible antioxidants on the model of acute hemic hypoxia. *Ezhegodnik NII Eksperimental'nykh i Prikladnykh Issledovaniy*. 2013; 1(4): 47–51 (In Russ., English abstract).
5. Solodkov A.S. Physical fitness of athletes and general principles of its correction. *Uchenye Zapiski*. 2014; 3(109): 148–157. (In Russ., English abstract).
6. Bakulin V.S., Makarov V.I., Fedorova I.V. The use of microclimatic conditions among athletes of high qualification level during physical activity of increasing power. *Lechebnaya Fizkul'tura i Sportivnaya Meditsina*. 2016; 6(138): 14–19 (In Russ., English abstract).
7. Morrison V.V., Bersudskii S.O. *Obshchaya patologiya. Tipovye narusheniya obmena veshchestv* [General pathology. Typical disorders of metabolism].

- al pathology. Typical violations of the exchange of substances*. Saratov: SMU; 2003: 43 (In Russ.).
8. Panchenkova L.A., Yurkova T.E., Shelkovnikova M.O., Martynov A.I. Physical performance of patients with coronary heart disease with subclinical dysfunction of the thyroid gland. *Rossiiskii Kardiologicheskii Zhurnal*. 2003; 8(2): 17–22 (In Russ.).
  9. Bobrinskaya I.G., Vasilyev V.Y., Gordova A.M. et al. Uluchshenie perifericheskogo krovoobrashcheniya kak profilaktiki gipoksii [Improve peripheral croimagination as prevention of hypoxia]. *Proceedings of the IV Russian Conference «Hypoxia: mechanisms, adaptation, correction»*, Moscow, October 12–14, 2005. M.; 2005: 14 (In Russ.).
  10. Gilev G.A., Kulinenkov O.S., Savost'yanov M.V. *Farmakologicheskaya podderzhka trenirovochnogo protsessa sportsmenov [Pharmacological support of the training process of athletes]*. M.: Moskovskii gosudarstvennyi industrial'nyi universitet; 2007: 224 (In Russ.).
  11. Pyzhikova Zh.V. *Professional'naya rabotosposobnost': sredstva i metody sokhraneniya [Professional performance: means and methods of conservation]*. Samara: Univers-grupp; 2007: 176 (In Russ.).
  12. Khalimov Yu.Sh., Zagorodnikov G.G., Bochenkov A.A., Los' S.P., Vetoshkin S.L., Komnatnyi S.B., Fil' S.N. Adaptation of military to extreme factors. *MEDLINE.RU. Rossiiskii Biomeditsinskii Zhurnal*. 2011; 12(3): 724–732 (In Russ., English abstract).
  13. Lukyanchuk V.D., Simonova I.V. Aktoprotektori: farmakologiya ta farmakoterapiya [Actoprotectors: pharmacology and pharmacotherapy]. *Farmakologiya ta Likars'ka Toksikologiya*. 2015; 2(43): 14–26 (In Ukrainian).
  14. Gridin L.A., Ikhalaïnen A.A., Bogomolov A.V., Kovtun A.L., Kukushkin Yu.A. *Metody issledovaniya i farmakologicheskoi korrektsii fizicheskoi rabotosposobnosti cheloveka [Methods of research and pharmacological correction of human physical performance]*. Ushakov I.B., editor. M.: Meditsina; Shiko; 2007: 104 (In Russ.).
  15. Stratienko E.N., Tseeva F.N., Kukhareva O.V. *Farmakologicheskaya korrektsiya fizicheskoi rabotosposobnosti v obychnykh i oslozhnennykh usloviyakh [Pharmacological correction of physical working capacity in ordinary and complicated conditions]*. *Proceedings of the VI International Conference «Achievements of fundamental sciences in solving urgent problems of medicine»*, Astrakhan, September 9–11, 2008. Astrakhan; 2008: 270–271 (In Russ.).

## Сведения об авторах / Information about the authors

**Стратиенко Елена Николаевна\*** — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры физического воспитания и основ медицинских знаний федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Брянский государственный университет им. академика И.Г. Петровского».

Контактная информация: e-mail: [stratienko@list.ru](mailto:stratienko@list.ru), тел.: +7 (980) 331-85-92;

2-й Советский пер., д. 17, кв. 4, г. Брянск, 241050, Россия.

**Катунина Наталия Павловна** — доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры теории и методики физической культуры и спорта Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Брянский государственный университет им. академика И.Г. Петровского».

**Цеева Фатима Нурбиевна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры физического воспитания и основ медицинских знаний Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Брянский государственный университет им. академика И.Г. Петровского».

**Кухарева Оксана Васильевна** — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры физического воспитания и основ медицинских знаний Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Брянский государственный университет им. академика И.Г. Петровского».

**Elena N. Stratienko\*** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Physical Education and the Basics of Medical Knowledge, Bryansk State Academician I. G. Petrovski University.

Contact information: e-mail: [stratienko@list.ru](mailto:stratienko@list.ru), tel.: +7 (980) 331-85-92;

2 Sovetskiy lane, 17–4, Bryansk, 241050, Russia.

**Natalia P. Katunina** — Dr. Sci. (Biology), Assoc. Prof., Department of Theory and Methods of Physical Culture and Sports, Bryansk State Academician I. G. Petrovski University.

**Fatima N. Tseeva** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Physical Education and the Basics of Medical Knowledge, Bryansk State Academician I. G. Petrovski University.

**Oksana V. Kukhareva** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Physical Education and the Basics of Medical Knowledge, Bryansk State Academician I. G. Petrovski University.

**Уваров Александр Викторович** — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Галенко-Ярошевский Павел Александрович** — доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Киселев Александр Владимирович** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры глазных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Овсяникова Анна Григорьевна** — студент фармацевтического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Alexander V. Uvarov** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pharmacology, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

**Pavel A. Galenko-Yaroshevsky** — Dr. Sci. (Med.), RAS Correspondent Member, Prof., Head of Department, Department of Pharmacology, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

**Alexander V. Kiselev** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Eye Diseases, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

**Anna G. Ovsyanikova** — Student, Pharmaceutical Department, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

# СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ (ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И ИНВАЛИДНОСТЬ) ПОДРОСТКОВ В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ

А. В. Бурлуцкая, А. В. Статова, Е. С. Гурина\*

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

## Аннотация

**Цель.** Оценить состояние здоровья (заболеваемость и инвалидность) подростков в Краснодарском крае.

**Материалы и методы.** Использованы данные официальной статистики состояния здоровья детского населения 10–18 лет Краснодарского края за 2013–2017 годы (форма № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации», форма № 19 «Сведения о детях-инвалидах») и проанализированы данные отчета «О медицинском обеспечении граждан до их первоначальной постановки на воинский учет по Краснодарскому краю в 2017 году».

**Результаты.** В структуре общей и первичной заболеваемости подростков основное место занимают заболевания органов респираторного тракта, пищеварительной системы, костно-мышечной системы и соединительной ткани, травмы и отравления. За минувшие пять лет выявлено снижение общей и первичной заболеваемости у детей 10–14 лет, в то время как в 15–18 лет наблюдают повышение этих показателей. Выявлено увеличение общей и первичной инвалидности в Краснодарском крае во всех возрастных группах.

**Заключение.** Отмечается рост первичной и общей заболеваемости у подростков в возрасте 15–18 лет, а также увеличение первичной и общей инвалидности в возрасте 10–18 лет. Проблема состояния здоровья подростков требует комплексного подхода к ее решению. С целью достижения положительной динамики необходимо одновременное проведение мероприятий со стороны медицинских, общественных и научных организаций.

**Ключевые слова:** подростки, заболеваемость, инвалидность, состояние здоровья

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Бурлуцкая А. В., Статова А. В., Гурина Е. С. Состояние здоровья (заболеваемость и инвалидность) подростков в Краснодарском крае. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(2): 130–139. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-130-139>

Поступила 17.01.2018

Принята после доработки 18.03.2019

Опубликована 25.04.2019

# THE HEALTH STATUS OF TEENAGERS IN KRASNODAR KRAI

Alla V. Burlutskaya, Anastasia V. Statova, Elena S. Gurina\*

Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation,  
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

## Abstract

**The aim** is to assess the health status (morbidity and disability) of adolescents in Krasnodar Krai.

**Materials and methods.** We analysed the official statistical data on the health state of 10–18 year-old children in Krasnodar Krai during the 2013–2017 period using Form 12 “Information on the number of diseases registered in patients living in the service area of the medical organization” and Form 19 “Information on disabled children”. In addition, the data presented in the report “On medical support of citizens before their initial military registration in Krasnodar Krai in 2017” was analysed.

**Results.** Diseases of the respiratory tract, digestive system, musculoskeletal system and connective tissue, as well as traumas and poisoning, are shown to be leading conditions in the structure of adolescents’ general and primary morbidity. Over the past five years, a decrease in the overall and primary morbidity in 10–14 year-old children has been recorded, although these indicators have shown a growing trend in children aged 15–18 years old. An increase in general and primary disabilities across all age groups in Krasnodar Krai was revealed.

**Conclusion.** An increase in the primary and overall morbidity in 15–18 year-old adolescents, as well as an increase in primary and general disabilities in 10–18 year-old adolescents has been observed. The problem of adolescent health can be solved using an integrated approach. Positive dynamics can only be achieved by concerted efforts of medical, public and scientific organizations.

**Keywords:** adolescents, morbidity, disability, health status

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Burlutskaya A. V., Statova A. V., Gurina E. S. The Health Status of Teenagers in Krasnodar Krai. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(2): 130–139. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-130-139>

Submitted 17.01.2018

Revised 18.03.2019

Published 25.04.2019

## Введение

По статистике, каждый пятый житель Земли — подросток. Из этого можно сделать вывод, что состояние здоровья подростков делает существенный вклад во все сферы жизни нации в целом [1].

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, подростковый возраст — это период роста и развития человека, который наступает после детства и длится до достижения зрелого возраста, т.е. с 10 до 19 лет [2]. В России окончанием детского возраста принято считать достижение совершеннолетия, т.е. 18 лет, но определенные показатели рассчитываются

для возрастных категорий 10–14 и 15–18 лет. В 2017 году в нашей стране насчитывалось 11 293 тыс. подростков, что составило более 8% от общей численности жителей страны [3].

У современных школьников наблюдается увеличение заболеваемости по категориям болезней, напрямую зависящих от образа жизни: органов желудочно-кишечного тракта, метаболический синдром, патологии зрения, поражения опорно-двигательного аппарата [1]. Вероятными причинами, вызывающими эти нарушения, являются несбалансированное питание, неправильный режим сна и отдыха, снижение двигательной активности, неконтролируемое использование гаджетов. Усугубляет ситуацию стандартизиро-

ванный подход к проведению в школе занятий по физической культуре, рассчитанных на «среднего» учащегося и не вызывающих интереса у основной массы детей, а около 10% их не посещают вовсе [4].

Степень физической активности детей низкая. Возможности активного отдыха на свежем воздухе подростки используют крайне редко. Помимо занятий в школе на уроках физкультуры, регулярно уделяют время физическим упражнениям лишь 30,1% девушек и 48,0% юношей [5], что, в свою очередь, приводит к формированию метаболического синдрома.

К тому же проблемы, обусловленные несоответствием рациона питания потребностям стремительно растущего детского организма, обнаруживаются в 30% случаев. Большая часть детей питаются несбалансированно: в наборе продуктов содержится недостаточное количество белков, витаминов, растительной клетчатки, а количество углеводов, наоборот, значительно превышает норму. В развитии заболеваний желудочно-кишечного тракта играют роль нерегулярное питание, частое изменение режима, высокий уровень эмоционального напряжения [2]. Также выявлено, что с проявлениями функциональных нарушений в работе органов и систем подростки и их родители стараются справиться сами, а за медицинской помощью обращаются лишь в случае появления острой клинической картины. Из этого следует, что показатели заболеваемости не отображают в полном объеме реальную ситуацию [4].

Согласно опросу, подростки обладают низким уровнем осведомленности о факторах риска, способствующих развитию часто встречающихся заболеваний и их последствиях, влиянии вредных привычек, особенностях реакции собственного организма в связи с приемом тех или иных лекарственных препаратов и правилах оказания первой помощи. Российским подросткам, по сравнению с их зарубежными ровесниками, присущ более низкий уровень медицинской компетентности [6].

Требуется особое внимание репродуктивное здоровье детей. Установлено, что более чем у 30% девушек и молодых людей происходит задержка полового созревания и более 40% мальчиков-подростков страдают заболеваниями, которые в дальнейшем могут ограничить вероятность осуществления репродуктивной функции [7].

Значительный интерес вызывает психическое здоровье детей: более 30% в структуре всех поведенческих и психических расстройств составляют случаи употребления психоактивных веществ несовершеннолетними [8].

Другим не менее значимым критерием состояния здоровья детского населения считается количество детей с инвалидностью. Доля подростков среди детей-инвалидов приближается к 30% и продолжает увеличиваться. Помимо этого, в силу некоторых факторов существенная часть детей, которые нуждаются в оформлении инвалидности, остается не учтенной официальной статистикой [1, 4]. Структура заболеваемости детей подросткового возраста показывает, что больше 65% из них имеют ограничения в выборе специальности и вида дальнейшего обучения в средней и высшей школе. В связи с этим многим приходится осваивать профессию, выбранную вынужденно [9].

Несомненно, что восстановление и поддержание здоровья подростков требуют формирования подходящих условий обучения и воспитания, внедрения многочисленных профилактических программ, с одной стороны, и гармоничного развития и квалифицированной терапии болезней — с другой.

Среди важных научных задач необходимо выделить оценку приспособленности детей различного возраста к влиянию факторов окружающей среды, разработку методов поддержания и укрепления здоровья, повышения функциональных запасов организма. В то же время только полное взаимодействие и преемственность среди лечебно-профилактических и образовательных учреждений смогут обеспечить улучшение показателей здоровья детей [10].

Таким образом, состояние здоровья детей в возрастной категории 10–18 лет является значимым медико-демографическим показателем всей страны.

**Цель исследования:** оценить состояние здоровья (заболеваемость и инвалидность) подростков Краснодарского края.

#### Материалы и методы

Проведен анализ заболеваемости и инвалидности населения подросткового возраста в Краснодарском крае за период 2013–2017 годов на основании данных официальной статистики: форма № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации», форма № 19 «Сведения о детях-инвалидах». С целью установления сходных или различающихся по уровню показателей заболеваемости и инвалидности проводили их ранжирование. Тенденцию процесса устанавливали визуально путем графического анализа диаграммы и моделирования трендов. Также были про-

анализированы данные отчета «О медицинском обеспечении граждан до их первоначальной постановки на воинский учет по Краснодарскому краю в 2017 году».

### Результаты и обсуждение

В Краснодарском крае по состоянию на 2017 год насчитывается 805211 подростков, среди них в возрасте 10–14 лет — 362355 чел., а 15–18 лет — 442856 [11].

В соответствии с полученными сведениями, за 2013–2017 годы показатели общей заболеваемости среди детей 10–14 лет снизились на 9,6% (с 1778,4 до 1608,0 на 1000 чел. соответствующего возраста). Наибольшее снижение отмечается по следующим классам: болезни органов желудочно-кишечного тракта — на 18,0%, психические расстройства и расстройства поведения — на 17,7%, болезни уха и сосцевидного отростка — на 17,6%. Одновременно с этим увеличиваются показатели заболеваемости болезнями эндокринной системы на 18,8% и новообразованиями — на 7,5%.

Показатели первичной заболеваемости среди детей 10–14 лет снизились на 14,65% (с 1412,6 до 1206,5 на 1000 чел. соответствующего возраста). Динамика общей и первичной заболеваемости подростков в возрасте 10–14 лет в Краснодарском крае представлена на рис. 1.

В то же время в возрастной категории 15–18 лет, наоборот, происходит увеличение показателей общей заболеваемости на 3,4% (с 1938 до 2004,2 на 1000 чел. соответствующего возраста). В этой возрастной группе наиболее значимо растут показатели заболеваемости по следующим категориям: травмы, отравления и последствия воздействия внешних факторов — на 47,2%, новообразования — на 30,0%, заболевания гла-

за и его придаточного аппарата — на 15,2% и болезни эндокринной системы — на 12,7%. Удалось достичь снижения общей заболеваемости по следующим классам: болезни кожи и подкожно-жировой клетчатки — на 23,3%, органов желудочно-кишечного тракта — на 23,0%, инфекционных и паразитарных болезней — на 18,7%, врожденные пороки развития и аномалии — на 15,1%. Наравне с общей увеличилась и первичная заболеваемость подростков 15–18 лет на 7,8% (с 1190,1 до 1283,9 на 1000 чел. соответствующего возраста). Динамика общей и первичной заболеваемости подростков 15–18 лет в Краснодарском крае представлена на рис. 2.

В структуре общей заболеваемости детского населения 10–14 лет наибольшую часть занимают заболевания органов респираторного тракта (53,0%), органов пищеварительной системы (7,8%), травмы, отравления и последствия воздействия внешних факторов (5,6%), болезни нервной системы (4,6%), глаза и его придаточного аппарата (4,4%), болезни кожи и подкожно-жировой клетчатки (4,3%) и другие заболевания (20,1%). Структура общей заболеваемости детского населения 10–14 лет в Краснодарском крае отражена на рис. 3.

В структуре первичной заболеваемости детского населения 10–14 лет наибольшее количество занимают болезни органов дыхательной системы (64,9%), травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (7,4%), болезни органов пищеварительной системы (3,9%), кожи и подкожно-жировой клетчатки (3,7%), инфекционные и паразитарные болезни (3,4%) и другие заболевания (16,7%). На рис. 4 представлена структура первичной заболеваемости детского населения 10–14 лет в Краснодарском крае.

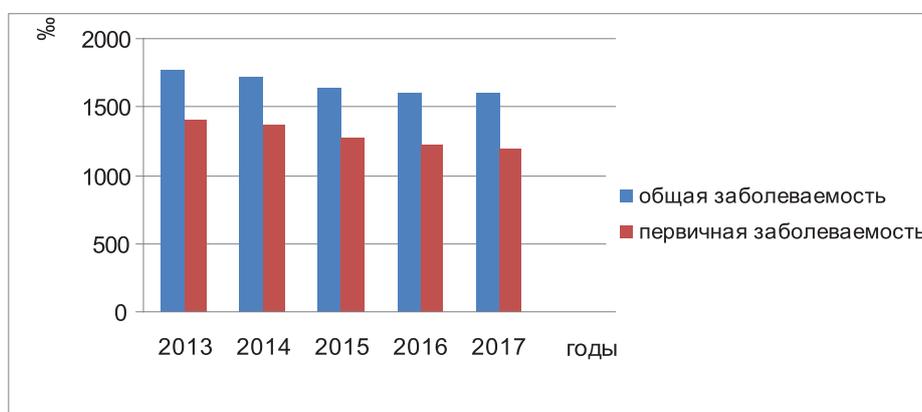


Рис. 1. Динамика общей и первичной заболеваемости подростков в возрасте 10–14 лет в Краснодарском крае.

Fig. 1. Dynamics of general and primary morbidity among adolescents aged 10–14 in Krasnodar Krai.

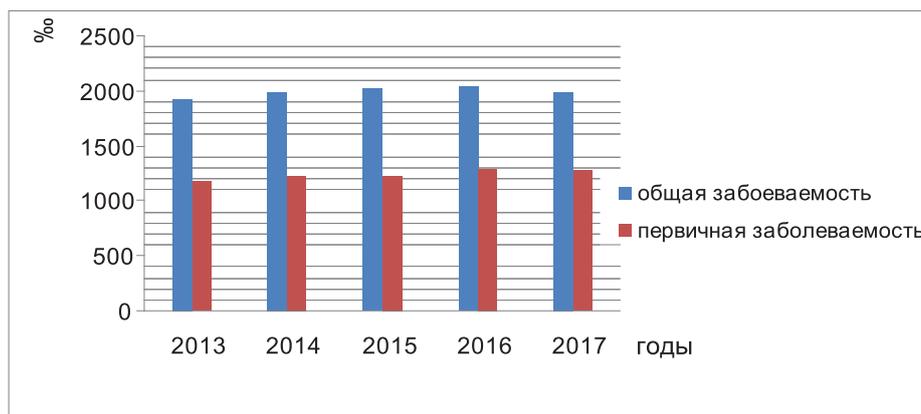


Рис. 2. Динамика общей и первичной заболеваемости подростков в возрасте 15–18 лет в Краснодарском крае.  
 Fig. 2. Dynamics of general and primary morbidity of adolescents aged 15–18 in Krasnodar Krai.

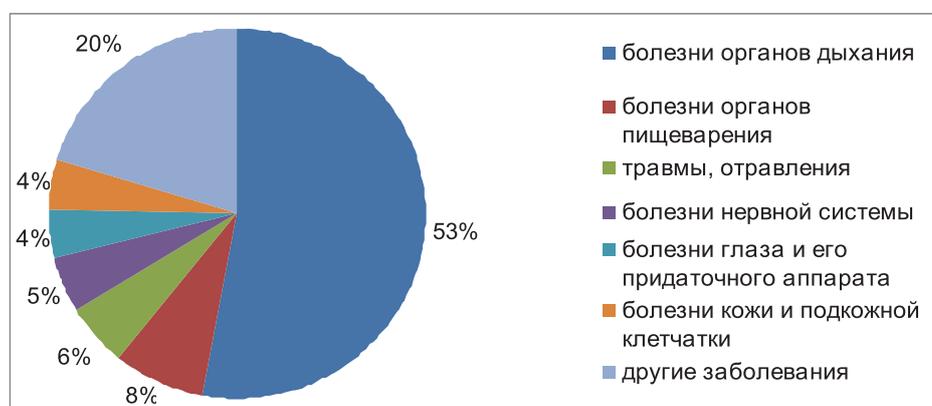


Рис. 3. Структура общей заболеваемости детского населения 10–14 лет в Краснодарском крае.  
 Fig. 3. Structure of general morbidity in children aged 10–14 in Krasnodar Krai.

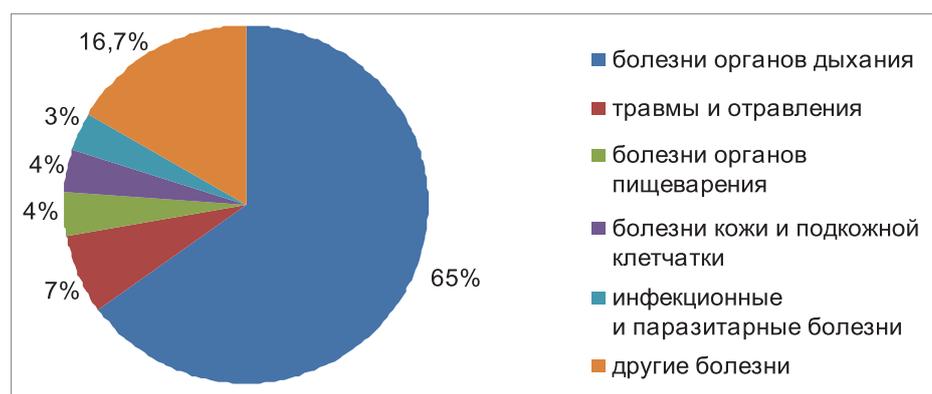


Рис. 4. Структура первичной заболеваемости детского населения в возрасте 10–14 лет в Краснодарском крае.  
 Fig. 4. Structure of primary morbidity in children aged 10–14 in Krasnodar Krai.

В структуре общей заболеваемости подросткового населения в возрасте 15–18 лет наибольшее количество составляют болезни органов респираторного тракта (33,9%), травмы, отрав-

ления и другие последствия воздействия внешних причин (10,3%), болезни органов пищеварительной системы (9,7%), костно-мышечной системы и соединительной ткани (8,6%), глаза

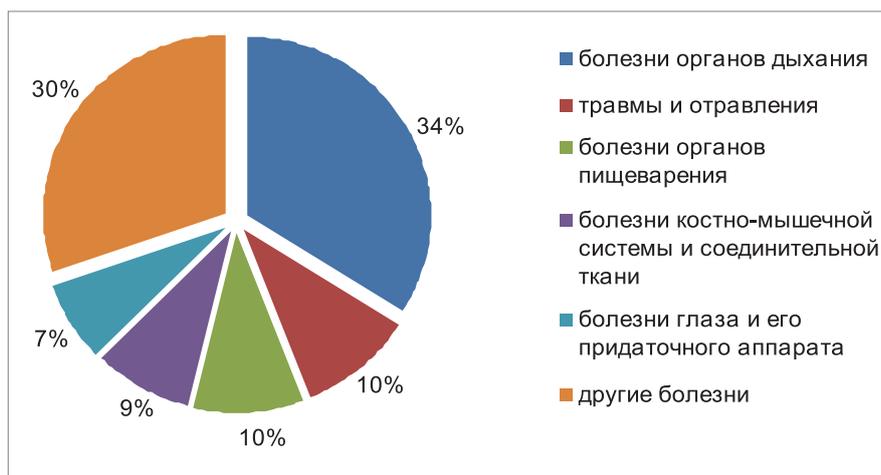


Рис. 5. Структура общей заболеваемости подросткового населения в возрасте 15–18 лет в Краснодарском крае.  
Fig. 5. Structure of the total morbidity of the adolescent population aged 15–18 in Krasnodar Krai.



Рис. 6. Структура первичной заболеваемости подростков 15–18 лет в Краснодарском крае.  
Fig. 6. Structure of the primary morbidity of the adolescent population aged 15–18 in Krasnodar Krai.

и его придаточного аппарата (7,2%) и другие заболевания (30,3%). Структура общей заболеваемости подросткового населения 15–18 лет в Краснодарском крае представлена на рис. 5.

В структуре первичной заболеваемости подросткового населения в возрасте 15–18 лет наибольшее количество составляют болезни органов дыхательной системы (47,2%), травмы, отравления и другие последствия воздействия внешних причин (16,1%), болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (5,9%), органов пищеварительной системы (4,8%), кожи и подкожно-жировой клетчатки (4,1%) и другие заболевания (21,9%). На рис. 6 отражена структура первичной заболеваемости подростков 15–18 лет в Краснодарском крае.

Положительным можно отметить тот факт, что происходит снижение заболеваемости болезнями, пе-

редающимися преимущественно половым путем: заболеваемость сифилисом детей в возрасте 15–18 лет в 2017 году составила 0,64 на 100 тыс. чел. соответствующего возраста, что на 76,3% меньше аналогичного показателя 2016 года (2,7 на 100 тыс. чел. соответствующего возраста). За 5 лет снижение заболеваемости сифилисом подростков составило 93,7% в сравнении с данными 2013 года (10,2 на 100 тыс. чел. соответствующего возраста). Интенсивный показатель 2017 года ниже среднепятилетнего показателя (4,8 на 100 тыс. чел. соответствующего возраста) на 86,6%.

Уровень психического здоровья подростков можно представить следующим образом. По итогам 2017 года в Краснодарском крае зарегистрировано 266 потребителей психоактивных веществ среди несовершеннолетних, что на 38,4% ниже, чем в 2013 году (432 чел.).

**Таблица.** Подростковая инвалидность детей (10–18 лет) Краснодарского края по полу и возрасту за 2013–2017 годы (на 10 тыс. чел. соответствующего населения)

**Table.** Adolescent disability (10–18 years old) in Krasnodar Krai in terms of sex and age during 2013–2017 (per 10 thousand of the corresponding population)

Возраст	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.
<b>Общая инвалидность</b>					
10–14 лет	241,7	249,9	253,4	257,2	273,2
15–18 лет	255,2	252,0	258,1	269,1	285,4
<b>Первичная инвалидность</b>					
10–14 лет	15,0	16,6	17,2	16,5	17,6
15–18 лет	11,4	12,9	12,4	11,6	13,6

В 2017 году, в сравнении с 2013 годом, отмечается снижение впервые выявленных потребителей психоактивных веществ в 1,9 раза (с 332 чел. в 2013 году до 171 чел. в 2017 году). Структура потребления психоактивных веществ представлена следующим образом: потребители алкогольной продукции составляют 63,5% (169 чел.); наркотических веществ — 24,8% (66 чел.); токсических веществ — 11,7% (31 чел.). За период с 2013 по 2017 год в 1,5 раза снизилось количество несовершеннолетних, доставленных на медицинское освидетельствование на состояние опьянения (2013 год — 1617 чел., 2017 год — 1069 чел.).

Неутешительными остаются показатели инвалидности подростков в Краснодарском крае. В 2017 году общая инвалидность преобладала в возрастной группе 15–18 лет. Большую часть из них составляют мальчики — 60,6%. Отмечается увеличение показателей инвалидности за 2013–2017 годы: у детей 10–14 лет общая инвалидность увеличилась на 11,5% (с 241,7 до 273,2 на 10 тыс. чел. соответствующего возраста), а первичная — на 14,8% (с 15,0 до 17,6 на 10 тыс. чел. соответ-

ствующего возраста). Среди подростков 15–18 лет общая инвалидность увеличилась на 10,6% (с 255,2 до 285,4 на 10 тыс. чел.), а первичная — на 16,2% (с 11,4 до 13,6 на 10 тыс. чел. соответствующего возраста). Подростковая инвалидность детей (10–18 лет) Краснодарского края по полу и возрасту за 2013–2017 годы (на 10 тыс. чел. соответствующего населения) представлена в таблице.

Особый интерес вызывает оценка здоровья юношей допризывного возраста. Всего было осмотрено 52 786 юношей. По результатам профилактических осмотров за 2015–2017 годы большая часть молодых людей — 50% — относилась ко 2-й группе здоровья, к 1-й группе — 30%, к 3-й группе — всего 20% осмотренных, 4-й группы здоровья отмечено не было (рис. 7).

Из общего числа осмотренных в 2017 году юношей в возрасте 15–16 лет (52 786 чел.) впервые было взято на диспансерный учет: 15-летних — 9,6% (2567 чел.), в 2016 году — 11,2% (2874 чел.); 16-летних — 8,5% (2210 чел.), в 2016 году — 10% (2466 чел.). В педиатрической службе всего на диспансерном наблюдении с хронической патологией и отклонениями в состоянии здоровья

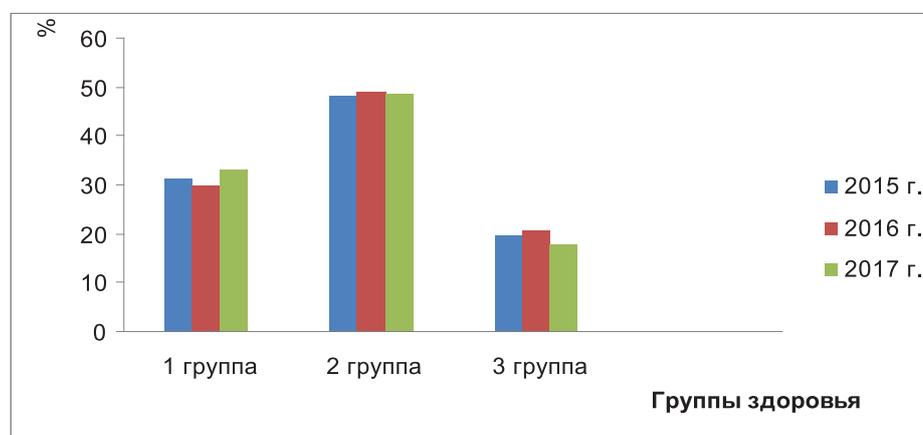


Рис. 7. Распределение юношей призывного возраста по группам здоровья.  
Fig. 7. Distribution of young men of military age by health groups.

в 2017 году состояло 24 342 юношей в возрасте 15–16 лет, что составляет 46% осмотренных, из них: 15-летних — 45,5% (12 214 чел.), в 2016 году — 42,8% (10 982 чел.); 16-летних — 46,7% (12 128 чел.), в 2016 году — 44,3% (11 073 чел.).

### Заключение

В Краснодарском крае за последние 5 лет выявлено снижение общей заболеваемости среди детей 10–14 лет на 9,6% и первичной заболеваемости — на 14,65%. При этом выявлено увеличение этих показателей у подростков в возрасте 15–18 лет на 3,4% и 7,8% соответственно. Имеет место отрицательная тенденция, которая проявляется увеличением количества инвалидов в Краснодарском крае за минувшие 5 лет во всех возрастных группах: в возрасте 10–14 лет об-

щая инвалидность увеличилась на 11,5%, а первичная — на 14,8%; у подростков 15–18 лет — на 10,6% и 16,2% соответственно.

Состояние здоровья, физического развития и физической подготовленности подростков является важной составляющей комплектования призывниками вооруженных сил страны.

Проблема поддержания и укрепления здоровья детей подросткового возраста требует комплексного подхода к ее решению в рамках специальных федеральных и региональных программ. Главным механизмом осуществления таких программ должно являться проведение целенаправленных скоординированных действий научных и общественных организаций, органов исполнительной власти и социальной защиты, системы здравоохранения и образования.

### Список литературы

1. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Альбицкий В. Ю., Терлецкая Р. Н., Антонова Е. В. Состояние и проблемы здоровья подростков России. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2014; 22(6): 10–14.
2. Антонова Е. В. *Здоровье российских подростков 15–17 лет: состояние, тенденции и научное обоснование программы его сохранения и укрепления*: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Научно-исследовательский институт педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН. Москва, 2011. 43 с.
3. Намазова-Баранова Л. С., Баранов А. А., Антонова Е. В., Терлецкая Р. Н., Альбицкий В. Ю., Слипика М. И., Конова С. Р. Проблемы здоровья подростков в Российской Федерации. *Альманах Института коррекционной педагогики*. 2017; 31: 1–11.
4. Баранов А. А., редактор. *Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии*. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 592 с.
5. Федоров А. И. Отношение подростков к здоровью: социологический анализ. *Образование и наука*. 2008; 1(49): 91–96.
6. Журавлева И. В. *Здоровье подростков: социологический анализ*. М.: Изд-во Института социологии РАН; 2002. 238 с.
7. Баранов А. А., Кучма В. Р., Намазова-Баранова Л. С., Сухарева Л. М., Ильин А. Г., Рапопорт И. К., Широкова В. И., Левитская А. А., Чумакова О. В., Антонова Е. В., Альбицкий В. Ю., Звездина И. В., Чубаровский В. В., Соколова Н. В., Сергеева А. А. *Стратегия «Здоровье и развитие подростков России» (гармонизация европейских и российских подходов к теории и практике охраны и укрепления здоровья подростков)*. М.: Научный центр здоровья детей РАМН; 2010: 53–54.
8. Волгина С. Я., Кондратьев А. С., Альбицкий В. Ю., Устинова Н. В., Шавалиев Р. Ф. Подростки с девиантным поведением: особенности личности, качество жизни, организация медико-социальной помощи. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12(3): 5–11.
9. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Терлецкая Р. Н., Байбарина Е. Н., Чумакова О. В., Устинова Н. В., Антонова Е. В., Вишнева Е. А. Результаты профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних в Российской Федерации. *Российский педиатрический журнал*. 2016; 19(5): 287–293. DOI: 10.18821/1560-9561-2016-19(5)-287-293
10. Баранов А. А., Щеплягина Л. А. Здоровье детей на пороге XXI века: пути решения проблемы. *Русский медицинский журнал*. 2000; 18: 737.
11. *О состоянии здоровья населения и организации здравоохранения Краснодарского края по итогам 2017 года: государственный доклад*. Администрация Краснодарского края, Министерство здравоохранения Краснодарского края; ГБУЗ МИАЦ. 2018. 171 с.

## References

1. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Al'bitskii V. Yu., Terletskaya R.N., Antonova E.V. The condition and problems of adolescents' health of Russia. *Problemy Sotsial'noi Gigieny, Zdravookhraneniya i Istorii Meditsiny*. 2014; 22(6): 10-14 (In Russ., English abstract).
2. Antonova E.V. *Zdorov'e rossiiskikh podrostkov 15–17 let: sostoyanie, tendentsii i nauchnoe obosnovanie programmy ego sokhraneniya i ukrepleniya [The health of Russian adolescents 15–17 years old: the state, trends and scientific rationale for the program of its preservation and strengthening]*: Extended abstract of Doct. Med. Sci. dissertation. Nauchno-issledovatel'skii institut pediatrii Nauchnogo tsentra zdorov'ya detei RAMN. Moscow 2011. 43 p. (In Russ.).
3. Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A., Antonova E.V., Terletskaya R.N., Al'bitskii V.Yu., Slipka M.I., Konova S.R. Problems of adolescent health in the Russian Federation. *Al'manakh Instituta Korrektsionnoi Pedagogiki*. 2017; 31: 1–11 (In Russ., English abstract).
4. Baranov A.A., editor. *Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoi pediatrii [Guide to outpatient pediatrics]*. 2nd edition, recycled, augmented. M.: GEOTAR-Media; 2009. 592 p. (In Russ.).
5. Fedorov A.I. Otnoshenie podrostkov k zdorov'yu: sotsiologicheskii analiz [Adolescents' attitude to health: sociological analysis]. *Obrazovanie i Nauka*. 2008; 1(49): 91–96. (In Russ.).
6. Zhuravleva I.V. *Zdorov'e podrostkov: sotsiologicheskii analiz [Adolescents' health: a sociological analysis]*. M.: Izd-vo Instituta sotsiologii RAN; 2002. 238 p. (In Russ.).
7. Baranov A.A., Kuchma V.R., Namazova-Baranova L.S., Sukhareva L.M., Il'in A.G., Rapoport I.K., Shirokova V.I., Levitskaya A.A., Chumakova O.V., Antonova E.V., Al'bitskii V.Yu., Zvezdina I.V., Chubarovskii V.V., Sokolova N.V., Sergeeva A.A. *Strategiya «Zdorov'e i razvitie podrostkov Rossii» (garmonizatsiya evropeiskikh i rossiiskikh podkhodov k teorii i praktike okhrany i ukrepleniya zdorov'ya podrostkov) [Strategy "Health and Development of Adolescents in Russia" (harmonization of European and Russian approaches to the theory and practice of protecting and promoting the health of adolescents)]*. M.: Nauchnyi tsentr zdorov'ya detei RAMN; 2010: 53–54. (In Russ.).
8. Volgina S.Ya., Kondrat'ev A.S., Al'bitskii V.Yu., Ustinova N.V., Shavaliyev R.F. Adolescents with behavioral problems: personality, quality of life and social health care. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii*. 2013; 12(3): 5–11 (In Russ., English abstract).
9. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Terletskaya R.N., Baibarina E.N., Chumakova O.V., Ustinova N.V., Antonova E.V., Vishneva E.A. Results of preventive medical examinations of minors in the Russian Federation. *Rossiiskii Pediatricheskii Zhurnal*. 2016; 19(5): 287–293 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/1560-9561-2016-19(5)-287-293
10. Baranov A.A., Shcheplyagina L.A. Zdorov'e detei na poroge XXI veka: puti resheniya problem [Children's health on the edge of the 21st century: ways to solve the problems]. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2000; 18: 737 (In Russ.).
11. *O sostoyanii zdorov'ya naseleniya i organizatsii zdravookhraneniya Krasnodarskogo kraya po itogam 2017 goda: gosudarstvennyi doklad [On the state of public health and the organization of health care in the Krasnodar Territory at the end of 2017: a state report]*. Administration of Krasnodar Region, Ministry of Health of Krasnodar Region; GBIU MIATS. 2018. 171 p. (In Russ.).

## Сведения об авторах / Information about the authors

**Бурлуцкая Алла Владимировна** — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии № 2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Статова Анастасия Васильевна** — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры педиатрии № 2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Alla V. Burlutskaya** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of Department, Department of Pediatrics No. 2, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

**Anastasia V. Statova** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pediatrics No. 2, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

**Гурина Елена Сергеевна\*** — клинический ординатор кафедры педиатрии № 2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: [plema.lena@yandex.ru](mailto:plema.lena@yandex.ru), тел.: +7 (962) 863-73-83;

ул. Старокубанская, д. 40, кв. 106, г. Краснодар, 350011, Россия.

**Elena S. Gurina\*** — Clinical Intern, Department of Pediatrics No. 2, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Contact information: e-mail: [plema.lena@yandex.ru](mailto:plema.lena@yandex.ru), tel.: +7 (962) 863-73-83;

Starokubanskaya str., 40, Krasnodar, 350011, Russia.

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

# ОСОБЕННОСТИ ВНЕДРЕНИЯ МЕТОДА 5S БЕРЕЖЛИВОГО ПРОИЗВОДСТВА В СИСТЕМУ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

А. А. Курмангулов\*, Ю. С. Решетникова, О. И. Фролова, Н. С. Брынза

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
ул. Одесская, д. 54, г. Тюмень, 625023, Россия*

## Аннотация

**Цель.** Проблемно-критически проанализировать особенности внедрения метода 5S бережливого производства в систему здравоохранения Российской Федерации.

**Материалы.** Использованы 33 источника отечественной и зарубежной литературы, включенных в базы данных РИНЦ, Scopus, Web of Science и PubMed.

**Результаты.** В статье детально описываются 5 последовательных шагов метода 5S бережливого производства по организации рабочего пространства, основанного на взаимосвязанных принципах. Метод 5S бережливого производства эффективно внедряется в отечественную систему здравоохранения с целью выявления и сокращения имеющихся потерь всех видов, а также предупреждения возникновения возможных потерь.

**Заключение.** Специфика трудовой деятельности медицинского персонала и особенности законодательного регулирования в медицинских организациях сказываются на практическом применении отдельных шагов метода 5S. Использование метода 5S с учетом имеющейся нормативно-правовой базы в сфере здравоохранения повысит управляемость рабочего пространства и создаст условия для эффективной работы медицинского персонала с учетом рекомендуемых принципов бережливого производства.

**Ключевые слова:** метод 5S, бережливое производство, рабочее место, национальный проект «Здравоохранение», новая модель медицинской организации

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Курмангулов А. А., Решетникова Ю. С., Фролова О. И., Брынза Н. С. Особенности внедрения метода 5S бережливого производства в систему здравоохранения Российской Федерации. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(2): 140–149. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-140-149>

*Поступила 17.01.2018*

*Принята после доработки 18.03.2019*

*Опубликована 25.04.2019*

# INTRODUCTION OF THE 5S LEAN MANUFACTURING METHODOLOGY IN THE HEALTHCARE SYSTEM OF THE RUSSIAN FEDERATION

Albert A. Kurmangulov\*, Yulia S. Reshetnikova, Olga I. Frolova, Natalya S. Brynza

*Tyumen State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation,  
Odesskaya str., 54, Tyumen, 625023, Russia*

## Abstract

**Aim.** In this study, we carry out a problem and critical analysis of the process of implementing the 5S lean manufacturing methodology in the Healthcare System of the Russian Federation.

**Materials.** 33 Russian and foreign literature sources indexed in the RSCI, Scopus, Web of Science and PubMed databases were reviewed.

**Results.** This article scrutinizes 5 consecutive steps of the 5S lean manufacturing method for organizing a workplace. This method, which is based on interrelated principles, is being actively introduced into the Russian Healthcare System with the purpose of identifying, reducing and preventing various types of losses.

**Conclusion.** It is shown that the practical realization of the 5S method is hampered by the specifics of medical personnel work and the peculiarities of legislative regulation in RF medical organizations. The application of the 5S methodology, taking into account the existing regulatory framework in the field of healthcare, can increase the manageability of workplaces and create conditions for the effective work of medical personnel.

**Keywords:** 5S methodology, lean manufacturing, workplace, national healthcare project, new model of medical organization

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Kurmangulov A. A., Reshetnikova Y. S., Frolova O. I., Brynza N. S. Introduction of the 5S Lean Manufacturing Methodology in the Healthcare System of the Russian Federation. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(2): 140–149. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-140-149>

*Submitted 17.01.2018*

*Revised 18.03.2019*

*Published 25.04.2019*

## Введение

Организация рабочего пространства по методу 5S является одним из базовых инструментариев бережливого производства (БП) [1–4]. Внедрение метода 5S в медицинские организации способствует улучшению условий труда медицинского персонала (МП), увеличению производительности труда МП, а также повышению вовлеченности МП в процессы улучшения рабочего пространства и формирования «бережливого мышления» [4–6]. В классическом варианте 5S — метод организации рабочего пространства, основанный на пяти взаимосвязанных принципах (шагах), применяющийся с целью выявления и сокращения имеющихся потерь всех видов, а также предупреждения их возникновения [6–9]. Каждый принцип (шаг) представляет собой этап реализации метода: seiri (сортировка), seiton (самоор-

ганизация/соблюдение порядка), seiso (систематическая уборка/содержание в чистоте), seiketsu (стандартизация) и shitsuke (совершенствование) [8, 10]. Лежащие в основе каждого шага мероприятия системны, логичны и валидны для организаций любого типа. В то же время специфика трудовой деятельности МП, достаточно регламентированное законодательство и повышенные требования к уровню безопасности и соблюдению определенного санитарно-эпидемиологического режима в медицинских организациях (МО) предполагают определенные особенности внедрения отдельных шагов метода 5S.

## Первый шаг метода 5S

Оригинальное японское название шага представлено иероглифом, фонетически передаваемым как seiri: в английском языке — sorting,

в русском языке — сортировка [10]. В основе данного шага лежит постулат: все предметы рабочего пространства должны классифицироваться на необходимые (нужные) и ненужные с последующим удалением последних [11]. В качестве критерия нужности предмета чаще всего выступает временной показатель [9, 10]. Е. А. Ларичева с соавт. предлагает дополнительно выделить категорию предметов «не нужные срочно» [12]. Р. А. Долженко рекомендует разрабатывать стандартную операционную процедуру для проведения сортировки простым, безопасным и быстрым способом [13].

Для случаев возникновения проблем с классификацией предметов на нужные/ненужные многими авторами предлагается использование красных меток/ярлыков и выделение зоны для временного хранения подобных предметов [4, 5, 10, 14]. Выбор цвета ярлыков объясняется необходимостью привлечь внимание к данной категории предметов. На ярлыке можно указывать информацию, нужную для дальнейшего определения местонахождения предметов: кто, где и когда повесил ярлык на предмет; когда последний раз использовался данный предмет; каковы предложения по дальнейшему его использованию. В качестве возможного алгоритма действий МП можно предложить создание специальной зоны временного хранения предметов с красными ярлыками — как на уровне отдельного кабинета, так и на уровне МО или ее структурно-функционального подразделения [4, 10]. В этом случае обязательным условием будет указание на ярлыке места изначального расположения предмета.

Целесообразность создания временных зон для хранения предметов некоторые авторы подвергают критике. Так, Т. Фабрицио и Д. Тэппинг предлагают более радикальные меры по отношению к предметам с сомнениями в их нужности/ненужности: «Сомневаешься в нужности вещи — избавься от нее» [15]. В то же время в зону красных ярлыков или в специально созданную зону временного хранения могут перемещаться и ненужные предметы в случае, если по тем или иным причинам от них невозможно избавиться сразу. Если МО по структуре/площади является крупным учреждением, то можно организовать центральные и локальные зоны временного хранения. При возникновении потребности в предмете из такой зоны он возвращается на место.

Учитывая специфику трудовой деятельности МП, при выделении зоны красных ярлыков в МО наибольшая вероятность перемещения в данную зону — у различной типографской продук-

ции, бумаг и документов [8]. Законодательство РФ в целом и локальные нормативно-правовые акты МО в частности достаточно строго регламентируют сроки хранения различных бланков, журналов, ведомостей и других документов независимо от их нужности/ненужности. В Федеральном законе № 323 от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» в статье 79 указывается обязанность МО обеспечивать учет и хранение медицинской документации, в том числе бланков строгой отчетности [16]. В ответ на поступающие многочисленные обращения из субъектов РФ по вопросу определения сроков хранения медицинской документации Департаментом мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения МЗ РФ 07.12.2015 было разослано письмо № 13–2/1538 «О сроках хранения медицинской документации», в котором указаны сроки хранения для наиболее часто используемых видов медицинской документации. Данным письмом МО может руководствоваться до утверждения актуального перечня документов (со сроками хранения), образующихся в процессе деятельности МО, всем типам МО системы здравоохранения, оказывающим медицинскую помощь в амбулаторных и стационарных условиях.

В случае необходимости наличия различных бумажных листов/бланков важно установить минимальное количество данной документации для оперативной работы. Аналогичное действие можно применить к любым предметам, имеющимся в определенном количестве в рабочем пространстве: канцелярские принадлежности (ручки, карандаши, папки, файлы и т.д.), медицинские материалы (перевязочные средства, шовные материалы и т.д.), медицинские изделия (одноразовые шприцы, разовые системы для переливания крови, катетеры и т.п.) [17]. Оперативное управление количеством предметов на рабочем месте МП приводит к сокращению ненужных запасов и занимаемой ими площади, улучшению сохранности оставленных предметов и уменьшению травматизма за счет освобождения производственной среды от ненужных предметов [3, 12]. При определении необходимого запаса подобной продукции МП может воспользоваться такими методами БП, как канбан, андон и визуализация [3, 9, 18, 19]. В качестве системы управления запасами можно рассматривать «систему супермаркета», заинтересовавшую в свое время одного из создателей концепции БП Таити Оно [9]. Основные положения данной системы заключаются в том, что каждый сотрудник/подразделение сам управляет своими запасами и хранит их; у каждого сотрудника на рабочем месте находится только минимальное количество предметов, необхо-

димое ему для текущей деятельности; каждый сотрудник обеспечен легким доступом к запасам.

Важным элементом шага «сортировка» метода 5S является не только удаление ненужного, но и определение перечня необходимых предметов и их количества, а также способов и сроков обеспечения ими [10]. В этом отношении может быть полезны утвержденные нормативы оснащения МО и ее отдельных структурных подразделений. В настоящее время на территории Российской Федерации утверждены порядки оказания медицинской помощи населению по отдельным профилям (дерматовенерология, офтальмология, стоматология, аллергология-иммунология и др.), отдельным категориям граждан (приказ Минздрава РФ от 07.03.2018 № 92н «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи детям» и др.) и отдельным видам медицинской деятельности (приказ Минздрава России от 26.12.2016 № 997н «Об утверждении Правил проведения функциональных исследований» и др.). Во всех указанных документах имеются нормативы оснащения отдельных кабинетов и/или структурно-функциональных подразделений МО. Например, стандарт оснащения центра (отделения) общей врачебной практики (семейной медицины) представлен в приказе Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 543н от 15.05.2012 «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению». Данный стандарт состоит из 102 позиций с указанием наименования оснащения (стол для инструментария, языкодержатель, калькулятор и др.) и требуемого количества. В приказе Министерства здравоохранения РФ от 15.11.2012 № 924н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю „Дерматовенерология“» приводится перечень и количество необходимого оборудования для всех основных структурно-функциональных подразделений кожно-венерологического диспансера (организационно-методический отдел (кабинет); отделение (кабинет) физиотерапевтических методов лечения; консультативно-диагностическое и стационарное отделения; подростковый специализированный центр профилактики и лечения инфекций, передаваемых половым путем; клиничко-диагностическая лаборатория; микробиологическое (бактериологическое), биохимическое, иммунохимическое (серологическое), молекулярно-биологическое, микологическое, патоморфологическое и вспомогательное подразделения).

Длительное время определенные противоречия в понимании МП актуального перечня необ-

ходимого оснащения кабинетов разных специалистов вносил приказ Минздравсоцразвития России от 01.12.2005 № 753 «Об оснащении диагностическим оборудованием амбулаторно-поликлинических и стационарно-поликлинических учреждений муниципальных образований». Разъяснения Министерства здравоохранения РФ в виде письма от 30.10.2018 № 12-2/3109909-147 указывают на то, что приказ Минздравсоцразвития России от 01.12.2005 № 753 носит рекомендательный характер и действует в части, не противоречащей нормативным правовым актам, содержащим стандарты оснащения МО и их структурных подразделений.

### Второй шаг метода 5S

Оригинальное японское название шага представлено иероглифом, фонетически передаваемым как *seiton*: в английском языке — *straighten/set in order*, в русском языке — самоорганизация/соблюдение порядка [10]. На данном шаге предметы, определенные на первом этапе как необходимые, должны размещаться на рабочем месте и рабочем пространстве таким образом, чтобы максимально снизить потери при их использовании и поиске персоналом МО и пациентами. Этот шаг состоит из определения места для каждого предмета, расположения предметов и отображения мест их хранения посредством технических средств метода визуализации БП.

Реализация данного шага предполагает проведение опроса МП кабинета / структурного подразделения МО / МО и наблюдение за деятельностью МП с проведением хронометража действий и картографирования помещений с целью получения полного представления о том, как используется пространство МП [3, 9]. Одним из важнейших инструментов данного шага будет являться диаграмма-спагетти, представляющая собой графическое отображение процесса перемещения людей, материалов или информации по МО [20]. Картографические материалы требуют детального отражения элементов мебели и оборудования, границ рабочих зон, рабочих мест и рабочих пространств МП [21].

Согласно СанПиН 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность», размещение оборудования и мебели в помещениях МО должно обеспечивать и свободный доступ к пациенту, и доступность для уборки, эксплуатации и обслуживания. Для этого в процессе выполнения данного шага необходимо разработать карту рационального расположения всех элементов рабочего пространства

(мебель, медицинское оборудование, документы, компьютерная техника, канцелярия, личные вещи и пр.), чтобы их было легко использовать и/или хранить в доступных зонах. Карта рационального расположения элементов создается для понимания инструментов рационального расположения и их применения [21]. Карта будущего состояния показывает целевую зону после внедрения улучшений, произведенных на этапе рационального расположения [22].

С позиций философии БП расположение любых элементов рабочего пространства должно соответствовать главному принципу — сокращению всех возможных потерь как со стороны МП в процессе выполнения трудовой деятельности, так и со стороны пациентов в процессе получения медицинских услуг в МО [1, 3]. Все инструменты рационального расположения направлены на обеспечение наилучшего места для каждого элемента в МО, легкого поиска, использования, простого способа возврата на место [11]. Если МП в процессе выполнения своих трудовых функций использует тот или иной предмет редко (например, врач-терапевт использует лупу для диагностических целей не у каждого пациента), то расположение данного предмета в непосредственной рабочей зоне нецелесообразно. При этом каждый предмет должен быть размещен так, чтобы любой сотрудник МО, даже и не работающий в данном структурно-функциональном подразделении, при необходимости мог определить его правильное местонахождение. Особенно это положение актуально для МО с большим числом помещений из так называемого мобильного фонда, когда кабинеты не закреплены за конкретным специалистом, а используются разными сотрудниками в зависимости от установленного графика.

После рационального расположения отсортированных элементов рабочего пространства целесообразно использовать индикацию их местоположения с помощью другого метода БП — визуализации [23]. Классическими способами и инструментами визуализации считаются маркировка, оконтуривание, разметка, цветовое кодирование и информационные стенды [24]. Некоторые исследователи выделяют в отдельные элементы метод дорожных знаков, метод «было — стало», маркировку краской [25, 26]. Благодаря этим методам можно всегда точно знать, где должны находиться те или иные предметы и когда их надо туда возвращать. Визуализация помогает оперативно получать информацию об основных и вспомогательных процессах на всех уровнях медицинской организации и управлять ею [3, 27]. Быстрое информи-

рование персонала сопровождается доступностью полученной информации для дальнейшего использования.

Одним из наиболее широко распространенных способов визуализации в системе здравоохранения является маркировка, которая представляет собой любое выделение (цветовое, буквенное, символьное и др.) объектов для их идентификации по назначению, местоположению, применению и принадлежности [28]. Маркировка может применяться на различных уровнях организации процесса.

Разметку линиями можно использовать везде: на полах, на полках, на столах, на стенах. Линии могут показывать, к чему относятся предметы, могут обозначать направление движения или перемещения, направление потока, где можно стоять, а где нельзя, или как после использования предмета обеспечить его возврат на место. Надписи или ярлыки необходимо применять, подписывая и место, и предмет — и использовать для этой цели цветовую кодировку. Задача указателей — донести информацию общепонятным способом. На указателях можно поместить наименование подразделения, процесса, функции; местоположение внутренних подразделений, управлений; информацию о размещении сотрудников подразделения; указания по способу или месту выполнения операций; информацию о мерах безопасности и др. В то же время все средства и формы планируемой визуализации в МО всегда должны оцениваться с точки зрения действующих санитарно-эпидемиологических норм.

### Третий шаг метода 5S

Оригинальное японское название шага представлено иероглифом, по произношению близким к seiso: в английском языке — shine/sweeping, в русском языке — систематическая уборка/содержание в чистоте [10]. В пункте 11.1 СанПиНа 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность» имеется прямое указание на то, что все помещения, оборудование, медицинский и другой инвентарь в МО должны содержаться в чистоте. При этом под чистотой понимается прежде всего соблюдение установленных санитарно-эпидемиологических правил и нормативов. Так, влажная уборка помещений (обработка полов, мебели, оборудования, подоконников, дверей) должна осуществляться не менее 2 раз в сутки с использованием моющих и дезинфицирующих средств. В случае генеральной уборки различных помещений МО соответствующие мероприятия проводятся по графику не реже 1 раза в месяц с обра-

боткой стен, полов, оборудования, инвентаря, светильников. При этом для проведения уборки в МО, кроме помещений класса А (операционные, родильные залы, асептические боксы, стерилизационная, боксы бактериологических лабораторий и др.), в настоящее время допускается привлечение профессиональных уборочных (клининговых) компаний. Таким образом, действующие нормативные документы достаточно строго регламентируют проведение различных типов уборки помещений медицинского назначения в отношении разных архитектурных поверхностей (полы, проходы, стены, потолки, окна, полки, двери), части медицинского и технического оборудования, а также предметов мебели. Тем не менее без внимания нормативных документов остаются многие элементы рабочей зоны МП в МО: компьютерное оборудование (копировальные машины, компьютеры, телефоны), фонд типографских и рукописных бумаг, включая медицинскую документацию, офисные материалы, канцелярские принадлежности, а также предметы, расположенные на полках (книги, папки), в шкафах, в тумбочках, в ящиках и т.д. [29]. Только с относительной долей условности можно отнести рабочее место и рабочую зону МП к категории поверхностей предметов мебели.

Своевременная уборка позволяет содержать рабочее место в чистоте, и в дальнейшем не потребуются больших затрат времени на уборку скопившихся ненужных предметов и бумаг. Регулярная и частая уборка — залог успеха поддержания системы 5S на рабочем месте; также она обеспечивает предотвращение и идентификацию возможных проблем в работе.

#### Четвертый шаг метода 5S

Оригинальное японское название шага представлено иероглифом, по произношению близким к «seiketsu»: в английском языке — standardizing, в русском языке — стандартизация [10]. На данном шаге все самые эффективные нововведения и рациональные изменения, найденные при реализации первых трех этапов метода 5S, необходимо оформить в стандарты, для того чтобы они были общедоступными, наглядными и легко запоминались. Стандартизация в рамках метода 5S может коснуться любых элементов рабочего места/пространства: документы, принципы работы, размещение предметов и контроль за ними, обслуживание оборудования, техника безопасности [30].

Стандартизация как новая парадигма развития здравоохранения стала активно обсуждаться в медицинском сообществе в конце XX столетия [31]. В РФ официально отпавной

точкой создания современной системы стандартизации в здравоохранении можно считать 1997 год, когда было принято совместное решение «Об основных положениях стандартизации в здравоохранении» коллегии Министерства здравоохранения РФ, Государственного комитета РФ по стандартизации и сертификации и Совета исполнительных директоров территориальных фондов обязательного медицинского страхования. В настоящее время стандартизация стала отдельным разделом здравоохранения, затрагивающим все аспекты деятельности МО: организационные технологии, медицинские услуги, квалификацию персонала, экономику и бухгалтерский учет, лекарственные средства и медицинскую технику, документацию, информационные технологии и др. [31, 32].

Стандартизация в контексте метода 5S означает подготовку стандартной операционной карты итогового состояния рабочего места/пространства/зоны. Карта создается для того, чтобы показать стандарт, правильное положение основных элементов в целевой зоне. В методологии внедрения 5S типологически стандартная операционная карта может быть представлена инструкцией, алгоритмом, блок-схемой, чек-листом и др. В ГОСТе Р 56906 «Бережливое производство. Организация рабочего пространства (5S)» предлагается использовать контрольный лист по проверке применения метода 5S с балльной оценкой каждого действия всех пяти шагов метода (0 баллов — нигде не применяется; 1 балл — есть несколько примеров применения, 2 балла — применяется на 50% объектов, 3 балла — применяется практически везде, 4 балла — применяется повсеместно) с последующим подсчетом общего количества баллов [10].

При наличии стандартов можно создать стандартные категории, применимые к целевой зоне. Ключевыми элементами визуального управления являются визуальные средства отображения — инструмент для передачи важной информации о состоянии МО, требованиях пациентов, безопасности, операционной деятельности, качестве, оборудовании, мероприятиях по улучшениям, а также о других стандартах работы [25]. Эффективное использование информации зависит от ее представления и отображения. Наглядное отображение показателей при внедрении метода 5S является необходимым, поскольку информация в этом случае становится понятной и легко воспринимаемой командами, проясняется ситуация со скрытыми потерями и делается акцент на мероприятия по улучшениям. После того как всё доведено до стандартов, необходимо интегрировать их в ежедневную деятельность МО,

организовать работу МП таким образом, чтобы стандарты реализовывались автономно и независимо от контроля со стороны руководства.

### Пятый шаг метода 5S

Оригинальное японское название шага представлено иероглифом, по произношению близким к *shitsuke*: в английском языке — *sustaining/self-discipline*, в русском языке — совершенствование [10]. Некоторые авторы называют пятый шаг метода 5S самодисциплиной [30]. Заключительный этап внедрения системы 5S в работу МО означает принятие всеми сотрудниками этой методики как части повседневной деятельности. МП должен осознать, что деятельность, связанная с системой 5S, является не дополнительной нагрузкой, а неотъемлемой частью его работы. МП должен поддерживать обмен опытом по внедрению и совершенствованию метода 5S между структурно-функциональными подразделениями МО [33]. Реализация данного шага предполагает обеспечение поддержки руководством всех мероприятий, связанных с внедрением системы 5S, причем всестороннее участие руководителей всех уровней МО в процессе внедрения и использования данной системы принципиально на всех этапах. Руководство подразделений должно поддерживать постоянные улучшения и выделять время для регулярных встреч, а также предоставлять определенные полномочия для внедрения изменений [28].

Основой внедрения системы 5S в МО должен быть системный подход к улучшениям [3, 9]. При

неоднократном возникновении похожих проблем необходимо изучить их более тщательно и выработать единый метод их устранения.

Одним из важнейших инструментов реализации данного шага выступает система мотивации и стимулирования работников: она предполагает, что необходимо на постоянной основе одобрять и признавать усилия отдельных сотрудников путем выражения благодарности со стороны вышестоящего менеджера, руководителя подразделения, организации, что позволит стимулировать их к генерации новых идей и улучшений. Как следует из самой логики данного шага метода 5S, он должен реализовываться в МО на постоянной основе.

### Заключение

Общая методология внедрения 5S как инструментария бережливого производства сформирована и общеизвестна. Специфика трудовой деятельности медицинского персонала, особенности законодательного регулирования, повышенные требования к уровню безопасности и к соблюдению санитарно-эпидемиологических норм в МО сказываются на практическом применении отдельных шагов и метода 5S в целом в системе здравоохранения Российской Федерации. Использование метода 5S с учетом имеющейся нормативно-правовой базы в сфере здравоохранения повысит управляемость рабочего пространства и создаст условия для эффективной работы МП с учетом рекомендуемых принципов БП.

## Список литературы

- ГОСТ Р 56407–2015. *Бережливое производство. Основные методы и инструменты*. М.: Стандартинформ; 2015. 19 с.
- Курмангулов А. А., Решетникова Ю. С., Багиров Р. Н., Фролова О. И., Брынза Н. С. Возможности диаграммы Исикавы в качестве инструментария бережливого производства в здравоохранении Российской Федерации. *Забайкальский медицинский вестник*. 2018; 3: 37–45.
- Вумек Д. П., Джонс Д. Т. *Бережливое обеспечение. Как построить эффективные и взаимовыгодные отношения между поставщиками и потребителями*. Пер. с англ. М.: Альпина Бизнес Букс; 2006. 264 с.
- Жевнов Д. А. Инструменты организации эффективного рабочего пространства «5С». *Алтайский вестник Финансового университета*. 2012; 17: 1919.
- Kanamori S., Sow S., Castro M. C., Matsuno R., Tsuru A., Masamine J. Implementation of 5S management method for lean healthcare at a health center in Senegal: a qualitative study of staff perception. *Glob. Health Action*. 2015; 8: 10.3402. DOI: 10.3402/gha.v8.27256
- Ikuma L. H., Nahmens I. Making safety an integral part of 5S in healthcare. *Work*. 2014; 47: 24351.
- Chadha R., Singh A., Kalra J. Lean and queuing integration for the transformation of health care processes: a lean health care model. *Clin. Gov. Int. J.* 2012; 17(3): 191–199. DOI: 10.1108/1477727121125130
- Чекалдин А. М. Теоретические аспекты применения системы 5S в деятельности организаций. *Успехи современной науки и образования*. 2017; 3(2): 98–100.
- Оно Т. Производственная система Тойоты: уход от массового производства. М.: Изд-во ИКСИ; 2012. 192 с.
- ГОСТ Р 5906–2016. *Бережливое производство. Организация рабочего пространства (5S)*. М.: Стандартинформ; 2017. 10 с.

11. Ильина Т.А. Система 5S как начальный этап внедрения бережливого производства на промышленных предприятиях. *Вестник Самарского муниципального института управления*. 2017; 4: 70–77.
12. Ларичева Е.А., Скляр Е.Н. Система 5S как первый шаг внедрения бережливого производства на промышленном предприятии. *Экономика и эффективность организации производства*. 2012; 16: 114–117.
13. Долженко Р.А. Методические подходы к внедрению системы 5S в организации. *Проблемы экономики и управления нефтегазовым комплексом*. 2015; 10: 29–38.
14. Новиков В.А., Бачинский А.Г., Перевезенцева Е.Д., Корсакова В.К. Внедрение системы 5S на предприятии. *Форум молодых ученых*. 2018; 3 (19): 450–453.
15. Фабрицио Т., Теппинг Д. *5S для офиса: как организовать эффективное рабочее место*. А. Шарыгин. Пер. с англ. М.: Институт комплексных стратегических исследований; 2008. 214 с.
16. *Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»*; Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2011 [обновлено 18.05.2015]. Доступно: <https://www.gosminzdrav.ru/documents/7025>.
17. Такеда Х. *Синхронизированное производство*. Пер. с англ. М.: Институт комплексных стратегических исследований; 2008. 288 с.
18. Иванов А.С. Эффективность применения системы канбан на российских предприятиях. *Факторы успеха*. 2018; 2(11): 41–45.
19. Подольский А.В. Система андон как инструмент бережливого производства. *Научный журнал молодых ученых*. 2018; 1(10): 79–82.
20. Skeldon S. C., Simmons A., Hersey K., Finelli A., Jewett M. A., Zlotta A. R., Fleshner N. E. Lean methodology improves efficiency in outpatient academic uro-oncology clinics. *Urology*. 2014; 83(5): 992–997. DOI: 10.1016/j.urology.2013.11.048
21. Давыдова Н.С. *Бережливое производство: монография*. Ижевск: изд-во Института экономики и управления ГОУВПО «УдГУ»; 2012. 138 с.
22. Raban M. *Lean hospitals: improving quality, patient safety, and employee engagement*. CEO of Thedacare Centre for Healthcare Value. 3rd edition. Productivity Press; 2016. 347 p.
23. Сазонова А.В., Кудрявенкова О.Л. Визуальный менеджмент как решение проблемы аттестации рабочих мест на современных предприятиях. *Экономика и управление: новые вызовы и перспективы*. 2013; 5: 196–198.
24. ГОСТ Р 56907–2016. *Бережливое производство. Визуализация*. М.: Стандартинформ; 2017. 15 с.
25. Бурькин И.М., Вафин А.Ю., Хафизьянова Р.Х. Повышение эффективности менеджмента учреждений здравоохранения в современных условиях на основе принципов бережливого производства. *Фундаментальные исследования*. 2013; 7 (3): 523–529.
26. Котляревская И.В., Илышева М.А., Яценко О.Ю., Патракова Д.И. Повышение конкурентоспособности компании в концепции бережливого производства. *Известия Волгоградского государственного технического университета*. 2017; 15 (210): 46–57.
27. Джонс Д.Т., Вумек Д.П. *Бережливое производство. Как избавиться от потерь и добиться процветания вашей компании*. Пестерева Е. Пер. с англ. М.: Альпика; 2016. 472 с.
28. Погребняк С.И. *Бережливое производство: формула эффективности*. М: Триумф; 2013. 303 с.
29. Мещерская Н.П. Условия труда как фактор трудового процесса. *Вестник Тверского государственного университета. Серия: Педагогика и психология*. 2015; 2: 183–191.
30. Верна В.В., Иззетдинова А.А. Научный подход к организации рабочего места: внедрение системы 5S в практику отечественных компаний. *Проблемы современной науки и образования*. 2017; 7(89): 64–66.
31. Васкес Абанто Х.Э., Васкес Абанто А.Э., Арельяно В.С. Технологизация и стандартизация в здравоохранении. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2015; 11–12: 19–23.
32. Петрова Н.Г., Малинин А.Н., Комличенко Э.В., Зубарева Т.М., Иванов А.В., Шевелева Т.С. О проблеме стандартизации в здравоохранении. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2011; 1: 91–94.
33. Дзюбайло А.В. Аспекты внедрения LEAN PRODUCTION в работу поликлиники с учетом особенностей структуры учреждения. *Управление качеством медицинской помощи*. 2017; 1–2: 21–26.

## References

1. GOST R 56407–2015. *Berezhlivoe proizvodstvo. Osnovnye metody i instrumenty [Lean manufacturing. Basic methods and tools]*. М.: Стандартинформ; 2015. 19 p. (In Russ.).
2. Kurmangulov A. A., Reshetnikova Yu. S., Bagirov R. N., Frolova O. I., Brynza N. S. Possibilities of the ishikawa diagram as a lean production tool in the Russian Federation healthcare. *Zabaikal'skii Meditsinskii Vestnik*. 2018; 3: 37–45 (In Russ., English abstract).
3. Vumek D. P., Dzhons D. T. *Berezhlivoe obespechenie. Kak postroit' effektivnye i vzaimovygodnye otnosheniya mezhdu postavshchikami i potrebitelyami [Lean se-*

- curity. How to build effective and mutually beneficial relationships between suppliers and consumers]. Pestereva E. Transl. from Engl.M.: Al'pina Biznes Buks; 2006. 264 p. (In Russ.).
4. Zhevnov D.A. Instrumenty organizatsii effektivnogo rabochego prostranstva 5S. *Altayskii Vestnik Finansovogo Universiteta*. 2012; 17: 1919 (In Russ.).
  5. Kanamori S., Sow S., Castro M.C., Matsuno R., Tsuru A., Masamine J. Implementation of 5S management method for lean healthcare at a health center in Senegal: a qualitative study of staff perception. *Glob. Health Action*. 2015; 8: 10.3402. DOI:10.3402/gha.v8.27256
  6. Ikuma L.H., Nahmens I. Making safety an integral part of 5S in healthcare. *Work*. 2014; 47: 24351.
  7. Chadha R., Singh A., Kalra J. Lean and queuing integration for the transformation of health care processes: a lean health care model. *Clin. Gov. Int. J.* 2012; 17(3): 191–199. DOI: 10.1108/1477727121125130
  8. Chekaldin A.M. Theoretical aspects of 5S system application in the organization. *Uspekhi Sovremennoi Nauki i Obrazovaniya*. 2017; 3(2): 98–100 (In Russ., English abstract).
  9. Ono T. *Proizvodstvennaya sistema Toioty: ukhodya ot massovogo proizvodstva [The production system of Toyota: moving away from mass production]*. M.: Izdvo IKSI; 2012. 192 p. (In Russ.).
  10. GOST R 5906–2016. *Berezhlivoe proizvodstvo. Organizatsiya rabochego prostranstva (5S) [Lean. Workspace organization (5S)]*. M.: Standartinform; 2017. 10 p. (In Russ.).
  11. Il'ina T.A. 5S System as an initial stage for lean production implementation in industrial enterprises. *Vestnik Samarskogo Munitsipal'nogo Instituta Upravleniya*. 2017; 4: 70–77 (In Russ., English abstract).
  12. Laricheva E.A., Sklyar E.N. Sistema 5S kak pervyi shag vnedreniya berezhlivogo proizvodstva na promyshlennom predpriyatii [The 5S system as the first step in the introduction of lean manufacturing in an industrial enterprise]. *Ekonomika i Effektivnost' Organizatsii Proizvodstva*. 2012; 16: 114–117 (In Russ.).
  13. Dolzhenko R.A. Methodical approaches to 5S system implementation in the organization. *Problemy Ekonomiki i Upravleniya Neftegazovym Kompleksom*. 2015; 10: 29–38 (In Russ., English abstract).
  14. Novikov V.A., Bachinskii A.G., Perevezentseva E.D., Korsakova V.K. Implementation of the 5S system in the enterprise. *Forum Molodykh Uchenykh*. 2018; 3(19): 450–453 (In Russ., English abstract).
  15. Fabritsio T., Tepping D. *5S dlya ofisa: kak organizovat' effektivnoe rabochee mesto [5S for the office: organizing the workplace to eliminate waste]*. A. Sharygin. Transl. from Engl.M.: Institut kompleksnykh strategicheskikh issledovaniy; 2008. 214 p. (In Russ.).
  16. *Federal'nyi zakon ot 21 noyabrya 2011 g. № 323-FZ «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiiskoi Federatsii» [Federal Law of November 21, 2011 No. 323-FZ “On the Principles of Health Protection of Citizens in the Russian Federation”]*. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii; 2011 [updated 18.05.2015]. Available mode: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/7025> (In Russ.).
  17. Takeda Kh. *Sinkhronizirovannoe proizvodstvo [Synchronized production]*. Transl. from Engl.M.: Institut kompleksnykh strategicheskikh issledovaniy; 2008; 288 p. (In Russ.).
  18. Ivanov A.S. Effektivnost' primeneniya sistemy Kanban na rossiiskikh predpriyatiyakh [The effectiveness of the use of the kanban system in Russian enterprises]. *Faktory Uspekha*. 2018; 2(11): 41–45 (In Russ.).
  19. Podol'skii A.V. Sistema andon kak instrument berezhlivogo proizvodstva [Andon system as a tool for lean manufacturing]. *Nauchnyi Zhurnal Molodykh Uchenykh*. 2018; 1(10): 79–82 (In Russ., English abstract).
  20. Skeldon S.C., Simmons A., Hersey K., Finelli A., Jewett M.A., Zlotta A.R., Fleshner N.E. Lean methodology improves efficiency in outpatient academic uro-oncology clinics. *Urology*. 2014; 83(5): 992–997. DOI: 10.1016/j.urology.2013.11.048
  21. Davydova N.S. *Berezhlivoe proizvodstvo: monografiya [Lean Manufacturing: a monograph]*. Izhevsk: izd-vo Instituta ekonomiki i upravleniya GOU VPO «UdGU»; 2012. 138 p. (In Russ.).
  22. Raban M. *Lean hospitals: improving quality, patient safety, and employee engagement*. CEO of Theadacare Centre for Healthcare Value. 3rd edition. Productivity Press; 2016. 347 p.
  23. Sazonova A.V., Kudryavenkova O.L. Vizual'nyi menedzhment kak reshenie problemy attestatsii rabochikh mest na sovremennykh predpriyatiyakh [Visual management as a solution to the problem of certification of workplaces in modern enterprises]. *Ekonomika i Upravlenie: Novye Vyzovy i Perspektivy*. 2013; 5: 196–198 (In Russ.).
  24. GOST R 56907–2016. *Berezhlivoe proizvodstvo. Vizualizatsiya [Lean manufacturing. Visualization]*. M.: Standartinform; 2017. 15 p. (In Russ.).
  25. Burykin I.M., Vafin A.Yu., Khafiz'yanova R.Kh. Povyshenie effektivnosti menedzhmenta uchrezhdenii zdravookhraneniya v sovremennykh usloviyakh na osnove printsipov berezhlivogo proizvodstva [Improving the efficiency of management of healthcare institutions in modern conditions on the basis of the principles of lean production]. *Fundamental'nye Issledovaniya*. 2013; 7(3): 523–529 (In Russ.).
  26. Kotlyarevskaya I.V., Ilysheva M.A., Yatsenko O.Yu., Patrakova D.I. Increase competitiveness of the company in the concept of lean manufacturing. *Izvestiya Volgogradskogo Gosudarstvennogo Tekhnicheskogo Universiteta*. 2017; 15(210): 46–57 (In Russ., English abstract).
  27. Dzhons D.T., Vumek D.P. *Berezhlivoe proizvodstvo. Kak izbavit'sya ot poter' i dobit'sya protsvetaniya vashei kompanii [Lean Manufacturing. How to get*

- rid of losses and achieve prosperity of your company*. Pestereva E. Transl. from Engl. M.: Al'pika, 2016. 472 p. (In Russ.).
28. Pogrebnyak S. I. *Berezhlyvoe proizvodstvo: formula effektivnosti [Lean manufacturing: a formula for efficiency]*. M: Triumf; 2013. 303 p. (In Russ.).
29. Meshcherskaya N. P. Working conditions as a factor of labor process. *Vestnik Tverskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya: Pedagogika i Psikhologiya*. 2015; 2: 183–191 (In Russ., English abstract).
30. Verna V. V., Izzetdinova A. A. A scientific approach to workplace organization: implementing a 5S system in practice of domestic companies. *Problemy Sovremennoi Nauki i Obrazovaniya*. 2017; 7(89): 64–66 (In Russ., English abstract).
31. Vaskes Abanto Kh. E., Vaskes Abanto A. E., Arel'yano V. S. Technologizing and standardization in healthcare. *Problemy Standartizatsii v Zdravookhraneni*. 2015; 11–12: 19–23 (In Russ., English abstract).
32. Petrova N. G., Malinin A. N., Komlichenko E. V., Zubareva T. M., Ivanov A. V., Sheveleva T. S. About problems of standartization in public health services. *Vestnik Rossiiskogo Universiteta Druzhby Narodov. Seriya: Meditsina*. 2011; 1: 91–94 (In Russ., English abstract).
33. Dzyubailo A. V. Aspects of implementing LEAN PRODUCTION in policlinic work based on special features of organizational structure. *Upravlenie Kachestvom Meditsinskoj Pomoshchi*. 2017; 1–2: 21–26 (In Russ., English abstract).

## Сведения об авторах / Information about the authors

**Курмангулов Альберт Ахметович\*** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения Института непрерывного профессионального развития Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: [kurmangulovaa@tyumsmu.ru](mailto:kurmangulovaa@tyumsmu.ru), +7 (909) 181-02-02;

ул. Одесская, д. 54, г. Тюмень, 625023, Россия.

**Решетникова Юлия Сергеевна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения Института непрерывного профессионального развития Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Фролова Ольга Игоревна** — доктор медицинских наук, профессор, проректор по региональному развитию и непрерывному медицинскому образованию Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Брынза Наталья Семеновна** — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой общественного здоровья и здравоохранения Института непрерывного профессионального развития Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Albert A. Kurmangulov\*** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Public Health and Healthcare, Tyumen State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Contact information: e-mail: [kurmangulovaa@tyumsmu.ru](mailto:kurmangulovaa@tyumsmu.ru), tel.: +7 (909) 181-02-02;

Odeskaya str., 54, Tyumen, 625023, Russia.

**Yulia S. Reshetnikova** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Public Health and Healthcare, Tyumen State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

**Olga I. Frolova** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Vice-Rector for Regional Development and Continuing Medical Education, Tyumen State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

**Natalya S. Brynza** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of Department, Department of Public Health and Healthcare, Tyumen State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

# СИНДРОМ ГИЙЕНА — БАРРЕ КАК АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА НЕВРОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

И. А. Величко\*, М. А. Барабанова

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

## Аннотация

Острые воспалительные полинейропатии — серьезная проблема современной неврологии. Одной из тяжелых форм острых полинейропатий является синдром Гийена — Барре, в основе которого лежит аутоиммунное воспаление миелиновой оболочки корешков и периферических нервов. Синдром Гийена — Барре является примером одного из наиболее тяжелых заболеваний нервной системы, при котором своевременная диагностика, адекватная терапия и квалифицированный уход у большей части пациентов позволяют достигнуть полного восстановления утраченных функций.

В статье обсуждаются современные представления о синдроме Гийена — Барре по данным литературы отечественных и зарубежных авторов, включая вопросы эпидемиологии, этиопатогенеза, классификации, клинических особенностей, диагностики, лечения и прогноза.

**Ключевые слова:** синдром Гийена — Барре, эпидемиология, диагностические критерии, лечение, прогноз

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Величко И. А., Барабанова М. А. Синдром Гийена — Барре как актуальная проблема неврологии (обзор литературы). *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(2): 150–161. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-150-161>

Поступила 29.10.2018

Принята после доработки 15.01.2019

Опубликована 25.04.2019

# GUILLAIN — BARRÉ SYNDROME AS A RELEVANT ISSUE OF NEUROLOGY (A LITERATURE REVIEW)

Ivan A. Velichko\*, Marina A. Barabanova

Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Mitrofan Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

## Abstract

Acute inflammatory polyneuropathy is an important research problem of modern neurology. Guillain — Barré syndrome is a severe form of acute polyneuropathy, which is based on autoimmune inflammation of the myelin sheath of roots and peripheral nerves. Guillain — Barré syndrome is an example of one of the most severe diseases of the nervous system, in which

timely diagnosis, proper therapy and qualified care facilitate the achievement of the full recovery of lost functions in most patients.

Following an extensive review of Russian and foreign literature, this article discusses modern concepts of Guillain — Barré syndrome, in particular questions related to its epidemiology, etiology, classification, clinical features, diagnosis, treatment and prognosis.

**Keywords:** Guillain — Barré syndrome, epidemiology, diagnostic criteria, treatment, prognosis

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Velichko I. A., Barabanova M. A. Guillain — Barré Syndrome as a Relevant Issue of Neurology (A Literature Review). *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik (A Literature Review)*. 2019; 26(2): 150–161. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-150-161>

Submitted 29.10.2018

Revised 15.01.2019

Published 25.04.2019

## Введение

Синдром Гийена — Барре (СГБ) — тяжелое аутоиммунное заболевание периферической нервной системы, являющееся самой распространенной причиной острого вялого тетрапареза во многих странах мира, в том числе и в России [1, 2, 3].

Заболевание впервые было описано J. B. Landry в 1859 году как «острый восходящий паралич», сопровождающийся слабостью бульбарной и дыхательной мускулатуры. Врачи G. Guillain, J. Varre и A. Strohl в 1916 году не только поставили этот диагноз двум французским солдатам, но и описали ключевую диагностическую находку — альбумино-цитологическую диссоциацию в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). В 1949 году W. E. Naumaker и J. W. Kemohan, наблюдая 50 пациентов с СГБ, подробно дополнили клинические особенности заболевания и описали гистологическую картину изменений периферической нервной системы [3].

В данном обзоре приведен анализ и обобщение зарубежных и отечественных публикаций, включая подробные эпидемиологические данные СГБ.

## Эпидемиология

Каждый год в мире регистрируется 0,4–4 новых случаев СГБ на 100 тыс. населения [4, 5, 6]. К примеру, в Ярославской области (как типовом регионе нашей страны) на заболеваемость СГБ приходится показатель 1,8 на 100 тыс. жителей [7]. Сезонной динамики заболеваемости СГБ не отмечено. Наиболее часто СГБ регистрируется у лиц в возрасте 15–35 и 50–75 лет, хотя заболевание наблюдается во всех возрастных группах (от 2 месяцев до 95 лет). У мужчин чаще развивается СГБ (относительный риск для

мужчин 1,1–1,7 по сравнению с женщинами). Характерно, что риск возникновения этого заболевания у женщин снижается во время беременности, но повышается после родов [8].

## Этиопатогенез

Иммунопатологическая реакция в виде аутоиммунного воспаления приводит к демиелинизации и затем ко вторичному аксональному повреждению периферических нервных волокон. Иногда возникает первичное одновременное поражение миелы и аксонов. Запуск аутоиммунной реакции происходит после иммуноактивизирующего события. Учитывая широкий спектр ганглиозидов, каждый из которых в определенной степени имеет свою «любимую» локализацию в периферической нервной системе, определены клинические паттерны заболевания. В частности, установлено, что ганглиозиды GM1 располагаются в миелиновой оболочке паранодального локуса передних корешков, а выявление антител к ганглиозиду GM1 ассоциировано с развитием острой моторной аксональной формой СГБ [9].

Две трети пациентов с СГБ накануне развития неврологической симптоматики перенесли различные инфекционные заболевания. Чаще всего это острые инфекции дыхательных путей или гастроэнтерит [4, 6]. *Campylobacter jejuni* — преобладающий этиологический фактор, выявленный у 25–50% пациентов из стран Азии. Другими инфекционными агентами, ассоциированными с развитием СГБ, являются цитомегаловирус, вирусы Epstein — Barr, *Varicella zoster*, *Mycoplasma pneumoniae*, ЕСНО, Коксаки, гриппа А [10, 11]. Многочисленные случаи развития СГБ описаны после хирургического лечения, эпидуральной анестезии. Также в литературе приводятся и такие провоцирующие факторы, как прием герои́на и даже укус змей. Много данных по поводу

поствакцинального СГБ, возникшего после иммунизации против свиного гриппа, бешенства, дифтерии, коклюша и столбняка, полиомиелита, гепатита А. В литературе описаны противоречивые данные ятрогенных провоцирующих факторов. Так, считалось, что пациенты, получавшие пенициллин, находились в группе высокого риска СГБ, но последующие научные работы это не подтвердили [8].

Последнее время активно проводятся исследования по установлению предрасположенности к СГБ, а также выявлению иммуногенетических факторов, повышающих вероятность развития данного заболевания у каждого конкретного человека. Многочисленные работы были посвящены установлению связи между возникновением СГБ и определенным типом HLA (Human Leukocyte Antigens) главного комплекса гистосовместимости, однако достоверных данных ни в одном из них получено не было [12, 13, 14].

### Классификация

В зависимости от места локализации иммунопатологического процесса в структурах нервного волокна (миелиновая оболочка или аксональный стержень) различают три основные формы СГБ: острую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (ОВДП) (70–80% случаев в мире, в Европе и Северной Америке до 95%) [6, 15, 16]; острую моторную аксональную невропатию (ОМАН) (10–15%) и острую моторно-сенсорную аксональную невропатию (ОМСАН) (до 5%). Часто ОМАН и ОМСАН рассматривают как единую аксональную форму, поскольку они имеют сходный патоморфологический субстрат, хоть и различной степени выраженности [17]. В Азии, Центральной и Южной Америке доля аксональных форм значительно выше, чем в странах Европы (до 30–47% всех случаев заболевания) [4, 17]. Исключительно редко встречаются остальные варианты СГБ (синдром Миллера Фишера,

острая пандизавтономия, фаринго-цервико-брахиальная форма, парапаретическая, сенсорная) [4, 15, 18]. Представленность разных клинических вариантов СГБ в российской популяции соответствует таковой в западных странах [19].

В зависимости от выраженности клинических проявлений СГБ выделяют несколько степеней тяжести состояния. При легкой форме отсутствуют или минимально выражены парезы, не вызывающие существенных нарушений ходьбы и самообслуживания. При среднетяжелом течении характерно нарушение функции ходьбы с ограничением передвижения или требующее посторонней помощи, опоры. При тяжелой форме пациент обездвижен, инертен, нуждается в ежедневном квалифицированном уходе, нередко наблюдается нарушение глотания. У каждого четвертого-пятого пациента с СГБ развивается крайне тяжелая степень заболевания, что влечет за собой перевод пациента на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) [1, 19, 20]. В клинической практике имеется несколько шкал оценки тяжести состояния пациентов с СГБ. Одной из таких общепризнанных международных шкал является Guillain — Barré Syndrome Disability Score (R. Hughes, 2010), которая в России носит название Североамериканская шкала тяжести двигательного дефицита при СГБ (табл. 1).

### Клиника

Клиническая картина при СГБ характеризуется постепенно нарастающими периферическими парезами конечностей, сенсорными нарушениями по полиневритическому типу и болями нейропатического характера. Мышечная слабость классически описывается как «восходящий паралич» и обычно начинается с дистальных отделов нижних конечностей, но может начинаться и с проксимальной мускулатуры ног и рук. У небольшого количества пациентов парапарез может оставаться в течение всего заболевания.

**Таблица 1.** Североамериканская шкала тяжести двигательного дефицита при синдроме Гийена — Барре (R. Hughes, 2010)

**Table 1.** Guillain — Barré Syndrome Disability Score, North-American scale (R. Hughes, 2010)

Стадия	Критерии
0	Норма — отсутствие двигательных нарушений
1	Минимальные двигательные нарушения, не влияющие на работоспособность
2	Умеренные двигательные нарушения, при которых возможно пройти 10 м и более без поддержки или опоры, имеются значительные ограничения мелкой моторики рук
3	Умеренные двигательные нарушения, при которых для ходьбы и передвижения необходимы поддержка или опора
4	Выраженные двигательные нарушения, тетраплегия, невозможность ходьбы с опорой или поддержкой, обездвиженность, «прикованность» к кровати или инвалидному креслу
5	Необходимость ИВЛ

Часто присоединяются симптомы поражения лицевого, глазодвигательного нервов, а также бульбарной группы черепных нервов. Помимо периферических парезов пациенты первоначально могут иметь чувствительные нарушения, атаксию и симптомы вегетативной дисфункции. В развернутой стадии заболевания наблюдается резкое снижение или отсутствие глубоких рефлексов. При тяжелой форме заболевания возникает грубое нарушение ходьбы и функции передвижения. При возникновении слабости дыхательных мышц у 25% пациентов развивается дыхательная недостаточность с потребностью в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [1, 5].

У примерно 60–70% пациентов в остром периоде отмечаются признаки тяжелой вегетативной дисфункции. В ряде случаев вегетативные нарушения опережают развитие вялых парезов. Со стороны сердечно-сосудистой системы вегетативная дисфункция проявляется лабильностью артериального давления, аритмиями. Синусовая тахикардия часто фиксируется в течение первых дней заболевания, но редко нуждается в коррекции в отличие от более значимой брадиаритмии. Тазовые расстройства проявляются в виде задержки мочеиспускания и даже кишечной непроходимости. У некоторых пациентов развивается синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, который приводит к формированию гипонатриемической (гипоосмолярной) гипергидратации. Возникновение тяжелых вегетативных нарушений сопряжено с риском летального исхода больных [21].

Формы ОВДП и ОМСАН в остром периоде заболевания клинически могут быть неразличимы. Только с помощью ЭНМГ можно дифференцировать демиелинизирующую и аксональные формы СГБ. ОМСАН характеризуется минимальными чувствительными нарушениями или их отсутствием. Паралитическая форма СГБ характеризуется только нижним вялым парезом без вовлечения верхних конечностей в патологический процесс. При синдроме Миллера Фишера наблюдается двусторонний относительно симметричный офтальмопарез, мозжечковая атаксия, а также сухожильная арефлексия, которые появляются к концу первой недели заболевания. Сенсорные нарушения в руках и ногах выражены слабо или отсутствуют, редко возникает слабость в орофарингеальной мускулатуре. Мозжечковая дизартрия и пирамидная симптоматика отсутствуют. В ходе течения заболевания к указанным симптомам может присоединиться умеренной выраженности вялый тетрапарез. Сенсорная форма СГБ проявляется только расстройствами поверхностной и глубокой чув-

ствительности и сухожильной арефлексией, иногда сопровождается нейропатическим болевым синдромом. При этой форме слабости в конечностях и бульбарных расстройствах не возникает. При фаринго-цервико-брахиальной форме СГБ уже в начале заболевания наблюдается бульбарный синдром, слабость мышц шеи, верхнего плечевого пояса и рук. Сенсорные нарушения, отсутствие сухожильных рефлексов могут наблюдаться только на верхних конечностях, при этом никаких изменений в нижних конечностях не наблюдается [1, 8, 21].

### Диагностика

Для диагностики СГБ, помимо тщательного анализа клинико-анамнестических данных, необходимы дополнительные параклинические признаки. К клиническим критериям СГБ относят остро или подостро развивающуюся прогрессирующую мышечную слабость более чем в одной конечности, угнетение рефлексов различной степени, относительную симметричность симптомов, отсутствие грубых сенсорных нарушений, слабость краниальной мускулатуры (за счет вовлечения лицевых нервов и нервов бульбарной группы), признаки вегетативной дисфункции. Лихорадочный синдром в начале заболевания не характерен для СГБ [21, 22].

С целью верификации диагноза СГБ проводится анализ цереброспинальной жидкости и электронейромиографическое исследование (ЭНМГ). К концу 1-й — началу 2-й недели заболевания в ЦСЖ выявляется ключевой ликворный синдром — альбумино-цитологическая диссоциация: уровень белка превышает 0,55 г/л при нормальном или слегка повышенном цитозе, но обычно не более 10 клеток в 1 мкл. В первые дни заболевания количество белка у преобладающей части пациентов сохраняется в пределах референсных значений. С 10–14 дня заболевания альбумино-цитологическая диссоциация обнаруживается более чем у 80% пациентов. Цитоз, сопровождающийся повышением клеток более 50 в 1 мкл и/или присутствием полиморфноядерных лейкоцитов в ЦСЖ, предполагает другую причину, например, нейроборрелиоз, ВИЧ-инфекцию и т. д. [8, 21].

Лабораторный анализ сыворотки крови методом иммуноблоттинга позволяет выявить антитела к ганглиозидам GM1 и GD1b. Наличие в крови антител к ганглиозидам чаще обнаруживается у пациентов с аксональными формами СГБ, что может служить лабораторным дифференциально-диагностическим критерием [13].

ЭНМГ служит не только для постановки диагноза СГБ и определения подтипа заболевания,

но и для исключения других причин острой мышечной слабости [3, 23]. Электрофизиологическими паттернами СГБ являются исчезновение F-волны, снижение величины и изменение латентности M-ответа. Чувствительность данного параклинического метода составляет 85% [1]. Объем ЭНМГ-обследования у пациентов с СГБ должен включать исследование не менее 5 моторных и 5 сенсорных нервов на верхних и нижних конечностях. Обязательной является оценка параметров поздних нейрографических ответов (Hw и Fw), особенно на ранних стадиях заболевания. В случае наличия проксимальных парезов необходимо исследовать минимум один-два коротких нерва (подмышечный, мышечно-кожный, бедренный). В настоящее время используются нейрофизиологические критерии СГБ, предложенные R. Hadden et al. в 1998 году (табл. 2) [24]. Следует подчеркнуть, что ЭНМГ безусловно помогает в диагностике СГБ, но по-прежнему является дополнительным методом исследования. Ведущими в постановке диагноза СГБ остаются клинично-анамнестические данные [25].

В качестве вспомогательных методов диагностики возможно использование различных методик оценки вегетативной сферы, например, исследование вариабельности сердечного ритма, мигательного рефлекса [8].

В соответствии с международными критериями ВОЗ (от 1993 г.) выделяют признаки, необходимые для постановки диагноза СГБ, признаки, поддерживающие диагноз, и признаки, вызывающие сомнения в диагнозе. Вышеуказанные критерии можно использовать для верификации таких форм СГБ, как ОВДП, ОМАН, ОМСАН, парапаретической и фаринго-цервико-брахиальной форм. В связи со значительными клиническими особенностями синдрома Миллера Фишера и острой пандизавтономии, постановка диагноза данных форм базируется главным образом на основании клинично-анамнестических данных, а не общепринятых международных критериев СГБ [14].

### Дифференциальная диагностика

В клинической практике СГБ необходимо дифференцировать с заболеваниями спинного мозга (ишемическая миелопатия, миелит различной этиологии, полиомиелит), различными полинейропатиями (дифтерийная, порфирийная, дисметаболическая, токсическая, полинейропатия критических состояний), осложнениями ВИЧ-инфекции, с первично-мышечными заболеваниями (дисметаболические миопатии, полимиозит, миопатия критических состояний), с патологией

нервно-мышечного синапса (myasthenia gravis, ботулизм), с дизэлектролитными состояниями (острый гиперкалиемический паралич, тиреотоксический паралич) [1, 21, 22].

### Лечение

СГБ в фазе прогрессирования, даже при легкой форме течения, рассматривается как неотложное состояние, требующее экстренной госпитализации. В течение нескольких часов возможно грозное осложнение — декомпенсация состояния с развитием тяжелой дыхательной недостаточности, нуждающейся в проведении ИВЛ [21, 26].

Выделяют специфические и неспецифические терапевтические мероприятия при СГБ. Специфические методы лечения, к которым относятся операции высокообъемного программного плазмафереза (ПФ) и курсы высокодозной внутривенной иммунотерапии препаратами иммуноглобулинов класса G (внутривенный иммуноглобулин), используются, прежде всего, с целью прерывания аутоиммунного воспаления. При этом предполагается достичь торможения дальнейшего развития заболевания, снизить длительность периода нарастания симптоматики, ускорить начало периода восстановления и добиться максимально полного регресса неврологического дефицита. К неспецифическим мероприятиям можно отнести симптоматическую терапию и профилактику осложнений, специфичных для СГБ и характерных для обездвиженных больных [1, 21, 26].

Специфическая терапия при СГБ проводится при прогрессировании неврологической симптоматики (особенно в течение первых двух недель от начала заболевания), наличии двигательного дефицита, соответствующего 3–5 стадиям шкалы тяжести СГБ (Guillain — Barré Syndrome Disability Score (R. Hughes, 2010)), а также при эпизоде повторного ухудшения после временного улучшения или стабилизации состояния (независимо от ранее проведенной терапии) [14]. ПФ проводится по следующей схеме: 3–5 сеансов с плазмообменом примерно одного объема плазмы (не менее 35–50 мл/кг) каждые 1–2 дня в течение 7–14 дней. Удаление и замещение плазмы пациента должно составлять 200–250 мл/кг за весь курс. Удаляемый объем плазмы замещают 5% альбумином. Противопоказаниями к ПФ являются анемия, тромбоцитопения, гипофибриногенемия, эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, рецидив геморроя, менструация, коагулопатии, а также любые другие состояния, способствующие развитию геморрагических осложнений [21, 23, 27, 28, 29].

**Таблица 2.** Нейрофизиологические критерии СГБ (R. Hadden, D. Cornblath, R. Hughes et al., 1998)**Table 2.** Neurophysiological classification criteria for GBS (R. Hadden, D. Cornblath, R. Hughes et al., 1998)

<b>1. Группа с первично демиелинизирующим поражением</b>
Необходимо присутствие по крайней мере одного из нижеперечисленных признаков не менее чем в двух нервах или двух признаков в одном нерве, если все другие нервы невозбудимы и амплитуда М-ответа в дистальной точке на 10% и более нижней границы нормы:
1.1. Скорость распространения возбуждения (СРВ) менее 90% от нижней границы нормы, или менее 85% при амплитуде М-ответа в дистальной точке менее 50% от нижней границы нормы.
1.2. Дистальная латентность М-ответа превышает верхнюю границу нормы более чем на 10% или более чем на 20% в случае, если амплитуда М-ответа в дистальной точке ниже нижней границы нормы.
1.3. Наличие темпоральной дисперсии или блока проведения возбуждения.
1.4. Латентность F-волны превышает верхнюю границу нормы более чем на 20%.
<b>2. Группа с первично аксональным поражением</b>
Нет вышеперечисленных признаков демиелинизации ни в одном нерве (исключая один любой признак в одном нерве, если амплитуда М-ответа в дистальной точке более чем на 10% ниже нижней границы нормы), и по крайней мере в двух нервах амплитуда М-ответа в дистальной точке более чем на 80% ниже нижней границы нормы.
<b>3. Группа с невозбудимыми нервами</b>
М-ответ не зарегистрирован ни в одном из исследованных нервов или есть только в одном нерве с амплитудой в дистальной точке более чем на 10% ниже нижней границы нормы.
<b>4. Неопределенная группа</b>
Выявленные при стимуляционной ЭНМГ изменения не соответствуют критериям ни одной из вышеперечисленных групп.

**Таблица 3.** Диагностические критерии синдрома Гийена — Барре (ВОЗ, 1993)**Table 3.** Diagnostic criteria for Guillain — Barré syndrome (WHO, 1993)

<b>А. Признаки, необходимые для постановки диагноза СГБ</b>
Прогрессирующая мышечная слабость в ногах и/или руках.
Отсутствие или угасание сухожильных рефлексов в первые дни заболевания.
<b>Б. Признаки, поддерживающие постановку диагноза СГБ</b>
1. Прогрессирование симптомов в течение нескольких дней с последующей фазой плато к концу 4-й недели от начала заболевания.
2. Относительная симметричность поражения: симметричность редко бывает абсолютной, но обычно если одна конечность поражается, то противоположная также вовлекается в процесс.
3. Сенсорные нарушения по полиневритическому типу.
4. Вовлеченность черепных нервов (наиболее характерно поражение лицевого нерва).
5. Восстановление: обычно начинается через 2–4 недели после прекращения нарастания заболевания, но иногда может задерживаться на несколько месяцев.
6. Вегетативная дисфункция: тахикардия, аритмия, постуральная гипотензия, артериальная гипертензия, вазомоторные нарушения.
7. Отсутствие лихорадки в начале заболевания (у некоторых больных наблюдается лихорадка в начале заболевания из-за интеркуррентных инфекций). Лихорадка не исключает синдром Гийена — Барре, но ставит вопрос о наличии другого заболевания.
8. Повышение белка в ликворе при нормальном цитозе, белково-клеточная диссоциация (наблюдаются со второй недели заболевания).
9. Электронейромиографические признаки демиелинизации и/или аксонального повреждения периферических нервов.

В. Признаки, **вызывающие сомнение** в диагнозе СГБ

Выраженная сохраняющаяся асимметрия двигательных нарушений.  
 Стойкие нарушения тазовых функций.  
 Стойкие нарушения функций сфинктеров в начале заболевания.  
 Четкий уровень проводниковых чувствительных нарушений.  
 Более чем 50 мононуклеарных лейкоцитов в ЦСЖ.

Лечение внутривенными иммуноглобулинами класса G проводится по тем же показаниям, что и при выполнении сеансов высокообъемного программного ПФ. Стандартный курс терапии — внутривенное введение препарата человеческого иммуноглобулина в дозе 0,4 г/кг веса пациента в сутки ежедневно в течение 5 дней (2 г/кг веса за курс). Эффективность внутривенной иммунотерапии при СГБ сопоставима с действием программного ПФ, что может служить альтернативой последнему. Существуют категории пациентов, для которых иммунотерапия предпочтительна сеансам программного ПФ — это лица пожилого возраста, дети, а также пациенты, имеющие противопоказания для его выполнения (эрозивно-язвенный процесс в желудке и двенадцатиперстной кишке, обострение геморроя и др.) [21, 26, 30].

На выбор между ПФ и иммунотерапией влияет множество факторов, среди которых следует выделить два главных: возможный риск, сопряженный с возникновением побочных явлений при использовании того или иного метода лечения СГБ, и техническая оснащенность стационара. Под последней предполагается наличие в отделениях реанимации и интенсивной терапии аппаратуры для проведения программного ПФ, а также использование препаратов внутривенного человеческого иммуноглобулина с высокой концентрацией ( $\geq 95\%$  IgG) [31].

В настоящее время во многих странах мира глюкокортикостероиды исключены из протоколов лечения СГБ [16]. Отсутствие положительного эффекта глюкокортикостероидов на течение заболевания было показано в метаанализе шести крупных исследований, в которых принимало участие 587 пациентов [32, 33]. Во многих странах мира глюкокортикостероидная терапия при СГБ признана серьезной врачебной ошибкой. Данное высказывание в одинаковой степени относится и к цитостатическим препаратам. Не следует одновременно сочетать ПФ с глюкокортикостероидами, так как эффективность терапии СГБ в данном случае снижается. Также до настоящего времени нет доказательств эффективности со-

вместного применения иммуноглобулинов класса G и глюкокортикостероидов [26, 31].

К неспецифическим методам относят программу квалифицированного ухода за тяжелыми пациентами: профилактика пролежней, уход за кожными покровами и слизистыми, гигиеническая обработка рото- и носоглотки; медикаментозная и немедикаментозная профилактика венозных тромбозомболических осложнений, санация трахеобронхиального дерева (при проведении ИВЛ); профилактика и своевременная адекватная коррекция вторичных инфекционных осложнений, контроль водного баланса с введением достаточного объема жидкости и нутритивная поддержка пациентов (возможна постановка назогастрального зонда); контроль состояния функций тазовых органов; пассивная гимнастика и ежедневный массаж; коррекция болевого синдрома, а также психологическая поддержка [1, 14, 21, 26].

**Течение и прогноз**

СГБ в большинстве случаев характеризуется монофазным течением. Длительность развития симптомов заболевания более 4-х недель говорит или об обострении заболевания, или о наличии хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии.

Степень выраженности сегментарной демиелинизации и аксональной дегенерации прямым образом связана с исходом перенесенного СГБ. Возможно как полное и быстрое восстановление, так и затянувшееся, с выраженными резидуальным неврологическим дефектом и инвалидизацией. В целом на стадию обратного развития симптомов приходится до 1,5–2 лет, после чего перспективы восстановления утраченных функций, реабилитационный потенциал минимальны. У большинства пациентов происходит полное восстановление в эти сроки, либо остаются легкие резидуальные моторные и/или сенсорные проявления. Восстановление вегетативных функций полное и обычно протекает одновременно с улучшением в двигательной и чувствительной сферах. Стойкая резидуальная неврологическая симптоматика наблюдается у 7–15% больных [18, 33, 34]. Прогно-

стически неблагоприятный функциональный прогноз чаще встречается у пациентов старше 60 лет, при быстро прогрессирующем течении заболевания, а также при выявленном ЭНМГ-паттерне — снижение амплитуды дистального М-ответа  $\leq 1$  мВ (что указывает на аксональное поражение). Несмотря на монофазность СГБ, рецидивирующее течение наблюдается в 3–5% случаев [1, 35].

В 2007 году R. Van Koningsveld et al. разработали прогностическую шкалу исхода течения СГБ Erasmus Guillain — Barre syndrome outcome score (EGOS) и ее модифицированный вариант mEGOS [36]. Шкала EGOS уже на ранней стадии заболевания с высокой степенью вероятности позволяет спрогнозировать восстановление функции самостоятельной ходьбы к 4 неделям, 3-му и 6-му месяцу. В шкале EGOS учитывается возраст пациента, наличие/отсутствие предшествующей диареи и суммарный балл мышечной силы. Высокий итоговый балл, рассчитанный по данной шкале, указывает на значительную вероятность

того, что пациент с СГБ не сможет самостоятельно ходить в течение первых 6 месяцев [37].

Несмотря на адекватную терапию и должный уход, 5% пациентов с СГБ погибают. У пациентов, находящихся на ИВЛ, летальность достигает уровня 20% [35, 38]. В фазе прогрессирования пациенты чаще умирают от острой дыхательной недостаточности, респираторных осложнений, вегетативных нарушений, включая жизнеугрожающие аритмии. На развернутой стадии заболевания причинами смерти являются септические и венозные тромбоэмболические осложнения. В качестве нейрофизиологических предикторов неблагоприятного исхода можно выделить ЭНМГ-паттерны тяжелого аксонального повреждения и наличие выраженной спонтанной активности [8, 22].

СГБ является примером тяжелого заболевания нервной системы, при котором своевременная диагностика и адекватная терапия у большей части пациентов позволяют достигнуть полного восстановления утраченных функций.

## Список литературы

1. Пирадов М.А., Супонева Н.А. *Синдром Гийена — Барре: диагностика и лечение: руководство для врачей*. М.: МедПРЕСС; 2011: 208.
2. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Никитин С.С., Алферова В.П. Острый гипокалиемический паралич вследствие передозировки препарата, содержащего корень солодки. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2008; 1(2): 47–51.
3. Burns T.M. Guillain — Barré syndrome. *Semin. Neurol.* 2008; 28(2): 152–167. DOI: 10.1055/s-2008-1062261
4. Pithadia A.B., Kakadia N. Guillain — Barré syndrome (GBS). *Pharmacol. Rep.* 2010; 62(2): 220–232. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(10\)70261-9](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(10)70261-9)
5. Sejvar J.J., Baughman A.L., Wise M., Morgan O.W. Population incidence of Guillain — Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2011; 36(2): 123–133. DOI: 10.1159/000324710
6. Van Doorn P.A., Ruts L., Jacobs B.C. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain — Barré syndrome. *Lancet Neurol.* 2008; 7(10): 939–950. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70215-1
7. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Гнедовская Е.В., Буланова В.А., Баранова Н.С., Спиринов Н.Н. Синдром Гийена — Барре: анализ оказания диагностической и лечебной помощи пациентам. *Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова*. 2013; 113(4): 45–49.
8. Дамулин И.В. Синдром Гийена — Барре: клинические особенности, диагностика, прогноз. *Неврологический журнал*. 2013; 18(6): 4–8.
9. Skaper S.D., Leon A., Toffano G. Mol Ganglioside function in the development and repair of the nervous system. From basic science to clinical application. *Neurobiol.* 1989; 3(3): 173–199. DOI: <https://doi.org/10.1007/bf02935630>
10. Jacobs B.C., Rothbarth P.H., van der Meche F.G. Herbrink P., Schmitz P.I., de Klerk M.A., van Doorn P.A. The spectrum of antecedent infections in Guillain — Barré syndrome: a case-control study. *Neurology*. 1998; 51: 1110–1115. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.51.4.1110>
11. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Никитин С.С., Павлов Э.В. *Анализ причин острого вялого тетрапареза на примере московской популяции*. В сб.: З.А. Суслина, М.А. Пирадов, редакторы. *Труды Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии»*. М.: МАИ; 2009: 345.
12. Супонева Н.А., Пирадов М.А. *Внутривенная иммунотерапия в неврологии*. М.: Горячая линия-Телеком; 2013: 321.
13. Супонева Н.А. Клиническая и диагностическая роль аутоантител к гликозидам периферических нервов: обзор литературы и собственные данные. *Нервно-мышечные болезни*. 2013; 1: 26–35.
14. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Гришина Д.А. *Синдром Гийена — Барре в российской популяции: эпидемиология, особенности клинической картины, тактика лечения*. В кн.: Е.И. Гусев,

- А. Б. Гехт, редакторы. *Болезни нервной системы: механизмы развития, диагностика и лечение*. М.: ООО «Буки-Веди»; 2017: 131–151.
15. McGrogan A., Madle G.C., SeaMan H.E., de Vries C.S. The epidemiology of Guillain — Barré syndrome worldwide. A systematic literature review. *Neuroepidemiology*. 2009; 32(2): 150–163. DOI: 10.1159/000184748
  16. Hughes R.A., Wijdik E.F., Barohn R., Benson E., Cornblath D.R., Hahn A.F., Meythaler J.M., Miller R.G., Sladky J.T., Stevens J.C. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: immunotherapy for Guillain — Barré syndrome: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurol*. 2003; 61(6): 736–740. DOI: 10.1212/WNL.61.6.736
  17. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Гнедовская Е.В. Синдром Гийена — Барре в городах Российской Федерации: эпидемиология, диагностические и терапевтические возможности региональных клиник. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2013; 1: 19–25.
  18. Lehmann H.C., Hartung H.P., Kieseier B.C., Hughes R.A. Guillain — Barré syndrome after exposure to influenza virus. *Lancet Infect. Dis*. 2010; 10(9): 643–651. DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70140-7
  19. Супонева Н.А., Мочалова Е.Г., Гришина Д.А., Пирадов М.А. Особенности течения СГБ в России: анализ 186 случаев. *Нервно-мышечные болезни*. 2014; 1: 37–46.
  20. Супонева Н.А., Никитин С.С., Пирадов М.А. Воспалительные полиневропатии: проблемная ситуация в России. *Современные наукоемкие технологии*. 2010; 2: 114–115.
  21. Меркулова Г.П. Синдром Гийена — Барре. *Медицина неотложных состояний*. 2013; 5(52): 20–28.
  22. Кутепов Д.Е., Литвинов Н.И. Синдром Гийена — Барре. *Казанский медицинский журнал*. 2015; 96(6): 1027–1034. DOI: 10.17750/KMJ2015-1027
  23. Левин О.С. *Полиневропатии: Клиническое руководство*. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2016: 486.
  24. Hadden R.D., Cornblath D.R., Hughes R.A., Zielasek J., Hartung H.P., Toyka K.V., Swan A.V. Electrophysiological classification of Guillain — Barre syndrome: clinical association and outcome. *Ann. Neurol*. 1998; 44: 780–788. DOI: <https://doi.org/10.1002/ana.410440512>
  25. Супонева Н.А., Никитин С.С., Пирадов М.А. Особенности осмотра пациента, дифференциальная диагностика и самые частые причины острого вялого тетрапареза. *Нервно-мышечные болезни*. 2011; 1: 5–13.
  26. Кантимирова Е.А., Шнайдер Н.А. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия: дефиниция, эпидемиология, классификация, диагностика. *Вестник клинической больницы № 51*. 2009; 3(7): 22–25.
  27. Balogun R.A., Kaplan A., Ward D.M., Okafor C., Burns T.M., Torloni A.S., Macik B.G., Abdel-Rahman E.M. Clinical application of therapeutic apheresis. *J. Clin. Apheresis*. 2010; 25(5): 250–264. DOI: 10.1002/jca.20249
  28. Kaynar L., Altuntas F., Aydogdu I., Turgut B., Kocyigit I., Hacıoglu S.K., Ismailogullari S., Turgut N., Erkurt M.A., Sari I., Oztekin M., Solmaz M., Eser B., Ersoy A.O., Unal A., Cetin M. Therapeutic plasma exchange in patients with neurologic diseases: retrospective multicenter study. *Transfus. Apher. Sci*. 2008; 38(2): 109–115. DOI: 10.1016/j.transci.2007.11.002
  29. Tripp A. Acute transverse myelitis and Guillain — Barré overlap syndrome following influenza infection. *CNS Spectr*. 2008; 13(9): 744–746. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1092852900013845>
  30. Супонева Н.А., Пирадов М.А. Особенности проведения внутривенной иммунотерапии в неврологической клинике. *Эффективная фармакотерапия*. 2014; 52: 36–43.
  31. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Гришина Д.А., Мочалова Е.Г. Эффективность патогенетической терапии при синдроме Гийена — Барре. *Эффективная фармакотерапия*. 2014; 58: 12–20.
  32. Hughes R.A., Swan A.V., Van Koningsveld R., Van Doorn P.A. Corticosteroids for Guillain — Barré syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2006; 19(2): CD001446. DOI: 10.1002/14651858.CD001446.pub2
  33. Levin K.H. Variants and mimics of Guillain — Barré syndrome. *Neurologist*. 2004; 10(2): 61–74. DOI: 10.1097/01.nrl.0000117821.35196.0b
  34. Hiraga A., Mori M., Ogawara K., Kojima S., Kanesaka T., Misawa S., Hattori T., Kuwabara S. Recovery patterns and long term prognosis for axonal Guillain — Barré syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2005; 76(5): 719–722. DOI: 10.1136/jnnp.2004.051136
  35. Ropper A.H. The Guillain — Barré syndrome. *N. Engl. J. Med*. 1992; 326: 1130–1136. DOI: 10.1056/nejm199204233261706
  36. Гришина Д.А., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Клинические факторы прогноза при синдроме Гийена — Барре. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2013; 4(44): 21–26.
  37. Van Koningsveld R., Steyerberg E.W., Hughes R.A., Swan A.V., van Doorn P.A., Jacobs B.C. A clinical prognostic scoring system of Guillain — Barré syndrome. *Lancet Neurol*. 2007; 6(7): 589–594. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70130-8

38. Susuki K., Rasband M.N., Tohyama K., Koibuchi K., Okamoto S., Funakoshi K., Hirata K., Baba H., Yuki N. Anti-GM1 antibodies cause complement-Mediated disruption of sodium channel clusters in peripheral motor nerve fibers. *J. Neurosci.* 2007; 27(15): 3956–3967. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4401-06.2007

## References

- Piradov M.A., Suponeva H.A. *Sindrom Giiena — Barre: diagnostika i lechenie: rukovodstvo dlya vrachei*. M.: MedPRESS; 2011: 208 (in Russ.).
- Suponeva N.A., Piradov M.A., Nikitin S.S., Alferova V.P. Acute hypokaliemic paralysis as a result of licorice overdose. *Annaly Klinicheskoi i Eksperimental'noi Nevrologii*. 2008; 1(2): 47–51 (In Russ., English abstract).
- Burns T.M. Guillain — Barré syndrome. *Semin. Neurol.* 2008; 28(2): 152–167. DOI: 10.1055/s-2008-1062261
- Pithadia A.B., Kakadia N. Guillain — Barré syndrome (GBS). *Pharmacol. Rep.* 2010; 62(2): 220–232. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(10\)70261-9](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(10)70261-9)
- Sejvar J.J., Baughman A.L., Wise M., Morgan O.W. Population incidence of Guillain — Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2011; 36(2): 123–133. DOI: 10.1159/000324710
- Van Doorn P.A., Ruts L., Jacobs B.C. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain — Barré syndrome. *Lancet Neurol.* 2008; 7(10): 939–950. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70215-1
- Suponeva N.A., Piradov M.A., Gnedovskaya E.V., Bulanova V.A., Baranova N.S., Spirin N.N. Guillain — Barré syndrome: an analysis of diagnostic and treatment care. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii im. Korsakova*. 2013; 113(4): 45–49 (In Russ.).
- Damulin I.V. Gillian — Bare syndrome: symptoms, diagnosis and prognosis. *Nevrologicheskii Zhurnal*. 2013; 18(6): 4–8. (In Russ., English abstract).
- Skaper S.D., Leon A., Toffano G. Mol Ganglioside function in the development and repair of the nervous system. From basic science to clinical application. *Neurobiol.* 1989; 3(3): 173–199. DOI: <https://doi.org/10.1007/bf02935630>
- Jacobs B.C., Rothbarth P.H., van der Meche F.G. Herbrink P., Schmitz P.I., de Klerk M.A., van Doorn P.A. The spectrum of antecedent infections in Guillain — Barre syndrome: a case-control study. *Neurology*. 1998; 51: 1110–1115. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.51.4.1110>
- Suponeva N.A., Piradov M.A., Nikitin S.S., Pavlov E.V. *Analiz prichin ostrogo vyalogo tetrapareza na primere Moskovskoj populyaczii*. In.: Z.A. Suslina, M.A. Piradov, editors. *Trudy Nacionalnogo kongressa «Neotlozhnye sostoyaniya v nevrologii»*. M.: MAI; 2009: 345 (In Russ.).
- Suponeva N.A., Piradov M.A. *Vnutrivennaya immunoterapiya v nevrologii*. M.: Goryachaya liniya-Telekom; 2013: 321 (In Russ.).
- Suponeva N.A. Clinical and diagnostic role of autoantibodies to gangliosides of peripheral nerves: literature review and own experience. *Nervno-Myshechnye Bolezni*. 2013; 1: 26–35 (In Russ., English abstract).
- Piradov M.A., Suponeva H.A., Grishina D.A. *Sindrom Giiena — Barre v rossijskoi populyatsii: epidemiologiya, osobennosti klinicheskoi kartiny, takтика lecheniya*. In: E.I. Gusev, A.B. Gekht, editors. *Bolezni nervnoi sistemy: mekhanizmy razvitiya, diagnostika i lechenie*. M.: OOO «Buki-Bedi»; 2017: 131–151 (In Russ.).
- McGrogan A., Madle G.C., Seaman H.E., de Vries C.S. The epidemiology of Guillain — Barré syndrome worldwide. A systematic literature review. *Neuroepidemiology*. 2009; 32(2): 150–163. DOI: 10.1159/000184748
- Hughes R.A., Wijdijs E.F., Barohn R., Benson E., Cornblath D.R., Hahn A.F., Meythaler J.M., Miller R.G., Sladky J.T., Stevens J.C. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: immunotherapy for Guillain — Barré syndrome: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurol.* 2003; 61(6): 736–740. DOI: 10.1212/WNL.61.6.736
- Suponeva N.A., Piradov M.A., Gnedovskaya E.V. The Guillain — Barre syndrome in cities of the Russian Federation: epidemiology, diagnostic and therapeutic possibilities of regional polyclinics. *Zdravookhranenie Rossijskoi Federatsii*. 2013; 1: 19–25 (In Russ., English abstract).
- Lehmann H.C., Hartung H.P., Kieseier B.C., Hughes R.A. Guillain — Barré syndrome after exposure to influenza virus. *Lancet Infect. Dis.* 2010; 10(9): 643–651. DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70140-7
- Suponeva N.A., Mochalova E.G., Grishina D.A., Piradov M.A. The specific features of Guillain — Barré syndrome in Russia: Analysis of 186 cases. *Nervno-Myshechnye Bolezni*. 2014; 1: 37–46 (In Russ., English abstract).
- Suponeva H.A., Hikitin S.S., Piradov M.A. Bospalitel'nye polinevropatii: problemnaya situatsiya v Rossii. *Sovremennye Naukoemkie Tekhnologii*. 2010; 2: 114–115 (In Russ.).
- Merkulova G.P. Guillain — Barre syndrome. *Meditsina Neotlozhnykh Sostoyanii*. 2013; 5: 20–28 (In Russ., English abstract).
- Kutepov D.E., Litvinov N.I. Guillain — Barre syndrome. *Kazanskii Meditsinskii Zhurnal*. 2015:

- 96(6). 1027–1034 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17750/KMJ2015-1027
23. Levin O.S. *Polinevropatii: Klinicheskoe rukovodstvo*. M.: OOO «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2016: 486 (In Russ.).
24. Hadden R.D., Cornblath D.R., Hughes R.A., Zielasek J., Hartung H.P., Toyka K.V., Swan A.V. Electrophysiological classification of Guillain — Barre syndrome: clinical association and outcome. *Ann. Neurol.* 1998; 44: 780–788. DOI: <https://doi.org/10.1002/ana.410440512>
25. Suponeva N.A., Nikitin S.S., Piradov M.A. Examination of the patient, differential diagnosis and the most frequent causes of acute flaccid quadriplegia. *Nervno-Myshechnye Bolezni.* 2011; 1: 5–13 (In Russ., English abstract).
26. Kantimirova E.A., Shnajder N.A. Khronicheskaya vospalitel'naya demieliniziruyushchaya polinevropatiya: definitsiya, epidemiologiya, klassifikatsiya, diagnostika. *Vestnik Klinicheskoi Bol'nitsy № 51.* 2009; 3(7): 22–25 (In Russ.).
27. Balogun R.A., Kaplan A., Ward D.M., Okafor C., Burns T.M., Tortoni A.S., Macik B.G., Abdel-Rahman E.M. Clinical application of therapeutic apheresis. *J. Clin. Apheresis.* 2010; 25(5): 250–264. DOI: 10.1002/jca.20249
28. Kaynar L., Altuntas F., Aydogdu I., Turgut B., Kocigit I., Hacioglu S.K., Ismailogullari S., Turgut N., Erkurt M.A., Sari I., Oztekin M., Solmaz M., Eser B., Ersoy A.O., Unal A., Cetin M. Therapeutic plasma exchange in patients with neurologic diseases: retrospective multicenter study. *Transfus. Apher. Sci.* 2008; 38(2): 109–115. DOI: 10.1016/j.transci.2007.11.002
29. Tripp A. Acute transverse myelitis and Guillain — Barré overlap syndrome following influenza infection. *CNS Spectr.* 2008; 13(9): 744–746. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1092852900013845>
30. Suponeva N.A., Piradov M.A. Specific features of performing intravenous immunotherapy in neurology clinic. *Effektivnaya Farmakoterapiya.* 2014; 52: 36–43 (In Russ., English abstract).
31. Suponeva N.A., Piradov M.A., Grishina D.A., Molchalova E.G. Efficacy of Guillain — Barré syndrome therapy based on disease pathogenesis. *Effektivnaya Farmakoterapiya.* 2014; 58: 12–20 (In Russ., English abstract).
32. Hughes R.A., Swan A.V., Van Koningsveld R., Van Doorn P.A. Corticosteroids for Guillain — Barré syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 19(2): CD001446. DOI: 10.1002/14651858.CD001446.pub2
33. Levin K.H. Variants and mimics of Guillain-Barré syndrome. *Neurologist.* 2004; 10(2): 61–74. DOI: 10.1097/01.nrl.0000117821.35196.0b
34. Hiraga A., Mori M., Ogawara K., Kojima S., Kanesaka T., Misawa S., Hattori T., Kuwabara S. Recovery patterns and long term prognosis for axonal Guillain — Barré syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2005; 76(5): 719–722. DOI: 10.1136/jnnp.2004.051136
35. Ropper A.H. The Guillain — Barré syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 1130–1136. DOI: 10.1056/nejm199204233261706
36. Grishina D.A., Suponeva N.A., Piradov M.A. Clinical predictors of Guillain — Barre syndrome. *Vestnik Rossijskoi Voenno-Meditsinskoi Akademii.* 2013; 4(44): 21–26 (In Russ., English abstract).
37. Van Koningsveld R., Steyerberg E.W., Hughes R.A., Swan A.V., van Doorn P.A., Jacobs B.C. A clinical prognostic scoring system of Guillain — Barré syndrome. *Lancet Neurol.* 2007; 6(7): 589–594. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70130-8
38. Susuki K., Rasband M.N., Tohyama K., Koibuchi K., Okamoto S., Funakoshi K., Hirata K., Baba H., Yuki N. Anti-GM1 antibodies cause complement-mediated disruption of sodium channel clusters in peripheral motor nerve fibers. *J. Neurosci.* 2007; 27(15): 3956–3967. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4401-06.2007

## Сведения об авторах / Information about the authors

**Величко Иван Александрович\*** — аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии с курсом нервных болезней и нейрохирургии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: [md.velichko@mail.ru](mailto:md.velichko@mail.ru), тел.: +7 (918) 95-25-262;

ул. Героев-Разведчиков, д. 48, кв. 86, г. Краснодар, 350028, Россия.

**Ivan A. Velichko\*** — PhD Researcher, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery with the Course of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Department of Advanced Training, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Contact information: e-mail: [md.velichko@mail.ru](mailto:md.velichko@mail.ru), tel.: +7 (918) 95-25-262;

Geroev-Razvedchikov str., 48-86, Krasnodar, 350028, Russia.

**Барабанова Марина Анатольевна** — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии с курсом нервных болезней и нейрохирургии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Marina A. Varabanova** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Nervous Diseases and Neurosurgery with the Course of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Department of Advanced Training, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

# ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н. Д. Кастуева<sup>1,\*</sup>, Т. И. Цидаева<sup>2</sup>, З. Ф. Беликова<sup>2</sup>, Л. В. Майсурадзе<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Институт биомедицинских исследований — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук», ул. Пушкинская, д. 47, г. Владикавказ, 362025, Россия*

<sup>2</sup> *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Пушкинская, д. 40, г. Владикавказ, 362019, Россия*

## Аннотация

**Цель.** Провести анализ данных, опубликованных в современной литературе, о факторах риска и патогенетических аспектах метаболического синдрома (МС) у женщин репродуктивного возраста.

**Материалы и методы.** В обзор включены данные зарубежных и отечественных исследований, опубликованных в электронных библиографических базах данных Pubmed и CochraneLibrary за последние 10 лет. Проведен анализ работ, содержащих информацию о факторах риска, патогенетических аспектах, критериях диагностики и сведения о методах лечения МС у женщин репродуктивного возраста.

**Результаты.** Описаны современные теории механизма развития МС, осложненного сахарным диабетом 2-го типа (СД-2), склерополикистозом яичников (СПКЯ). Описаны данные по протеомным маркерам, отражающим сложный патогенез СПКЯ, их роль в диагностике и лечении этого заболевания и возможность прогнозирования исходов беременности. Подчеркнута важность регулирования метаболических процессов организма в подготовке женщины к беременности и восстановления фертильности.

**Заключение.** Гиперандрогения, инсулинорезистентность, ожирение, СД-2, дислипидемия, СПКЯ являются наиболее значимыми факторами, определяющими патологические изменения в организме женщин фертильного возраста при метаболическом синдроме, что может служить основанием для их коррекции в плане предгравидарной подготовки в целях профилактики неблагоприятных исходов беременности.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, инсулинорезистентность, висцеральное ожирение, сахарный диабет 2-го типа, синдром поликистозных яичников, гиперандрогения, адипонектин, протеомные маркеры

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Кастуева Н. Д., Цидаева Т. И., Беликова З. Ф., Майсурадзе Л. В. Патогенетические аспекты метаболического синдрома у женщин репродуктивного возраста (обзор литературы). *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(2): 162–172. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-162-172>

Поступила 17.01.2018

Принята после доработки 18.03.2019

Опубликована 25.04.2019

# PATHOGENETIC ASPECTS OF METABOLIC SYNDROME IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE (A LITERATURE REVIEW)

Nina D. Kastueva<sup>1\*</sup>, Tatyana I. Tsidaeva<sup>2</sup>, Zalina F. Belikova<sup>2</sup>, Liana V. Maysuradze<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Biomedical Investigations — Branch of the Vladikavkaz Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences, Pushkinskaya str., 47, Vladikavkaz, 362025, Russia

<sup>2</sup> North Ossetian State Medical Academy, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Pushkinskaya str., 40, Vladikavkaz, 362019, Russia

## Abstract

**Aim.** The aim of this work was to analyze recently published data on the risk factors and pathogenetic aspects of metabolic syndrome (MS) in women of reproductive age.

**Materials and methods.** This review covers data presented in foreign and Russian literature, which has been published in electronic bibliographic databases *Pubmed* and *the Cochrane Library* over the past 10 years. Specifically, we carried out an analysis of works containing information on risk factors, pathogenetic aspects and diagnostic criteria of MS in women of reproductive age, as well as on methods currently used for the treatment of this condition.

**Results.** We characterize modern theories that explain mechanisms triggering the development of MS complicated with diabetes 2 type and polycystic ovary syndrome (PCOS). Data on proteomic markers reflecting the complex pathogenesis of PCOS is generalized, along with their role in the diagnosis and treatment of this disease. The possibility of using these markers for predicting pregnancy outcomes is shown. The importance of regulating metabolic processes for the preparation of women for pregnancy and fertility recovery is emphasized.

**Conclusion.** Hyperandrogenism, insulin resistance, obesity, diabetes 2 type, dyslipidemia, PCOS are shown to be the most significant factors determining pathological changes in fertile age women with metabolic syndrome. The correction of these factors should be included in the course of pregravid preparation for the prevention of adverse pregnancy outcomes.

**Keywords:** metabolic syndrome, insulin resistance, visceral obesity, type 2 diabetes mellitus, polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism, adiponectin, proteomics

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Kastueva N.D., Tsidaeva T.I., Belikova Z.F., Maysuradze L.V. Pathogenetic Aspects of Metabolic Syndrome in Women of Reproductive Age (A Literature Review). *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(2): 162–172. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-162-172>

Submitted 17.01.2018

Revised 18.03.2019

Published 25.04.2019

Метаболический синдром (МС) является актуальной медико-социальной проблемой, связанной со снижением качества жизни и ее продолжительности [1–3]. Продолжительность жизни пациенток с МС в среднем на 12 лет короче, чем у женщин с нормальной массой тела, а летальность увеличивается на 20–40% [4, 5]. Частота данной патологии составляет в популяции до 15–20%, примерно 30–33% — в структуре нарушений репродуктивной функции, до 70% — среди пациенток с рецидивирующими гиперпла-

стическими процессами эндометрия. Частота ранних потерь беременности на фоне МС возрастает до 35% [1, 3, 6].

Составляющими МС являются: абдоминальное ожирение (АО), инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ), дислипидемия и активация свертывающей системы крови. По мнению ряда авторов, ведущим патогенетическим синдромом и маркерами МС являются гиперинсулинемия и инсулинорези-

**Список принятых сокращений**

АГ — артериальная гипертензия  
 АО — абдоминальное ожирение  
 АДН — адипонектин  
 АН — ановуляция  
 АМГ — антимюллер гормон  
 АТРЖ — андройдный тип распределения жира  
 ВО — висцеральное ожирение  
 ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения  
 ГА — гиперандрогения  
 ГИ — гиперинсулинемия  
 ГСПС — глобулинсвязывающие половые стероиды  
 ГЭ — гиперэстрогения

ГТТ — глюкозотолерантный тест  
 ИВО — индекс висцерального ожирения  
 ИМТ — индекс массы тела  
 ИР — инсулинорезистентность  
 ЛПНП — липопротеин низкой плотности  
 ОБ — объем бедер  
 ОТ — объем талии  
 НМТ — нормальная масса тела  
 ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания  
 СД-2 — сахарный диабет 2-го типа  
 СПКЯ — склерополикистоз яичников  
 ТГ — триглицериды  
 ХС — холестерин

стенность, прочие компоненты синдрома присутствуют не постоянно [2, 4].

По данным ВОЗ (2015), избыточная масса тела наблюдалась у 1,6 миллиардов взрослого населения земного шара. Данные статистики (2015) показывают, что избыточной массой тела страдают 54% населения России, 65% — США, 51% — Великобритании. При этом каждый лишний килограмм массы тела увеличивает риск развития сахарного диабета, вне зависимости от пола, возраста и расовой принадлежности [2, 7]. При увеличении массы тела на 5 кг популяционный риск развития сахарного диабета 2-го типа (СД-2) составляет 37%. Женщины с индексом массы тела (ИМТ)  $>30$  кг/м<sup>2</sup> имеют более чем двукратное увеличение риска развития нарушений углеводного обмена и СД-2 [4–6].

Гипоталамус, гипофиз, надпочечники, яичники и жировая ткань участвуют в сложных механизмах патогенеза МС, при которых происходит нарушение нейромедиаторной регуляции гипоталамической секреции рилизинговых гормонов к АКТГ и гонадотропинов [1, 6–8].

МС в гинекологии рассматривается как фактор высокого риска развития не только сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), СД-2, тромбозов и тромбофилии, атеросклероза и разнообразных нарушений овариально-менструального цикла, синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), бесплодия I, II, гиперплазии эндометрия, но и рака эндометрия и гормонзависимых органов [9–11].

Анатомической фазе МС предшествуют, как правило, условно функциональные изменения нейроэндокринного синдрома. Период полового созревания, начало половой жизни, климактерий являются критическими периодами формирования СПКЯ. Кроме того, патологическая беременность, аборт, стресс также являются пусковым моментом МС. Постепенно, наряду с изменениями в системе репродукции, развиваются другие

патологические процессы: ожирение, артериальная гипертензия (АГ), СД-2, ССЗ [4, 12–14].

Абдоминальное ожирение — основной компонент МС — неизбежно ведет к ИР. При АО в гипертрофированных адипоцитах усиливается секреция свободных жирных кислот, которые, поступая в избыточном количестве в гепатоциты, становятся субстратом для синтеза триглицеридов (ТГ) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), приводящих к развитию дислипидемии [15–19].

Накопление промежуточных продуктов липидного обмена в гепатоцитах нарушает транспорт глюкозы в клетки, приводит к развитию ИР и полиморфизму адипонектина (ADYPOQ 276 T) [10, 20–22].

В патогенезе МС основными являются следующие факторы:

а) снижение энергетической утилизации глюкозы;

б) гиперинсулинемия, воздействующая на рецепторы яичников и приводящая к усиленному росту фолликулов, которые, персистируя, превращаются в кисты, длительно продуцируя андрогены, приводят к гиперандрогении (ГА). Андрогены ароматизируются в эстрогены, которые на фоне нарушенной чувствительности в эндометрии приводят к гиперплазии эндометрия (ГЭ);

в) подавление продукции глобулинов, связывающих половые стероиды (ГСПС), поддерживающее гиперэстрогению (ГЭ) и гиперандрогению (ГА) [1, 8, 14, 23].

МС как комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, по современным представлениям, является фактором риска развития ССЗ и СД-2, в основе которых лежит ИР и компенсаторная ГИ. По данным зарубежных авторов, частота СД-2 при МС составляет от 2,5 до 7% [4, 5, 12, 13].

В соответствии с критериями ВОЗ «метаболически здоровое» ожирение характеризуется повышением индекса массы тела (ИМТ) до 30 кг/м<sup>2</sup> и более, которое не всегда сопровождается гипертензией, дислипидемией и нарушением толерантности к глюкозе [15].

Одним из основных критериев скрининговых обследований больных с МС служит отношение окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ). В зависимости от величины ОТ/ОБ, больных с МС можно разделить на две группы: с гиноидным типом распределения жира (ГТРЖ), нижним, ОТ<85 см, и андронидным типом распределения жира (АТРЖ), верхним, ОТ>85 см [24–26].

Для верификации МС использованы диагностические критерии International Diabetes Federation (2007). Достоверным диагноз МС считается при наличии трех критериев: абдоминальное ожирение, окружность талии более 85 см (главный критерий) и 2 и более основных критериев: нарушение толерантности к глюкозе или СД-2, артериальная гипертензия (АГ), гипертриглицеридемия (более 1,7 ммоль/л) [8, 17, 25, 27].

Группой исследователей (В.Г. Селятицкая и соавт., 2015) [15] проведены исследования по изучению влияния адипонектина и лептина на развитие метаболических нарушений у женщин с ГТРЖ и АТРЖ. При этом было выявлено: для женщин с АТРЖ характерны высокий ИВО, гипoadипонектинемия, ИР и метаболические нарушения, определяющие высокий риск развития ССЗ и СД-2. Следует также отметить, что у женщин с МС по типу ГТРЖ ожирение ассоциировано с низким индексом ИВО и нормoadипонектинемией. По гормонально-метаболическим показателям оно может быть охарактеризовано как «метаболически здоровое ожирение» [15, 18, 26–28].

При ИМТ≤30 кг/м<sup>2</sup> женщин относили к группе с нормальной массой тела (НМТ); при ИМТ≥30 кг/м<sup>2</sup> женщин относили к группе с ожирением. Согласно критериям ВОЗ, ИМТ:

- от 25–29,9 кг/м<sup>2</sup> — предожирение;
- от 30–34,9 кг/м<sup>2</sup> — ожирение I степени;
- от 35–39,9 кг/м<sup>2</sup> — ожирение II степени;
- от 40 кг/м<sup>2</sup> — ожирение III степени.

При ОТ/ОБ<85 женщин с избыточной массой тела и ожирением относили к группе с ГТРЖ, а при ОТ/ОБ≥85 с ожирением — к группе с АТРЖ.

Концентрация ИРИ и ИР НОМА-JR у женщин с АТРЖ выше, чем у женщин с ГТРЖ. Выраженность гормонально-метаболических нарушений при одинаковой степени накопления

жировой ткани меньше у женщин с ГТРЖ, чем у женщин с АТРЖ. Концентрация лептина значительно выше у женщин с ГТРЖ по сравнению с популяцией АТРЖ [16, 18, 27]. Следует отметить, что относительная концентрация адипонектина (АДН) на 1 кг массы тела при ГТРЖ выше, чем при АТРЖ. В результате можно сделать вывод, что у женщин с ГТРЖ в меньшей степени, чем у пациенток с АТРЖ, выражен риск развития ССЗ и СД-2 [18, 19, 29].

По мнению ряда исследователей, значительную роль в формировании высокого риска развития ССЗ и СД-2 играет дисбаланс адипокинов, при котором повышается отношение концентрации лептина к АДН [15, 18, 30].

АДН считается одним из важнейших участников обеспечения физиологии репродуктивной системы у женщин. Его уровень у больных с МС ниже, чем у людей с нормальной массой тела. Низкий уровень АДН в плазме крови приводит к ИР [31].

Согласно данным В. Lee и J. Shao (2014) [32], низкий уровень АДН в плазме крови является независимым предиктором развития СД-2. АДН снижает поступление жирных кислот в печень и стимулирует их окисление путем активации протеинкиназы, вследствие чего снижается синтез ГТТ и продукция глюкозы печенью, что можно рассматривать как протективный эффект в отношении развития обменных нарушений. Содержание АДН в плазме крови отрицательно коррелирует с уровнями холестерина триглицеридов и глюкозы [18, 31, 30].

Адипонектин регулирует выработку гормонов гипофиза и ингибирует секрецию ЛГ, увеличивает синтез прогестерона и эстрадиола у больных СПКЯ при сочетании ожирения с ановуляцией. Дефицит АДН может стать основой овариальной ГА. Уровень АДН отрицательно коррелирует с концентрацией тестостерона в крови [32].

Одним из самых изученных продуктов жировой ткани является лептин, который вырабатывается также клетками гипоталамуса, гипофиза, адипоцитами висцерального ожирения (ВО), а также клетками плаценты, желудка, половых и молочных желез [31].

Помимо центральной регуляции аппетита (анорексигенный эффект), одной из ключевых функций лептина является защита периферических тканей от накопления липидов и возникновения липотоксикоза. Другим метаболическим эффектом лептина является участие в регуляции гомеостаза глюкозы. По данным Q. Tong и Y. Xu (2012), введение экзогенного лептина нормали-

зует метаболические показатели за счет улучшения чувствительности тканей к инсулину [22, 33].

Экзогенное введение лептина женщинам с его дефицитом индуцировало развитие гонад, нормализацию фолликулогенеза, а также секрецию гонадотропинов и эктрадиола, что способствовало восстановлению фертильности [14, 33].

В настоящее время ведутся исследования роли таких белков, как висфатин, оментин, ретинолсвязывающий белок, липокалин-2, химерин, адипонектин, фактор некроза опухоли (ТНЕ- $\alpha$ ), лептин, антимюллеров гормон (АМГ), липокалин, инсулиноподобный фактор роста (ИФР) в регуляции репродуктивной функции у женщин с МС [34–36].

Ожирение ассоциировано с низкой концентрацией антимюллерова гормона (АМГ), который секретируется гранулезными клетками преантарных фолликулов яичника и используется в качестве маркера овариального резерва [37].

По данным A. S. Ambekar et al. (2015), средний уровень АМГ у женщин с ожирением на 65% ниже, чем у женщин с нормальной массой тела. Возможным объяснением снижения концентрации АМГ при ожирении может быть фолликулярная дисфункция [37].

Одной из основных причин столь разнообразных нарушений репродуктивной системы при МС является специфика воздействия инсулина на яичники. Инсулин, будучи синергистом лютеинизирующего гормона, стимулирует стероидопроизводящую активность тека-клеток яичников, гормонопродуцирующей стромы яичников. Повышение в результате гиперинсулинемии и гиперандрогении в фолликулярном содержимом приводит к нарушению фолликулогенеза [1, 5, 23].

Согласно отчету Американской ассоциации заболеваний сердца (2013), патогенез МС в первую очередь связан с висцеральным ожирением и патологическим распределением жировой ткани, а не инсулинорезистентностью. Согласно данным некоторых авторов, установлено, что при повышении количества жира в организме чувствительность к инсулину снижается, инсулинорезистентность при нормальной массе тела не проявляется. Можно предположить, что не генетические факторы детерминируют ожирение, а образ жизни выявляет генетические механизмы, которые могли бы не проявиться [1, 6, 38, 39].

Обмен жиров и углеводов в организме контролируется, как известно, женскими половыми гормонами, которые способствуют расщеплению жиров и подавлению синтеза липидных фракций, приводящих к развитию атеросклероза [2, 28].

Роль жировой ткани сводится к экстрагональному синтезу андрогенов и эстрогенов, которые положительно коррелируют с ИМТ. Внегонадно синтезируемые эстрогены ответственны за развитие гиперпластических процессов эндометрия. Кроме того, относительные ГЭ и ГА способствуют увеличению биологического потенциала половых стероидов за счет снижения ГСПС, индуцированного инсулином [28, 38, 39].

Накоплены многочисленные научные данные отечественных и зарубежных авторов, позволяющие предполагать, что осложнения беременности (преэклампсия, гестационный диабет, гестационная гипертензия, кровотечения в родах, патологическая прибавка массы тела и др.) являются в дальнейшем пусковыми факторами развития МС у женщин [2, 7, 15, 16].

Синдром СПКЯ — сложное многофакторное заболевание с мультигенным наследованием под влиянием генетических факторов. Распространенность СПКЯ составляет 21% в популяции женщин репродуктивного возраста, в структуре эндокринного бесплодия занимает до 70%, а у женщин с гирсутизмом — в 65–70% наблюдений [2, 11, 32, 40].

Склерополикистоз сопровождается патологией структуры и функции яичников, характеризующейся овариальной гиперандрогенией (ГА), олигоменореей, ановуляцией (АН), поликистозными изменениями в яичниках (УЗ-поликистоз) и нарушением генеративной функции [3, 8, 32, 40].

Традиционно для верификации диагноза используют критерии диагностики, предложенные на Роттердамском консенсусе (2005), согласно которым выделяют 4 репродуктивных фенотипа:

- 1) классический (ГА+УЗ-поликистоз+АН);
- 2) овуляторный (ГА+УЗ-поликистоз);
- 3) неандрогенный (АН+УЗ-поликистоз);
- 4) ановуляторный (ГА+АН), при этом фенотипы 1, 2, 4 являются андрогенными, фенотип 3 — неандрогенным [2, 9, 11, 32].

Считается, что ИР и ГИ способствуют повышению продукции андрогенов клетками теки, снижению синтеза ГСПС, увеличению активных фракций андрогенов, что вносит значительный вклад в формирование нарушений фолликулогенеза путем стимуляции рецепторов к инсулину и инсулиноподобному фактору роста-1 [2, 8, 21, 31].

В последние годы большое внимание уделяется такому направлению, как персонализированная медицина, которая на основании выявления биомаркеров позволяет уточнить конкретный

фенотип заболевания и прогнозировать его клинический исход [5, 12, 32, 40].

M. Insenser et al. (2013) [10] и др. авторы [41] провели обзор и анализ всех исследований по протеомике при СПКЯ. К протеомам относятся: гаптоглобин, трансферрин, альбумин, аполипротеин А-1, анексин V, белок теплового шока. Снижение концентрации аполипротеина А-1 в клетках гранулезы может влиять на экспрессию ферментов стероидогенеза и синтез прогестерона.

Изучение плазменных протеомов указанными выше авторами показало, что при СПКЯ снижается выработка гаптоглобина и альфамакроглобулина и повышается уровень трансферрина и свободной легкой каппа-цепи. Изменение экспрессии гаптоглобина и трансферрина при СПКЯ, в том числе в фолликулярной жидкости, было выявлено и другими авторами. Эти изменения свидетельствуют о роли хронического воспалительного процесса и нарушений обмена железа при СПКЯ [37, 42–44].

N. F. Escobar-Morreale et al. (2012) [11] также показали, что при СПКЯ повышается выработка гепсидина, который увеличивает абсорбцию железа в кишечнике и снижает высвобождение железа из макрофагов. Все это приводит к избыточному накоплению железа в организме. Гемохроматоз, или переизбыток железа, усугубляет ИР, нарушает толерантность к глюкозе и способствует формированию СД-2 при СПКЯ [23, 38, 39].

Активно изучаются молекулярные механизмы взаимосвязи между СПКЯ и другими часто сопутствующими заболеваниями и осложнениями. Так, N. Galazis et al. (2013) [11] изучал взаимосвязь между СПКЯ и раком эндометрия. Было выявлено 9 протеиновых биомаркеров, экспрессия которых была одинаково повышенной или пониженной как при СПКЯ, так и при раке эндометрия. К ним относятся: трансгелин, пируваткиназа, М1/М2, гельсолин подобный кэппирующий белок, глутатион-S-трансфераза, лейцинамидопептидаза, пептидил-пролил-цис/транс-изомераза, циклофилин А, магний-зависимая супероксиддисмутаза. Также были выявлены другими исследователями биомаркеры повышенного риска развития СД-2 при СПКЯ. К ним относятся: пируваткиназа М1/М2, аполипротеин А-1, альбумин, пероксиредоксин 2, аннексин А2,  $\alpha$ 1- $\beta$ -гликопротеин, флотелин-1, гаптоглобин [24, 45–49].

Таким образом, на основании проведенного анализа результатов исследований отечественных и зарубежных авторов, опубликованных в последние годы, можно выделить наиболее значимые (критические) факторы, определяющие патологические изменения в организме женщин фертильного возраста при метаболическом синдроме, что может служить основанием для их коррекции в плане предгравидарной подготовки.

## Список литературы

1. Серов В. Н., Шестакова И. Г., Мгерян А. Н. *Метаболический синдром (нейрообменно-эндокринный синдром)*. В кн.: В. Н. Серов, Г. Т. Сухих, В. Н. Прилепская, В. Е. Радзинский, редакторы. *Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии*. 3 изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 951–956.
2. Bozdogan G., Mumusoglu S., Zengin D., Karabulut E., Yildiz B. O. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod.* 2016; 31(12): 2841–2855. DOI: 10.1093/humrep/dew218
3. *Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению)*. Клинические рекомендации (протокол лечения) Министерства здравоохранения Российской Федерации. М.; 2015.
4. Чернуха Г. Е., Блинова И. В., Купрашвили М. И. Эндокринно-метаболические характеристики больных с различными фенотипами синдрома поликистозных яичников. *Акушерство и гинекология*. 2011; 2: 70–76.
5. Подзолкова Н. М., Колода Ю. А. Протеомные аспекты синдрома поликистозных яичников. *Акушерство и гинекология*. 2017; 4: 53–60.
6. Flehming G., Scholz M., Klötting N., et al. Identification of adipokine clusters related to parameters of fat mass, insulin sensitivity and inflammation. *PLoS One*. 2014; 9(6): e99785. DOI: 10.1371/journal.pone.0099785
7. Choi D. H., Lee W. S., Won M., et al. The apolipoprotein A-I level is downregulated in the granulosa cells of patients with polycystic ovary syndrome and affects steroidogenesis. *J. Proteome Res.* 2010; 9(9): 4329–4336. DOI: 10.1021/pr100008e
8. Найдуква А. А., Ананьев Е. В., Чернуха Г. Г. Влияние метформина на репродуктивную функцию женщин с различными фенотипами СПКЯ. *Акушерство и гинекология*. 2017; 10: 55–61. DOI: 10.18565/aig.2017.10.55-61
9. Escobar-Morreale H. F., Luque-Ramirez M., Gonzalez F. Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2011; 95(3): 1048–1058. e1-e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.11.036

10. Insenser M., Escobar-Morreale H. F. Proteomics and polycystic ovary syndrome. *Expert. Rev. Proteomics*. 2013; 10(5): 435–447. DOI: 10.1586/14789450.2013.837665
11. Galazis N., Pang Y.L., Galazi M., et al. Proteomic biomarkers of endometrial cancer risk in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and biomarker database integration. *Gynecol. Endocrinol.* 2013; 29(7): 638–644. DOI: 10.3109/09513590.2013.777416
12. Dag Z. O., Dilbaz B. Impact of obesity on infertility in women. *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.* 2015; 16(2): 111–117. DOI: 10.5152/jtgga.2015.15232
13. Alfadda A.A. Circulating adipokines in healthy versus unhealthy overweight and obese subjects. *Int. J. Endocrinol.* 2014; Article ID 170434: 7 p. DOI: 10.1155/2014/170434
14. Веджижева Э.Р., Кузнецова И.В., Успенская Ю.Б. и др. К вопросу о патогенезе репродуктивных нарушений у женщин с ожирением. *Акушерство и гинекология*. 2017; 6: 18–24. DOI: 10.18565/aig.2017.6.18-24
15. Селятицкая В.Г., Пинхасов Б.Б., Карапетян А.Р., Кузьминова О.Н. Адипокины и риск развития метаболических нарушений при разных типах ожирения у женщин. *Терапевтический архив*. 2015; 87(10): 80–84. DOI: 10.17116/terarkh2015871080-84
16. Matsuzawa Y. Establishment of a concept of visceral fat syndrome and discovery of adiponectin. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci.* 2010; 86(2): 131–141. DOI: 10.2183/pjab.86.131
17. Pinkhasov B. B., Selyatitskaya V. G., Karapetyan A. R., Astrakhantseva E. L. Metabolic syndrome in men and women with upper or lower types of body fat distribution. *Health*. 2012; 4(12 A): 1381–1389. DOI: 10.4236/health.2012.412A200
18. Heidemann C., Sun Q., van Dam R. M., Meigs J. B., Zhang C. C., Tworoger S. S., et al. Total and high-molecular-weight adiponectin and resistin in relation to the risk for type 2 diabetes in women. *Ann. Intern. Med.* 2008; 149(5): 307–316.
19. Bozdag G., Mumusoglu S., Zengin D., Karabulut E., Yildiz B. O. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod.* 2016; 31(12): 2841–2855. DOI: 10.1093/humrep/dew218
20. Bastien M., Poirier P., Lemieux I., Després J. P. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2014; 56(4): 369–381. DOI: 10.1016/j.pcad.2013.10.016
21. Moran L. J., Hutchison S. K., Norman R. J., Teede H. J. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; (7): CD007506.
22. Tong Q., Xu Y. Central leptin regulation of obesity and fertility. *Curr. Obes. Rep.* 2012; 1(4): 236–244. DOI: 10.1007/s13679-012-0025-8
23. Dalton M., Cameron A. J., Zimmet P. Z., et al. Waist circumference, waist-hip ratio and body mass index and their correlation with cardio-vascular disease risk factors in Australian adults. *J. Intern. Med.* 2003; 254(6): 555–563.
24. Sheng T., Yang K. Adiponectin and its association with insulin resistance and type 2 diabetes. *J. Genet. Genomics*. 2008; 35(6): 321–326. DOI: 10.1016/S1673-8527(08)60047-8
25. Meyer U. A. Personalized medicine: a personal view. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2012; 91(3): 373–375. DOI: 10.1038/clpt.2011.238
26. Olefsky J. M., Glass C. K. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu. Rev. Physiol.* 2010; 72: 219–246. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021909-13584627
27. Genau A., Devereux R. B., Roman M. J. Pattern left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1992; 19E: 1550–1558.
28. Maliqueo M., Echiburru B., Crisosto N. Sex steroids modulate uterine-placental vasculature: implications for obstetrics and neonatal outcomes. *Front. Physiol.* 2016; 7: 152.
29. Amato M. C., Giordano C., Galia M., et al. Visceral adiposity index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*. 2010; 33(4): 920–922. DOI: 10.2337/dc09-1825
30. Insenser M., Martinez-Garcia M. A., Montes R., et al. Proteomic analysis of plasma in the polycystic ovary syndrome identifies novel markers involved in iron metabolism, acute-phase response, and inflammation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95(8): 3863–3870. DOI: 10.1210/jc.2010-0220
31. Исакова Ж. Т., Лунегова О. С., Талайбекова Э. Т. и др. Ассоциация полиморфного маркера G276T гена адипонектина с развитием метаболического синдрома у пациентов киргизской национальности. *Терапевтический архив*. 2015; 87(10): 85–89. DOI: 10.17116/terarkh2015871085-90
32. Lee B., Shao J. Adiponectin and energy homeostasis. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2014; 15(2): 149–156. DOI: 10.1007/s11154-013-9283-3
33. Orio F., Palomba S. Reproductive endocrinology: New guidelines for the diagnosis and treatment of PCOS. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2014; 10(3): 130–132. DOI: 10.1038/nrendo.2013.248
34. El Idrissi A., Sidime F., L'Amoreaux W. Neuro-endocrine basis for altered plasma glucose homeostasis in Fragile X mouse. *J. Biomed. Sci.* 2010; 17(Suppl 1): S8. DOI: 10.1186/1423-0127-17-S1-S8
35. Косыгина А. В., Васюкова О. В. Новое в патогенезе ожирения: адипокины — гормоны жировой ткани. *Проблемы эндокринологии*. 2009; 55(1): 44–50 (In Russ.).
36. Angelidis G., Dafopoulos K., Messini C. I., et al. Ghrelin: new insights into female reproduc-

- tive system-associated disorders and pregnancy. *Reprod. Sci.* 2012; 19(9): 903–910. DOI: 10.1177/1933719112443880
37. Ambekar A.S., Kelkar D.S., Pinto S.M. Proteomics of follicular fluid from women with polycystic ovary syndrome suggests molecular defects in follicular development. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100(2): 744–753. DOI: 10.1210/jc.2014-2086
38. Бирюкова А.М., Назаренко Т.А., Сухих Г.Т. Генетические аспекты метаболических изменений у женщин с синдромом поликистозных яичников (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2011; 17(4): 7–9.
39. Tan B.K., Chen J., Farhatullah S., et al. Insulin and metformin regulate circulating and adipose tissue chemerin. *Diabetes.* 2009; 58(9): 1971–1977. DOI: 10.2337/db08-1528
40. Budak E., Fernandez Sanchez M., Bellver J., et al. Interactions of the hormones leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, and PYY3-36 with the reproductive system. *Fertil. Steril.* 2006; 85(6): 1563–1581. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2005.09.065
41. Despres J.-P., Arsenault B.J., Cote M., et al. Abdominal obesity: the cholesterol of the 21st century? *Can. J. Cardiol.* 2008; Suppl D: 7D-12D.
42. Barthelmess E.K., Naz R.K. Polycystic ovary syndrome: current status and future perspective. *Front. Biosci. (Elite Ed).* 2015; 6: 104–119.
43. Gambino Y.P., Maymó J.L., Pérez Pérez A., et al. Elsevier Trophoblast Research Award Lecture: Molecular mechanisms underlying estrogen functions in trophoblastic cells — focus on leptin expression. *Placenta.* 2012; 33 Suppl: S63–S70. DOI: 10.1016/j.placenta.2011.12.001
44. Blüher M. The distinction of metabolically ‘healthy’ from ‘unhealthy’ obese individuals. *Curr. Opin. Lipidol.* 2010; 21(1): 38–43. DOI: 10.1097/MOL.0b013e3283346ccc
45. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M., et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009; 120(16): 1640–1645. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
46. Weyer C., Funahashi T., Tanaka S., et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86(5): 1930–1935. DOI: 10.1210/jcem.86.5.7463
47. Fruhbeck G. Overview of adipose tissue and its role in obesity and metabolic disorders. *Methods. Mol. Biol.* 2008; 456: 1–22. DOI: 10.1007/978-1-59745-245-8\_1
48. Nigro E., Scudiero O., Monaco M.L., et al. New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases. *Bio Med. Res. Int.* 2014; Article ID 658913: 14 p. DOI: arti10.1155/2014/658913
49. Yang W.S., Yang Y.C., Chen C.L., et al. Adiponectin SNP276 is associated with obesity, the metabolic syndrome, and diabetes in the elderly. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 86(2): 509–513. DOI: 10.1093/ajcn/86.2.509

## References

1. Serov V.N., Shestakova I.G., Mgeryan A.N. *Metabolicheskii sindrom (neiroobmenno-endokrinnii sindrom)*. In.: V.N. Serov, G.T. Sukhikh, V.N. Prilepская, V.E. Radzinskii, editors. *Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoi pomoshchi v akusherstve I ginekologii*. 3<sup>rd</sup> edition, recycled, augmented. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 951–956 (In Russ.).
2. Bozdogan G., Mumusoglu S., Zengin D., Karabulut E., Yildiz B.O. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod.* 2016; 31(12): 2841–2855. DOI: 10.1093/humrep/dew218
3. *Polycystic ovary syndrome in reproductive-aged women (modern approaches to diagnosis and treatment)*. Clinical recommendations (treatment protocol) of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Moscow; 2015 (In Russ.).
4. Chernukha G.E., Blinova I.V., Kuprashvili M.I. Endocrine and metabolic characteristics of patients with different phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Obstetrics and Gynecology.* 2011; 2: 70–76 (In Russ., English abstract).
5. Podzolkova N.M., Koloda Yu.A. Polycystic ovary syndrome: Proteomic aspects. *Obstetrics and gynecology.* 2017; 4: 53–60 (In Russ., English abstract).
6. Flehmg G., Scholz M., Kloting N., et al. Identification of adipokine clusters related to parameters of fat mass, insulin sensitivity and inflammation. *PLoS One.* 2014; 9(6): e99785. DOI: 10.1371/journal.pone.0099785
7. Choi D.H., Lee W.S., Won M., et al. The apolipoprotein A-I level is down regulated in the granulosa cells of patients with polycystic ovary syndrome and affects steroidogenesis. *J. Proteome Res.* 2010; 9(9): 4329–4336. DOI: 10.1021/pr100008e
8. Naidukova A.A., Ananyev E.V., Chernukha G.G. Effect of metformin on the reproductive function of women with various phenotypes of PCOS. *Obstetrics and gynecology.* 2017; 10: 55–61 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18565/aig.2017.10.55-61
9. Escobar-Morreale H.F., Luque-Ramirez M., Gonzalez F. Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2011; 95(3): 1048–1058. e1-e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.11.036

10. Insenser M., Escobar-Morreale H.F. Proteomics and polycystic ovary syndrome. *Expert Rev. Proteomics*. 2013; 10(5): 435–447. DOI: 10.1586/14789450.2013.837665
11. Galazis N., Pang Y.L., Galazi M., et al. Proteomic biomarkers of endometrial cancer risk in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and biomarker database integration. *Gynecol. Endocrinol.* 2013; 29(7): 638–644. DOI: 10.3109/09513590.2013.777416
12. Dag Z.O., Dilbaz B. Impact of obesity on infertility in women. *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.* 2015; 16(2): 111–117. DOI: 10.5152/jtgga.2015.15232
13. Alfadda A.A. Circulating adipokines in healthy versus unhealthy overweight and obese subjects. *Int. J. Endocrinol.* 2014; Article ID 170434: 7 p. DOI: 10.1155/2014/170434
14. Vedzizheva E.R., Kuznetsova I.V., Uspenskaya Yu.B. et al. On the the pathogenesis of reproductive disorders in women with obesity. *Obstetrics and gynecology*. 2017; 6: 18–24 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18565/aig.2017.6.18-24
15. Selyatitskaya V.G., Pinkhasov B.B., Karapetyan A.R., Kuzminova O.N. Adipokines and a risk for metabolic disturbances in different types of female obesity. *Therapeutic Archive*. 2015; 87(10): 80–84 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/terarkh2015871080-84
16. Matsuzawa Y. Establishment of a concept of visceral fat syndrome and discovery of adiponectin. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci.* 2010; 86(2): 131–141. DOI: 10.2183/pjab.86.131
17. Pinkhasov B.B., Selyatitskaya V.G., Karapetyan A.R., Astrakhantseva E.L. Metabolic syndrome in men and women with upper or lower types of body fat distribution. *Health*. 2012; 4(12 A): 1381–1389. DOI: 10.4236/health.2012.412A200
18. Heidemann C., Sun Q., van Dam R.M., Meigs J.B., Zhang C.C., Tworoger S.S., et al. Total and high-molecular-weight adiponectin and resistin in relation to the risk for type 2 diabetes in women. *Ann. Intern. Med.* 2008; 149(5): 307–316.
19. Bozdag G., Mumusoglu S., Zengin D., Karabulut E., Yildiz B.O. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod.* 2016; 31(12): 2841–2855. DOI: 10.1093/humrep/dew218
20. Bastien M., Poirier P., Lemieux I., Després J.P. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2014; 56(4): 369–381. DOI: 10.1016/j.pcad.2013.10.016
21. Moran L.J., Hutchison S.K., Norman R.J., Teede H.J. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; (7): CD007506.
22. Tong Q., Xu Y. Central leptin regulation of obesity and fertility. *Curr. Obes. Rep.* 2012; 1(4): 236–244. DOI: 10.1007/s13679-012-0025-8
23. Dalton M., Cameron A.J., Zimmet P.Z., et al. Waist circumference, waist-hip ratio and body mass index and their correlation with cardio-vascular disease risk factors in Australian adults. *J. Intern. Med.* 2003; 254(6): 555–563.
24. Sheng T., Yang K. Adiponectin and its association with insulin resistance and type 2 diabetes. *J. Genet. Genomics*. 2008; 35(6): 321–326. DOI: 10.1016/S1673-8527(08)60047-8
25. Meyer U.A. Personalized medicine: a personal view. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2012; 91(3): 373–375. DOI: 10.1038/clpt.2011.238
26. Olefsky J.M., Glass C.K. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu. Rev. Physiol.* 2010; 72: 219–246. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021909-13584627
27. Genau A., Devreux R.B., Roman M.J. Pattern left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1992; 19E: 1550–1558.
28. Maliqueo M., Echiburru B, Crisosto N. Sex steroids modulate uterine-placental vasculature: implications for obstetrics and neonatal outcomes. *Front. Physiol.* 2016; 7; 152.
29. Amato M.C., Giordano C., Galia M., et al. Visceral adiposity index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*. 2010; 33(4): 920–922. DOI: 10.2337/dc09-1825
30. Insenser M., Martinez-Garcia M.A., Montes R., et al. Proteomic analysis of plasma in the polycystic ovary syndrome identifies novel markers involved in iron metabolism, acute-phase response, and inflammation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95(8): 3863–3870. DOI: 10.1210/jc.2010-0220
31. Isakova J.T., Lunegova O.S., Talaipekova E.T., et al. Association of adiponectin gene G276T polymorphism with the development of metabolic syndrome in ethnic Kyrgyz patients. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2015; 87(10): 85–89. DOI: 10.17116/terarkh2015871085-90 (In Russ., English abstract).
32. Lee B., Shao J. Adiponectin and energy homeostasis. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2014; 15(2): 149–156. DOI: 10.1007/s11154-013-9283-3
33. Orio F., Palomba S. Reproductive endocrinology: New guidelines for the diagnosis and treatment of PCOS. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2014; 10(3): 130–132. DOI: 10.1038/nrendo.2013.248
34. El Idrissi A., Sidime F., L'Amoreaux W. Neuro-endocrine basis for altered plasma glucose homeostasis in Fragile X mouse. *J. Biomed. Sci.* 2010; 17 (Suppl 1): S8. DOI: 10.1186/1423-0127-17-S1-S8
35. Kosygina A.V., Vasyukova O.V. New evidence for the pathogenesis of obesity: adipokines are adipose tissue hormone. *Problemy endokrinologii*. 2009; 55(1): 44–50 (In Russ., English abstract).
36. Angelidis G., Dafopoulos K., Messini C.I., et al. Ghrelin: new insights into female reproductive system-asso-

- ciated disorders and pregnancy. *Reprod. Sci.* 2012; 19(9): 903–910. DOI: 10.1177/1933719112443880
37. Ambekar A. S., Kelkar D. S., Pinto S. M. Proteomics of follicular fluid from women with polycystic ovary syndrome suggests molecular defects in follicular development. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100(2): 744–753. DOI: 10.1210/jc.2014-2086
38. Biryukova A. M., Nazarenko T. A., Sukhikh G. T. Genetic aspects of metabolic changes in women with polycystic ovary syndrome (a review). *Reproduction Problems.* 2011; 17(4): 7–9 (In Russ., English abstract).
39. Tan B. K., Chen J., Farhatullah S., et al. Insulin and metformin regulate circulating and adipose tissue chemerin. *Diabetes.* 2009; 58(9): 1971–1977. DOI: 10.2337/db08-1528
40. Budak E., Fernandez Sanchez M., Bellver J., et al. Interactions of the hormones leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, and PYY3-36 with the reproductive system. *Fertil. Steril.* 2006; 85(6): 1563–1581. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2005.09.065
41. Despres J.-P., Arsenault B. J., Cote M., et al. Abdominal obesity: the cholesterol of the 21st century? *Can. J. Cardiol.* 2008; Suppl D: 7D-12D.
42. Barthelmess E. K., Naz R. K. Polycystic ovary syndrome: current status and future perspective. *Front. Biosci. (Elite Ed).* 2015; 6: 104–119.
43. Gambino Y. P., Maymó J. L., Pérez Pérez A., et al. Elsevier Trophoblast Research Award Lecture: Molecular mechanisms underlying estrogen functions in trophoblastic cells — focus on leptin expression. *Placenta.* 2012; 33 Suppl: S63-S70. DOI: 10.1016/j.placenta.2011.12.001
44. Blüher M. The distinction of metabolically 'healthy' from 'unhealthy' obese individuals. *Curr. Opin. Lipidol.* 2010; 21(1): 38–43. DOI: 10.1097/MOL.0b013e3283346ccc
45. Alberti K. G., Eckel R. H., Grundy S. M., et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009; 120(16): 1640–1645. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
46. Weyer C., Funahashi T., Tanaka S., et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86(5): 1930–1935. DOI: 10.1210/jcem.86.5.7463
47. Fruhbeck G. Overview of adipose tissue and its role in obesity and metabolic disorders. *Methods. Mol. Biol.* 2008; 456: 1–22. DOI: 10.1007/978-1-59745-245-8\_1
48. Nigro E., Scudiero O., Monaco M. L., et al. New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases. *Bio Med. Res. Int.* 2014; Article ID 658913: 14 p. DOI: arti10.1155/2014/658913
49. Yang W. S., Yang Y. C., Chen C. L., et al. Adiponectin SNP276 is associated with obesity, the metabolic syndrome, and diabetes in the elderly. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 86(2): 509–513. DOI: 10.1093/ajcn/86.2.509

## Сведения об авторах / Information about the authors

**Кастуева Нина Дзамуровна\*** — научный сотрудник отдела охраны матери и ребенка Института биомедицинских исследований — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук» .

Контактная информация: e-mail: [kastueva.nina@yandex.ru](mailto:kastueva.nina@yandex.ru); тел.: +7 (918) 828-09-22;

ул. Пушкинская, д. 47, г. Владикавказ, 362025, Россия.

**Цидаева Татьяна Ильинична** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Nina D. Kastueva** — Researcher, Department of Mother and Child Care, Institute of Biomedical Research — Branch of the Vladikavkaz Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences.

Contact information: e-mail: [kastueva.nina@yandex.ru](mailto:kastueva.nina@yandex.ru); tel.: +7 (918) 828-09-22;

Pushkinskaya str., 47, Vladikavkaz, 362025, Russia.

**Tatyana I. Tsidaeva** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, North Ossetian State Medical Academy, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

**Беликова Залина Федоровна** — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры дерматовенерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Майсурадзе Лиана Васильевна** — доктор медицинских наук, профессор, старший научный сотрудник отдела охраны матери и ребенка Института биомедицинских исследований — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук»; профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Zalina F. Belikova** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Dermatovenereology, North Ossetian State Medical Academy, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

**Liana V. Maysuradze** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Senior Researcher, Department of Mother and Child Care, Institute of Biomedical Research — Branch of the Vladikavkaz Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences; Prof., Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, North Ossetian State Medical Academy, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-173-190>

# СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ АДЕНОМИОЗА ПРИ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЯХ

А. В. Поморцев\*, Ю. В. Грушевская, Т. Б. Макухина

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

## Аннотация

**Цель.** Анализ опубликованных данных по проблеме лучевой диагностики аденомиоза у пациенток с репродуктивными проблемами для определения перспективных направлений дальнейшего научного поиска.

**Материалы и методы.** Поиск и анализ информации, опубликованной в электронных библиографических базах данных E-Library, PubMed и CochraneLibrary по ключевым словам: ультразвуковая диагностика аденомиоза, МРТ аденомиоз, переходная зона аденомиоз, ultrasound adenomyosis, diagnosis adenomyosis, magnetic resonance imaging adenomyosis, adenomyosis junction.

**Результаты.** Визуализирующие методы являются приоритетными в диагностике начальной степени распространенности аденомиоза. Ценность методик возрастает при анализе причин имплантационных неудач. В статье рассматриваются основные проблемы современной лучевой диагностики и мониторинга аденомиоза на фоне лечения: стандартизация исследований, классификация заболевания, оценка диагностической точности и прогностической ценности методов визуализации у пациенток с репродуктивными потерями и бесплодием.

**Заключение.** Перспективными направлениями научного поиска являются уточнение оптимальных сроков выполнения исследования, информативности диагностических критериев для 3D-реконструкции, МРТ, эластографии, ангиографии, разработка методов прогноза для вынашивания беременности и мониторинга эффективности лечения.

**Ключевые слова:** ультразвуковая диагностика аденомиоза, переходная зона, магнитно-резонансная томография

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Поморцев А. В., Грушевская Ю. В., Макухина Т. Б. Спорные вопросы лучевой диагностики аденомиоза при репродуктивных потерях. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(2): 173–190. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-173-190>

Поступила 20.11.2018

Принята после доработки 15.02.2019

Опубликована 25.04.2019

# CONTROVERSIAL ISSUES OF RADIOLOGIC DIAGNOSIS OF ADENOMYOSIS IN REPRODUCTIVE LOSSES

Alexey V. Pomortsev\*, Yulia V. Grushevskaya, Tatyana B. Makukhina

Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation,  
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

## Abstract

**Aim.** The aim is to analyze the data thus far published on the radiologic diagnosis of adenomyosis in patients with reproductive problems in order to determine promising areas for further scientific research.

**Materials and methods.** An information search for subsequent analysis was performed using E-Library, PubMed and CochraneLibrary electronic bibliographic databases with the following keywords: “ultrasound diagnosis of adenomyosis”, “MRI adenomyosis”, “junctional zone adenomyosis”, “ultrasound adenomyosis”, “diagnosis adenomyosis”, “magnetic resonance imaging adenomyosis”, “adenomyosis junction”.

**Results.** Imaging techniques are prioritized in diagnosing the initial incidence of adenomyosis. The value of such techniques increases when analyzing the causes of implantation failures. Key issues associated with the modern radiologic diagnosis and monitoring of adenomyosis during treatment have been considered on the basis of the standardization of studies, classification of the disease, assessment of the diagnostic accuracy and prognostic value of imaging techniques in patients with reproductive losses and infertility.

**Conclusion.** Promising areas of scientific research are found to be the specification of optimal diagnostic timeframes, informativity of diagnostic criteria for 3D reconstruction, MRI, elastography, angiography, as well as the development of prediction methods for healthy childbearing and monitoring the treatment effectiveness.

**Keywords:** adenomyosis ultrasound diagnosis, junctional zone, magnetic resonance imaging

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Pomortsev A. V., Grushevskaya Yu. V., Makukhina T. B. Controversial Issues of Radiologic Diagnosis of Adenomyosis in Reproductive Losses. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(2): 173–190. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-173-190>

Submitted 20.11.2018

Revised 15.02.2019

Published 25.04.2019

## Введение

В последние десятилетия возросло количество супружеских пар с бесплодием и ранними репродуктивными потерями. С одной стороны, процесс объясняется изменениями в социальном поведении женщин, откладывающих рождение ребенка на поздний репродуктивный возраст, что ассоциировано с увеличением количества ранних потерь беременности вследствие генетических дефектов эмбриона. С другой стороны, развитие технологий, регистрирующих раннюю беременность, позволило понять, что потери беременности на ранних сроках имеют место гораздо чаще, чем предполагалось ранее. При привыч-

ном невынашивании, как и при бесплодии, пара не получает результат в виде рождения ребенка, что объясняет возросшее число обращений в клиники репродукции на этапе планирования беременности.

В стандарт обследования при планировании беременности и при бесплодии [1] входит ультразвуковое исследование малого таза у женщин для исключения гинекологических заболеваний, влияющих на репродуктивную функцию, включая аденомиоз. При этом в отсутствие клинических жалоб, типичных для этого заболевания, возникает потребность в диагностике начальной степени распространенности адено-

миоза, единственным клиническим проявлением которой может быть нарушение процесса имплантации.

Лучевая диагностика начальных проявлений аденомиоза не стандартизирована. Если обратиться к Федеральным клиническим рекомендациям по ведению больных с эндометриозом 2013 г. [2], то в разделе диагностики аденомиоза отсутствуют однозначные указания на сроки выполнения ультразвукового исследования, а при выявлении отклонений от нормальной эхо-анатомии предлагается классифицировать степень распространенности заболевания по данным ультразвукового исследования согласно клинико-анатомической классификации, которая предусматривает выделение четырех стадий распространения патологического процесса:

I стадия — патологический процесс ограничен подслизистой оболочкой тела матки;

II стадия — патологический процесс переходит на мышечные слои;

III стадия — распространение патологического процесса на всю толщу мышечной оболочки матки до ее серозного покрова;

IV стадия — вовлечение в патологический процесс, помимо матки, париетальной брюшины малого таза и соседних органов.

Однако из курса анатомии известно, что «слизистая оболочка матки (endometrium), срастаясь с мышечной оболочкой, выстилает полость матки **без подслизистого слоя**. Внутренним (подслизистым) является самый тонкий слой миометрия с продольно идущими волокнами» [3].

Таким образом, следует уточнить, что в качестве I стадии следует рассматривать эндометриоидное поражение внутреннего слоя миометрия, либо, как принято в последние годы, переходной зоны. Эта зона состоит из продольных и циркулярных мышечных волокон и лоцируется при УЗИ в виде гипэхогенного ободка (хало) вокруг базального слоя эндометрия [4]. Выделение этой зоны подчеркивает как общность морфологического онтогенетического развития, так и функциональное единство структурных элементов этой зоны, обеспечивающих процесс транспорта и имплантации плодного яйца на ранних стадиях развития.

Согласно одному из многочисленных определений, «аденомиоз — доброкачественное разрастание эндометрия в миометрии, которое микроскопически представляет собой эктопический очаг желез и стромы эндометрия, окруженный гипертрофированным и гиперплазированным миометрием» [5]. По данным Taran F. A. (2013) [6], точ-

ность дооперационной диагностики аденомиоза, основанной только на клинических данных, колеблется от 3 до 26%. Это определяет важность дополнительных методов исследования. Оценка степени распространенности по данным визуализирующих методов основывается на данных морфологии. Морфологическим критерием при определении аденомиоза является инвагинация слизистой тела матки не менее 0,2–0,25 см ниже уровня соединения эндо- и миометрия [7, 8]. Произвольное определение глубины пентрации эндометрия в миометрий при постановке диагноза аденомиоза способствует как увеличению, так и снижению частоты этой патологии, о чем свидетельствует вариабельность частоты выявления аденомиоза (от менее 10% до более чем 50%) при гистерэктомии [9].

Многочисленные ультразвуковые критерии аденомиоза включают признаки, описывающие изменения в пределах эндометрия, например появление в области базального слоя эндометрия небольших гипо- и анэхогенных включений круглой или овальной формы диаметром около 1–2 мм, а также неравномерность толщины базального слоя эндометрия [2]. Поскольку базальный слой эндометрия не относится к эктопической локализации эндометрия, данные признаки в диагностике заболевания представляются спорными.

В англоязычной литературе поражение зоны эндометриального перехода (переходной зоны) за счет инвазии базального слоя эндометрия рассматривается как нулевая степень распространенности аденомиоза и считается фактором риска ранних потерь беременности [10, 11]. Отсутствует общепринятая классификация, применимая ко всем используемым методам визуализации для данной патологии [10]. Данные об информативности инструментальных методов диагностики аденомиоза достаточно противоречивы, что, наряду с отсутствием систематизированных диагностических критериев этого заболевания, вызывает немалые затруднения, особенно при начальной степени поражения [2, 11, 12].

**Цель исследования:** анализ опубликованных данных по проблеме лучевой диагностики аденомиоза у пациенток с репродуктивными проблемами для определения перспективных направлений дальнейшего научного поиска.

#### Материалы и методы

Выполнен поиск и анализ информации, опубликованной в электронных библиографических базах данных E-Library, PubMed и CochraneLibrary, по ключевым словам: ультразвуковая диагности-

ка аденомиоза, МРТ аденомиоз, переходная зона аденомиоз, ultrasound adenomyosis, diagnosis adenomyosis, magnetic resonance imaging adenomyosis, adenomyosis junction. Для анализа отбирались работы, содержащие информацию о методах и критериях диагностики аденомиоза. Особое внимание уделялось анализу работ, анализирующих диагностические критерии визуальных методов для начальной степени распространенности аденомиоза.

## Результаты и обсуждение

*Ультразвуковая диагностика. Время, место, технология, возможности исследования*

Повышение разрешающей способности трансвагинальной эхографии (ТВЭ), применение 3D-эхографии (3D-ТВЭ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволило выполнять диагностику аденомиоза методами визуализации без гистологической верификации и четко оценивать переходную зону (ПЗ) [11, 13]. Это положение, с нашей точки зрения, является ключевым, поскольку открывает возможности для неинвазивной диагностики заболевания у пациенток с проблемами репродукции, когда забор биологического материала для морфологического исследования (биопсия миометрия) может негативно влиять на последующую репродуктивную функцию.

Следующим ключевым моментом является понимание того, что аденомиоз в настоящее время рассматривается как одна из основных причин имплантационных неудач у молодых женщин с эндометриозом [14, 15]. Таким образом, это заболевание не следует рассматривать как болезнь преимущественно 4–5 декады жизни женщины. Поиск начальных форм аденомиоза является важной составляющей обследования пациенток с бесплодием и репродуктивными неудачами. Pinzauti S. [16] обнаружила клинические проявления дисменореи и меноррагии без указаний на ятрогенные вмешательства, традиционно считающиеся фактором риска в развитии данного заболевания, у 83% молодых нерожавших пациенток с признаками диффузного аденомиоза по данным эхографии. Brosens I. [17] также отмечает рост обнаружения кистозных форм аденомиоза у молодых пациенток с улучшением разрешающих возможностей УЗ-оборудования. Vepagiano G. [18] подчеркивает, что истинная распространенность аденомиоза у молодых женщин неизвестна. По данным Nagada T. [15], примерно 20% случаев аденомиоза регистрируют у женщин моложе 40 лет. Многочисленными исследованиями подтверждено отрицательное влияние аденомиоза на репродуктивные исходы

[11, 19]. Отмечается более высокая специфичность изменений в эктопическом эндометрии в сравнении с изменениями в миометрии по данным ТВЭ и МРТ [11, 20]. В то же время специалисты, занимающиеся проблемой, подчеркивают наличие по данным методов визуализации большого количества неспецифических изменений в миометрии, не относящихся к аденомиозу, и необходимость разработки строгих диагностических критериев заболевания [11].

Метаанализ, опубликованный в 2010 году, показал, что чувствительность УЗ-метода в диагностике аденомиоза составила 72% (95% CI 65–79%), специфичность — 81% (95% CI 77–85%), предсказательная ценность положительного теста — 3,7 (95% CI 2,1–6,4), а предсказательная ценность отрицательного теста — 0,3 (95% CI 0,1–0,5) [21]. При этом точность диагностики зависит от разрешающей способности оборудования, акустического доступа [22], а также от наличия у пациентки другой патологии. Так, по данным Hanafi M. (2013) [23], диагностическая точность ТВЭ при сочетании миомы и аденомиоза составила 73%, чувствительность 77,78% и специфичность 67,12%, однако в отсутствие миомы, по мнению автора, ТВЭ у пациенток с аденомиозом имеет достаточно высокую чувствительность (84,55%), но низкую специфичность (43,4%). Описаны множественные эхографические признаки аденомиоза, однако они имеют различную диагностическую ценность, и до сих пор не определены минимальные ультразвуковые критерии для диагностики этого заболевания [4, 24]. На точность исследования влияет также и популяция пациенток: у женщин с бесплодием и сниженной фертильностью признаки и диагностические критерии ввиду минимальной распространенности заболевания отличаются от основной массы больных аденомиозом [11].

Согласно рекомендациям экспертов MUSA [4] ультразвуковое исследование описывает признаки аденомиоза, но не классифицирует степень его распространенности. Такой подход объясняется тем, что определение степени распространенности связано с некоторым субъективизмом. Исследования по воспроизводимости в определении степени распространенности аденомиоза отсутствуют. В то же время клиническая манифестация не зависит от морфологической распространенности заболевания.

## Доступ

В диагностике аденомиоза предпочтительна ТВЭ [2, 4, 15, 22]. M. Bazot (2002) [25], сравнивая чувствительность, специфичность, положительную и отрицательную прогностическую ценность

трансабдоминальной эхографии (ТАЭ) и ТВЭ, получил, соответственно, 32,5% и 65,0%, 95,0% и 97,5%, 76,4% и 92,8%, 73,8% и 88,8%.

#### *Время выполнения исследования*

Согласно рекомендациям экспертов MUSA [4] ультразвуковое исследование для диагностики аденомиоза не содержит указаний на предпочтительные дни МЦ для выполнения исследования.

Единая точка зрения относительно оптимальных сроков проведения ультразвукового исследования при подозрении на аденомиоз отсутствует. По мнению ряда авторов [26, 27, 28], ультразвуковая диагностика аденомиоза более успешна в позднюю секреторную фазу МЦ. Именно эта фаза рекомендована для УЗИ при подозрении на аденомиоз федеральными рекомендациями [2]. Однако проявление большинства УЗ-признаков не зависит от фазы МЦ. Гетеротопии при аденомиозе менее подвержены циклическим изменениям в сравнении с наружным генитальным эндометриозом, так как подобны базальному слою эндометрия и слабо реагируют на изменения уровня половых стероидов [9]. Согласно данным Буланова М. Н. [22] гетерогенность эхоструктуры миометрия — единственный признак, более выраженный накануне менструации, имеет информационный вес в 1 балл по шкале, разработанной автором для УЗ-диагностики аденомиоза. Специфичность этого признака, по данным M. Bazot (2002) [25], колеблется от 50 до 30% в зависимости от доступа. Не отмечено достоверных изменений объема тела матки между фазами МЦ по данным биометрии у больных аденомиозом, а также достоверных изменений в показателях гемодинамики матки (МСК, ИР, ПИ, индексе васкуляризации, васкуляризации-потокового индекса) [29]. Федеральные клинические рекомендации [2] указывают на необходимость уточняющей УЗ-диагностики аденомиоза в первой фазе менструального цикла. При однократном УЗИ (особенно во 2-й фазе МЦ) и выявлении одного из критериев аденомиоза может иметь место гипердиагностика заболевания [30]. Целесообразность исследования для уточнения диагноза аденомиоза в пролиферативной фазе менструального цикла обусловлена тем, что в секреторной фазе высока вероятность ошибки в связи с высокой васкуляризацией эндометрия [31, 32].

При необходимости дифференцировать диффузную/очаговую формы заболевания от других диффузных процессов (прежде всего от воспаления) следует выбрать раннюю пролиферативную фазу цикла. При этом, с одной стороны, в эти дни цикла мы имеем максимальную выражен-

ность признаков, характерных для эндометрита (при его наличии) [22, 32], с другой стороны, минимален риск ошибки, связанной с васкуляризацией эндометрия в секреторной фазе менструального цикла [31].

#### *Ультразвуковые признаки аденомиоза в В-режиме*

К общепринятым критериям аденомиоза относят: увеличение размеров матки (преимущественно за счет передне-заднего размера), асимметрию в толщине стенок, наличие гиперэхогенных участков, а также кистозных включений, эхогенной исчерченности в субэндометрии, нечеткости контуров полости матки с расширением переходной зоны [15, 20, 33, 34, 35]. При этом наибольшей специфичностью обладают шаровидная форма матки, кистозные полости в миометрии, линейная исчерченность субэндометрия [33]. Самый специфичный критерий, по данным M. Bazot, E. Darai (2002) [25], — это миометриальные кисты: 100% при ТАЭ и 97,5% при ТВЭ.

Буланов М. Н. [22] предлагает разделить ультразвуковые диагностические критерии аденомиоза на 4 группы: 1) биометрия матки; 2) эхоструктура эндометрия и полости матки; 3) эхоструктура миометрия; 4) маточная гемодинамика.

Из особенностей биометрии матки автор указывает на «диффузное» увеличение матки, округлую форму, асимметрию толщины стенок. Однако исследование Лобанова К. А. (2017) [32] показало, что такие классические признаки аденомиоза, как асимметрия в толщине стенок и шаровидная форма матки, не являются специфичными для данного заболевания, а только указывают на наличие патологии миометрия. Эхоструктуру эндометрия отличают зубчатость проекции базального слоя, нечеткость наружного контура эндометрия, кистозные включения в проекции базального слоя эндометрия, гипозоногенный валик вокруг эндометрия, дугообразная деформация полости матки. Характеризуя эхоструктуру миометрия при аденомиозе, Буланов М. Н. (2012) [22] описывает эхогенные «борозды» от базального слоя эндометрия в миометрии, эхогенные очаги, кисты миометрия, изменение эхогенности миометрия, признак «вертикальных полос», гетерогенность эхотекстуры миометрия (признак более выражен в поздней секреторной фазе МЦ).

#### *Возможности оценки переходной зоны методом эхографии*

Изменения внутреннего слоя миометрия в области переходной зоны указывают на наличие аде-

номиоза. Эти изменения при отсутствии других признаков рассматриваются как нулевая стадия, микротравматизация места соединения эндометрия и миометрия, что приводит к развитию аденомиоза [11]. Champaneria R. (2010) и Gordts S. (2008) [10, 11] предлагают рассматривать как критерий изменений ПЗ максимальную толщину от 8 до 12 мм и классифицировать это как гиперплазию либо нулевую стадию аденомиоза.

Морфологические изменения мышечного слоя разнообразны и варьируются от отдельных участков утолщения ПЗ до массивной гиперплазии и фиброза, что может нарушать контуры полости матки, влиять на сократительную способность миометрия [36]. Нарушения перистальтики, маточных сокращений и способности к зачатию могут быть объяснены с позиции морфологических изменений [36], однако на данном этапе не достигнут консенсус по единой классификации степени распространенности, основанной на методах визуализации [4, 10]. Фертильные женщины, как правило, имеют ровную и тонкую ПЗ (средняя толщина ПЗ 5,2 мм). По данным обследования 82 пациенток спустя 6–12 месяцев после первых родов ни у одной не было обнаружено признаков аденомиоза по данным 3D-ТВЭ, и только у 12% максимальная толщина ПЗ составляла от 8 до 12 мм [37]. Оценка ПЗ должна рассматриваться как метод поиска аденомиоза прежде всего в группе пациенток со сниженной фертильностью, повторными выкидышами и повторными неудачами в циклах ВРТ. Толщина ПЗ была достоверно выше в группе пациенток с повторными выкидышами в сравнении с группой контроля ( $5,8 \pm 0,7$  против  $5,0 \pm 1,1$  мм) [38]. Наличие инфильтрации ассоциировано с распространением заболевания [39]. Мышечная перистальтика ПЗ является важным фактором, обеспечивающим транспорт сперматозоидов и ооцитов. Этот процесс является гормонально зависимым и может наблюдаться в ходе ультразвукового исследования [40]. Изменения мышечного слоя ПЗ повышают перистальтическую активность [41]. Нарушение перистальтики имеет место при диффузном аденомиозе, эндометриозе и утолщении ПЗ [41]. Утолщение миометрия связано с утолщением ПЗ и неблагоприятно влияет на фертильность. Доказана сниженная частота беременности у женщин с аденомиозом в сравнении с женщинами без данного заболевания [42].

#### *Трехмерная реконструкция*

Трехмерная реконструкция расширила возможности ультразвуковой диагностики аденомиоза. Cho H. (2013) [43] обнаружил высокую воспроизводимость в измерении объема тела матки

между 2D и 3D-методами. Трехмерный метод позволяет оценить толщину, структуру и архитектуру ПЗ, которая в первую очередь поражается при аденомиозе. У части пациенток переходная зона различима при эхографии в двухмерном режиме. Благодаря трехмерной постобработке изображения можно использовать дополнительные возможности приборов (например, ультразвуковую томографию, Volume Contrast Imaging). 3D-реконструкция с построением коронарного среза повышает воспроизводимость измерений переходной зоны между разными исследователями [44, 45]. Эффективность 3D-ТВЭ оказалась выше в диагностике аденомиоза, чем стандартная 2D-ТВЭ [44]. Для уверенной диагностики необходимо сочетание не менее трех диагностических критериев, при этом всегда следует выполнять поиск зон гетеротопического эндометрия [11, 34, 46].

Согласно ретроспективным данным Exacoustos C. [47], чувствительность и специфичность 3D-ТВЭ для диагностики аденомиоза составила 88,8% и 69,4% соответственно (верификация при гистерозктомии). Авторы выполняли 3D-ТВЭ в режиме VCI plane с реконструкцией полости матки в коронарном сечении с томографическими срезами от 2 до 10 мм и с использованием опции Omni View в мультипланарном режиме. В то же время у пациенток, получавших медикаментозную терапию либо подвергавшихся абляции эндометрия, изображение переходной зоны меняется, что снижает диагностическую точность метода до неприемлемого уровня [48]. Кроме того, авторы обнаружили изменения этой зоны у пациенток с наружным генитальным эндометриозом [49], однако частота распространенности этого признака у пациенток без аденомиоза не изучена.

Ahmed A. I. [50] сообщает о положительной прогностической ценности прерывистой, нечеткой переходной зоны в коронарном срезе тела матки для диагностики аденомиоза, равной 95,2%, точность составила 80%. Leone F. P. G. [51] на серии из 17 пациенток показал 100% точность диагностики диффузного аденомиоза методом мультипланарной трехмерной эхографии с технологией Volume Contrast Imaging (VCI).

При сочетании хотя бы двух из признаков: толщины ПЗ 8 мм и более, наличия асимметрии в толщине стенок матки и гипоехогенной исчерченности по данным 3D-ТВЭ точность диагностики аденомиоза составила 90% (чувствительность 92%; специфичность 83%; предсказательная ценность положительного теста 99%; предсказательная ценность отрицательного теста 71%) [48].

### *Трехмерная ангиография*

Дополнительные возможности дает объемная реконструкция сосудистого русла матки. Ahmed A. I. [50] отмечал изменения в васкуляризации и типе распределения сосудов при применении трехмерной ангиографии у пациенток с аденомиозом. Озерская И. А. (2014) [29] обнаружила снижение индекса васкуляризации, рассчитанного с помощью технологии VOCAL у больных аденомиозом. Однако индексы васкуляризации, полученные на машинах различных производителей, отличаются, их воспроизводимость требует изучения [52]. Число цветовых локусов зависит от настройки ультразвукового сканера, а также от расстояния исследуемого образования от датчика (следует учитывать глубину сканирования и угол) [53]. Кроме того, возможна зависимость параметров исследования от частоты сердечных сокращений [54]. Внедрение в широкую клиническую практику данного метода преждевременно.

**Относительно возможностей ЦДК** в диагностике диффузной формы аденомиоза в двухмерном режиме мнения специалистов неоднозначны. Озерская И. А. (2005) [26] полагает, что в связи с отсутствием условий для ангиогенеза не отмечаются изменения в регистрации количества сосудов миометрия по сравнению с нормативной частотой визуализации. При этом тот же автор [27] отмечает, что в пролиферативной фазе менструального цикла базальные артерии у больных аденомиозом регистрируются реже, чем у здоровых. Еще в 2001 году С. Купешич и А. Курьяк [55] регистрировали усиление васкуляризации и умеренное сосудистое сопротивление в очагах эндометриоза. Усиление васкуляризации миометрия при аденомиозе, сочетающемся с гиперплазией эндометрия, обнаружено также Макухиной Т. Б. [30]. Данные, полученные при эхографии, подтверждаются морфологическими исследованиями, обнаружившими в функционирующих гетеротопиях усиление пролиферации и неоангиогенез [56, 57, 58]. Согласно Федеральным рекомендациям [2] «неоангиогенез — ключевое звено в формировании и развитии различных форм эндометриоза, поскольку васкуляризация эндометриоидных имплантов является одним из наиболее важных факторов их инвазии в окружающую ткань». Развитие тканевой гипоксии организм компенсирует за счет повышения кровенаполнения сосудистого русла. По мере прогрессирования процесса степень полнокровия нарастает, а также развивается диффузный фиброз стромы миометрия [59]. В то же время Озерская И. А. [29], используя методику трехмерной ангиографии, выяви-

ла достоверное снижение индекса васкуляризации у пациенток с аденомиозом в сравнении с контролем, независимо от фазы менструального цикла. В работе Xavier P. (2005) [60] описано усиление васкуляризации эндометрия и параэндометриальной области в позднюю секреторную фазу менструального цикла в сравнении с нормой. Озерская И. А. [29] обнаружила обратную закономерность: в ее группе наблюдений васкуляризация эндометрия у пациенток с аденомиозом была достоверно ниже, чем у здоровых, и в пролиферативной, и в секреторной фазах менструального цикла.

### *Спектральная доплерометрия*

При спектральной доплерометрии артериального русла при аденомиозе определяется повышение периферического сосудистого сопротивления в маточных, аркуатных, радиальных артериях [22, 30]. При этом отмечена зависимость повышения угол-независимых индексов от степени распространенности заболевания [30, 61]. Озерская И. А. [29] не обнаружила достоверных различий показателей сосудистой резистентности в маточных артериях при сравнении пациенток с аденомиозом и здоровых женщин с учетом фазы менструального цикла. В данном исследовании пациентки не были дифференцированы по степени распространенности и выраженности клинических проявлений заболевания. Этот же автор [27] приводит данные о достоверных различиях ИР (индекса резистентности) между больными аденомиозом и здоровыми на уровне радиальных артерий и базальных артерий и об отсутствии различий на уровне аркуатных и маточных артерий.

### *Дифференциальная диагностика*

При дифференциальной диагностике аденомиоза и других диффузных процессов в миометрии следует учитывать, что ряд сходных ультразвуковых признаков, имеющих место у пациенток с хроническим эндометритом, более выражены именно в пролиферативной фазе менструального цикла (неравномерное расширение полости матки, неравномерное повышение эхогенности эндометрия, включения повышенной и пониженной эхогенности в базальном слое, утолщение эндометрия, васкуляризация эндометрия и субэндометриальной зоны) [22, 26, 27, 32]. В работе Озерской И. А. [27] приводятся данные о том, что при анализе эхографических признаков эндометрита при повторных ультразвуковых исследованиях пациенток в ходе лечения при длительном наблюдении они совпадали только в 40% случаев. Использование ЦДК в дифференциальной диагностике обнаружило диффузное усиление васкуляризации в зонах неоднородной эхотек-

стуры у больных аденомиозом в сравнении как со здоровыми пациентками, так и с пациентками с эндометритом [62]. Авторы связали этот феномен с усиленным ангиогенезом в зонах гетеротопий. Однако Буланов М. Н. [22] при проведении доплерографии не нашел специфических признаков хронического эндометрита. При этом Озерская И. А. [26] указывает, что при хроническом эндометрите отмечается васкуляризация эндометрия и субэндометриальной зоны, что лучше выявляется при исследовании в первой фазе менструального цикла, когда нормой считается аваскулярный эндометрий и единичные отражения от базальных артерий. В более поздней работе автор Озерская И. А. [27] отмечает смешанный характер васкуляризации при эндометрите (артериальный и венозный). При этом количественные признаки артериальной резистентности соответствуют нормативным параметрам [27]. Автор отмечает вариабельность скоростных показателей кровотока в зависимости от фазы воспалительного процесса и указывает, что необходимы дальнейшие исследования для проведения клинико-морфологических и эхографических корреляций.

Возможности выявления аденомиоза при наличии множественной миомы матки снижаются. Сочетание миомы матки с аденомиозом диагностируется в 49–85% наблюдений [20]. В дифференциальной диагностике миомы и узловой формы аденомиоза используют: показатель эхогенности узла (при миоме ниже, при аденомиозе выше), контуры образования (при миоме четкие, при аденомиозе размытые вследствие отсутствия соединительнотканной капсулы). Интранодулярные кисты определяются при обоих заболеваниях. Но при миоме — это расширенные сосуды либо участки дегенерации, а при аденомиозе — эндометриоидные полости. Важное значение для дифференциальной диагностики узловой формы аденомиоза и миомы матки имеет режим цветового/энергетического доплеровского картирования. При аденомиозе типичен диффузный тип васкуляризации в отличие от миомы, для которой характерен огибающий ход сосудов миометрия со сниженным сосудистым сопротивлением по данным доплерометрии [4, 22, 63]. Этот феномен объясняет гиперэстрогению, следствием которой является дилатация сосудов матки. Для миомы типичен преимущественно периферический тип васкуляризации узлов; наличие кровеносных сосудов в центральной части лейомиомы обычно сопровождается некротическими, дегенеративными или воспалительными изменениями в узле. При доплерометрии в сосудах центральной зоны миоматозного узла, как правило, регистрируются более низкие зна-

чения сосудистой резистентности, чем в огибающих периферических сосудах, в связи с разным характером их происхождения. Недостатком критерия оценки внутриопухолевого кровотока является зависимость от чувствительности сканера, настроек прибора, особенностей звукопроводимости тканей пациентки и др. [22].

#### *Контрастная эхогистероскопия*

Соногистерографию для диагностики аденомиоза используют многие авторы [22, 26, 64, 65, 66, 67]. Озерская И. А. [26] обращает внимание на необходимость применения гиперэхогенных контрастов (Эховист-200), что позволяет выявлять аденомиоз I степени распространенности. По данным Momtaz M. [65], чувствительность и специфичность рутинной эхографии в диагностике аденомиоза составили 87,5% и 70% ретроспективно и повышались до 92,5% и 78% соответственно при использовании контрастирования. Однако для контрастирования узких свищевых ходов необходимо создание достаточно высокого внутриматочного давления контраста [68]. Becker E. Jetal [69] при сравнении чувствительности ТВЭ в выявлении субмукозной миомы матки и аденомиоза (100% и 70% для ТВЭ; 100% и 90% соответственно для эхогистерографии) пришли к выводу, что эхогистерография дает дополнительную информацию к ТВЭ у пациенток с подозрением на миому матки, особенно перед хирургической или консервативной терапией. Serafini G. [70] отмечает повышение диагностической точности при использовании комбинации ЦДК и контрастной эхогистероскопии в сравнении со серошкальным режимом, особенно при дифференциальной диагностике миомы и аденомиоза.

#### *Эластография*

В последние годы появились работы, изучающие возможности эластографии в диагностике аденомиоза [71–78]. Митьков В. В. [74] для оценки жесткости миометрия у пациенток с аденомиозом использовал методику эластографии сдвиговой волны (Shear Wave Elastography), которая не зависит от степени компрессии тканей датчиком. Полученные данные ретроспективно сопоставлялись с результатами морфологического исследования операционного материала и данными гистероскопии с отдельным диагностическим выскабливанием. Точность диагностики аденомиоза методом эластографии составила 88,6%, чувствительность — 94,1%, специфичность — 85%, предсказательная ценность положительного теста — 80%, отрицательного теста — 95,8%. В исследовании Stoelinga B. [77] использовалась техника компрессионной эла-

стографии. При этом на изображение в серошкальном режиме накладываются изменения вследствие деформации тканей давлением датчика, которые кодируются цветами. Авторами обнаружены различия в цветовой кодировке здоровых тканей, миомы матки и аденомиоза. При этом уровень согласия (каппа коэффициент) между эластографией и МРТ для аденомиоза составил 0,81 (отличный), для эластографии и гистологического исследования — 0,64 (хороший). Авторы обращают внимание на то, что данная методика не стандартизована для сканеров различных производителей и требует дальнейшего изучения.

#### *МРТ-диагностика*

Хотя в работах последних лет отмечено, что толщина ПЗ меняется в течение менструального цикла [15, 79], тем не менее в рекомендациях по МРТ-диагностике аденомиоза нет указания на предпочтительные дни менструального цикла для исследования. Серийные МРТ-сканы в течение менструального цикла обнаружили утолщение ПЗ с ранней пролиферативной к секреторной фазе цикла [39, 49]. Данные об ультразвуковых особенностях ПЗ в динамике менструального цикла к настоящему времени не опубликованы.

Основным критерием МРТ-диагноза аденомиоза является оценка ПЗ. Аденомиоз высоко вероятен при толщине ПЗ не менее 12 мм по данным МРТ [20, 34], но другие исследователи определяют пороговое значение толщины ПЗ в 10 мм [11, 80]. В проспективном исследовании 152 пациенток, которым МРТ выполнялось перед ЭКО [81], увеличение толщины ПЗ достоверно коррелирует с имплантационными неудачами. Частота беременностей в группе пациенток, у которых средняя толщина ПЗ не превышала 7 мм, составила 63% против 26% в группе с более высоким показателем. При пороговом значении максимальной толщины ПЗ в 10 мм частота беременностей в группе с меньшей толщиной составила 63% против 14% в группе с толщиной ПЗ более 10 мм. Потери беременности на этапе имплантации имели место у 96% пациенток со средней толщиной ПЗ более 7 мм и максимальной толщиной более 10 мм против 38% у пациенток других групп. Таким образом, при толщине ПЗ менее 12 мм риск имплантационных неудач повышен, но данные исследования требуют продолжения.

Согласно данным авторов [34, 80], МРТ и ТВЭ имеют равные возможности в диагностике аденомиоза, но МРТ превосходит ТВЭ в специфичности, что позволяет с большей степенью вероятности исключить диагноз у здоровых пациенток (чувствительность: МРТ — 0,70 (0,46–0,87);

ТВЭ — 0,68 (0,44–0,6) ( $P=0,66$ ); специфичность: МРТ — 0,86 (0,76–0,93); ТВЭ — 0,65 (0,50–0,77) ( $P=0,03$ ). Сочетание ТВЭ и МРТ повышает чувствительность диагностики аденомиоза, но имеет более низкую специфичность. Для уточнения диагноза используют разницу в толщине ПЗ по данным МРТ.

Клинические исследования подтверждают связь имплантационных потерь, ранних потерь беременности, преждевременных родов с аденомиозом. Гиперплазия ПЗ (или нулевая стадия аденомиоза) может снижать вероятность имплантации, но доказательная база для данного утверждения на настоящий момент недостаточна, поскольку в доступном информационном поле представлены разнородные исследования с недостаточным уровнем убедительности доказательств. De Souza N.M. et al. [82] указывали на частое сочетание гиперплазии миометрия (54%) изменений в ПЗ у субфертильных пациенток с жалобами на меноррагии и дисменорею. Требуется дальнейшее изучение данной проблемы [11, 15].

Gordts S. et al. [10] предложили классификацию аденомиоза: простая гиперплазия ПЗ (толщина ПЗ > 8 мм, но < 12 мм на T2-взвешенном изображении у женщин не старше 35 лет), очаговый или диффузный аденомиоз (толщина > 12 мм; сигналы высокой интенсивности в миометрии; вовлечение < 1/3, < 2/3 и > 2/3 миометрия), аденомиома (миометральное образование с нечеткими контурами с низкой интенсивностью сигнала на всех МРТ-последовательностях).

В настоящее время общепринята точка зрения, что диагноз «аденомиоз» высоко вероятен при толщине ПЗ более 12 мм, однако примерно у 20% пациенток репродуктивного возраста не удается дифференцировать ПЗ по данным МРТ [83]. Диагноз также весьма вероятен при толщине ПЗ от 8 до 12 мм либо локальных утолщениях ПЗ, нечетких контурах ПЗ, появлении сигналов высокой интенсивности на T2- или T1-взвешенных изображениях [15].

#### *Дисфункция переходной зоны и исходы беременностей*

Chiang C.H. и Chang M.Y. [15] предположили наличие связи между частотой самоабортов и дисфункцией ПЗ у бесплодных пациенток, вступивших в программу ЭКО. По мнению авторов, частота спонтанных абортов выше у пациенток с диффузным увеличением матки без определяемых очаговых образований в миометрии в сравнении с пациентками с нормальными размерами матки. Однако разница в частоте наступления беременностей между этими группами была недостоверна. Piver P. et al. [85] под-

твердили, что МРТ-исследование толщины ПЗ имеет высокую прогностическую ценность отрицательного теста в прогнозе имплантационных потерь, в этой работе была выявлена положительная корреляция между утолщением ПЗ и частотой потерь беременности на этапе имплантации. Риск имплантационных потерь выше при пороговом значении толщины ПЗ 7 мм [15, 81]. Как возможные механизмы имплантационных неудач рассматриваются нарушения утеро-губарного транспорта при нарушении маточной перистальтики вследствие изменений ПЗ [15, 86]. Эта тема требует дальнейшего изучения в исследованиях остаточной статистической мощности.

#### *Визуализирующие методы используются для оценки изменений на фоне консервативной терапии аденомиоза*

Итаока I. (2002) [87] методом МРТ обнаружил уменьшение толщины переходной зоны при лечении аденомиоза агонистами рилизингов гонадотропных гормонов в течение 6 месяцев. Shaaban O.M. (2015) [88] выявил уменьшение объема тела матки и повышение сосудистой резистентности у больных аденомиозом, получав-

ших лечение КОК либо использовавших внутриматочную спираль с левоноргестрелом в течение 6 месяцев. Ряд авторов [32, 89, 90] использовали ЦДК для прогноза эффективности стероидной терапии аденомиоза. Как прогностически благоприятный результат рассматривалось уменьшение степени васкуляризации миометрия методом подсчета цветковых локусов на единицу площади при стандартных предустановках прибора не менее чем на 45% за 3 месяца лечения. Однако публикации по данному разделу носят единичный характер.

#### **Заключение**

Визуализирующие методы являются приоритетными в диагностике аденомиоза, включая начальную степень распространенности. Ценность методик возрастает при анализе причин имплантационных неудач. Перспективными направлениями научного поиска являются уточнение оптимальных сроков выполнения исследования, информативности диагностических критериев для 3D-реконструкции, МРТ, эластография, ангиография, разработка методов прогноза для вынашивания беременности и мониторинга эффективности лечения.

## **Список литературы**

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2012 г. № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2012 [обновлено 22.01.2014]. Доступно: [https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/018/618/original/VRT\\_poryadok.PDF?1390392973](https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/018/618/original/VRT_poryadok.PDF?1390392973)
2. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Аполихина И.А., Берженарь В.Ф., Геворкян М.А., Гус А.И., Демидов В.Н., Калинина Е.А., Леваков С.А., Марченко Л.А., Попов А.А., Сонова М.М., Хашукоева А.З., Чернуха Г.Е., Яроцкая Е.Л. *Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация*. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. М.; 2013: 65.
3. Синельников Р.Д. *Атлас анатомии человека*. В 3 т. Т. 2.: *Учение о внутренних органах и сосудах*. М.: Медицина; 1966: 471.
4. Van den Bosch T., Dueholm M., Leone F.P. et al. 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): 284–298. DOI: 10.1002/uog.14806
5. Benagiano G., Brosens I., Lippi D. The History of Endometriosis. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2014; 78(1): 1–9. DOI: 10.1159/000358919
6. Taran F., Stewart E., Brucker S. Adenomyosis: Epidemiology, Risk Factors, Clinical Phenotype and Surgical and Interventional Alternatives to Hysterectomy. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2013; 73(9): 924–931. DOI: 10.1055/s-0033-1350840
7. Zaloudek C.J., Norris H.J. *Mesenchymal tumors of the uterus*. In: Kurman R.J., Hedrick E., Lora R., Brigitte M., editors. *Blaunstein's Pathology of the Female Genital Tract*. 1987; 374–402. DOI: 10.1007/978-1-4757-1942-0\_13
8. Uduwela A.S., Perera M.A.K., Aiqing Li, Fraser I.S. Endometrial-Myometrial Interface: Relationship to Adenomyosis and Changes in Pregnancy. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2000; 55(6): 390–400. DOI: 10.1097/00006254-200006000-00025
9. Mehassab K.M., Habiba M.A. Adenomyosis uteri: an update. *Obstet. Gynaecol.* 2009; 11(1): 41–47. DOI: 10.1576/toag.11.1.41.27467
10. Gordts S., Brosens J.J., Fusi L., Benagiano G., Brosens I. Uterine adenomyosis: a need for uniform terminology and consensus classification. *Reprod. BioMed. Online.* 2008; 17(2): 244–248. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)60201-5
11. Dueholm M. Uterine adenomyosis and infertility, review of reproductive outcome after in vitro fertilization and surgery. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2017; 96(6): 715–726. DOI: 10.1111/aogs.13158
12. Гаврилова Т.Ю. *Аденомиоз: патогенез, диагностика, лечение, методы реабилитации*: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2007: 43.

13. Younes G., Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes a meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2017; 108(3): 483–490. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.025
14. 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(6): 704–713. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.02.006
15. Harada T., Yin Mon Khine, Kaponis A., Nikellis T., Decavalas G., Tanigushi F. The impact of Adenomyosis on Womens Fertility. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2016; 71(9): 557–568. DOI: 10.1097/ogx.0000000000000346
16. Pinzauti S., Lazzeri L., Tosti C., Centini G., Orlandini C., Luisi S., Zupi E., Exacoustos C., Petraglia F. Transvaginal sonographic features of diffuse adenomyosis in 18–30-year-old nulligravid women without endometriosis: association with symptoms. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015; 46(6): 730–736. DOI: 10.1002/uog.14834
17. Brosens I., Gordts S., Habiba M., Benagiano G. Uterine Cystic Adenomyosis: A disease of younger women. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2015; 28(6): 420–426. DOI: 10.1016/j.jpog.2014.05.008
18. Benagiano G., Brosens I., Habiba M. Adenomyosis: a life-cycle approach. *Reprod. BioMed. Online.* 2015; 30(3): 220–232. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.11.005
19. Naftalin J., Hoo W., Pateman K., Mavrelou D., Foo X., Jurkovic D. Is adenomyosis associated with menorrhagia? *Hum. Reprod.* 2014; 29(3): 473–479. DOI: 10.1093/humrep/det451
20. Bazot M., Cortez A., Darai E., Rouger J., Chopier J., Antoine J. M., Uzan S. Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: correlation with histopathology. *Hum. Reprod.* 2001; 16(11): 2427–2433. DOI: 10.1093/humrep/16.11.2427
21. Champaneria R., Abedin P., Daniels J., Balogun M., Khan Khalid S. Ultrasound scan and magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: systematic review comparing test accuracy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2010; 89(11): 1374–1384. DOI: 10.3109/00016349.2010.512061
22. Буланов М. Н. *Ультразвуковая гинекология*. В 2 ч. Ч. 1.: *Ультразвуковая гинекология*. М.: Видар-М; 2012: 560.
23. Hanafi M. Ultrasound diagnosis of adenomyosis, leiomyoma, or combined with histopathological correlation. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2013; 6(3): 189–193. DOI: 10.4103/0974-1208.121421
24. Donato N. di, Bertoldo V., Montanari G., Zannoni L., Caprara G., Seracchioli R. Question mark form of uterus: a simple sonographic sign associated with the presence of adenomyosis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015; 46(1): 124–127. DOI: 10.1002/uog.14750
25. Bazot M., Darai E., Rouger J., R. Detchev, Cortez A., Uzan S. Limitations of transvaginal sonography for the diagnosis of adenomyosis, with histopathological correlation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2002; 20(6): 605–611. DOI: 10.1046/j.1469-0705.2002.00852.x
26. Озерская И. А. *Эхография в гинекологии*. М.: Медика; 2005: 292.
27. Озерская И. А. *Эхография в гинекологии*. 2-е изд. М.: Видар-М; 2013: 564.
28. Геворкян Э. Г., Тохунц К. А. Значение трехмерной сонографии в определении вариантов внутреннего эндометриоза тела матки. *Медицинская наука Армении*. 2013; 53(3): 123–129. Доступно: <http://medsci.asj-oa.am/id/eprint/5906>
29. Озерская И. А., Щеглова Е. А., Белоусов М. А., Сиротинкина Е. В., Долгова Е. П., Девицкий А. А. Оценка гемодинамики матки у больных с внутренним эндометриозом. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2014; 1: 37–46.
30. Макухина Т. Б. *Клинико-эхографическая диагностика внутреннего эндометриоза тела матки*: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Краснодар, 2004: 20. Доступно: <http://www.dissercat.com/content/kliniko-ekhograficheskaya-diagnostika-vnutrennego-endometrioza-tela-matki>
31. Sharma K., Bora M. K., Venkatesh B. P., Barman P., Roy S. K., Jayagurunathan U., Sellamuthu E., Moide F. Role of 3D ultrasound and doppler in differentiating clinically suspected cases of leiomyoma and adenomyosis of uterus. *J. Clin. Diagn. Res.* 2015; 9(4): 8–12. DOI: 10.7860/jcdr/2015/12240.5846
32. Лобанов К. А. *Эхографическая диагностика эффективности консервативного лечения внутреннего эндометриоза тела матки*: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Краснодар, 2017: 22. Доступно: <https://dlib.rsl.ru/viewer/01006658310#?page=1>
33. Кепкер К., Tuncay Y. A., Goynumer G., Tatal E. Transvaginal sonography in the diagnosis of adenomyosis: which findings are most accurate? *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2007; 30(3): 341–345. DOI: 10.1002/uog.3985
34. Dueholm M., Lundorf E., Hansen E. S., Sorensen J. S., Ledertoug S., Olesen F. Magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography for the diagnosis of adenomyosis. *Fertil. Steril.* 2001; 76(3): 588–594. DOI: 10.1016/s0015-0282(01)01962-8
35. Sakhel K., Abuhamad A. Sonography of Adenomyosis. *J. Ultrasound Med.* 2012; 31(5): 805–808. DOI: 10.7863/jum.2012.31.5.805
36. Puente J. M., Fabris A., Patel J., Patel A., Cerrillo M., Requena A., Garcia-Velasco J. A. Adenomyosis in infertile women: prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease. *Reprod. Biol. Endocrin.* 2016; 14(1). DOI: 10.1186/s12958-016-0185-6
37. Rasmussen C. K., Glavind J., Madsen L. D., Uldbjerg N., Dueholm M. Repeatability of junctional zone measurements using 3-dimensional transvaginal so-

- nography in healthy fertile women. *J. Ultrasound Med.* 2016; 35(7): 1497–1508. DOI: 10.7863/ultra.15.06086
38. Lazzarin N., Exacoustos C., Vaquero E., de Felice G., 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: 128–132. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2013.12.014
  39. Larsen S.B., Lundorf E., Forman A., Dueholm M. Adenomyosis and junctional zone changes in patients with endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2011; 157(2): 206–211. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2011.03.003
  40. Fanchin R., Ayoubi J.M. Uterine dynamics: impact on the human reproduction process. *Reprod. BioMed. Online.* 2009; 18: 57–62. DOI: 10.1016/S1472-6483(10)60450-6
  41. Kissler S., Hamscho N., Zangos S., Wiegatz I., Schlichter S., Menzel C., Doebert N., Gruenwald F., Vogl T.J., Gaetje R., Rody A., Siebzehnuebl E., Kunz G., Leyendecker G., Kaufmann M. Uterotubal transport disorder in adenomyosis and endometriosis — a cause for infertility. *Int. J. Obstet. Gynaecol.* 2006; 113(8): 902–908. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2006.00970.x
  42. Youm H.S., Choi Y.S., Han H.D. In vitro fertilization and embryo transfer outcomes in relation to myometrial thickness. *J. Assist. Reprod. Gen.* 2011; 28(11): 1135–1140. DOI: 10.1007/s10815-011-9640-7
  43. Cho H., Kwon J., Kim Y., Park Y. Comparison of uterus volume measurements in patients with adenomyosis using two-dimensional and three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013; 42(1): 111. DOI: 10.1002/uog.12909
  44. Exacoustos C., Brienza L., Giovanni di A., Szabolcs B., Romanini M.E., Zupi E., Arduini D. Adenomyosis: three-dimensional sonographic findings of the junctional zone and correlation with histology. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2011; 37(4): 471–479. DOI: 10.1002/uog.8900
  45. Naftalin J., Hoo W., Nunes N., Mavrellos D., Nicks H., Jurkovic D. Inter- and intraobserver variability in three-dimensional ultrasound assessment of the endometrial-myometrial junction and factors affecting its visualization. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2012; 39(5): 587–591. DOI: 10.1002/uog.10133
  46. Dueholm M. Transvaginal ultrasound for diagnosis of adenomyosis: a review. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2006; 20(4): 569–582. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2006.01.005
  47. Exacoustos C., Brienza L., Cillis A.G., Bertonotti E., Amadio A., Amoroso C., Zupi E., Arduini D. Three dimensional evaluation of adenomyosis: correlation of sonographic findings to histology. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2009; 34(1): 20. DOI: 10.1002/uog.6517
  48. Luciano D.E., Exacoustos C., Albrecht L., LaMonica R., Proffer A., Zupi E., Luciano A.A. Three dimensional ultrasound in diagnosis of adenomyosis: histologic correlation with ultrasound targeted biopsies of the uterus. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2013; 20(6): 803–810. DOI: 10.1016/j.jmig.2013.05.002
  49. Exacoustos C., Luciano D., Corbett B., Felice G. de, Feliciano M. di, Luciano A., Zupi E. The uterine junctional zone: a 3-dimensional ultrasound study of patients with endometriosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013; 209(3): 248. e1–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.06.006
  50. Ahmed A.I., Mahmoud A.E.A., Fadiel A.A., Frederick N. Comparison of 2-, 3D and doppler ultrasound with histological findings in adenomyosis. *Fertil. Steril.* 2007; 88: 82. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.07.272
  51. Leone F.P.G., Marcianti C., Crepaldi A., Bignardi T., Ferrazzi E. Uterine adenomyosis at 3D transvaginal sonography by VCI analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2007; 30(4): 413–414. DOI: 10.1002/uog.4258
  52. Raine-Fenning N.J., Campbell B.K., Clewes J.S., Kendall N.R., Johnson I.R. The reliability of virtual organ computer-aided analysis (VOCAL) for the semi-quantification of ovarian, endometrial and subendometrial perfusion. *Ult. Obstet. Gynecol.* 2003; 22(6): 633–639. DOI: 10.1002/uog.923
  53. Анисимов А.В. VOCAL количественный анализ в трехмерной эхографии. *SonoAce-Ultrasound.* 2010; 21: 89–95.
  54. Le Carpentier G.L., Roubidoux M.A., Fowlkes J.B., Kruecker J.F., Hunt K.A., Paramagul C., Johnson T.D., Thorson N.J., Engle K.D., Carson P.L. Suspicious breast lesions: assessment of 3D Doppler US indexes for classification in a test population and fourfold cross-validation scheme. *Radiology.* 2008; 249(2): 463–470. DOI: 10.1148/radiol.2492060888
  55. Купешич С., Курьяк А., Михайлов А. ЦДК при исследовании маточного фактора бесплодия. *Трансвагинальный цветовой доплер.* Санкт-Петербург: Петрополис; 2001: 35.
  56. Schindl M., Birner P., Obermair A., Kiesel L., Wenzl R. Increased microvessel density in adenomyosis uteri. *Fertil. Steril.* 2001; 75(1): 131–135. DOI: 10.1016/s0015-0282(00)01642-3
  57. Унанян А.Л., Сидорова И.С., Коган Е.А. Активный и неактивный аденомиоз: клинико-морфологические варианты развития, дифференцированный подход к терапии. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2012; 6(2): 25–30.
  58. Laschke M.W., Menger M.D. Anti-angiogenic treatment strategies for the therapy of endometriosis. *Hum. Reprod. Update.* 2012; 18(6): 682–702. DOI: 10.1093/humupd/dms026
  59. Дамиров М.М. Аденомиоз: клиника, диагностика и лечение. М.: Триада; 2002: 294.
  60. Xavier P., Beires J., Barros H., Martinez-de-Oliveira J. Subendometrial and intraendometrial blood flow during the menstrual cycle in patients with endometriosis. *Fertil. Steril.* 2005; 84(1): 52–59. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2005.01.114

61. Anicic R., Djukic M., Rakic S. Evaluation of utero-ovarian hemodynamics in relation to fertility and stage of endometriosis. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2012; 39(4): 526–528.
62. Поморцев А.В., Макухина Т.Б., Лобанов К.А., Зубахин А.Г. Ультразвуковая диагностика аденомиоза. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2015; 2(151): 118–124.
63. Domali E., Kyriakopoulos K., Antsaklis A. Ultrasonography: the main diagnostic tool in subfertile women. *Donald School J. Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2012; 6: 270–285. DOI: 10.5005/jp-journals-10009-1250
64. Verma S.K., Lev-Toaff A.S., Baltarowich O.H., Bergin D., Verma M., Mitchell D.G. Adenomyosis: Sonohysterography with MRI Correlation. *Am. J. Roentgen.* 2009; 192: 1112–1116. DOI: 10.2214/ajr.08.1405
65. Momtaz M., Gouda H., Derbala Y., Elsherbiny A. Comparison of saline infusion sonohysterography (SIS) with unenhanced ultrasound in the diagnosis of uterine adenomyosis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2010; 36(1): 93. DOI: 10.1002/uog.8395
66. Reeves M.F., Goldstein R.B., Jones K.D. Communication of adenomyosis with the endometrial cavity: visualization with saline contrast sonohysterography. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2010; 36(1): 115–119. DOI: 10.1002/uog.7513
67. Lulla C.P., Garg S.A. Use of contrast-enhanced ultrasound with SonoVue in differentiation between uterine leiomyoma and uterine adenomyosis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2012; 40(1): 1–54. DOI: 10.1002/uog.11324
68. Naftalin J., Jurkovic D. The endometrial-myometrial junction: a fresh look at a busy crossing. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2009; 34: 1–11. DOI: 10.1002/uog.6432
69. Becker E., Lev-Toaff A.S., Kaufman E.P., Halpern E.J., Edelweiss M.I., Kurtz A.B. The added value of transvaginal sonohysterography over transvaginal sonography alone in women with known or suspected leiomyoma. *J. Ultrasound Med.* 2002; 21(3): 237–247. DOI: 10.7863/jum.2002.21.3.237
70. Serafini G., Prefumo F., Gandolfo G.N., Crocetti L., Gandolfo N.M. Differential diagnosis of uterine myomas and adenomyosis by color Doppler (CD) and contrast-enhanced ultrasound (CEU). *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* 2006; 28(4): 380. DOI: 10.1002/uog.2935
71. Veldman J., Holsbeke C.V., Werbrouck E., Bourne T., Timmerman D. Elastography in gynecology: preliminary experience. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2009; 34(1): 140. DOI: 10.1002/uog.6892
72. Veldman J., Holsbeke C.V., Werbrouck E., Bourne T., Timmerman D. Differentiation of uterine pathology by transvaginal elastography: preliminary results. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2010; 36(1): 14–15. DOI: 10.1002/uog.7810
73. Tessarolo M., Bonino L., Camanni M., Deltetto F. Elastasonography: a possibly new tool for diagnosis of adenomyosis? *Eur. Radiol.* 2011; 21(7): 1546–1552. DOI: 10.1007/s00330-011-2064-z
74. Митьков В.В., Хуако С.А., Саркисов С.Э., Митькова М.Д. Возможности эластографии и эластометрии сдвиговой волны в диагностике аденомиоза. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2011; 6: 22–31.
75. Митьков В.В., Хуако С.А., Цыганов С.Е. Сравнительный анализ данных эластографии сдвиговой волной и результатов морфологического исследования тела матки (предварительные результаты). *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2013; 5: 99–114.
76. Stoelinga B., Hehenkamp W., Brolmann H., Huirne J. The additional value of elastography to gray-scale ultrasound in the assessment of fibroids and adenomyosis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015; 46 (s1): 84. DOI: 10.1002/uog.15200
77. Stoelinga B., Hehenkamp W.J.K., Brolmann H.A.M., Huirne J.A.F. Real-time elastography for assessment of uterine disorders. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2014; 43(2): 218–226. DOI: 10.1002/uog.12519
78. Stoelinga B., Hehenkamp W., Brolmann H., Huirne J. The additional value of elastography to gray-scale ultrasound in the assessment of fibroids and adenomyosis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015; 46: 84. DOI: 10.1002/uog.15200
79. Masui T., Knatayama M., Kobayashi S., Nakayama S., Nozaki A., Kabasawa H., Ito T., Sakahara H. Changes in myometrial and junctional zone thickness and signal intensity: demonstration with kinematic T2-weighted MR imaging. *Radiology.* 2001; 221(1): 75–85. DOI: 10.1148/radiol.2211001390
80. Kunz G., Beil D., Huppert P., Noe M., Kissler S., Leyendecker G. Adenomyosis in endometriosis — prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Hum. Reproduc.* 2005; 20(8): 2309–2316. DOI: 10.1093/humrep/dei021
81. Maubon A., Faury A., Kapella M., Pouquet M., Pivier P. Uterine junctional zone at magnetic resonance imaging: A predictor of in vitro fertilization implantation failure. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2010; 36(3): 611–618. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2010.01189.x
82. Souza N.M., Brosens J.J., Schwieso J.E., Paraschos T., Winston R.M.L. The potential value of magnetic resonance imaging in infertility. *Clin. Radiol.* 1995; 50(2): 75–79. DOI: 10.1016/s0009-9260(05)82983-6
83. Novellas S., Chassang M., Delotte J., Toullalan O., Chevallier A., Bouaziz J., Chevallier P. MRI Characteristics of the uterine junctional zone: from normal to the diagnosis of adenomyosis. *Am. J. Roentgenol.* 2011; 196(5): 1206–1213. DOI: 10.2214/ajr.10.4877
84. Chiang C.H., Chang M.Y., Shiau C.S. Effect of a sonographically diffusely enlarged uterus without distinct uterine masses on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer. *J. Ass. Reproduc. Gen.* 1999; 16: 369–372.

85. Piver P. Uterine factors limiting ART coverage. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2005; 34(5): 30–33. ISSN: 0368–2315
86. Lesny P., Killick S.R. Review: The junctional zone of the uterus and its contractions. *Int. J. Obstet. Gynaecol.* 2004; 111(11): 1182–1189. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2004.00350.x
87. Imaoka I., Ascher S.M., Sugimura K., Takahashi K., Li H., Cuomo F., Simon J., Arnold L.L. MR imaging of diffuse adenomyosis changes after GnRH analog therapy. *J. Magn. Reson. Imag.* 2002; 15(3): 285–290. DOI: 10.1002/jmri.10060
88. Shaaban O.M., Ali M.A., Ali M.K., Sabra A. Levonorgestrel-releasing intrauterine system versus a low-dose combined oral contraceptive for treatment of adenomyotic uteri: a randomized clinical trial. *Contraception.* 2015; 92(4): 301–307. DOI: 10.1016/j.contraception.2015.05.015
89. Makukhina T.B., Pomortsev A.V., Lobanov K.A. Doppler sonography peculiarities of uterus tissual blood flow of patients with adenomyosis treated with steroid hormonal therapy. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2011; 38(1): 265. DOI: 10.1002/uog.9959
90. 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.

## References

1. *Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 30 avgusta 2012 g. № 107n «O poryadke ispol'zovaniya vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii, protivopokazaniyakh i ogranicheniyakh k ikh primeneniyu».* Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii; 2012 [updated 22.01.2014]. Available mode: [https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/018/618/original/VRT\\_poryadok.PDF?1390392973](https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/018/618/original/VRT_poryadok.PDF?1390392973) (In Russ.).
2. Adamyan L.V., Andreeva E.N., Apolikhina I.A., Bezhenar' V.F., Gevorkyan M.A., Gus A.I., Demidov V.N., Kalinina E.A., Levakov S.A., Marchenko L.A., Popov A.A., Sonova M.M., Khashukoeva A.Z., Chernukha G.E., Yarotskaya E.L. *Endometrioz: diagnostika, lechenie i reabilitatsiya.* Federal clinical guidelines for the management of patients. M.; 2013: 65 (in Russ.).
3. Sinel'nikov R.D. *Atlas anatomii cheloveka.* In 3 volumes. V.2.: *Uchenie o vnutrennostyakh i sosudakh.* M.: Meditsina; 1966: 471 (in Russ.).
4. Van den Bosch T., Dueholm M., Leone F.P. et al. 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): 284–298. DOI: 10.1002/uog.14806
5. Benagiano G., Brosens I., Lippi D. The History of Endometriosis. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2014; 78(1): 1–9. DOI: 10.1159/000358919
6. Taran F., Stewart E., Brucker S. Adenomyosis: Epidemiology, Risk Factors, Clinical Phenotype and Surgical and Interventional Alternatives to Hysterectomy. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2013; 73(9): 924–931. DOI: 10.1055/s-0033-1350840
7. Zaloudek C.J., Norris H.J. *Mesenchymal tumors of the uterus.* In: Kurman R.J., Hedrick E., Lora R., Brigitte M., editors. *Blaunstein's Pathology of the Female Genital Tract.* 1987; 374–402. DOI: 10.1007/978-1-4757-1942-0\_13
8. Uduwela A.S., Perera M.A.K., Aiqing Li, Fraser I.S. Endometrial-Myometrial Interface: Relationship to Adenomyosis and Changes in Pregnancy. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2000; 55(6): 390–400. DOI: 10.1097/00006254-200006000-00025
9. Mehaseb K.M., Habiba M.A. Adenomyosis uteri: an update. *Obstet. Gynaecol.* 2009; 11(1): 41–47. DOI: 10.1576/toag.11.1.41.27467
10. Gordts S., Brosens J.J., Fusi L., Benagiano G., Brosens I. Uterine adenomyosis: a need for uniform terminology and consensus classification. *Reprod. BioMed. Online.* 2008; 17(2): 244–248. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)60201-5
11. Dueholm M. Uterine adenomyosis and infertility, review of reproductive outcome after in vitro fertilization and surgery. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2017; 96(6): 715–726. DOI: 10.1111/aogs.13158
12. GavriloVA T.Yu. *Adenomioz: patogenez, diagnostika, lechenie, metody reabilitatsii.* Extended abstract of PhD dissertation (Medicine). Moscow, 2007: 43 (In Russ.).
13. Younes G., Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes a meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2017; 108(3): 483–490. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.025
14. 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(6): 704–713. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.02.006
15. Harada T., Yin Mon Khine, Kaponis A., Nikellis T., Decavalas G., Tanigushi F. The impact of Adenomyosis on Womens Fertility. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2016; 71(9): 557–568. DOI: 10.1097/ogx.0000000000000346
16. Pinzauti S., Lazzeri L., Tosti C., Centini G., Orlandini C., Luisi S., Zupi E., Exacoustos C., Petraglia F. Transvaginal sonographic features of diffuse adenomyosis in 18–30-year-old nulligravid women without endometriosis: association with symptoms. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015; 46(6): 730–736. DOI: 10.1002/uog.14834

17. Brosens I., Gordts S., Habiba M., Benagiano G. Uterine Cystic Adenomyosis: A disease of younger women. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2015; 28(6): 420–426. DOI: 10.1016/j.jpap.2014.05.008
18. Benagiano G., Brosens I., Habiba M. Adenomyosis: a life-cycle approach. *Reprod. BioMed. Online.* 2015; 30(3): 220–232. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.11.005
19. Naftalin J., Hoo W., Pateman K., Mavrelou D., Foo X., Jurkovic D. Is adenomyosis associated with menorrhagia? *Hum. Reproduct.* 2014; 29(3): 473–479. DOI: 10.1093/humrep/det451
20. Bazot M., Cortez A., Darai E., Rouger J., Chopier J., Antoine J.M., Uzan S. Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: correlation with histopathology. *Hum. Reproduct.* 2001; 16(11): 2427–2433. DOI: 10.1093/humrep/16.11.2427
21. Champaneria R., Abedin P., Daniels J., Balogun M., Khan Khalid S. Ultrasound scan and magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: systematic review comparing test accuracy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2010; 89(11): 1374–1384. DOI: 10.3109/00016349.2010.512061
22. Bulanov M.N. *Ul'trazvukovaja ginekologija*. In 2 volumes. V.1.: *Ul'trazvukovaja ginekologija*. M.: Vidar-M; 2012: 560 (In Russ.).
23. Hanafi M. Ultrasound diagnosis of adenomyosis, leiomyoma, or combined with histopathological correlation. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2013; 6(3): 189–193. DOI: 10.4103/0974-1208.121421
24. Donato N. di, Bertoldo V., Montanari G., Zannoni L., Caprara G., Seracchioli R. Question mark form of uterus: a simple sonographic sign associated with the presence of adenomyosis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015; 46(1): 124–127. DOI: 10.1002/uog.14750
25. Bazot M., Darai E., Rouger J., Detchev R., Cortez A., Uzan S. Limitations of transvaginal sonography for the diagnosis of adenomyosis, with histopathological correlation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2002; 20(6): 605–611. DOI: 10.1046/j.1469-0705.2002.00852.x
26. Ozerskaja I.A. *Ehografija v ginekologii*. M.: Medika; 2005: 292 (In Russ.).
27. Ozerskaja I.A. *Ehografija v ginekologii*. 2nd edit. M.: Vidar-M; 2013: 564 (In Russ.).
28. Gevorkjan E. G., Tohunts K.A. Znachenie trehmernoj sonografii v opredelenii variantov vnutrennego endometriozia tela matki. *Meditsinskaja nauka Armenii.* 2013; 53(3): 123–129. Available mode: <http://medsci.asj-oa.am/id/eprint/5906> (In Russ.).
29. Ozerskaja I.A., Scheglova E.A., Belousov M.A., Sirotkina E.V., Dolgova E.P., Devitskij A.A. Otsenka gemodinamiki matki u bol'nyh s vnutrennim endometriozom. *Ul'trazvukovaja i funktsional'naja diagnostika.* 2014; 1: 37–46 (In Russ.).
30. Makukhina T.B. *Kliniko-ekhograficheskaya diagnostika vnutrennego endometriozia tela matki*: Extended abstract of PhD dissertation (Medicine). Krasnodar, 2004. 20 (In Russ.). Available mode: <http://www.dissertcat.com/content/kliniko-ekhograficheskaya-diagnostika-vnutrennego-endometriozia-tela-matki>
31. Sharma K., Bora M.K., Venkatesh B.P., Barman P., Roy S.K., Jayagurunathan U., Sellamuthu E., Moidu F. Role of 3D ultrasound and doppler in differentiating clinically suspected cases of leiomyoma and adenomyosis of uterus. *J. Clin. Diagn. Res.* 2015; 9(4): 8–12. DOI: 10.7860/jcdr/2015/12240.5846
32. Lobanov K.A. *Ekhograficheskaya diagnostika effektivnosti konservativnogo lecheniya vnutrennego endometriozia tela matki*: Extended abstract of PhD dissertation (Medicine). Krasnodar, 2017: 22 (In Russ.). Available mode: <https://dlib.rsl.ru/viewer/01006658310#?page=1>
33. Kepkep K., Tuncay Y.A., Goynumer G., Tatal E. Transvaginal sonography in the diagnosis of adenomyosis: which findings are most accurate? *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2007; 30(3): 341–345. DOI: 10.1002/uog.3985
34. Dueholm M., Lundorf E., Hansen E.S., Sorensen J.S., Ledertoug S., Olesen F. Magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography for the diagnosis of adenomyosis. *Fertil. Steril.* 2001; 76(3): 588–594. DOI: 10.1016/s0015-0282(01)01962-8
35. Sakhel K., Abuhamad A. Sonography of Adenomyosis. *J. Ultrasound Med.* 2012; 31(5): 805–808. DOI: 10.7863/jum.2012.31.5.805
36. Puente J.M., Fabris A., Patel J., Patel A., Cerrillo M., Requena A., Garcia-Velasco J.A. Adenomyosis in infertile women: prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease. *Reprod. Biol. Endocrin.* 2016; 14(1). DOI: 10.1186/s12958-016-0185-6
37. Rasmussen C.K., Glavind J., Madsen L.D., Uldbjerg N., Dueholm M. Repeatability of junctional zone measurements using 3-dimensional transvaginal sonography in healthy fertile women. *J. Ultrasound Med.* 2016; 35(7): 1497–1508. DOI: 10.7863/ultra.15.06086
38. Lazzarin N., Exacoustos C., Vaquero E., de Felice G., 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: 128–132. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2013.12.014
39. Larsen S.B., Lundorf E., Forman A., Dueholm M. Adenomyosis and junctional zone changes in patients with endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2011; 157(2): 206–211. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2011.03.003
40. Fanchin R., Ayoubi J.M. Uterine dynamics: impact on the human reproduction process. *Reprod. BioMed. Online.* 2009; 18: 57–62. DOI: 10.1016/S1472-6483(10)60450-6
41. Kissler S., Hamscho N., Zangos S., Wiegatz I., Schlichter S., Menzel C., Doebert N., Gruenwald F., Vogl T.J., Gaetje R., Rody A., Siebzehruebl E., Kunz G., Leyendecker G., Kaufmann M. Uterotubal transport dis-

- order in adenomyosis and endometriosis — a cause for infertility. *Int. J. Obstet. Gynaecol.* 2006; 113(8): 902–908. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2006.00970.x
42. Youm H.S., Choi Y.S., Han H.D. In vitro fertilization and embryo transfer outcomes in relation to myometrial thickness. *J. Assist. Reprod. Gen.* 2011; 28(11): 1135–1140. DOI: 10.1007/s10815-011-9640-7
43. Cho H., Kwon J., Kim Y., Park Y. Comparison of uterus volume measurements in patients with adenomyosis using two-dimensional and three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013; 42(1): 111. DOI: 10.1002/uog.12909
44. Exacoustos C., Brienza L., Giovanni Di A., Szabolcs B., Romanini M.E., Zupi E., Arduini D. Adenomyosis: three-dimensional sonographic findings of the junctional zone and correlation with histology. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2011; 37(4): 471–479. DOI: 10.1002/uog.8900
45. Naftalin J., Hoo W., Nunes N., Mavrelou D., Nicks H., Jurkovic D. Inter- and intraobserver variability in three-dimensional ultrasound assessment of the endometrial-myometrial junction and factors affecting its visualization. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2012; 39(5): 587–591. DOI: 10.1002/uog.10133
46. Dueholm M. Transvaginal ultrasound for diagnosis of adenomyosis: a review. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2006; 20(4): 569–582. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2006.01.005
47. Exacoustos C., Brienza L., Cillis A.G., Bertonotti E., Amadio A., Amoroso C., Zupi E., Arduini D. Three dimensional evaluation of adenomyosis: correlation of sonographic findings to histology. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2009; 34(1): 20. DOI: 10.1002/uog.6517
48. Luciano D.E., Exacoustos C., Albrecht L., LaMonica R., Proffer A., Zupi E., Luciano A.A. Three dimensional ultrasound in diagnosis of adenomyosis: histologic correlation with ultrasound targeted biopsies of the uterus. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2013; 20(6): 803–810. DOI: 10.1016/j.jmig.2013.05.002
49. Exacoustos C., Luciano D., Corbett B., Felice G. de, Feliciano M. di, Luciano A., Zupi E. The uterine junctional zone: a 3-dimensional ultrasound study of patients with endometriosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013; 209(3): 248. e1–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.06.006
50. Ahmed A.I., Mahmoud A.E.A., Fadiel A.A., Frederick N. Comparison of 2-, 3D and doppler ultrasound with histological findings in adenomyosis. *Fertil. Steril.* 2007; 88: 82. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.07.272
51. Leone F.P.G., Marciante C., Crepaldi A., Bignardi T., Ferrazzi E. Uterine adenomyosis at 3D transvaginal sonography by VCI analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2007; 30(4): 413–414. DOI: 10.1002/uog.4258
52. Raine-Fenning N.J., Campbell B.K., Clewes J.S., Kendall N.R., Johnson I.R. The reliability of virtual organ computer-aided analysis (VOCAL) for the semi-quantification of ovarian, endometrial and subendometrial perfusion. *Ult. Obstet. Gynecol.* 2003; 22(6): 633–639. DOI: 10.1002/uog.923
53. Anisimov A.V. VOCAL kolichestvennyj analiz v treh-mernoj ehografii. *SonoAce-Ultrasound.* 2010; 21: 89–95 (in Russ.).
54. Le Carpentier G.L., Roubidoux M.A., Fowlkes J.B., Krücker J.F., Hunt K.A., Paramagul C., Johnson T.D., Thorson N.J., Engle K.D., Carson P.L. Suspicious breast lesions: assessment of 3D Doppler US indexes for classification in a test population and fourfold cross-validation scheme. *Radiology.* 2008; 249(2): 463–470. DOI: 10.1148/radiol.2492060888
55. Kupeshich S., Kur'yak A., Mikhailov A. *TsDK pri issledovanii matochnogo faktora besplodiya. Transvaginal'nyi tsvetovoi doppler.* Sankt-Peterburg: Petropolis; 2001: 35 (in Russ.).
56. Schindl M., Birner P., Obermair A., Kiesel L., Wenzl R. Increased microvessel density in adenomyosis uteri. *Fertil. Steril.* 2001; 75(1): 131–135. DOI: 10.1016/s0015-0282(00)01642-3
57. Unanyan A.L., Sidorova I.S., Kogan E.A. Active and inactive adenomyosis: clinicomorphologic variables of development and differential approach to treatment. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya.* 2012; 6(2): 25–30. (In Russ., English Abstract).
58. Laschke M.W., Menger M.D. Anti-angiogenic treatment strategies for the therapy of endometriosis. *Hum. Reprod. Update.* 2012; 18(6): 682–702. DOI: 10.1093/humupd/dms026
59. Damirov M.M. *Adenomioz: klinika, diagnostika i lechenie.* M.: Triada; 2002: 294 (In Russ.).
60. Xavier P., Beires J., Barros H., Martinez-de-Oliveira J. Subendometrial and intraendometrial blood flow during the menstrual cycle in patients with endometriosis. *Fertil. Steril.* 2005; 84(1): 52–59. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2005.01.114
61. Anicic R., Djukic M., Rakic S. Evaluation of utero-ovarian hemodynamics in relation to fertility and stage of endometriosis. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2012; 39(4): 526–528.
62. Pomortsev A.V., Makukhina T.B., Lobanov K.A., Zubakhin A.G. Ultrasound diagnostic adenomyosis. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik.* 2015; 2(151): 118–124 (In Russ., English Abstract).
63. Domali E., Kyriakopoulos K., Antsaklis A. Ultrasonography: the main diagnostic tool in subfertile women. *Donald School J. Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2012; 6: 270–285. DOI: 10.5005/jp-journals-10009-1250
64. Verma S.K., Lev-Toaff A.S., Baltarowich O.H., Bergin D., Verma M., Mitchell D.G. Adenomyosis: Sonohysterography with MRI Correlation. *Am. J. Roentgen.* 2009; 192: 1112–1116. DOI: 10.2214/ajr.08.1405
65. Momtaz M., Gouda H., Derbala Y., Elsherbiny A. Comparison of saline infusion sonohysterography (SIS) with unenhanced ultrasound in the diagnosis of uterine adenomyosis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2010; 36(1): 93. DOI: 10.1002/uog.8395
66. Reeves M.F., Goldstein R.B., Jones K.D. Communication of adenomyosis with the endometrial cavity:

- visualization with saline contrast sonohysterography. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2010; 36(1): 115–119. DOI: 10.1002/uog.7513
67. Lulla C.P., Garg S.A. Use of contrast-enhanced ultrasound with SonoVue in differentiation between uterine leiomyoma and uterine adenomyosis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2012; 40(1): 1–54. DOI: 10.1002/uog.11324
68. Naftalin J., Jurkovic D. The endometrial-myometrial junction: a fresh look at a busy crossing. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2009; 34: 1–11. DOI: 10.1002/uog.6432
69. Becker E., Lev-Toaff A.S., Kaufman E.P., Halpern E.J., Edelweiss M.I., Kurtz A.B. The added value of transvaginal sonohysterography over transvaginal sonography alone in women with known or suspected leiomyoma. *J. Ultrasound Med.* 2002; 21(3): 237–247. DOI: 10.7863/jum.2002.21.3.237
70. Serafini G., Prefumo F., Gandolfo G.N., Crocetti L., Gandolfo N.M. Differential diagnosis of uterine myomas and adenomyosis by color Doppler (CD) and contrast-enhanced ultrasound (CEU). *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* 2006; 28(4): 380. DOI: 10.1002/uog.2935
71. Veldman J., Holsbeke C.V., Werbrout E., Bourne T., Timmerman D. Elastography in gynecology: preliminary experience. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2009; 34(1): 140. DOI: 10.1002/uog.6892
72. Veldman J., Holsbeke C.V., Werbrout E., Bourne T., Timmerman D. Differentiation of uterine pathology by transvaginal elastography: preliminary results. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2010; 36(1): 14–15. DOI: 10.1002/uog.7810
73. Tessarolo M., Bonino L., Camanni M., Deltetto F. Elastasonography: a possibly new tool for diagnosis of adenomyosis? *Eur. Radiol.* 2011; 21(7): 1546–1552. DOI: 10.1007/s00330-011-2064-z
74. Mit'kov V.V., Khuako S.A., Sarkisov S.E., Mit'kova M.D. Value of shear wave elastography and elastometry in the diagnosis of adenomyosis. *Ul'trazvukovaya i Funktsional'naya Diagnostika.* 2011; 6: 22–31 (In Russ., English Abstract).
75. Mit'kov V.V., Khuako S.A., Tsyganov S.E. Comparative analysis of shear wave elastography and results of uterine morphological examination (preliminary results). *Ul'trazvukovaya i Funktsional'naya Diagnostika.* 2013; 5: 99–114 (In Russ., English Abstract).
76. Stoelinga B., Hehenkamp W., Brolmann H., Huirne J. The additional value of elastography to gray-scale ultrasound in the assessment of fibroids and adenomyosis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015; 46 (s1): 84. DOI: 10.1002/uog.15200
77. Stoelinga B., Hehenkamp W.J.K., Brolmann H.A.M., Huirne J.A.F. Real-time elastography for assessment of uterine disorders. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2014; 43(2): 218–226. DOI: 10.1002/uog.12519
78. Stoelinga B., Hehenkamp W., Brolmann H., Huirne J. The additional value of elastography to gray-scale ultrasound in the assessment of fibroids and adenomyosis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015; 46: 84. DOI: 10.1002/uog.15200
79. Masui T., Knatayama M., Kobayashi S., Nakayama S., Nozaki A., Kabasawa H., Ito T., Sakahara H. Changes in myometrial and junctional zone thickness and signal intensity: demonstration with kinematic T2-weighted MR imaging. *Radiology.* 2001; 221(1): 75–85. DOI: 10.1148/radiol.2211001390
80. Kunz G., Beil D., Huppert P., Noe M., Kissler S., Leyendecker G. Adenomyosis in endometriosis — prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Hum. Reproduc.* 2005; 20(8): 2309–2316. DOI: 10.1093/humrep/dei021
81. Maubon A., Faury 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(3): 611–618. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2010.01189.x
82. Souza N.M., Brosens J.J., Schwieso J.E., Paraschos T., Winston R.M.L. The potential value of magnetic resonance imaging in infertility. *Clin. Radiol.* 1995; 50(2): 75–79. DOI: 10.1016/s0009-9260(05)82983-6
83. Novellas S., Chassang M., Delotte J., Toullalan O., Chevallier A., Bouaziz J., Chevallier P. MRI Characteristics of the uterine junctional zone: from normal to the diagnosis of adenomyosis. *Am. J. Roentgenol.* 2011; 196(5): 1206–1213. DOI: 10.2214/ajr.10.4877
84. Chiang C.H., Chang M.Y., Shiau C.S. Effect of a sonographically diffusely enlarged uterus without distinct uterine masses on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer. *J. Ass. Reproduc. Gen.* 1999; 16: 369–372.
85. Piver P. Uterine factors limiting ART coverage. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reproduc. Biol.* 2005; 34(5): 30–33. ISSN: 0368–2315
86. Lesny P., Killick S.R. Review: The junctional zone of the uterus and its contractions. *Int. J. Obstet. Gynaecol.* 2004; 111(11): 1182–1189. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2004.00350.x
87. Imaoka I., Ascher S.M., Sugimura K., Takahashi K., Li H., Cuomo F., Simon J., Arnold L.L. MR imaging of diffuse adenomyosis changes after GnRH analog therapy. *J. Magn. Reson. Imag.* 2002; 15(3): 285–290. DOI: 10.1002/jmri.10060
88. Shaaban O.M., Ali M.A., Ali M.K., Sabra A. Levonorgestrel-releasing intrauterine system versus a low-dose combined oral contraceptive for treatment of adenomyotic uteri: a randomized clinical trial. *Contraception.* 2015; 92(4): 301–307. DOI: 10.1016/j.contraception.2015.05.015
89. Makukhina T.B., Pomortsev A.V., Lobanov K.A. Doppler sonography peculiarities of uterus tissual blood flow of patients with adenomyosis treated with steroid hormonal therapy. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2011; 38(1): 265 (In Russ.). DOI: 10.1002/uog.9959
90. Makukhina T.B., Lobanov K.A., Pomortsev A.V., Ponomarev V.V. Doppler sonography peculiarities of adenomyosis during steroid hormonal therapy. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik.* 2012; 1(130): 110–114 (In Russ., English Abstract).

## Сведения об авторах / Information about the authors

---

**Поморцев Алексей Викторович\*** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: [pomor-av@mail.ru](mailto:pomor-av@mail.ru), тел.: +7 (918) 491-25-54;

ул. Красных Партизан, д. 6/2, г. Краснодар, 350012, Россия.

**Грушевская Юлия Витальевна** — ассистент кафедры лучевой диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Макухина Татьяна Борисовна** — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Alexey V. Pomortsev\*** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department, Department of Radiation Diagnostics, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Contact information: e-mail: [pomor-av@mail.ru](mailto:pomor-av@mail.ru), tel.: +7 (918) 491-25-54;

Krasnyh Partizan str., 6/2, Krasnodar, 350012, Russia.

**Yulia V. Grushevskaya** — Research Assistant, Department of Radiation Diagnostics, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

**Tatyana B. Makukhina** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Department of Advanced Training, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-191-201>

# АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

О. Б. Поселюгина

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Советская, д. 4, г. Тверь, 170000, Россия*

## Аннотация

**Цель.** Произвести обзор российской и зарубежной литературы о современных методах диагностики и лечения пациентов с анальгетической нефропатией.

**Материалы и методы.** Произведен анализ медицинской российской и зарубежной литературы последних лет по указанной проблеме.

**Результаты.** В статье представлено понятие об анальгетической нефропатии (АН), причинах и механизмах ее развития. Указано патогенное влияние на почечную ткань нестероидных противовоспалительных препаратов. Определены основные стадии заболевания, клинико-лабораторные черты, показан алгоритм постановки диагноза. Указана врачебная необходимость детального сбора истории заболевания пациента, включающей длительность, кратность и причину приема анальгетиков. Важная роль в статье отведена вопросам терапии и профилактики АН. Подчеркнута возможность обратимости тубулоинтерстициального воспаления в случае своевременной диагностики и отмены анальгетиков.

**Заключение.** Показано, что проблема совершенной диагностики и лечения АН до конца не решена. Своевременная постановка диагноза тормозит развитие хронической почечной недостаточности, а раннее выявление данной патологии обеспечивает более высокую эффективность лечения и улучшает прогноз.

**Ключевые слова:** тубулоинтерстициальный нефрит, анальгетики, почечная недостаточность

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Поселюгина О.Б. Анальгетическая нефропатия. Современный взгляд на проблему. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(2): 191–201. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-191-201>

*Поступила 17.01.2018*

*Принята после доработки 18.03.2019*

*Опубликована 25.04.2019*

# ANALGESIC NEPHROPATHY. A MODERN VIEW ON THE PROBLEM

Olga B. Poselugina

*Tver State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation,  
Sovetskaya str., 4, Tver, 170000, Russia*

## Abstract

**Aim.** To review Russian and foreign literature on modern methods of diagnosis and treatment of patients with analgesic nephropathy.

**Materials and methods.** Russian and foreign literature sources published in recent years on the aforementioned problem were analyzed.

**Results.** This article presents the concept of analgesic nephropathy (AN) and discusses causes and mechanisms of its development. The pathogenic effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on renal tissue is indicated. Key stages of the disease and its clinical features are determined. An algorithm of diagnosis is proposed. The importance of a patient's detailed medical history is emphasized, including the duration, multiplicity and reasons for taking analgesics. A particular attention is paid to questions of AN therapy and its prevention. Provided timely diagnosis and analgesics withdrawal, the possibility of reverting tubulointerstitial inflammation is shown.

**Conclusion.** It is shown that optimal solutions with regard to AN diagnosis and its treatment are yet to be found. A timely diagnosis inhibits the development of chronic renal failure, which early detection provides for a higher treatment efficiency and improved prognosis.

**Keywords:** tubulointerstitial nephritis, analgesics, renal failure

**For citation:** Poselyugina O.B. Analgesic nephropathy. Analgesic Nephropathy. A Modern View on the Problem. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(2): 191–201. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-191-201>

*Submitted 17.01.2018*

*Revised 18.03.2019*

*Published 25.04.2019*

## Введение

В настоящее время в медицине существует огромное количество состояний, проявляющихся развитием болевого синдрома и требующих применения обезболивающих препаратов. К сожалению, о большинстве из этой группы препаратов пациенты узнают из средств массовой информации, а не от врача. При этом они не задумываются, что у каждого такого лекарства, помимо обезболивающего действия, есть множество побочных эффектов, о которых реклама, по обыкновению, не предупреждает. Зачастую пациент, приняв обезболивающий препарат, а чаще всего это представитель группы нестероидных противовоспалительных средств, получает необходимый эффект. Этот факт значительно тормозит его обращение к врачу, что приводит к нивелированию симптомов заболевания и, как следствие, «запускает болезнь».

Таким образом, систематическое употребление нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) может не только замедлить

диагностику болезни, сопровождающейся возникновением боли, но и привести к развитию других, более серьезных болезней. Одним из тяжелых побочных эффектов при длительном и бесконтрольном применении нестероидных противовоспалительных средств является, наряду с поражением желудочно-кишечного тракта, повреждение почек.

К основным эффектам воздействия препаратов группы НПВС на организм человека относят анальгезирующее, противовоспалительное и жаропонижающее действия. В основу этого механизма положено ингибирование синтеза простагландинов на уровне циклооксигеназы 1 и 2. Концентрация препарата в крови, как правило, пропорциональна введенной дозе лекарства. Для большинства представителей этой группы характерен высокий уровень связывания с белками плазмы крови. Выделяются эти препараты преимущественно через почки. У лиц пожилого возраста наблюдается удлинение периода полувыведения и снижение общего клиренса пре-

паратов. В инструкциях по применению большинства нестероидных противовоспалительных препаратов указано, что они противопоказаны в случае тяжелого нарушения функции почек. Однако в инструкциях по применению нигде не указываются сроки и длительность приема данных препаратов, что в какой-то степени способствует снижению настороженности как пациента, так и врача в плане развития побочных действий этой лекарственной группы препаратов. Одним из таковых является развитие лекарственного тубулоинтерстициального нефрита.

Анальгетическая нефропатия (АН) представляет собой вариант хронического тубулоинтерстициального нефрита, который в связи с высокой распространенностью в популяции рассматривается отдельно от других вариантов нефропатий. Кроме того, АН выделяется в отдельную патологию в связи с возможностью ее эффективной профилактики [1–7].

Частота встречаемости АН напрямую связана с популярностью анальгетиков. По данным вскрытий, она колеблется во всем мире от 0,1 до 4%, причем наибольшее распространение она получила в Австралии — от 3,6 до 20% [2, 20, 21, 38]. Пациенты с данной патологией составляют 3,1% от всех больных, находящихся на лечении гемодиализом или перенесших трансплантацию почки, в Европе и 20% в Австралии. Женщины болеют в 6 раз чаще мужчин, что обусловлено употреблением НПВС в период менструаций, мигреней. Длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов, особенно фенацетина около 1 грамма вещества в сутки на протяжении от одного до трех лет или суммарная доза более двух килограмм, приводит к поражению почек. Препараты группы нестероидных противовоспалительных средств, имеющие сочетание с кофеином и кодеином, вызывают более быстрое нарушение функции почек [3, 4, 8]. Входящий в состав комбинированных анальгетиков аспирин усугубляет повреждение почек. Негативное влияние этой группы анальгетиков на почки связывают с развитием прямого нефротоксического действия, что в конечном итоге приводит к изменению метаболизма и микроциркуляции интерстиция с последующим развитием атрофии и нарушением почечной функции, которая снижается через 7–15 лет после начала регулярного приема нестероидных препаратов [11, 19, 23, 26].

Течение АН часто осложняется инфекцией мочевых путей, мочекаменной болезнью, нефрокальцинозом, костными изменениями. Одним из наиболее грозных осложнений данной патологии является развитие карциномы мочевого

тракта, которая может появляться у больных спустя много лет после прекращения приема анальгетиков [3, 4, 23]. Своевременная диагностика указанных осложнений очень важна в плане торможения прогрессирования хронической болезни почек.

АН в силу неспецифичности симптомов зачастую диагностируется несвоевременно, когда упущено время, и у пациента развивается хроническая почечная недостаточность. При этом эффективность лечения значительно снижена, и профилактика заболевания уже невозможна [3, 4–6, 23, 24, 26].

#### **Цель исследования:**

- произвести обзор российской и зарубежной литературы о современных методах диагностики и лечения пациентов с анальгетической нефропатией;

- указать на сложности постановки диагноза, важность детального изучения истории заболевания пациента, необходимость своевременной диагностики заболевания до наступления хронической почечной недостаточности.

#### **Результаты и обсуждение**

АН развивается вследствие длительного приема нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и ненаркотических анальгетиков, при этом происходит воспалительное поражение структур почечного интерстиция [4, 27–30]. Нефротоксическое действие препаратов этой группы подтверждено большим количеством клинических исследований. Наиболее угрожаемым в плане развития АН является прием НПВС на основе фенацетина. Этот лекарственный препарат в настоящее время в большинстве стран запрещен к применению, но термин «фенацетинвый нефрит» остался, и в некоторых печатных изданиях так называют нефропатию, вызванную применением нестероидных противовоспалительных средств [21, 27, 32].

В этиологии заболевания имеют значение и другие препараты, такие как пенталгин, аспирин, анальгин, амидопирин, диклофенак, кеторолак, индометацин, ибупрофен. Последние раньше использовались в рекомендациях по лечению гломерулонефритов, поскольку они оказывают противовоспалительное действие [32–34]. Однако из-за серьезного побочного влияния на почки в плане развития тубулоинтерстициального воспаления клинические рекомендации были пересмотрены, и данная группа препаратов была исключена из терапии гломерулонефритов [18–20].

В настоящее время нет четких сроков приема нестероидных противовоспалительных средств,

отсутствуют и конкретные дозировки, которые могут приводить к хроническому повреждению почек. В развитии АН имеет особое значение большая длительность приема указанных препаратов, их высокие дозы, а также их возможные сочетания с кофеином и кодеином, приводящие к формированию психической зависимости пациента от этих лекарств [1, 20, 21, 35]. Безрецептурный отпуск указанных лекарственных средств делает эту проблему трудно контролируемой.

Патогенез заболевания сложный, представляет собой цепь патологических процессов. До сих пор окончательно детали механизма повреждения почек при развитии АН не изучены. Анализ данных отечественной и зарубежной литературы показал, что в патогенезе АН наибольшее значение имеет нарушение процессов окисления в эпителии почечных канальцев, подавление синтеза простагландинов, а также прямое токсическое действие анальгетиков [8, 11, 18, 33, 34, 38]. Возможно, что образующиеся продукты метаболизма накапливаются в тубулярной ткани и повреждают ее. Считается, что анальгетики могут вызывать нарушения окислительных процессов в клеточных мембранах, приводящих к дефициту многих ферментов, чем и объясняются канальцевые повреждения. В результате чего происходит уменьшение кровотока с развитием ишемии тубулоинтерстициальной ткани. Длительно существующий воспалительный процесс в тубулоинтерстициальной системе приводит к развитию фиброза, гиалиноза клубочков, кальцификации почечных сосочков и, как следствие, необратимому нарушению почечной функции. На этом фоне происходит уменьшение почек в размерах. Иммунологических нарушений при данной нефропатии пока не найдено [28, 30, 31, 37]. Существует точка зрения, что АН является мультифакторным состоянием, в развитии которого ведущую роль играют нестероидные противовоспалительные препараты. Однако на сегодняшний день не исключается влияние и других факторов, таких как возраст человека, географические и климатические условия [17–19, 35, 36].

Одновременно с поражением почек могут диагностироваться НПВС-гастропатия с развитием эрозий и язв желудка и кишечника, поражение печени, системы кроветворения [2, 15–17, 20, 21, 33, 36].

К патоморфологическим изменениям при развитии АН относят неоднородные изменения в корковом слое почки, когда участки расширения чередуются с участками атрофии почечной паренхимы, развитием интерстициального фиброза. В мозговом слое почек развивается некроз почечных сосочков, который характе-

ризуется кальцинозом, дистрофическое обызвествление канальцев и отторжение. При этом размеры почек могут внешне не меняться, иногда — уменьшаться. Интерстициальная ткань становится отечной, рыхлой. В сосудах сосочков и подслизистой оболочки мочевыводящих путей появляются признаки анальгетической микроангиопатии. Отмечается их гиалинизация. Кроме сосудов, их отложения можно обнаружить в слизистой оболочке мочевыводящих путей, мозговом слое почки [15, 17, 25]. В целом, на секции выявляют признаки, характерные для хронического тубулоинтерстициального нефрита, как при макроскопических, так и микроскопических исследованиях. При проведении световой и электронной микроскопии обнаруживают изменения базальной мембраны канальцев, петель Генле, клубочков. Некоторые авторы считают, что отличительным признаком АН при патолого-анатомическом исследовании является коричневая пигментация почечных сосочков, слизистой оболочки и сосудов. Возможно, что темно-коричневая окраска почечных сосочков, так же как и темная моча у пациентов с АН, связана с выделением через них конечного продукта распада фенацетина — 3-амино-7-этоксифеназана. В финале заболевания происходит вовлечение в патологический процесс большей части почечных клубочков коркового слоя с развитием в них фиброза и гиалиноза, особенно в подкапсулярной зоне [2, 3, 11, 30].

В настоящее время не существует классификации АН по названию лекарственного препарата, приведшего к ее развитию [1, 11, 13, 20].

В клинической картине АН условно можно выделить 4 стадии: компенсации, стадия поражения почек, стадия почечной недостаточности и стадия присоединения добавочной инфекции [6, 7]. Длительность стадий индивидуальна, определяется дозировками принимаемых анальгетиков, наличием сопутствующей патологии, возрастом, длительностью приема анальгетиков и некоторыми другими факторами. Длительное время клинические проявления АН отсутствуют [6, 32–34].

Стадия компенсации протекает латентно, заканчивается с появлением изменений в лабораторных показателях мочи. На этой стадии характерны симптомы, по поводу которых пациент принимает анальгетики. Это чаще всего суставные, головные, абдоминальные боли, фиброзы, альгоменоррея. В 60% случаев развитие АН отмечено у пациентов с лабильной психикой [8, 11, 14, 20, 21]. На этой стадии признаков нефротоксического действия анальгетиков, как правило, не наблюдается. Диагностировать эту

стадию достаточно сложно. Ее продолжительность может колебаться от нескольких месяцев до нескольких лет.

Стадия поражения почек диагностируется только при появлении лабораторных изменений в анализах мочи. Наиболее характерным является снижение относительной плотности мочи, абактериальная лейкоцитурия, бессимптомная бактериурия, протеинурия. Последняя является плохим прогностическим признаком и может свидетельствовать о скором развитии хронической почечной недостаточности. В клиническом анализе крови диагностируется анемия [22, 28, 38]. На этой стадии очень важен тщательный сбор истории заболевания у пациента, целенаправленное выявление зависимости приема НПВС от длительности болевого синдрома, особенно у пожилых пациентов, больных с лабильной психикой, ипохондриков. Больше внимание следует уделять симптомам внепочечного повреждения от действия анальгетиков, таких как выраженная общая слабость, бледность кожных покровов, сердцебиения, которые развиваются вследствие анемии [17, 20, 21]. Боли в животе, эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, кровотечения нередко сопровождают указанную патологию. Возможно поражение печени по типу лекарственного гепатита. Со стороны сердечно-сосудистой системы характерно развитие неконтролируемой артериальной гипертензии, распространенного атеросклероза, прогрессирование ишемической болезни сердца. Поэтому у таких пациентов повышен риск развития инсульта и инфаркта. Мигрени, нарушение сна, бессонница, психастения характеризуют поражение центральной нервной системы. Со стороны половой системы отмечается нарушение либидо, бесплодие [20, 21, 30]. В трети случаев развитие АН характеризуется повышением температуры тела, макрогематурией, почечными коликами, гиперурикемией, повышением артериального давления в сочетании с развитием подагрического артрита [35, 38]. Известно, что при АН развивается преждевременное старение, поэтому пациенты могут выглядеть старше своих лет. Возможно развитие бесплодия вследствие тератогенного воздействия анальгетиков.

Через несколько лет развивается стадия хронической почечной недостаточности. У больных появляются жалобы на жажду, сухость во рту и полиурию. Почечная недостаточность прогрессирует, как правило, медленно, сопровождается лабораторным повышением креатинина и мочевины крови, остеодистрофией и метаболическим ацидозом с мышечной слабостью и эпизодами

судорог [13, 20, 21]. С развитием хронической почечной недостаточности у больных появляется анемия с характерными для нее клиническими проявлениями: бледность кожных покровов, возможно, с желтушным оттенком, одышка, сердцебиения, головные боли, выраженная общая слабость. Важно своевременно диагностировать и лечить данное осложнение с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений [22, 37].

АН чаще всего осложняется присоединением бактериальной инфекции, развитием пиелонефрита. По некоторым данным, осложнением является развитие переходноклеточного рака лоханки [8, 11, 31].

В постановке диагноза АН важен тщательный сбор анамнеза заболевания на предмет причины, сроков, количестве принимаемых анальгетиков. В пользу диагноза АН будет говорить длительный многолетний прием НПВС. Обязательным является проведение лабораторной диагностики, включающей в себя клинический анализ крови, общий анализ мочи, бактериологическое исследование мочи на флору и чувствительность к антибиотикам; функциональные пробы: анализ мочи по Зимницкому, расчет скорости клубочковой фильтрации; биохимические показатели крови: электролиты, мочевины, креатинин, мочевая кислота, билирубин. Проведение инструментальной диагностики включает в себя ультразвуковое исследование почек, компьютерную томографию, крайне редко, по показаниям, проводится нефробиопсия [9–11, 14, 20]. При ультразвуковом исследовании можно выявить уменьшение размеров почек, нечеткость и неровность их контуров. Однако одним из наиболее информативных и неинвазивных инструментальных исследований является компьютерная томография, которая позволяет выявить уменьшение размеров почек и толщины почечной паренхимы, неровные контуры, кальцификацию (обызвествление) почечных сосочков.

Тактика ведения пациента будет определяться стадией хронической болезни почек, зависящей от скорости клубочковой фильтрации. Это позволяет определять объем нефропротективной терапии, своевременность ее назначения и показания к началу лечения заместительной почечной терапией: гемодиализом, перитонеальным диализом [9, 10, 20, 21, 38].

В диагностике АН используют большие и малые критерии. К «большим» критериям относят ежедневный прием анальгетиков более одного года; уменьшение размеров почек, неровность и нечеткость их контуров по данным визуализирующих методов исследования, прежде все-

го ультразвука и компьютерной томографии. К «малым» критериям относят наличие любого хронического болевого синдрома; язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки; особенности личности, такие как депрессия, ипохондрия; клинические признаки хронического тубулоинтерстициального нефрита; абактериальная лейкоцитурия [1, 3, 17, 20, 31].

Первостепенным звеном в лечении АН является полная отмена анальгетиков. При начальных признаках поражения почек этой меры может быть достаточно для восстановления их функции. При наличии внепочечных проявлений назначается терапия, направленная на их коррекцию. В дальнейшем пациентов с АН ведут по всем принципам нефропротекции, направленной на торможение процессов прогрессирования хронической болезни почек в зависимости от ее стадии, включающей коррекцию белкового, водно-электролитного обменов, лечение анемии и т.д. [5, 9, 10, 30, 35, 36]. Назначают малобелковую диету, которая устраняет симптомы уремической интоксикации и улучшает самочувствие пациентов. При уровне креатинина крови менее 250 мкмоль/л белок ограничивают из расчета 1 грамм на килограмм массы тела в сутки. Предпочтение отдается растительным соевым белкам. При умеренном повышении креатинина крови от 250 до 500 мкмоль/л показана малобелковая диета из расчета 0,6–0,7 грамм на килограмм массы тела в сутки. Кроме того, ограничивают продукты, богатые фосфором и калием. С целью уменьшения поступления фосфатов в организм пациента ограничивают потребление бобовых, грибов, белого хлеба, красной капусты, молока, орехов, риса, какао [9, 10, 13, 16].

При развитии гиперкалиемии исключают сухофрукты (изюм, чернослив, курага, финики), печеный картофель, шоколад, кофе, сухие грибы, ограничивают фруктовые соки, ягоды, бананы, апельсины, помидоры, цветную капусту, бобовые, орехи, абрикосы, сливы, виноград, черный хлеб, семечки. Кроме того, при развитии данного осложнения необходимо отменить препараты калия и лекарственные средства, обладающие калий-сберегающим действием. Такие как аспаркам, панангин, верошпирон, препараты из групп ингибиторов рецепторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов к ангиотензину 2. Терапия гиперкалиемии при АН включает в себя внутривенное введение 10% раствора кальция глюконата, 500 мл 20% раствора глюкозы с 10 единицами инсулина, гидрокарбоната натрия, петлевых диуретиков (фуросемида), применяют катионообменные смолы (калимейт). Обязателен контроль электрокардио-

граммы. При отсутствии эффекта от консервативной терапии и содержании калия в крови выше 7,0 ммоль/л показано лечение гемодиализом [9, 10, 20].

Для нивелирования побочных действий малобелковой диеты, назначают комплекс кетоаналогов незаменимых аминокислот из расчета 0,1–0,2 грамма на килограмм массы тела в сутки. Для снижения гиперфосфатемии используют фосфатбиндеры как кальцийсодержащие, так и некальциевые, которые связывают фосфаты в ЖКТ и выводят их с каловыми массами [7, 20, 21].

При развитии гиперпаратиреоза к лечению добавляют активные метаболиты витамина D3: кальцитриол, альфакальцидол, альфа D3-Тева [14, 32].

На ранних стадиях хронической почечной недостаточности назначают энтеросорбенты (полифепан, энтеросгель, активированный уголь), которые уменьшают азотемию [19–21].

Для коррекции артериальной гипертензии рекомендуется использовать антигипертензивные препараты, в первую очередь, из групп ингибиторов рецепторов ангиотензинпревращающего фермента (и-АПФ), блокаторов рецепторов к ангиотензину 2, которые обладают нефропротективными свойствами [10, 14, 20, 27, 31–33]. Наибольшее предпочтение отдается в лечении пролонгированным препаратам, которые метаболизируются в печени, таким как фозиноприл, беназеприл, лозартан, валсартан, телмисартан. Дозы указанных гипотензивных препаратов необходимо корректировать в зависимости от скорости клубочковой фильтрации [1, 10, 21, 27].

Блокаторы кальциевых каналов следует применять в сочетании с и-АПФ. Обычно они назначаются в средних дозировках. Для монотерапии больше подходят препараты из группы недегидропиридиновых, верапамил или дилтиазем, характерной чертой которых является нефропротективное и антиангинальное действие. Кроме того, у больного АН с гипотензивной целью можно использовать салуретики, препараты центрального действия и бета-адреноблокаторы [10, 20, 21, 32]. Из диетических мероприятий при лечении АГ считается действенным ограничение потребления поваренной соли.

Для нормализации АД могут быть использованы салуретики, которые выводят натрий и уменьшают проявления гиперволемии. В начальной стадии хронической почечной недостаточности может быть использован верошпирон, который оказывает нефро- и кардиопротективные действия за счет того, что является антагонистом альдостерона. Эффективными являются тиазидоподобные и петлевые диуретики, которые

не вызывают развития гиперкалиемии, метаболизируются преимущественно печенью, поэтому являются более безопасными при хронической почечной недостаточности, особенно при скорости клубочковой фильтрации менее 50 мл/мин [10, 20, 21]. Из тиазидоподобных диуретиков наиболее широкое применение нашел индапамид, который, помимо мочегонного действия, вызывает еще и расширение сосудов, снижает их периферическое сопротивление. С развитием выраженной хронической почечной недостаточности становится наиболее оправданной комбинация индапамида с фуросемидом, в которой первый препарат потенцирует действие второго. Более выгодно периодическое (1–2 раза в неделю) назначение салуретиков на фоне постоянного приема указанных ниже групп антигипертензивных препаратов [10, 20, 21].

Верошпирон при умеренной хронической почечной недостаточности противопоказан в виду высокого риска гиперкалиемии.

В терапии артериальной гипертензии, развивающейся при АН, используют и препараты центрального действия, которые снижают АД за счет стимуляции адренорецепторов в ЦНС, что приводит к расширению периферических сосудов. Из представителей этой группы препаратов наибольшее применение при развитии хронической почечной недостаточности нашел моксонидин, обладающий кардиопротективным и антипротеинурическим действиями [10, 18–21, 33].

При наличии противопоказаний к использованию и-АПФ и блокаторов рецепторов к ангиотензину II используют бета-адреноблокаторы, особенно если у больных АН развилась ишемическая болезнь сердца, имеется нарушение сердечного ритма. Дозу бета-адреноблокаторов корректируют с учетом скорости клубочковой фильтрации и с учетом их особенностей метаболизма. Наиболее часто применяют такие, как карведилол, небиволол, биспролол [10, 20, 21].

Важным принципом терапии АН является коррекция анемии, которая проводится в 2 этапа [10, 12, 22]. Первый этап заключается в достижении нижней границы целевого уровня гемоглобина крови (110 г/л). Второй этап — это поддержание гемоглобина на достигнутом уровне. Стартовым является применение препаратов эритропоэтина, который вводится подкожно из расчета 50–100 ЕД на килограмм массы тела 1 раз в неделю или в среднем 6000 единиц в неделю. Внутривенно препараты ЭПО вводят 3 раза в неделю. Следует стремиться к полной ранней коррекции анемии. Обычно доза препаратов эритропоэти-

на должна титроваться в соответствии с уровнем гемоглобина. Контроль уровня гемоглобина крови в начальной фазе лечения следует проводить каждые две недели, а при проведении поддерживающей терапии — 1 раз в месяц. На начальном этапе терапии следует поддерживать скорость повышения концентрации гемоглобина 1–2 г/дл в месяц. Изменение уровня гемоглобина менее чем на 1 г/дл или более чем на 2 г/дл указывает на необходимость поэтапной еженедельной коррекции дозы ЭПО на 25% в большую или меньшую сторону [9, 10, 12, 22].

Дефицит железа, развившийся на фоне терапии эпоэтином, в консервативной стадии ХПН обычно корректируют назначением препаратов трехвалентного железа (мальтофер, венофер, ликфер). Наиболее оптимальным способом введения препаратов железа для пациентов с хронической болезнью почек является внутривенный, так как у больных с уреемией значительно снижена степень абсорбции железа в желудочно-кишечном тракте [12, 22]. У больных на ранних стадиях хронической болезни почек допустимо применение препаратов железа внутрь. При их низкой эффективности следует вводить внутривенное железо. Устраняя анемию, эпоэтин обладает выраженным кардиопротективным эффектом, тормозит развитие миокардиодистрофии, оказывает нефропротективное действие за счет уменьшения почечной ишемии и нормализации сердечного выброса. При развитии терминальной хронической почечной недостаточности начинают заместительную почечную терапию гемодиализом либо перитонеальным диализом. Возможна трансплантация почки [20, 21, 32].

В лечении очень важна своевременная диагностика присоединившейся к АН мочевого инфекции, которая проводится с учетом данных бактериологического исследования мочи. Серьезным осложнением АН является развитие переходноклеточного рака лоханки почки [1, 2, 35].

## Заключение

Прогноз заболевания зависит от того, на какой стадии оно диагностировано. Наиболее благоприятен прогноз при диагностике АН на стадии компенсации (бессимптомного течения), когда отмены НПВС достаточно для восстановления функции почек. Прогноз ухудшается с развитием хронической почечной недостаточности [3, 4, 20].

Профилактика заключается в жестком врачебном контроле за пациентом, принимающим НПВС, назначении указанных препаратов строго по показаниям, коротким курсом, невысокими дозами при постоянном клинико-лабораторном

контроле. Профилактика АН со стороны государства могла бы заключаться в разработке определенной политики, включающей запрет рекламы анальгетиков средствами массовой информации, безрецептурного отпуска указанных препаратов в аптеках, санитарно-просветительская работа с населением в отношении вреда самолечения.

Можно полагать, что врачебная осведомленность о возможном развитии АН при длительном назначении анальгетиков, знание о клинических проявлениях заболевания, тактики ведения пациентов с данной патологией позволит избежать развития указанного осложнения, а раннее выявление обеспечит высокую эффективность лечения.

## Список литературы

1. Андросова С. О., Никулина Е. Н. Острый тубулоинтерстициальный нефрит у больной с анальгетической нефропатией. *Практикующий врач*. 1997; 1: 20–21.
2. Балкаров И. М., Лебедева М. В., Щербак А. В., Мухин Н. А. Клиника. Диагностика и лечение хронического тубулоинтерстициального нефрита. *Клиническая фармакология и терапия*. 2000; 9(5): 81–85.
3. Батюшин М. М., Дмитриева О. В., Терентьев В. П. Роль анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов в развитии интерстициальных поражений почек. *Нефрология и диализ*. 2006; 3: 239–244.
4. Батюшин М. М., Повилайте П. Е. *Клиническая нефрология. Руководство*. Элиста: ЗАОр НПП «Джангар»; 2009. 656 с.
5. Батюшин М. М., Дмитриева О. В., Терентьев В. П., Давиденко К. С. Расчетные методы прогнозирования риска развития анальгетического интерстициального поражения почек. *Терапевтический архив*. 2008; 6: 62–65.
6. Батюшин М. М., Мационис А. Э., Повилайте П. Е., Дмитриева О. В., Терентьев В. П. Клинико-морфологический анализ лекарственных поражений почек при терапии нестероидными противовоспалительными препаратами. *Нефрология и диализ*. 2009; 11(1): 44–48.
7. Демченко В. И., Коржов И. С. *Нефрология. Учебно-методическое пособие*. Омск: ОмГМА; 2008. 458 с.
8. Зборовский А. Б., Тюренков И. Н. *Осложнения фармакотерапии. Руководство для врачей*. М.: Медицина; 2003. 544 с.
9. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению острого тубулоинтерстициального нефрита*. Разработчик: Научное общество нефрологов России. Рабочая группа: Шилов Е. М., Батюшин М. М. 2015. 17 с.
10. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического тубулоинтерстициального нефрита*. Разработчик: Ассоциация нефрологов. Научное общество нефрологов России. 2015. 17 с.
11. Мухин Н. А., Моисеев В. С., Мартынов А. И. (редакторы). *Внутренние болезни*. В 2 т. Т. 1: *Внутренние болезни*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2004. 648 с.
12. *Диагностика и лечение анемии при хронической болезни почек*. Ассоциация нефрологов России. Российское Диализное Общество, Научное общество нефрологов России. Национальные рекомендации. 2014. 34 с.
13. *Нефрология: национальное руководство*. Мухин Н. А., редактор. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 720 с.
14. Николаев А. Ю., Лифшиц Н. Л., Ермоленко В. И. Опыт длительного применения малобелковой диеты при хронической почечной недостаточности. *Терапевтический архив*. 1994; 66(6): 45–57.
15. Шейман Д. А., редактор. *Патофизиология почки*. М.: «Издательство БИНОМ»; 2013. 206 с.
16. Батюшин М. М., Мартиросов В. Ю., редакторы. *Протоколы (стандарты) диагностики и лечения в нефрологии: методические указания*. Ростов-на-Дону: изд-во РостГМУ; 2004. 129 с.
17. Шрайер Р. В., редактор. *Руководство по нефрологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 560 с.
18. Тареева И. Е., Николаев А. Ю., Андросова С. О. *Лекарственные поражения почек*. В кн.: Тареева И. Е., редактор. *Нефрология*. М.: Медицина; 1995. 299–312.
19. Тареева И. Е. *Тубулоинтерстициальные нефропатии*. В кн.: Тареева И. Е., редактор. *Нефрология*. М.: Медицина; 1995. 101–110.
20. Шилов Е. М., Андросова С. Лекарственные поражения почек. *Врач*. 2002; 6: 47–49.
21. Шилов Е. М. *Нефрология. Руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 450 с.
22. Шило В. Ю., Хасабов Н. Н. Анемия при хронической болезни почек. *Лечащий врач*. 2008; 8: 23–30.
23. Akhund L., Quinet R. J., Ishaq S. Celecoxib-related papillary necrosis. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163(1): 114–115.
24. Ayasreh F. N., Ars C. E., Lopes M. V., Arce T. Y., Ruiz D. P., Ballarín C. J., Torra B. R. Familial chronic interstitial nephropathy with hyperuricaemia caused by the UMOD gene. *Nefrologia (English Version)*. 2013; 33: 587–592. DOI: 10.3265/Nefrologia.pre2013.Apr.11960
25. Blatt A. E., Liebman S. E. Drug induced acute kidney injury. *Hosp. Med. Clin.* 2013; 2: 525–541.
26. Bomback A. S., Markowitz G. S. Increased prevalence of acute interstitial nephritis: more disease or

- simply more detection? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28(1): 16–18.
27. Bouvy M. L., Heerdink E. R., Hoes A. W., Leufkens H. G. Effects of NSAIDs on the incidence of hospitalisations for renal dysfunction in users of ACE inhibitors. *Drug Saf.* 2003; 26(13): 983–989. DOI: 10.2165/00002018-200326130-00006
28. Brater D. C. Anti-inflammatory agents and renal function *Semin. Arthritis Rheum.* 2002; 32 (Suppl 1): 33–42.
29. Clarkson M. R., Giblin L., O'Connell F. P., O'Kelly P., Walshe J. J., Conlon P., O'Meara Y., Dormon A., Campbell E., Donohoe J. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19(11): 2778–2783.
30. Ekici A. B., Hackenbeck T., Morinière V., Pannes A., Buettner M., Uebe S., Janka R., Wiesener A., Hermann I., Grupp S., Hornberger M., Huber T. B., Isbel N., Mangos G., McGinn S., Soreth-Rieke D., Beck B. B., Uder M., Amann K., Antignac C., Reis A., Eckardt K. U., Wiesener M. S. Renal fibrosis is the common feature of autosomal dominant tubulointerstitial kidney diseases caused by mutations in mucin 1 or uromodulin. *Kidney Int.* 2014; 86(3): 589–599. DOI: 10.1038/ki.2014.72
31. Elseviers M. M., De Broe M. E. Tubulointerstitial kidney diseases. *Am. J. Kidney Dis.* 1996; 28: 48–55.
32. Feinstein A. R., Heinemann L. A., Curhan G. C., Dellzell E., Deschepper P. J., Fox J. M., Graf H., Luft F. C., Michielsen P., Mihatsch M. J., Suissa S., Van Der Woude F., Willich S. Relationship between nonphenacetin combined analgesics and nephropathy: a review. Ad Hoc Committee of the International Study Group on Analgesics and Nephropathy. *Kidney Int.* 2000; 58(6): 2259–2264. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2000.00410.x
33. Galesic K., Morovic-Vergles J., Jelakovic B. Nonsteroidal antirheumatics and the kidney. *Reumatizam.* 2005; 52(2): 61–66.
34. Gooch K., Culleton B. F., Manns B. J., Zhang J., Alfonso H., Tonelli M., Frank C., Klarenbach S., Hemmelgarn B. R. NSAID use and progression of chronic kidney disease. *Am. J. Med.* 2007; 120(3): 280.e1–e7. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.02.015
35. Lanas A., Benito P., Alonso J., Hernández-Cruz B., Barón-Esquivias G., Perez-Aísa Á., Calvet X., García-Llorente J. F., Gobbo M., Gonzalez-Juanatey J. R. Safe prescription recommendations for non steroidal anti-inflammatory drugs: consensus document elaborated by nominated experts of three scientific associations (SER-SEC-AEG). *Reumatol. Clin.* 2014; 10(2): 68–84. DOI: 10.1016/j.reuma.2013.10.004
36. Leven C., Hudier L., Picard S., Longuet H., Lorcycy N., Cam G., Boukerroucha Z., Dolley-Hitze T., Le Cacheux P., Halimi J. M., Cornec Le Gall E., Hanrotel-Saliou C., Arreule A., Massad M., Duveau A., Couvrat-Desvergnès G., Renaudineau E. Prospective study of drug-induced interstitial nephritis in eleven French nephrology units. *Presse Med.* 2014; 43(11): 369–376. DOI: 10.1016/j.lpm.2014.03.032
37. Nanayakkara S., Senevirathna S. T., Abeysekera T., et al. An integrative study of the genetic, social and environmental determinants of chronic kidney disease characterized by tubulointerstitial damages in the North Central Region of Sri Lanka. *J. Occup. Health.* 2014; 56(1): 28–38.
38. Plantinga L., Grubbs V., Sarkar U., Hsu C. Y., Hedge-man E., Robinson B., Saran R., Geiss L., Burrows N. R., Eberhardt M., Powe N. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use among persons with chronic kidney disease in the United States. *Ann. Fam. Med.* 2011; 9(5): 423–430. DOI: 10.1370/afm.1302

## References

1. Androsova S. O., Nikulina E. N. Ostryi tubulointerstitsial'nyi nefrit u bol'noi s anal'geticheskoi nefropatiei. *Praktikuyushchii Vrach.* 1997; 1: 20–21 (In Russ.).
2. Balkarov I. M., Lebedeva M. V., Shcherbak A. V., Mukhin N. A. Klinika. Diagnostika i lechenie khronicheskogo tubulointerstitsial'nogo nefrita. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya.* 2000; 9(5): 81–85 (In Russ.).
3. Batyushin M. M., Dmitrieva O. V., Terent'ev V. P. Rol' anal'getikov i nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov v razvitií interstitsial'nykh porazhenii pochec. *Nefrologiya i Dializ.* 2006; 3: 239–244 (In Russ.).
4. Batyushin M. M., Povilaite P. E. *Klinicheskaya nefrologiya. Rukovodstvo.* Elista: ZAO R NPP «Dzhangar»; 2009. 656 p. (In Russ.).
5. Batyushin M. M., Dmitrieva O. V., Terent'ev V. P., Davidenko K. S. Raschetnye metody prognosirovaniya riska razvitiya analgeticheskogo interstitsial'nogo porazhenia pochec. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2008; 6: 62–65 (In Russ.).
6. Batyushin M. M., Matsionis A. E., Povilaitite P. E., Dmitrieva O. V., Terent'ev V. P. A clinical-morphological analysis of the medicinal kidney lesions during therapy with non-steroid anti-inflammatory drugs. *Nefrologiya i Dializ.* 2009; 11(1): 44–48 (In Russ., English abstract).
7. Demchenko V. I., Korzhov I. S. *Nefrologiya. Uchebno-metodicheskoe posobie.* Omsk: OmGMA; 2008. 458 p. (In Russ.).
8. Zborovskii A. B., Tyurenkov I. N. *Oslozhneniya farmakoterapii. Rukovodstvo dlya vrachei.* Moscow: Meditsina; 2003. 544 p. (In Russ.).
9. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu ostrogo tubulointerstitsial'nogo nefrita.* Developer: Nauchnoe obshchestvo nefrologov Rossii. Working group: Shilov E. M., Batyushin M. M. 2015. 17 p. (In Russ.).

10. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu khronicheskogo tubulointerstitsial'nogo nefrita*. Developer: Associacia nefrologov. Nauchnoe obshchestvo nefrologov Rossii. 2015. 17 p. (In Russ.).
11. Mukhin N.A., Moiseev V.S., Martynov A.I. (editors). *Vnutrennie bolezni*. In 2 vol. V. 1: *Vnutrennie bolezni*. Moscow: GEOTAR-Media; 2004. 648 p. (In Russ.).
12. *Diagnostika i lechenie anemii pri khronicheskoi bolezni pochek*. Assotsiatsiya nefrologov Rossii. Rossiiskoe Dializnoe Obshchestvo, Nauchnoe obshchestvo nefrologov Rossii. Natsional'nye rekomendatsii. 2014. 34 p. (In Russ.).
13. Mukhin N.A., editor. *Nefrologiya: natsional'noe rukovodstvo*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 720 p. (In Russ.).
14. Nikolaev A.Yu., Lifshits N.L., Ermolenko V.I. Opyt diltel'nogo primeneniya malobelkovoi diety pri khronicheskoi pochechnoi nedostatochnosti. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1994; 66(6): 45–57 (In Russ.).
15. Sheiman D.A., editor. *Patofiziologiya pochki*. Moscow: «Izdatel'stvo BINOM»; 2013. 206 p. (In Russ.).
16. Batyushin M.M., Martirosov V.Yu., editors. *Protokoly (standarty) diagnostiki i lecheniya v nefrologii: metodicheskie ukazaniya*. Rostov-na-Donu: izd-vo RostG-MU; 2004. 129 p. (In Russ.).
17. Shraier R.V., editor. *Rukovodstvo po nefrologii*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 560 p. (In Russ.).
18. Tareeva I.E., Nikolaev A.Yu., Androsova S.O. *Lekarstvennye Terapevticheskii Arkhiv porazheniya pochek*. In: Tareeva I.E., editor. *Nefrologiya*. M.: Meditsina; 1995. 299–312 (In Russ.).
19. Tareeva I.E. *Tubulointerstitsial'nye nefropatii*. In: Tareeva I.E., editor. *Nefrologiya*. M.: Meditsina; 1995. 101–110 (In Russ.).
20. Shilov E.M., Androsova S. *Lekarstvennye porazheniya pochek*. *Vrach*. 2002; 6: 47–49 (In Russ.).
21. Shilov E.M. *Nefrologiya. Rukovodstvo*. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 450 p. (In Russ.).
22. Shilo V.U., Hasabov N.N. Anemia pri khronicheskoy bolezni pochek. *Lechashy Vrach*. 2008; 8: 23–30.
23. Akhund L., Quinet R.J., Ishaq S. Celecoxib-related papillary necrosis. *Arch. Intern. Med*. 2003; 163(1): 114–115.
24. Ayasreh F.N., Ars C.E., Lopes M.V., Arce T.Y., Ruiz D.P., Ballarín C.J., Torra B.R. Familial chronic interstitial nephropathy with hyperuricaemia caused by the UMOD gene. *Nefrologia (English Version)*. 2013; 33: 587–592. DOI: 10.3265/Nefrologia.pre2013. Apr.11960
25. Blatt A.E., Liebman S.E. Drug induced acute kidney injury. *Hosp. Med. Clin*. 2013; 2: 525–541.
26. Bomback A.S., Markowitz G.S. Increased prevalence of acute interstitial nephritis: more disease or simply more detection? *Nephrol. Dial. Transplant*. 2013; 28(1): 16–18.
27. Bouvy M.L., Heerdink E.R., Hoes A.W., Leufkens H.G. Effects of NSAIDs on the incidence of hospitalisations for renal dysfunction in users of ACE inhibitors. *Drug Saf*. 2003; 26(13): 983–989. DOI: 10.2165/00002018-200326130-00006
28. Brater D.C. Anti-inflammatory agents and renal function *Semin. Arthritis Rheum*. 2002; 32 (Suppl 1): 33–42.
29. Clarkson M.R., Giblin L., O'Connell F.P., O'Kelly P., Walshe J.J., Conlon P., O'Meara Y., Dormon A., Campbell E., Donohoe J. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2004; 19(11): 2778–2783.
30. Ekici A.B., Hackenbeck T., Morinière V., Pannes A., Buettner M., Uebe S., Janka R., Wiesener A., Hermann I., Grupp S., Hornberger M., Huber T.B., Isbel N., Mangos G., McGinn S., Soreth-Rieke D., Beck B.B., Uder M., Amann K., Antignac C., Reis A., Eckardt K.U., Wiesener M.S. Renal fibrosis is the common feature of autosomal dominant tubulointerstitial kidney diseases caused by mutations in mucin 1 or uromodulin. *Kidney Int*. 2014; 86(3): 589–599. DOI: 10.1038/ki.2014.72
31. Elseviers M.M., De Broe M.E. Tubulointerstitial kidney diseases. *Am. J. Kidney Dis*. 1996; 28: 48–55.
32. Feinstein A.R., Heinemann L.A., Curhan G.C., Dellzell E., Deschepper P.J., Fox J.M., Graf H., Luft F.C., Michielsen P., Mihatsch M.J., Suissa S., Van Der Woude F., Willich S. Relationship between nonphenacetin combined analgesics and nephropathy: a review. Ad Hoc Committee of the International Study Group on Analgesics and Nephropathy. *Kidney Int*. 2000; 58(6): 2259–2264. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2000.00410.x
33. Galesic K., Morovic-Vergles J., Jelakovic B. Nonsteroidal antirheumatics and the kidney. *Reumatizam*. 2005; 52(2): 61–66.
34. Gooch K., Culleton B.F., Manns B.J., Zhang J., Alfonso H., Tonelli M., Frank C., Klarenbach S., Hemmelgarn B.R. NSAID use and progression of chronic kidney disease. *Am. J. Med*. 2007; 120(3): 280.e1–e7. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.02.015
35. Lanas A., Benito P., Alonso J., Hernández-Cruz B., Barón-Esquivias G., Perez-Aisa Á., Calvet X., García-Llorente J.F., Gobbo M., Gonzalez-Juanatey J.R. Safe prescription recommendations for non steroidal anti-inflammatory drugs: consensus document elaborated by nominated experts of three scientific associations (SER-SEC-AEG). *Reumatol. Clin*. 2014; 10(2): 68–84. DOI: 10.1016/j.reuma.2013.10.004
36. Leven C., Hudier L., Picard S., Longuet H., Lorcay N., Cam G., Boukerroucha Z., Dolley-Hitze T., Le Cacheux P., Halimi J.M., Cornec Le Gall E., Hanrotel-Saliou C., Arreule A., Massad M., Duveau A., Couvrat-Desvergnès G., Renaudineau E. Prospective study of drug-induced interstitial nephritis in eleven French nephrology units. *Presse Med*. 2014; 43(11): 369–376. DOI: 10.1016/j.lpm.2014.03.032

37. Nanayakkara S., Senevirathna S. T., Abeysekera T., et al. An integrative study of the genetic, social and environmental determinants of chronic kidney disease characterized by tubulointerstitial damages in the North Central Region of Sri Lanka. *J. Occup. Health.* 2014; 56(1): 28–38.
38. Plantinga L., Grubbs V., Sarkar U., Hsu C. Y., Hedge- man E., Robinson B., Saran R., Geiss L., Bur- rows N. R., Eberhardt M., Powe N. Nonsteroidal an- ti-inflammatory drug use among persons with chronic kidney disease in the United States. *Ann. Fam. Med.* 2011; 9(5): 423–430. DOI: 10.1370/afm.1302

## Сведения об авторе / Information about the author

---

**Ольга Борисовна Поселюгина** — доктор меди- цинских наук, доцент, профессор кафедры госпи- тальной терапии и профессиональных болезней Федерального государственного бюджетного образо- вательного учреждения высшего образования «Твер- ской государственной медицинской университет» Ми- нистерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: [poseubina@mail.ru](mailto:poseubina@mail.ru), тел.: + 7 (910) 539-20-42;

ул. 1-я Суворова, д. 11, кв. 87, г. Тверь, 170002, Россия.

**Olga B. Poselugina** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Hospital Therapy and Occupational Diseases, Tver State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Contact information: e-mail: [poseubina@mail.ru](mailto:poseubina@mail.ru), tel: + 7 (910) 539-20-42;

1 Suvorova str., 11-87, Tver, 170002, Russia.

# СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ОНИХОМИКОЗОВ СТОП (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

М. М. Тлиш, М. Е. Шавилова\*

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

## Аннотация

**Введение.** Актуальность проблемы онихомикоза стоп связана не только с его широкой распространенностью среди населения и снижением качества жизни больных, но и с наличием значительных сложностей в терапии. На данный момент существует большой выбор системных и местных противогрибковых препаратов, а также разрабатываются и внедряются в клиническую практику физиотерапевтические способы коррекции данной патологии. При этом все они имеют разные механизмы действия и поэтому обладают определенными преимуществами и недостатками.

**Обсуждение.** В статье представлен обзор фармакологических особенностей противогрибковых препаратов, рекомендованных к применению в Российской Федерации для пациентов с онихомикозами стоп. Обобщены данные исследований клинической эффективности и особенностей назначения производных азолов, аллиламина, морфолина и циклопирокса. Приведены критерии выбора данных лекарственных средств для системной и местной терапии. Проанализированы отечественные и зарубежные публикации последних лет, посвященные физическим факторам лечения грибковой инфекции ногтей. Описаны механизмы действия, клиническая эффективность, способы применения, значимые побочные эффекты лазерных и фотодинамических методов, ультразвука, магнитного и электрического полей.

**Заключение.** Арсенал терапии онихомикозов стоп включает большое количество системных и местных противогрибковых препаратов, а также физиотерапевтических методик коррекции данной патологии. Все они обладают разными механизмами действия с определенными преимуществами и недостатками. На сегодняшний момент не существует универсального препарата для лечения онихомикозов стоп, который бы воздействовал на все звенья микотического процесса. На основе анализа научной литературы отмечено, что комплексное использование топических препаратов и физиотерапии позволяет значительно сократить длительность приема системных антимикотиков, расширяет этиологические показания, профилактирует побочные реакции последних и, таким образом, на современном этапе является наиболее эффективным способом лечения онихомикозов стоп.

**Ключевые слова:** онихомикозы, системные и местные противогрибковые препараты, физиотерапевтические методы коррекции грибковой инфекции ногтей

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Тлиш М.М., Шавилова М.Е. Современные возможности терапии онихомикозов стоп (обзор литературы). *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(2): 202–213. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-202-213>

Поступила 20.11.2018

Принята после доработки 15.02.2019

Опубликована 25.04.2019

# MODERN TREATMENT OPTIONS OF TOENAIL ONYCHOMYCOSIS (A LITERATURE REVIEW)

Marina M. Tlish, Marina E. Shavilova\*

*Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation,  
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia*

## Abstract

**Introduction.** The importance of investigating the problem of toenail onychomycosis is associated not only with its widespread prevalence among the population and negative effects on the patient life quality, but also with significant difficulties arising during its therapy. At the moment, a large number of systemic and local antifungal drugs are successfully applied for treating this pathology. Moreover, new physiotherapeutic methods are being developed and introduced into clinical practice. These treatment approaches are based on different action mechanisms, thus demonstrating certain advantages and disadvantages.

**Discussion.** This article sets out to provide a review of antifungal drugs recommended for use in the Russian Federation in patients suffering from onychomycosis of the feet. The results of studies aimed at establishing the clinical efficacy and application of azole, allylamine, morpholine and ciclopirox derivatives are summarized. Criteria for the selection of these drugs for systemic and local therapy are given. Both Russian and foreign recent publications devoted to physical factors in the treatment of fungal nail infections are analyzed. The action mechanisms, clinical efficacy, application methods, significant adverse effects of laser and photodynamic methods, as well as ultrasound, magnetic and electric fields, are described.

**Conclusion.** Modern approaches to the treatment of toenail onychomycosis are shown to use a large selection of systemic and local antifungal drugs, as well as physiotherapeutic methods for correcting this pathology. All of them have different action mechanisms characterized by particular advantages and disadvantages. To date, there is no universal drug for the treatment of toenail onychomycosis, which would affect all parts of the mycotic process. Following the analysis of recently published literature, it is shown that the use of topical medications and physiotherapy in combination not only significantly reduces the duration of the application of systemic antimycotic drugs, but also expands the etiological indications and their adverse effects. Therefore, such a therapy is established to be the most effective approach to the treatment of toenail onychomycosis at the present stage.

**Keywords:** onychomycosis, systemic and local antifungal drugs, physiotherapy methods for correcting fungal nail infections

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Tlish M. M., Shavilova M.E. Modern Treatment Options of Toenail Onychomycosis (A Literature Review). *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(2): 202–213. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-202-213>

*Submitted 20.11.2018*

*Revised 15.02.2019*

*Published 25.04.2019*

## Введение

Грибковая инфекция ногтей (онихомикоз) на современном этапе характеризуется высокими показателями заболеваемости во всех странах, отличается полиморфизмом клинических проявлений, продолжительным течением и частыми рецидивами [1–3]. Заболевание нередко сопровождается выраженными косметическими дефектами ногтевой пластины и болевыми ощущениями, что резко снижает качество жизни больных. Известно, что длительно протекающая микотическая инфекция обуславливает сенсбилизацию организма, повышая риск развития аллергических заболеваний [4, 5].

Актуальность проблемы онихомикоза стоп связана также со значительными сложностями в терапии. В настоящее время зарегистрировано немалое количество противогрибковых средств, однако на практике врачи сталкиваются с большими трудностями, обусловленными выбором наиболее эффективного лекарственного препарата. Длительный анамнез заболевания, выраженный гиперкератоз, медленный рост ногтей стоп и соматическая отягощенность диктуют необходимость дифференцированного подхода к терапии.

Основной целью лечения онихомикозов стоп является эрадикация патогенного гриба из пораженных ногтей. В данный момент варианты терапии сводятся к применению системных и местных противогрибковых препаратов, реже в сочетании с физиотерапевтическими методами и удалением инфицированных частей ногтевых пластин.

## Обсуждение

**Системная антимикотическая терапия** показана при проксимальном и тотальном поражении ногтя, дистально-латеральной форме с вовлечением более 1/3 одной или сразу нескольких ногтевых пластин, а также при сочетанном грибковом инфицировании кожи или волос, возрасте старше 50 лет (медленно растущие ногти) и неэффективности топического лечения [6, 7].

Для системной терапии онихомикозов стоп в Российской Федерации рекомендованы к применению производные азолов (кетоназол, итраконазол, флуконазол) и аллиламина (тербинафин) [6]. Гризеофульвин и полиеновые антибиотики для лечения данной патологии сейчас практически не применяют в связи с низкой эффективностью, длительным курсом терапии и высоким риском развития побочных реакций [8, 9].

**Кетоназол** является синтетическим диоксолановым производным имидазола, синтезирован

в 1977 году. Для лечения онихомикозов в нашей стране применяется с 1985 года [10]. Ингибирует синтез фермента 14 $\alpha$ -деметилазы (изофермент цитохрома P450), оказывая таким образом фунгистатическое действие. Также способен угнетать тканевое дыхание на уровне цитохром С-оксидазы и подавлять синтез хитина клеточной стенки [11, 12]. Препарат обладает антимикотическим действием против дерматофитов, дрожжеподобных, диморфных и высших грибов. Менее чувствительны к его действию *Aspergillus spp.*, *Sporothrix schenckii*, *Dermatiaceae*, *Mucor spp.* и другие фикомицеты [11, 13]. Неселективное блокирование системы цитохром Р-450-зависимых реакций обуславливает влияние кетоназола на синтез стероидов и токсическое действие на гепатобилиарную систему человека, что на современном этапе ограничивает его использование в длительной терапии онихомикозов стоп [9].

**Итраконазол** относится к синтетическим диоксолановым производным триазола и используется в терапии микозов с 1980 года. Для лечения онихомикозов в России применяется более 10 лет [10]. Механизм действия препарата связан с ингибированием синтеза эргостерола за счет действия на 14 $\alpha$ -деметилазу. Нарушение синтеза эргостерола приводит к изменению проницаемости мембраны и лизису грибковой клетки. Появление итраконазола в дистальных частях ногтевой пластины отмечается уже к концу первой недели лечения [9]. При этом концентрация препарата в ногте в последующем повышается и зависит логарифмически от принимаемой дозы итраконазола [11]. Эти свойства препарата позволяют применять его при онихомикозах стоп по схеме пульс-терапии [6, 9, 14, 15]. Преимуществом итраконазола является широкий спектр противогрибкового действия по сравнению с другими системными антимикотиками. Препарат активен в отношении *Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*, *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.*, *Histoplasma spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp.*, *Blastomyces dermatidis* [13]. С учетом вышеизложенного итраконазол в большей степени рекомендуется для лечения онихомикозов, вызванных дрожжеподобными и плесневыми грибами, а также в случаях, когда вид возбудителя установить не удается [16]. В связи с повышенным риском развития отрицательных инотропных эффектов и аритмии препарат противопоказан пациентам с застойной сердечной недостаточностью или принимающим ингибиторы рецепторов H1 и H2 [17].

**Флуконазол** синтезирован в 1982 году и длительное время использовался только для лечения больных кандидозом и глубокими микозами. В терапии онихомикозов препарат стал активно применяться только в последние годы [10]. Механизм действия препарата схож с таковым у итраконазола и кетоконазола, но в отличие от них он обладает высокой специфичностью по отношению к зависимым от цитохрома Р-450 ферментам грибов. По этой причине при использовании флуконазола реже отмечаются побочные эффекты, связанные с синтезом стероидов и другими метаболическими процессами [9]. Флуконазол при онихомикозе активен в отношении дерматомицетов, грибов рода *Candida* и некоторых нитчатых недерматомицетов (*Scopulariopsis brevicaulis*). Исследования показали, что на 3-й и 6-й месяц препарат сохраняется в ногте в концентрациях 1700 и 1400 нг/г соответственно. Минимальная подавляющая концентрация флуконазола для дерматомицетов превышает 5000 нг/г, поэтому концентрации после отмены не могут считаться терапевтическими, за исключением случаев, вызванных *Candida spp.* [26]. Клиническая эффективность флуконазола в терапии ниже, чем у тербинафина и итраконазола, так как большая часть данной патологии ассоциирована с инфицированием дерматофитами [27]. Наиболее эффективно его назначение в случаях без поражения матрикса [6].

**Тербинафин** — препарат из группы аллиламинов, открыт в 1983 году, в терапии грибковой инфекции ногтей используется более 10 лет [10]. Обладает фунгицидным и фунгистатическим действием за счет угнетения скваленоксидазы, в результате чего содержание эргостерола снижается, а сквалена — повышается. Фунгистатический эффект препарата связан с ингибированием синтеза мембраны из-за нехватки эргостерола, а фунгицидный — с накоплением больших количеств сквалена, разрушающих мембрану грибов [18]. Тербинафин наиболее эффективен против дерматофитов, вызывающих большинство онихомикозов [19–21]. Высокие кератинотропность и липофильность позволяют ему обнаруживаться в дистальной части ногтя уже через 1–2 недели терапии, сохраняясь в нем до 9 месяцев после окончания лечения [22–24]. При этом минимальная подавляющая концентрация тербинафина для дерматомицетов сохраняется в ногтевой пластине до 6 месяцев после отмены препарата [25]. Данные особенности фармакокинетики тербинафина делают возможным его применение при онихомикозе стоп по укороченной схеме: один раз в сутки в течение 4 месяцев [6, 9]. Препарат подвергается активной биотрансформации в печени и до 80% его метаболитов

выводится с мочой, поэтому до начала и в процессе терапии обязателен контроль функций гепатобилиарной и ренальной систем [9, 20].

**Наружные противогрибковые препараты** в качестве монотерапии при онихомикозах используются в случае наличия противопоказаний к системным средствам (в первую очередь патология гепатобилиарной и ренальной систем), при поверхностном белом онихомикозе и дистально-латеральной форме с поражением до 1/3 ногтевой пластины, при микотическом изменении 1–2 ногтей, возрасте до 50 лет (быстро растущие ногти) [6, 7, 28].

Основными преимуществами топической терапии являются отсутствие системных побочных реакций и широкий спектр действия, возникающий за счет создания на поверхности ногтя высокой концентрации противогрибкового препарата, что оказывает фунгицидный эффект на большинство возбудителей.

К недостаткам можно отнести поверхностное действие антимикотика, который при выраженном гиперкератозе не всегда достигает возбудителя. Учитывая это, на первом этапе показано удаление выраженных гиперкератотических изменений ногтевой пластины, которое возможно осуществить механически (с помощью маникюрных пилочек, ножниц и кусачек), химически (мазь бифоназола, пластыри с мочевиной или салициловой кислотой) и наиболее современным методом — аппаратной чисткой ногтевого ложа [6, 7].

После удаления гиперкератоза назначают местные этиотропные препараты. Из них на данный момент на российском фармацевтическом рынке представлены производные азолов (кетоконазол, клотримазол, оксиконазол и бифоназол), аллиламина (тербинафин и нафтифин), морфолина (аморолфин), циклопирокса (циклопирокс и циклопироксоламин) [6].

**Азолы** наиболее активны в отношении *Candida spp.*, менее активны в отношении дерматомицетов. Они действуют также на некоторые грамположительные кокки и коринебактерии. При их длительном применении возможно развитие устойчивости, обусловленной накоплением мутаций гена, кодирующего стерол-14-деметилазу, что нарушает взаимодействие гена цитохрома с азолами. Также описана устойчивость, связанная с выведением азолов из грибковой клетки с помощью переносчиков [29].

**Нафтифин** относится к представителям класса аллиламинов и обладает подобным тербинафину механизмом действия. Кроме широкого спектра активности в отношении дерматофитов,

дрожжевых и некоторых мицелиальных возбудителей нафтифин оказывает умеренное антибактериальное действие на грамположительных возбудителей (*Staphylococcus spp.*), а также, за счет подавления синтеза простагландинов и влияния на адгезию нейтрофилов, обладает противовоспалительным эффектом [30, 31]. Таким образом, сочетание фунгицидного, антибактериального и противовоспалительного действия у нафтифина позволяет применять его для больных ониомикозом при присоединении бактериальной инфекции и выраженном воспалительном процессе [32]. Побочные эффекты, как правило, ограничиваются местными явлениями легкой и средней степени тяжести в виде сухости, покраснения кожи, жжения или зуда.

**Аморолфин** — синтетическое производное фенил-пропил-морфолина, оказывающее фунгицидное действие за счет блокады синтеза эргостерола и, как следствие, нарушения структуры клеточной мембраны грибковой клетки. Препарат активен в отношении *Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.* и *Epidermophyton spp.*, *Candida spp.*, *Cryptococcus spp.* и *Malassezia spp.* [31, 33]. Известно, что аморолфин обладает спороцидным действием, что способствует снижению риска рецидивов ониомикоза [34]. Вместе с тем, есть исследования, свидетельствующие о потере чувствительности у основного возбудителя ониомикоза *Trichophyton rubrum* при длительном применении низких концентраций аморолфина [35].

**Циклопирокс и циклопироксоламин** способны связываться с поливалентными катионами ( $Fe^{3+}$  и  $Al^{3+}$ ), входящими в состав ферментов грибковой клетки, что приводит к нарушению внутриклеточного синтеза энергии и деактивации токсических продуктов окисления. Препараты активны в отношении как дрожжеподобных грибов, так и дерматомицетов. Наиболее действенны на ранних стадиях заболевания и при долечивании после системной терапии [31, 36].

Эффективность топической терапии также зависит от правильности выбора лекарственной формы препарата. Местные противогрибковые препараты выпускаются в виде лаков, растворов, мазей и кремов. Последние три формы не обеспечивают достаточного проникновения противогрибковых компонентов через ногтевую пластину, поэтому для достижения оптимального эффекта рекомендуется применять их с фронтально-дистальной части ногтя [37]. Имеются данные о большей эффективности в терапии ониомикозов водно-спиртовых растворов, которые способны проникать в подногтевые пространства с явлениями ониолизиса — «теория

каналов» [38]. Неоспоримым преимуществом лака является создание длительно существующей защитной пленки с противогрибковым средством. Благодаря этому его можно применять всего 1–2 раза в неделю, обеспечивая высокий комплаенс. Поверхностное нанесение обуславливает низкую эффективность лака при выраженном подногтевом гиперкератозе и поражении матрикса. Наибольшим действием лак обладает в случаях долечивания и профилактики заболевания [39]. Наличие у препарата нескольких лекарственных форм позволяет использовать его на разных этапах лечения и при различных клинических проявлениях ониомикоза.

**Физические методы** лечения ониомикозов стоп на современном этапе активно исследуются. В отечественной и зарубежной литературе имеются данные о положительных результатах применения в терапии грибковой инфекции ногтя лазерных и фотодинамических методов, ультразвука, магнитного и электрического полей.

**Лазерные технологии** в лечении ониомикозов стали использовать сравнительно недавно. В настоящее время для этой цели наиболее активно изучаются неодимовые (Nd: YAG), диодные и эрбиевые (Er: YAG) лазеры, также есть данные об эффективности  $CO_2$ -лазеров и лазеров с режимом блокировки (комбинация 870/930 нм и фемтосекундные инфракрасные 800-нм лазеры) [37, 40, 41].

Неодимовые и диодные лазеры обладают фунгицидным эффектом, который развивается вследствие фототермического нагревания мицелия гриба путем выборочного фототермолиза. Данная реакция становится возможной за счет входящих в состав клеточной стенки мицелия хромофоров (хитина, ксантомегнина и меланина), соприкосновение лазерного луча с которыми запускает трансформацию световой энергии в тепловую. При этом происходит нагревание в области ногтя в среднем до 50 °С, что приводит к денатурации белковых структур клеток грибов, запуская их гибель [40, 42]. Так как дермальные клетки обладают большей теплоемкостью и теплопроводностью, чем грибковые, временной промежуток между импульсами должен быть достаточным для рассеивания тепла в коже. Соблюдение этого условия способствует кумулятивному увеличению температуры внутри клеток гриба, при сохранении ее близкой к базовым показателям в окружающих тканях [43]. Имеются данные о повышении образования под влиянием лазера  $NO_2$  и свободных кислородных радикалов, которые, в свою очередь, способствуют активации иммунной системы и оказывают дополнительное токсическое действие на возбу-

дителей микоза [40, 44]. Основными побочными действиями неодимовых и диодных лазеров во время процедуры являются ощущение жара и болезненность. При этом не рекомендуют применение анестезии, так как выраженный перегрев может привести к потере ногтей.

Эрбиевый лазер не вызывает теплового повреждения тканей, так как его действие основано на абляции, обеспечивающей испарение ногтевой пластины. Длина волны эрбиевого лазера составляет в среднем 2,94 мкм, что способствует наиболее эффективному поглощению энергии водой. В результате этого vaporизация клеток происходит настолько быстро, что соседние ткани не успевают нагреваться. Данным методом можно добиться истончения ногтевой пластины по плоскости толщиной более 2 мм [38, 45].

Эффективность неодимовых, диодных и эрбиевых лазеров определяется глубиной проникновения, объемом облучаемой ткани и низким риском развития нежелательных реакций, которые зависят от размера лазерного пятна и формы луча. Поэтому при онихомикозах, как правило, используют лазерный луч диаметром более 4 мм, длительностью импульса 35–55 мс и плотностью энергии 35–55 Дж/см<sup>2</sup>. Продолжительность лечения составляет 4–6 сеансов с перерывом между ними в 2 недели [37, 42]. Наиболее результативна процедура при поверхностной белой форме онихомикоза (до 100% случаев излечения), а наименее — при дистально-латеральной, особенно с вовлечением в патологический процесс более 1/3 ногтевой пластины [40, 46]. Изучение этиотропной активности лазеров показало, что они в большей мере действуют на дерматофиты. Клиническое выздоровление чаще отмечается после полной смены ногтевой пластины [37, 40, 41].

**Фотодинамическая терапия** онихомикозов основана на химической реакции, активирующей световую энергию, которая в последующем приводит к выборочной деструкции ткани [46, 48]. Действие усиливают наружным применением фотосенсибилизирующих препаратов, из которых в лечении онихомикозов стоп на сегодняшний день описано использование 5-аминолевулиновой кислоты, метиламинолевулината, 5,10,15-трис (4-метилпиридиум)-20-фенил- [21Н,23Н]-порфин трихлорида [49]. Исследования чувствительности основных возбудителей грибковой инфекции ногтя показали большую восприимчивость к данному методу у *Trichophyton rubrum*, чем у *Trichophyton mentagrophytes*, что объясняется неполным связыванием фотосенсибилизаторов с клеточной стенкой последнего [49–51]. При этом у *T. rubrum*

была отмечена относительно низкая чувствительность зрелого мицелия в сравнении с таковой у спор. Это дает возможность предполагать, что способ эффективен в профилактике рецидивов онихомикозов, так как одной из причин их развития является недостаточное действие системных антимикотиков на споры грибов-возбудителей [51, 52]. Фотодинамическая терапия обладает низкой проникающей способностью в ногтевую пластину и поэтому требует предварительной обработки пораженных участков. Суммарная продолжительность процедур составляет 3–5 часов; характеристики источника; 570–670 нм при 36–100 Дж/см<sup>2</sup>; количество сеансов: 1–3 [9]. К побочным явлениям относятся фототоксические реакции, что ограничивает широкое использование данной методики [52].

**Ионофорез** представляет собой способ терапии, основанный на введении противогрибкового препарата в ногтевую пластину с помощью постоянного электрического тока малой величины. Исследования показали, что применение ионофореза с тербинафином позволяет значительно увеличить концентрацию последнего в очаге грибковой инфекции. При этом ногтевая пластина действует как резервуар для препарата, который затем в течение 60–70 дней диффундирует в ногтевое ложе и матрицу. По данным Amichai V. et al., микологическое излечение после трех сеансов ионофореза с тербинафином достигает 84% [9, 53].

**Ультразвук, магнитное поле и электрическое поле** при одновременном применении могут также использоваться для введения водных растворов лекарственных препаратов в ногтевую пластину. В отечественной литературе есть публикации об эффективности данного метода в лечении больных с онихомикозом стоп. Низкочастотный ультразвук (35 кГц) индуцирует образование колебаний в растворе лекарственного препарата, что приводит к кавитации, способствующей дополнительному механическому повреждению клеточной стенки гриба. Наиболее эффективен данный метод в комплексном лечении поверхностных и дистально-латеральных форм заболевания [54].

**Высокочастотный ток (в частности, ультратонотерапия)** также может использоваться в лечении больных онихомикозами. В зарубежной литературе есть единичные публикации о положительных результатах применения данного метода в комплексе с противогрибковыми препаратами. Токи надтональной частоты при прохождении через биологические ткани вызывают образование в жидких средах (кровь, лимфа, цитоплазма клеток) эндогенного тепла.

Повышение температуры в зоне воздействия приводит к рефлекторному открытию прекапиллярных сфинктеров и усилению микроциркуляции, что облегчает проникновение в очаг инфекции системных препаратов. При приближении газоразрядного электрода на поверхности возникает коронный разряд, в результате которого образуются слабое ультрафиолетовое излучение и озон, оказывающие фунгицидное действие. В исследовании Monteiro da Silva J.L. et al. при применении высокочастотного тока в комплексной терапии онихомикозов (3 пациента) отмечено фунгистатическое действие на *Trichophyton rubrum*, а также значительное улучшение внешнего вида ногтей [55]. Кутасевич Я.Ф. и др. отметили большую клиническую эффективность сочетанного применения ультратонотерапии и системного антимикотика, в сравнении с монотерапией последним. У пациентов (20 человек), дополнительно получавших ультратонотерапию, уже на 2-м месяце терапии были зарегистрированы увеличение скорости роста (в среднем на 1–2 мм длиннее, чем в группе сравнения) и улучшение структуры ногтей, микологическое излечение в целом наступало раньше [56].

Таким образом, физиотерапевтические методики в комплексном применении с наружными противогрибковыми средствами наиболее эффективны для больных с поверхностными формами онихомикозов и с поражением единичных ногтей, а также могут быть альтернативой для пациентов с сопутствующими заболеваниями, при которых прием системных антимикотиков противопоказан.

### Заключение

Арсенал терапии онихомикозов стоп включает большое количество системных и местных противогрибковых препаратов, а также физиотерапевтических методик коррекции данной патологии.

Все они обладают разными механизмами действия с определенными преимуществами и недостатками. Как показал анализ отечественных и зарубежных исследований, на сегодняшний момент не существует универсального препарата для лечения онихомикозов стоп, который бы воздействовал на все звенья микотического процесса.

Системные антимикотики обладают высокой кератинофильностью и длительно сохраняются в ногте, но при этом необходимость их продолжительного применения обуславливает риск развития общесоматических побочных реакций, что ограничивает использование этих средств, особенно у пациентов с гепато-ренальной сопутствующей патологией, беременных и кормящих женщин.

Наружные противогрибковые препараты, несмотря на меньшую тропность к ногтевой пластине, создают на ее поверхности очень высокие концентрации, обладающие фунгицидным действием на большинство возбудителей онихомикозов, но при этом не всегда достигают возбудителя в ногтевом ложе и матриксе.

Физиотерапевтические методы на современном этапе находятся в стадии изучения, используются редко и, как правило, только в комплексе со стандартной терапией.

Совместное использование топических препаратов и физиотерапии позволяет сократить дозировки и сроки назначения системных антимикотиков, расширяет этиологические показания к применению последних, что профилаксирует побочные реакции и рецидивы. Таким образом, наиболее эффективным способом лечения онихомикозов стоп на данный момент является комбинированная терапия с одновременным использованием системных и местных противогрибковых препаратов, а также физиотерапевтических методов.

### Список литературы

1. Nenoff P., Ginter-Hanselmayer G., Tietz H.J. Fungal nail infections — an update: Part 1 — Prevalence, epidemiology, predisposing conditions, and differential diagnosis. *Hautarzt*. 2012; 63(1): 30–38. DOI: 10.1007/s00105-011-2251-5
2. Кубанов А.А., Фриго Н.В. Результаты многоцентрового скринингового исследования этиологической структуры возбудителей онихомикоза в Российской Федерации. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2007; 4: 6–11.
3. Тлиш М.М., Кузнецова Т.Г., Псавок Ф.А. Этиологические особенности онихомикоза в Краснодарском крае. Выбор метода системной терапии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016; 5: 84–89.
4. Gupta C., Das S., Ramachandran V.G., Saha R., Bhattacharya S.N., Dar S.A., Atri D. Possible role of trichophytin antigen in inducing impaired immunological clearance of fungus in onychomycosis. *Mycopathologia*. 2016; 181(3–4): 247–251. DOI: 10.1007/s11046-015-9973-3
5. Соколова Т.В., Малярчук Т.А. Эпидемиология микозов стоп (обзор литературы). *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2015; 14(1)80: 70–74.
6. Федеральные клинические рекомендации. *Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем*. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс; 2016: 768.

7. Сергеев Ю.В. *Местная и комбинированная терапия онихомикозов. Пособие для врачей*. М.: Национальная академия микологии; 2013: 40.
8. Marais A. Osuch E. Common cutaneous dermatophyte infections of the skin and nails. *South African Family Practice*. 2017; 59(3): 33–40.
9. Katsambas A. D., Lotti C., Dessinioti A. M., D'Erme T. M., editors. *European handbook of dermatological treatments*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2015: 1579.
10. Степанова Ж.В. Микозы: современные подходы к фармакотерапии. *Трудный пациент*. 2005; 3(5): 36–40.
11. Willemssen M., de Doncker P., Wiliems J., Woestenborghs R., van de Velde V., Heykants J., Van Cutsem J., Cauwenbergh G., Roseeuw D. Posttreatment itraconazole levels in the nail. New implications for treatment in onychomycosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1992; 26(5 Pt 1): 731–735.
12. Ghannoum M. Azole Resistance in dermatophytes: prevalence and mechanism of action. *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* 2016; 106(1): 79–86. DOI: 10.7547/14-109
13. Nett J. E., Andes D. R. Antifungal agents: spectrum of activity, pharmacology, and clinical indications. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2016; 30(1): 51–83. DOI: 10.1016/j.idc.2015.10.012
14. Brautigam M., Nolting S., Schopf R. E., Weidinger G. Randomized double blind comparison terbinafine itraconazole for treatment of toenail tinea infection. *BMJ*. 1995; 311(7010): 919–922.
15. Gupta A. K., Lynde C. M., Konnikow N. Single-blind, randomized, prospective study of sequential itraconazole and terbinafine pulse compared with terbinafine pulse for the treatment of toenail onychomycosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001; 44(3): 485–491. DOI: 10.1067/mjd.2001.110644
16. De Sá D. C., Lamas A. P., Tosti A. Oral therapy for onychomycosis: an evidence-based review. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2014; 15(1): 17–36. DOI: 10.1007/s40257-013-0056-2
17. Singal A., Khanna D. Onychomycosis: diagnosis and management. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2011; 77(6): 659–672. DOI: 10.4103/0378-6323.86475
18. Jellinek N. J. Understanding onychomycosis treatment: mechanisms of action and formulation. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2015; 34(3 Suppl): S51–53. DOI: 10.12788/j.sder.2015.0149
19. Motedayen N., Hashemi S. J., Rezaei S., Bayat M. In-vitro evaluation of antifungal activity of terbinafine and terbinafine nano-drug against clinical isolates of dermatophytes. *Jundishapur. J. Microbiol.* 2018; 11(5): e52351. DOI: 10.5812/jjm.62351
20. Gianni C. Update on antifungal therapy with terbinafine. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 2010; 145(3): 415–424.
21. Gupta A. K., Nakrieko K. A. Trichophyton rubrum DNA strain switching increases in patients with onychomycosis failing antifungal treatments. *Br. J. Dermatol.* 2015; 172(1): 74–80. DOI: 10.1111/bjd.13165
22. Ryder N. S., Favre B. Antifungal activity and mechanism of action of terbinafine. *Pharmacother.* 1997; 8(5): 275–287.
23. Gupta A. K., Ryder J. E. The use of oral antifungal agents to treat onychomycosis. *Dermatol. Clin.* 2003; 21(3): 469–479.
24. Faergemann J. Pharmacokinetics of terbinafine. *Rev. Contemp. Pharmacother.* 1997; 8: 289–297.
25. De Doncker P. *Pharmacokinetics in Onychomycosis*. In: Jacobs P., Nall L., editors. *Fungal Disease*. M. Dekker, London; 1997: 530–537.
26. Faergemann J., Laufen H. Levels of fluconazole in normal and diseased nails during and after treatment of onychomycoses in toe-nails with fluconazole 150 mg once weekly. *Acta. Derm. Venereol.* 1996; 76(3): 219–221. DOI: 10.2340/0001555576219221
27. Sigurgeirsson B. *Systemic therapy of onychomycosis*. In: Rubin A. I., Jellinek N. J., Daniel C. R., Scher R. K., editors. *Scher and Daniel's Nails*. Springer, Cham; 2018: 185–214.
28. Власова Н.А., Рустамханова Г.Р., Хисматуллина З.Р. Состояние печеночного метаболизма у больных онихомикозами под влиянием системной антимикотической терапии. *Доктор.РУ*. 2015; 2–2(103): 53–54.
29. Sanguinetti M., Posteraro B., Lass-Flörl C. Antifungal drug resistance among Candida species: mechanisms and clinical impact. *Mycoses*. 2015; 58(2): 2–13. DOI: 10.1111/myc.12330
30. Lecha M., Effendy I., Feuilhade de Chauvin M., Di Chiacchio N., Baran R. Taskforce on onychomycosis education. Treatment options-development of consensus guidelines. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2005; 19(Suppl 1): 25–33. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2005.01284.x
31. Rosen T., Schell B. J., Orengo I. Anti-inflammatory activity of antifungal preparations. *Int. J. Dermatol.* 1997; 36(10): 788–792.
32. Burkhart C. G., Burkhart C. N., Isham N. Synergistic antimicrobial activity by combining an allylamine with benzoyl peroxide with expanded coverage against yeast and bacterial species. *Br. J. Dermatol.* 2006; 154(2): 341–344. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.06924.x
33. Shemer A., Gupta A. K., Kamshov A., Babaev M., Farhi R., Daniel C. R., Foley K. A. Topical antifungal treatment prevents recurrence of toenail onychomycosis following cure. *Dermatol. Ther.* 2017; 30(5): e12545. DOI: 10.1111/dth.12545
34. Seidl H. P., Jäckel A., Müller J., Schaller M., Borelli C., Polak A. Sporocidal effect of amorolfine and other antimycotics used in the therapy of fungal nail infections. *Mycoses*. 2015; 58(10): 610–619. DOI: 10.1111/myc.12369

35. Ghelardi E., Celandroni F., Gueye S.A., Salvetti S., Senesi S., Bulgheroni A., Mailland F. Potential of Ergosterol synthesis inhibitors to cause resistance or cross-resistance in *Trichophyton rubrum*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014; 58(5): 2825–2829. DOI: 10.1128/AAC.02382-13
36. Subissi A., Monti D., Togni G., Mailland F. Ciclopirox: recent nonclinical and clinical data relevant to its use as a topical antimycotic agent. *Drugs.* 2010; 70(16): 2133–2152. DOI: 10.2165/11538110-000000000-00000
37. Заславский Д.В., Чупров И.Н., Сыдииков А.А., Хведелидзе М.Г., Татарская О.Б. Онихомикоз: особенности наружной терапии. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2016; 5: 90–95.
38. Сергеев Ю.В., Савченко Н.В., Сергеев А.Ю. Возможности и перспективы местной и комбинированной терапии онихомикозов во второй декаде XXI века. *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2012; 3: 73–80.
39. Kataria P., Sharma G., Thakur K., Bansal V., Dogra S., Katara O.P. Emergence of nail lacquers as potential transungual delivery system in the management of onychomycosis. *Expert Opinion on Drug Delivery.* 2016; 13(7): 937–952. DOI: 10.1080/17425247.2016.1174691
40. Francuzik W., Fritz K., Salavastru C. Laser therapies for onychomycosis — critical evaluation of methods and effectiveness. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016; 30(6): 936–942. DOI: 10.1111/jdv.13593
41. Ledon J.A., Savas J., Franca K., Chacon A., Nouri K. Laser and light therapy for onychomycosis: a systematic review. *Lasers Med. Sci.* 2014; 29(2): 823–829. DOI: 10.1007/s10103-012-1232-y
42. Lahiri K., De A., Sarda A., editors. *Textbook of lasers in dermatology.* 1st ed. Jaypee Brothers Medical Publishers; 2016: 334.
43. Gupta A.K., Simpson F.C., Heller D.F. The future of lasers in onychomycosis. *J. Dermatolog. Treat.* 2016; 27(2): 167–172. DOI: 10.3109/09546634.2015.1066479
44. Гаража С.Н., Гришилова Е.Н., Демина К.Ю., Батчаева Д.Д., Готлиб А.О., Бражникова А.Н. Влияние фотодинамической и лазерной терапии на цитохимические показатели активности нейтрофильных гранулоцитов при лечении хронического гингивита. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2015; 150(1): 34–37.
45. Zhang J., Lu S., Huang H., Li X., Cai W., Ma J., Xi L. Combination therapy for onychomycosis using a fractional 2940-nm Er: YAG laser and 5% amorolfine lacquer. *Lasers Med. Sci.* 2016; 31(7): 1391–1396. DOI: 10.1007/s10103-016-1990-z
46. Kim Y.R., Lee Y.W., Choe Y.B., Ahn K.J. Lack of antifungal effect of 1,064nm long pulse Nd: YAG laser on the growth of *Trichophyton rubrum*. *Lasers Med. Sci.* 2015; 30(6): 1811–1813.
47. Issa M.C., Manela-Azulay M. Photodynamic therapy: a review of the literature and image documentation. *An. Bras. Dermatol.* 2010; 85(4): 501–511.
48. Smijs T., Dame Z., de Haas E., Aans J.B., Pavel S., Sterenberg H. Photodynamic and nail penetration enhancing effects of novel multifunctional photosensitizers designed for the treatment of onychomycosis. *Photochem. Photobiol.* 2014; 90(1): 189–200. DOI: 10.1111/php.12196
49. Threes G., Smijs M., Pavel S. The susceptibility of dermatophytes to photodynamic treatment with special focus on *Trichophyton rubrum*. *Photochem. Photobiol.* 2011; 87(1): 2–13. DOI: 10.1111/j.1751-1097.2010.00848.x
50. Watanabe D., Kawamura C., Masuda Y., Akita Y., Tamada Y., Matsumoto Y. Successful treatment of toenail onychomycosis with photodynamic therapy. *Arch. Dermatol.* 2008; 144(1): 19–21. DOI: 10.1001/archdermatol.2007.17
51. Bhatta A.K., Keyal U., Wang X.L. Photodynamic therapy for onychomycosis: A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2016; 15: 228–235. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2016.07.010
52. Smijs T.G., Bouwstra J.A., Talebi M., Pavel S. Investigation of conditions involved in the susceptibility of the dermatophyte *Trichophyton rubrum* to photodynamic treatment. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007; 60(4): 750–759. DOI: 10.1093/jac/dkm304
53. Amichai B., Nitzan B., Mosckovitz R., Shemer A. Iontophoretic delivery of terbinafine in onychomycosis: a preliminary study. *Br. J. Dermatol.* 2010; 162(1): 46–50. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09414.x
54. Труфанов Д.А., Райгородский Ю.М. Опыт применения «Алом» для местной терапии онихомикозов стоп. *Поликлиника.* 2008; 1: 64–66.
55. Monteiro da Silva J.L., Doimo G., Faria D.P. The use of high frequency waves to treat onychomycosis — preliminary communication of three cases. *An. Bras. Dermatol.* 2011; 86(3): 598–600. DOI: 10.1590/S0365-05962011000300033
56. Кутасевич Я.Ф., Олійник І.О., Рижко П.П., Чеховська Г.С., Маштакова І.О., Зюбан І.В. Оптимізація комплексної терапії хворих на онихомикози. *Дерматологія та венерологія.* 2014; 3(65): 82.

## References

- Nenoff P., Ginter-Hanselmayer G., Tietz H.J. Fungal nail infections — an update: Part 1 — Prevalence, epidemiology, predisposing conditions, and differential diagnosis. *Hautarzt.* 2012; 63(1): 30–38. DOI: 10.1007/s00105-011-2251-5
- Kubanov A.A., Frigo N.V. Results of a multicenter screening study on etiological structure of onychomycosis pathogens in the Russian Federation. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2007; 4: 6–11 (In Russ.).

3. Tlish M.M., Kuznetsova T.G., Psavok F.A. Etiological features of onychomycosis in the Krasnodar territory. Choice of method systemic therapy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2016; 5: 84–89 (In Russ., English abstract).
4. Gupta C., Das S., Ramachandran V.G., Saha R., Bhattacharya S.N., Dar S.A., Atri D. Possible role of trichophylin antigen in inducing impaired immunological clearance of fungus in onychomycosis. *Mycopathologia*. 2016; 181(3–4): 247–251. DOI: 10.1007/s11046-015-9973-3
5. Sokolova T.V., Malyarchuk T.A. Epidemiology of foot mycoses (literature review). *Epidemiologiya i Vakcino-profilaktika*. 2015; 14(1)80: 70–74 (In Russ., English abstract).
6. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Dermatovenerologiya 2015: Bolezni kozhi. Infektsii, peredavaemye polovym putem [Federal clinical guidelines. Dermatology 2015: diseases of the skin. Sexually transmitted infections]*. 5th edition, recycled, augmented. M.: Delovoi ekspres; 2016: 768 (In Russ.).
7. Sergeev Yu.V. *Mestnaya i kombinirovannaya terapiya onikhomikozov. Posobie dlya vrachei [Local and combination therapy of onychomycosis. Manual for doctors]*. M.: Natsional'naya akademiya mikologii; 2013: 40 (In Russ.).
8. Marais A., Osuch E. Common cutaneous dermatophyte infections of the skin and nails. *South African Family Practice*. 2017; 59(3): 33–40.
9. Katsambas A.D., Lotti C., Dessinoti A.M., D'Erme T.M., editors. *European handbook of dermatological treatments*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2015: 1579.
10. Stepanova Zh.V. Mikozy: sovremennye podkhody k farmakoterapii [Mycoses: modern approaches to pharmacotherapy]. *Trudnyi Patsient*. 2005; 3(5): 36–40 (In Russ.).
11. Willemssen M., de Doncker P., Willemssen J., Woestenborghs R., van de Velde V., Heykants J., Van Cutsem J., Cauwenbergh G., Roseeuw D. Posttreatment itraconazole levels in the nail. New implications for treatment in onychomycosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1992; 26(5 Pt 1): 731–735.
12. Ghannoum M. Azole Resistance in dermatophytes: prevalence and mechanism of action. *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* 2016; 106(1): 79–86. DOI: 10.7547/14-109
13. Nett J.E., Andes D.R. Antifungal agents: spectrum of activity, pharmacology, and clinical indications. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2016; 30(1): 51–83. DOI: 10.1016/j.idc.2015.10.012
14. Brautigam M., Nolting S., Schopf R.E., Weidinger G. Randomized double blind comparison terbinafine itraconazole for treatment of toenail tinea infection. *BMJ*. 1995; 311(7010): 919–922.
15. Gupta A.K., Lynde C.M., Konnikow N. Single-blind, randomized, prospective study of sequential itraconazole and terbinafine pulse compared with terbinafine pulse for the treatment of toenail onychomycosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001; 44(3): 485–491. DOI: 10.1067/mjd.2001.110644
16. De Sá D.C., Lamas A.P., Tosti A. Oral therapy for onychomycosis: an evidence-based review. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2014; 15(1): 17–36. DOI: 10.1007/s40257-013-0056-2
17. Singal A., Khanna D. Onychomycosis: diagnosis and management. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2011; 77(6): 659–672. DOI: 10.4103/0378-6323.86475
18. Jellinek N.J. Understanding onychomycosis treatment: mechanisms of action and formulation. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2015; 34(3 Suppl): S51–53. DOI: 10.12788/j.sder.2015.0149
19. Motedayen N., Hashemi S.J., Rezaei S., Bayat M. In-vitro evaluation of antifungal activity of terbinafine and terbinafine nano-drug against clinical isolates of dermatophytes. *Jundishapur. J. Microbiol.* 2018; 11(5): e52351. DOI: 10.5812/jjm.62351
20. Gianni C. Update on antifungal therapy with terbinafine. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 2010; 145(3): 415–424.
21. Gupta A.K., Nakrieko K.A. Trichophyton rubrum DNA strain switching increases in patients with onychomycosis failing antifungal treatments. *Br. J. Dermatol.* 2015; 172(1): 74–80. DOI: 10.1111/bjd.13165
22. Ryder N.S., Favre B. Antifungal activity and mechanism of action of terbinafine. *Pharmacother.* 1997; 8(5): 275–287.
23. Gupta A.K., Ryder J.E. The use of oral antifungal agents to treat onychomycosis. *Dermatol. Clin.* 2003; 21(3): 469–479.
24. Faergemann J. Pharmacokinetics of terbinafine. *Rev. Contemp. Pharmacother.* 1997; 8: 289–297.
25. De Doncker P. *Pharmacokinetics in Onychomycosis*. In: Jacobs P., Nall L., editors. *Fungal Disease*. M. Dekker, London; 1997: 530–537.
26. Faergemann J., Laufen H. Levels of fluconazole in normal and diseased nails during and after treatment of onychomycoses in toe-nails with fluconazole 150 mg once weekly. *Acta. Derm. Venereol.* 1996; 76(3): 219–221. DOI: 10.2340/0001555576219221
27. Sigurgeirsson B. *Systemic therapy of onychomycosis*. In: Rubin A.I., Jellinek N.J., Daniel C.R., Scher R.K., editors. *Scher and Daniel's Nails*. Springer, Cham; 2018: 185–214.
28. Vlasova N.A., Rustamkhanova G.R., Khismatullina Z.R. Sostoyanie pechenochnogo metabolizma u bol'nykh onikhomikozami pod vliyaniem sistemnoi antimikoticheskoi terapii [The state of hepatic metabolism in patients with onychomycosis under the influence of systemic antimycotic therapy]. *Doktor.RU*. 2015; 2–2(103): 53–54 (In Russ.).
29. Sanguinetti M., Posteraro B., Lass-Flörl C. Antifungal drug resistance among Candida species: mechanisms

- and clinical impact. *Mycoses*. 2015; 58(2): 2–13. DOI: 10.1111/myc.12330
30. Lecha M., Effendy I., Feuillade de Chauvin M., Di Chiacchio N., Baran R. Taskforce on onychomycosis education. Treatment options-development of consensus guidelines. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2005; 19(Suppl 1): 25–33. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2005.01284.x
  31. Rosen T., Schell B.J., Orenge I. Anti-inflammatory activity of antifungal preparations. *Int. J. Dermatol.* 1997; 36(10): 788–792.
  32. Burkhart C.G., Burkhart C.N., Isham N. Synergistic antimicrobial activity by combining an allylamine with benzoyl peroxide with expanded coverage against yeast and bacterial species. *Br. J. Dermatol.* 2006; 154(2): 341–344. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.06924.x
  33. Shemer A., Gupta A.K., Kamshov A., Babaev M., Farhi R., Daniel C.R., Foley K.A. Topical antifungal treatment prevents recurrence of toenail onychomycosis following cure. *Dermatol. Ther.* 2017; 30(5), e12545. DOI: 10.1111/dth.12545
  34. Seidl H.P., Jäckel A., Müller J., Schaller M., Borelli C., Polak A. Sporidicidal effect of amorolfine and other antimycotics used in the therapy of fungal nail infections. *Mycoses*. 2015; 58(10): 610–619. DOI: 10.1111/myc.12369
  35. Ghelardi E., Celandroni F., Gueye S.A., Salvetti S., Senesi S., Bulgheroni A., Mailland F. Potential of Ergosterol synthesis inhibitors to cause resistance or cross-resistance in *Trichophyton rubrum*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014; 58(5): 2825–2829. DOI: 10.1128/AAC.02382-13
  36. Subissi A., Monti D., Togni G., Mailland F. Ciclopirox: recent nonclinical and clinical data relevant to its use as a topical antimycotic agent. *Drugs*. 2010; 70(16): 2133–2152. DOI: 10.2165/11538110-000000000-00000
  37. Zaslavskii D.V., Chuprov I.N., Sydikov A.A., Khvedelidze M.G., Tatarskaya O.B. Onychomycosis: features external therapy. *Vestnik Dermatologii i Venereologii*. 2016; 5: 90–95 (In Russ., English abstract).
  38. Sergeev Yu. V., Savchenko N.V., Sergeev A.Yu. Treating onychomycosis topically in the second decade of new millenium. *Immunopatologiya, Allergologiya, Infektologiya*. 2012; 3: 73–80 (In Russ., English abstract).
  39. Kataria P., Sharma G., Thakur K., Bansal V., Dogra S., Katara O.P. Emergence of nail lacquers as potential transungual delivery system in the management of onychomycosis. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2016; 13(7): 937–952. DOI: 10.1080/17425247.2016.1174691
  40. Francuzik W., Fritz K., Salavastru C. Laser therapies for onychomycosis — critical evaluation of methods and effectiveness. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016; 30(6): 936–942. DOI: 10.1111/jdv.13593
  41. Ledon J.A., Savas J., Franca K., Chacon A., Nouri K. Laser and light therapy for onychomycosis: a systematic review. *Lasers Med. Sci.* 2014; 29(2): 823–829. DOI: 10.1007/s10103-012-1232-y
  42. Lahiri K., De A., Sarda A., editors. *Textbook of lasers in dermatology*. 1st ed. Jaypee Brothers Medical Publishers; 2016: 334.
  43. Gupta A.K., Simpson F.C., Heller D.F. The future of lasers in onychomycosis. *J. Dermatolog. Treat.* 2016; 27(2): 167–172. DOI: 10.3109/09546634.2015.1066479
  44. Garazha S.N., Grishilova E.N., Demina K.Yu., Batchaeva D.D., Gotlib A.O., Brazhnikova A.N. Influence photodynamic and laser therapy on cytochemical activity neutrophilic granulocytes in chronic gingivitis. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2015; 150(1): 34–37 (In Russ., English abstract).
  45. Zhang J., Lu S., Huang H., Li X., Cai W., Ma J., Xi L. Combination therapy for onychomycosis using a fractional 2940-nm Er: YAG laser and 5% amorolfine lacquer. *Lasers Med. Sci.* 2016; 31(7): 1391–1396. DOI: 10.1007/s10103-016-1990-z
  46. Kim Y.R., Lee Y.W., Choe Y.B., Ahn K.J. Lack of antifungal effect of 1,064 nm long pulse Nd: YAG laser on the growth of *Trichophyton rubrum*. *Lasers Med. Sci.* 2015; 30(6): 1811–1813.
  47. Issa M.C., Manela-Azulay M. Photodynamic therapy: a review of the literature and image documentation. *An. Bras. Dermatol.* 2010; 85(4): 501–511.
  48. Smijs T., Dame Z., de Haas E., Aans J.B., Pavel S., Sterenborg H. Photodynamic and nail penetration enhancing effects of novel multifunctional photosensitizers designed for the treatment of onychomycosis. *Photochem. Photobiol.* 2014; 90(1): 189–200. DOI: 10.1111/php.12196
  49. Threes G., Smijs M., Pavel S. The susceptibility of dermatophytes to photodynamic treatment with special focus on *Trichophyton rubrum*. *Photochem. Photobiol.* 2011; 87(1): 2–13. DOI: 10.1111/j.1751-1097.2010.00848.x
  50. Watanabe D., Kawamura C., Masuda Y., Akita Y., Tamada Y., Matsumoto Y. Successful treatment of toenail onychomycosis with photodynamic therapy. *Arch. Dermatol.* 2008; 144(1): 19–21. DOI: 10.1001/archdermatol.2007.17
  51. Bhatta A.K., Keyal U., Wang X.L. Photodynamic therapy for onychomycosis: A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2016; 15: 228–235. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2016.07.010
  52. Smijs T.G., Bouwstra J.A., Talebi M., Pavel S. Investigation of conditions involved in the susceptibility of the dermatophyte *Trichophyton rubrum* to photodynamic treatment. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007; 60(4): 750–759. DOI: 10.1093/jac/dkm304
  53. Amichai B., Nitzan B., Mosckovitz R., Shemer A. Iontophoretic delivery of terbinafine in onychomycosis: a preliminary study. *Br. J. Dermatol.* 2010; 162(1): 46–50. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09414.x
  54. Trufanov D.A., Raigorodskii Yu.M. Opyt primeneniya «Alom» dlya mestnoi terapii onihomikozov stop [Experience of application of «Allom» for the topical treatment of toenail onychomycosis]. *Poliklinika*. 2008; 1: 64–66 (In Russ.).

55. Monteiro da Silva J.L., Doimo G., Faria D.P. The use of high frequency waves to treat onychomycosis — preliminary communication of three cases. *An. Bras. Dermatol.* 2011; 86(3): 598–600. DOI: 10.1590/S0365-05962011000300033
56. Kutasevich Ya.F., Oliinik I.O., Rzhko P.P., Chekhovs'ka G.S., Mashtakova I.O., Zyuban I.V. Optimizatsiya kompleksnoi terapii khvorikh na onikhomikozi. [Optimization of treatment of patients with onychomycosis]. *Dermatologiya ta Venerologiya.* 2014; 3(65): 82 (In Ukr.).

## Сведения об авторах / Information about the authors

---

**Тлиш Марина Моссовна** — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой дерматовенерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Шавилова Марина Евгеньевна\*** — ассистент кафедры дерматовенерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: [marina@netzkom.ru](mailto:marina@netzkom.ru), тел.: +7 (861) 255-04-44;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия.

**Marina M. Tlish** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of Department, Department of Dermatovenereology, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

**Marina E. Shavilova\*** — Research Assistant, Department of Dermatovenereology, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Contact information: e-mail: [marina@netzkom.ru](mailto:marina@netzkom.ru), tel.: +7 (861) 255-04-44;

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

# ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРУСА ЭНЦЕФАЛОМИОКАРДИТА И ЕГО ЗООНОЗНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) ЧАСТЬ I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СТРОЕНИИ, СТРУКТУРЕ, ЖИЗНЕННОМ ЦИКЛЕ ВИРУСА

А. А. Калайджян<sup>1</sup>, А. Х. Каде<sup>2</sup>, П. П. Поляков<sup>2,\*</sup>, А. И. Гудманова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии», ул. Мира, д. 177, г. Сочи, 354376, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

<sup>3</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 3 города Краснодара» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. Айвазовского, д. 97, г. Краснодар, 350040, Россия

## Аннотация

В настоящее время нередко регистрируются вспышки заболевания людей типичными зоонозными инфекциями, ранее встречавшимися исключительно в ветеринарной практике, например оспой обезьян (весна 2003 года в США — первое зарегистрированное появление болезни за пределами африканского континента). Важным фактором, способствующим проникновению инфекций в человеческую популяцию, является тесный контакт людей с представителями фауны на фоне интенсивно разрастающихся городов, что обуславливает актуальность изучения все новых зоонозных заболеваний, потенциально опасных для человека. Так, в результате ретроспективных исследований населения Перу от 2009 года установлены случаи инфицирования вирусом энцефаломиокардита (ЭМКВ) (семейство *Picornaviridae*, род *Cardiovirus*) людей, перенесших острое лихорадочное заболевание. Новый штамм вируса, принадлежащего тому же роду, был описан в ходе вспышки среди приматов питомника обезьян в 1990–1999 годах в городе Сухум (Республика Абхазия), а также выделен в ходе вспышки среди обезьян приматологического центра на территории Краснодарского края в 2012 году. Все это послужило поводом для написания обзора накопленных данных, отражающего строение, структуру, факторы вирулентности и распространение ЭМКВ.

**Ключевые слова:** вирус энцефаломиокардита, строение вириона ЭМКВ, структура РНК ЭМКВ, вирусный цикл ЭМКВ

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Калайджян А. А., Каде А. Х., Поляков П. П., Гудманова А. И. Характеристика вируса энцефаломиокардита и его зоонозный потенциал (обзор литературы). Часть I. Современные представления о строении, структуре, жизненном цикле вируса. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(2): 214–223. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-214-223>

Поступила 17.01.2018

Принята после доработки 18.03.2019

Опубликована 25.04.2019

# THE ENCEPHALOMYOCARDITIS VIRUS (EMCV) AND ITS ZONOTIC POTENTIAL (A LITERATURE REVIEW) PART I. MODERN VIEWS ON THE EMCV STRUCTURE AND ITS VIRAL CYCLE

Akop A. Kalajdzhjan<sup>1</sup>, Azamat Kh. Kade<sup>2</sup>, Pavel P. Polyakov<sup>2,\*</sup>, Alla I. Gudmanova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Scientific Research Institute of Medical Primatology,  
Mira str., 177, Sochi, 354376, Russia

<sup>2</sup> Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation,  
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

<sup>3</sup> Krasnodar City Clinical Hospital No. 3, Ministry of Healthcare of Krasnodar Krai,  
Aivazovskogo str., 97, Krasnodar, 350040, Russia

## Abstract

**Recently.** There have been a growing number of the outbreaks of human diseases with typical zoonotic infections, which have previously occurred exclusively in veterinary practice. Among them is monkeypox, whose first occurrence outside the African continent was registered in the USA in the spring of 2003. An important factor contributing to the penetration of infections into the human population is a close contact of people with fauna representatives in the context of intensively growing cities. Therefore, research into new zoonotic diseases, which are potentially dangerous to humans, seems to be critically important. Thus, retrospective studies carried out among the Peru population in 2009 revealed the cases of the encephalomyocarditis virus (EMCV) (*Picornaviridae* family, *Cardiovirus* genus) infection in people having suffered from acute febrile illness. A new virus strain belonging to the same genus was described during the infection outbreak among primates of the Sukhumi Monkey nursery (Republic of Abkhazia) in 1990–1999. This strain was also identified during the outbreak among the monkeys of the Primatological Centre in the Krasnodar Krai in 2012. In this review, we generalize the data available on the structure, virulence factors and distribution of EMCV.

**Keywords:** encephalomyocarditis virus, EMCV virion structure, EMCV RNA structure, EMCV viral cycle

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Kalaidzhyan A.A., Kade A.Kh., Polyakov P.P., Gudmanova A.I. The Encephalomyocarditis Virus (EMCV) and Its Zoonotic Potential (A Literature Review). Part I. Modern Views on the EMCV Structure and Its Viral Cycle. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(2): 214–223. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-214-223>

Submitted 17.01.2018

Revised 18.03.2019

Published 25.04.2019

## Введение. История открытия

Вирус энцефаломиокардита (ЭМКВ) был впервые выделен в 1945 году Хелвигом и Шмидтом в Майами, Флорида, США [1, 25]. Изолирован вирус был от самца гиббона, живущего в неволе, который внезапно погиб от отека легких и миокардита. У мышей, зараженных различными способами (внутривенно, внутрибрюшинно, подкожно, интракраниально, а также интраназально

капельно) фильтратом отечной жидкости погибшего гиббона, в течение недели развивались параличи задних конечностей и миокардиты с летальным исходом [1].

В 1948 году Дик и др. [3] выделили вирус Менго в районе Менго в городе Энтеббе, Уганда. Вирус был получен от живущей в неволе макаки-резус, пораженной параличом задних конечностей. В 1949 году в результате перекрестных

серологических исследований не было установлено четких отличий между вирусами Менго и ЭМКВ, что позволило отнести их к одному виду. Кроме того, было установлено их родство с вирусом тейлеровского мышинного энцефаломиелита (ТМЭВ) и другими представителями рода *Cardiovirus*, вызывающими у лабораторных мышей поражение ЦНС с развитием, в зависимости от штамма, острого фатального полиомиелита или хронического демиелинизирующего заболевания [1, 4, 5, 25].

### Таксономия

Согласно современной классификации вирусов по Балтимору ЭМКВ относится к IV группе: одноцепочечные РНК-вирусы с плюс-нитью, семейства *Picornaviridae*, роду *Cardiovirus*.

### Характеристика вируса

Вирус ЭМКВ — маленький безоболочечный вирус с капсидом. Вирион диаметром 30 нм с икосаэдрическим типом симметрии [1]. Геном вируса представлен одноцепочечной плюс-РНК. Вирусная РНК обладает свойством инфекционности, позволяет изолированно (без участия вирусных белков) осуществлять экспрессию генов и синтез компонентов вирусных частиц после внедрения в клетку. Вирусная РНК действует как мРНК в процессе трансляции. В составе генома содержится участок длиной примерно 7,8 kb, непосредственно определяющий трансляцию РНК в полипротеин. 3'UTR-конец — около 120 нуклеотидов — состоит из коротких петлевых структур, содержащих поли(А)-концы различной протяженности (от 20 до 70 нуклеотидов). Таким образом, вирусная РНК полиаденилирована со стороны 3'-конца. Отметим, что при прикреплении к клеточной мРНК 7-метил-гуанозина 5'-конец вирусной РНК за счет ковалентного связывания образует вирусный белок длиной в 20 аминокислот, называемый Vpg (или 3В) [1].

Далее в структуре вирусного белка выделяют поли(С)-последовательность, включающую около 150 нуклеотидов (в зависимости от штамма), что характерно для ЭМКВ. ТМЭВ же, будучи также кардиовирусом, не содержит этой поли(С)-последовательности. Исследования с вирусом Менго на мышах подтверждают важную роль поли(С)-цепи в патогенности вируса [1]. К поли(С)-последовательности примыкает несколько псевдоузлов с неустановленными функциями.

5'UTR-конец — участок внутренней посадки рибосомы (internal ribosome entry site, IRES). Выделяют 5 категорий IRES на основании их первичной и вторичной структур [1, 7]. У ЭМКВ участок внутренней посадки рибосом 2 типа (IRES II) имеет высокоорганизованную структуру и состоит

из примерно 450 нуклеотидов, закрученных в виде спирали, которая, в свою очередь, подразделяется на 5 структурных доменов, обозначаемых Н, I, J, К, L. Также непосредственно к иницирующему кодону AUG прикреплен богатый пиримидиновыми основаниями участок [1, 8]. IRES позволяет связываться с рибосомами, иницируя процесс трансляции открытой рамки считывания (open reading frame, ORF), кодирующей полипротеин 2292 аминокислот. В недавних исследованиях процесса программированного считывания рибосомальной рамки было выявлено, что синтез 2 В вирусного протеина не связан с исследуемой ORF [1, 8]. Полученные данные указывают на существование у ЭМКВ по меньшей мере двух ORF, вместе кодирующих 13 зрелых белков. Геном пикорнавирусов также содержит высокоорганизованную структуру РНК, а еще — цис-активный репликативный элемент (ЦРЭ), используемый в качестве основы для 3D полимеразы-иницированного уридилирования Vpg, обязательно для инициации процесса репликации вирусной РНК. В случае с ЭМКВ ЦРЭ располагается в участке, кодирующем VP2-белок, и представлен спиралевидной структурой с установленной AAACA последовательностью НК в петле [1]. Вирусная РНК кодирует длинный полипротеин (L-1ABCD-2ABC-3ABCD), который подвергается каскадному протеолизу с образованием не менее 13 белков. Вирусные белки и их предшественники у ЭМКВ, как и у других пикорнавирусов, получили свои названия в зависимости от позиции в полипротеине: L (leader) белок; P1 (precursor, предшественник) белок, содержащий капсидные белки 1А, 1В, 1С и 1D, также именуемые VP4, VP2, VP3 и VP1 соответственно; P2 и P3 — предшественники неструктурных белков 2А, 2В и 2С; 3А, 3В (также называемый VPg), 2В\*, протеаза-3 С и 3D (РНК-зависимая-РНК-полимераза) [1].

Функции некоторых белков ЭМКВ установлены на примере уже изученных, аналогичных им белков других кардиовирусов: полиовируса (ПВ), вируса тейлеровского мышинного энцефаломиелита (ТМЭВ) и ящура (ВЯ) [1].

Вирусный капсид имеет икосаэдрическую форму с 60 копиями каждого из структурных белков. В основании капсида — протомер, состоящий из связанных VP1, VP2, VP3 и VP4. Белок VP4 расположен на внутренней поверхности капсида и связан с вирусной РНК. 5 протомеров объединены в пентамер. В свою очередь, 12 пентамеров формируют капсид. Капсид выстраивается на симметричных вершинах с 2-, 3- и 5-плоскостной симметрией. На вершинах с 5-плоскостной симметрией группируется по пять VP1, а VP2 и VP3, чередуясь, располагаются на вершинах с 3-плоскостной

симметрией. У вирусов Менго и ТМЭВ 5 копий VP1 образуют плато в форме пятиконечной звезды. На ее вершинах имеются выпуклые структуры (петли) — наиболее открытые участки поверхности капсида вируса Менго. Каждая из ветвей плато отделена так называемыми ямками. Ямки соответствуют местам соприкосновения VP1 и VP3 и считаются аналогами «каньонов», обнаруженных на капсидах ПВ. Предполагается, что ямки вируса Менго, как и каньоны ПВ, служат участками для связывания вируса с рецепторами клетки-хозяина. В поддержку этой теории — тот факт, что в ямках лучше, нежели на остальной поверхности капсида, сохраняются и скапливаются остатки веществ, что также подтверждается при компьютерном моделировании: остатки сиаловой кислоты обнаруживаются в «карманах» на дне ямок на глубине 22-Å [1].

### Жизненный цикл вируса

На этапах адсорбции и проникновения вирусные частицы прикрепляются к молекулам клеточной мембраны: рецепторам или ко-рецепторам [1]. Молекула адгезии клеток сосудов 1 (Vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1) — сиалогликопротеин, содержащийся в эндотелиальных клетках сосудов мышей, идентифицирован как рецептор для ЭМКВ [1].

В качестве прикрепительных клеточных белков для ЭМКВ также описан другой сиалогликопротеин (массой 70 кДа), обнаруженный на клетках в культурах HeLa и K562, а также сиалированный гликофорин А (в эритроцитах) [1, 9]. Сиалогликопротеины — это «липкие» белки, способные прикрепляться неспецифически, из-за чего основной специфический рецептор для ЭМКВ, как клеточный, так и вирусный, еще не определен. В недавних исследованиях на культуре BRL (перевиваемой линии клеток печени крысы) установлено, что способность вируса взаимодействовать с остатками сиаловой кислоты на поверхности клетки является важным фактором вирулентности [1, 10]. Следует также отметить, что свойства сиаловой кислоты отмечаются не для всех штаммов ЭМКВ [1].

Особенности механизмов проникновения и разведения кардиовирусов слабо изучены. Известно, что уменьшение рН не оказывает влияния на проникновение ЭМКВ. Таким образом, в отличие от ВЯ, проникновение которого сопровождается рецептор-опосредованным эндоцитозом с окислительным разрушением эндосомы, для ЭМКВ взаимодействие вирусной частицы с клеточным рецептором считается достаточным для активации конформационных изменений капсида вируса и высвобождения РНК в цитоплазму

[1]. Эти структурные изменения описаны на примере ПВ: происходит разрушение связей между пентамерами, что инициирует разделение вирусной РНК. N-конец белка VP1 содержит амфипатическую спираль, которая встраивается в клеточную мембрану, формируя пору, через которую происходит «впрыскивание» вирусной РНК в цитоплазму [1]. Однако описанная двухступенчатая схема разделения вируса не полностью подходит для кардиовирусов в связи с некоторыми структурными различиями с ПВ [1]. Потому механизм проникновения вирусного генома ЭМКВ в цитоплазму считается пока полностью не изученным.

Этап трансляции начинается после проникновения вирусной РНК в цитоплазму. В процесс репликации не вовлекается клеточная РНК-полимераза. Вирусная частица в клетку проникает без ферментов. 5'-конец плюс-однонитевой РНК вируса не экпирован, но связан с VPg-белком вируса. Роль VPg-белка в процессе трансляции достоверно не определена. Установлено, что он может отсоединяться от вирусной РНК клеточными ферментами [11], после чего происходит трансляция вирусных белков, необходимых для репликации генома и образования новых вирусных частиц. Для ЭМКВ характерна экп-независимая трансляция с использованием IRES. Выделяют 5 типов IRES, отличающихся по первичной и вторичной структурам, по расположению иницирующего кодона и по различной активности в различных типах клеток. Все пикорнавирусы имеют IRES. ЭМКВ и другие кардиовирусы содержат IRES II типа (в отличие от энтеровирусов и др., содержащих IRES I типа) [1].

Для IRES ЭМКВ необходимо связывание с клеточными факторами, в том числе всеми факторами инициации эукариот (eIFs) (за исключением eIF4E), N-концевым участком eIF4G и белком, связывающим полипиримидиновый тракт (PTB) [1, 12]. Сформированный комплекс связывается с 40S субъединицей рибосом и, при участии некоторых факторов инициации трансляции (eIF-1A, eIF-GTP-met-tRNA и eIF3), напрямую запускает трансляцию со стартового кодона. В отличие от экп-зависимой трансляции, трансляция IRES не требует формирования eIF4F комплекса: компоненты eIF4E присоединяются к экп-участку на 5'UTR-конце мРНК с последующим захватом 40S субъединицы рибосомы, которая, в свою очередь, «сканирует» некодируемый 5'UTR-участок до тех пор, пока не достигнет подлинного стартового кодона. При любом из вариантов трансляции 60S субъединица вовлекается в процесс по достижении иницирующего AUG-кодона, неизбежно происходит активация иницирующих факторов и, в итоге, достраивание цепи [1].

Трансляция РНК пикорнавирусов ведет к образованию вирусных белков, часть которых ингибируют кэп-зависимую трансляцию. 2А-белок энтеровирусов (ЭВИ) разрушает eIF4E. Подобное действие предполагается для L-белка афтоввирусов. Кардиовирусы, содержащие только один белок — 3С, скорее всего, имеют несколько различных стратегий, направленных на ингибирование процесса трансляции клетками хозяев, несмотря на меньшую скорость и эффективность этих механизмов [1, 3, 4]. Для реализации ингибирующего действия у ЭМКВ в качестве основного рассматривается 2А-белок [1].

Процессинг полипротеина осуществляется преимущественно 3 С-белком (3 СPro) ЭМКВ. Однако на первой стадии расщепление полипротеина носит не протеолитический характер, а, напротив, осуществляется в ходе трансляции участка цепи между 2А- и 2В-белками, еще до образования 3СPro ЭМКВ. Последовательность NPG (P) на стыке между этими двумя белками ведет к перепрыгиванию рибосомы. Между глутамином 2А- и пролином 2В-белков отсутствует пептидная связь, что ведет к образованию двух отдельных белков [1].

3СPro — единственная протеаза и основной белок ЭМКВ. Это цистеиновая протеаза, обладающая высокой субстратной специфичностью. Сравнение известных мест расщепления вирусной протеазой у ЭМКВ не выявило четких сходств в последовательностях нуклеотидов в этих участках, хотя определенные закономерности были установлены. 3СPro ЭМКВ «разрезает» последовательность преимущественно между Q- или E- и G-, S- или A-остатками [1]. Предшественники 3ABC, 3CD и P3 ЭМКВ обладают способностью к расщеплению, сопоставимой с 3С. Отметим, 3CD-белок ЭМКВ способен расщеплять P1, а 3CD ПВ — нет [1].

3С-белок ЭМКВ характеризуется чрезвычайно высокой лабильностью *in vivo* и *in vitro*. Последовательность аминокислот LLVRGRTLTVV определяется как сигнал для деструкции 3С протеосомами [1, 13, 14]. 3С-белок ЭМКВ также способен расщеплять участок распознавания РНК — RIG-1, по крайней мере *in vitro* [1].

В процессе инфицирования ЭМКВ, с момента образования 3С-протеазы, фермент сразу активируется и начинает расщепление полипротеина. После отсоединения от полипротеина 3СPro продолжает расщепление вновь синтезированного в процессе трансляции полипротеина. Последнее расщепление происходит во время созревания вириона, после инкапсидации РНК, когда VP0 под воздействием фермента распадается на VP4 и VP2 [1].

Репликация генома пикорнавирусов происходит в цитоплазме. Инфицирование вызывает пролиферацию и перестройку внутриклеточных мембран. Перестраиваются эндоплазматическая сеть (ЭПС) и комплекс Гольджи (КГ), а в цитоплазме формируются везикулы с двуслойной мембраной. Место вирусной репликации — поверхность везикул. Установлено, что у ПВ белки 3А и 2ВС располагаются в ЭПС и вместе способны индуцировать формирование везикул [1].

Наиболее исследованный среди пикорнавирусов, 2В-протеин энтеровирусов — маленький гидрофобный белок порин [1]. Он расположен на ЭПС и КГ и снижает уровень  $Ca^{2+}$  в органеллах клетки за счет способности формировать трансмембранные поры. Помимо изменения структуры внутриклеточных мембран, 2В ЭВИ также влияет на белковый транспорт в КГ, ингибируя его [1, 15, 16].

Непосредственно для ЭМКВ роль 2В-протеина не установлена. Хотя Де Йонг и соавторы в исследованиях от 2003 года [27] продемонстрировали, что 2В ЭМКВ (как и 2В вируса ящура) не имеет выраженного сходства (менее 20% идентичности последовательностей) с таковым белком ЭВИ, который к тому же намного меньших размеров. 2В ЭМКВ содержит один или несколько гидрофобных участков, но, в отличие от 2В энтеровирусов, не имеет в составе катионных амфипатических  $\alpha$ -спиралей. В случае низкого уровня 2В-протеина ЭМКВ в клетке у белка не определяется четкой локализации в ЭПС. Кроме того, снижение уровня  $Ca^{2+}$  регистрируется только в ЭПС, но не в КГ [1, 27]. Механизмы, лежащие в основе этого ингибирующего действия, а также причины, определяющие локализацию 2В, в контексте ЭМКВ-инфекции на данный момент не установлены. В схожих исследованиях 2В-белков различных пикорнавирусов установлено, что у ЭМКВ и вируса ящура, в отличие от энтеровирусов, 2В-белок самостоятельно не влияет на белковый транспорт [1].

В ЭПС также определяется 3А-протеин — маленький трансмембранный гидрофобный белок. Известно, что, в отличие от 3А ЭВИ, аналогичный белок ЭМКВ, ящура и ТМЭВ не ингибирует ЭПС-КГ протеиновый транспорт [1, 17, 18]. Таким образом, у ЭМКВ 2В- и 3А-протеины не снижают белковый транспорт в инфицированной клетке, поэтому механизмы блокировки протеинового транспорта между ЭПС и КГ для ЭМКВ еще предстоит установить. Для ВЯ наличие 2ВС-белка либо одновременно 2В- и 2С-белков является необходимым условием для блокировки белкового транспорта в пораженных клетках [1, 19]. Все еще предстоит установить сам факт ингибирующего дейст-

вия ЭМКВ-инфекции на белковый транспорт в инфицированных клетках. Отметим, что, даже если ЭМКВ не блокирует транспорт белка между ЭПС и КГ в клетках, уже установлено его индуцирующее действие на пролиферацию и реорганизацию мембраны в пораженных клетках [1, 21, 22].

Предполагается, что мембранные липиды встраиваются в оболочку везикул при прохождении через ЭПС [1, 16]. В то же время сами везикулы формируются методом инвагинации при проникновении в клетку через цитоплазматическую мембрану. Установлено, что при ПВ-инфекции везикулы формируются аутофагическим путем при прохождении через ЭПС, о чем свидетельствует содержание в них цитоплазматических структур, двухслойной мембраны и маркеров аутофагоцитоза, таких как LC3 и LAMP1 [1]. В 2009 году проводились схожие исследования ЭМКВ и ВЯ: при ЭМКВ-инфекции описано взаимодействие 3', VP1-белков вируса и LC3-маркера на поверхности мембраны везикулы [1, 21]; а при ВЯ — 2', 2 - и 3 -белков с LC3 и LAMP1, а также VP1 с Atg5 (клеточный белок, ответственный за формирование аутофагосом) [1, 22]. Согласно ряду данных, угнетение аутофагоцитоза ведет к снижению вирусной нагрузки ЭМКВ, в то время как стимуляция его рапамицином вызывает увеличение титра вируса [1, 21]. Можно сделать вывод о роли аутофагоцитоза для ЭМКВ и других пикорнавирусов при формировании мембраны везикул в процессе репликации вируса [1]. Таким образом, репликация ЭМКВ осуществляется в цитоплазме при участии репликативных комплексов, расположенных на поверхности мембран сгруппированных везикул. Репликативный комплекс фактически состоит из вирусной РНК-зависимой-РНК-полимеразы, связанной с 3Сpro-, 2С- и 2АВ-белками [1].

Следует также отметить, что большинство данных, особенно по репликации вирусов, получены в исследованиях на энтеровирусах, в частности на ПВ, а потому требуют подтверждения в отношении ЭМКВ [1].

Установлено, что для начала транскрипции минус-нити вирусной РНК у пикорнавирусов необходима остановка трансляции плюс-нити [1, 23]. Синтез минус-нити вирусной РНК — это первый этап репликации. Механизм перехода от трансляции к репликации до конца не изучен, хотя в недавних исследованиях описана модель процесса на примере ПВ. Модель включала расщепление белка РСВР2 протеином 3СDpro. Однако непосредственно для ЭМКВ процесс не описан [1].

Вопрос инициации синтеза минус-нити РНК остается дискуссионным. На модели ПВ процесс стартует с взаимодействия клеточного

белка РСВР (поли г (С) связывающий протеин) с 3СD-белком. Сформированный комплекс прикрепляется к одной из структур на 5'UTR-конце вирусного генома [1]. Для ЭМКВ характерно прикрепление к следующим участкам: S-фрагменту или поли(С)-цепи. Таким образом, 3'- и 5'-концы вирусного генома временно взаимодействуют посредством белковых мостиков, образуя так называемый рибонуклеопротеиновый комплекс. Такая формация комплекса позволяет 3Dpol уридиллировать VPg-белок, используя участок с последовательностью AAACA сге или поли(А)-цепь в качестве плато для реакции [1].

Сге — петлевой участок генома в структуре вирусной РНК, занимающий последовательность, кодирующую VP2 ЭМКВ [1]. Петля содержит AAACA; остатки первых двух азотистых оснований (А) выступают платформой для образования VPg-pU и VPg-pUpU (в процессе уридиллирования) и, таким образом, инициируют процесс репликации РНК [1]. Мутации данного участка вызывают снижение вирусной репликации. Следует отметить, что позиция петли не имеет решающего значения для ее функционирования и может изменяться в процессе трансляции [1]. Предположительно VPg-pUpU связывается с poly(A)3'-концом и выступает в роли праймера для синтеза минус-нити РНК при участии 3Dpol. Элонгация минус-нити ведет к формированию двухцепочечной РНК, называемой репликативной формой (РФ). После образования РФ стартует синтез плюс-нити РНК [1].

Образование РФ полностью не объясняет механизмы инициации синтеза плюс-нити РНК у пикорнавирусов. Существуют две основные гипотезы относительно роли уридиллирования VPg в процессах синтеза нитей РНК. Первая предполагает участие VPg-белка, в избытке уридиллированного в период образования минус-нити, в процессе инициации синтеза плюс-нити [1]. Согласно второй гипотезе, формирование VPg-pUpU на poly(A)-конце плюс-нити РНК запускает синтез минус-нити РНК, в то время как построение плюс-нити активируется непосредственно уридиллированием оснований на сге-участках [1]. Предполагается, что структура РФ разматывается для синтеза положительной цепи. 2С-вирусный белок обладает АТФазной активностью, содержит область с хеликазой (несмотря на то что о хеликазной активности никогда не сообщалось) и, по-видимому, имеет важное значение для синтеза плюс-нити РНК [1]. Установлено, что 2С-белок прикрепляется к 3'-концу минус-нити РНК вместе с клеточным протеином р38. Их взаимодействие предположительно дестабилизирует структуру репликативной формы. Также в процесс могут вовлекаться клеточная хелика-

за и ядерные белки, учитывая свойства инфекционности РФ-структур [1]. Таким образом, вновь синтезированная минус-нить РНК выступает в качестве основы для образования плюс-нити РНК. Формирование двухцепочечной РНК происходит частями с образованием промежуточных репликативных форм, что позволяет осуществлять одновременный синтез нескольких положительных нитей РНК от одной отрицательной [1].

На заключительном этапе цикла ЭМКВ происходит одевание вновь синтезированной вирусной РНК, созревание провириона и высвобождение его из клетки. Вопросы механизмов, вовлеченных в процессы созревания и выхода вирусных частиц из клетки, еще не разрешены, но они считаются завершающими в вирусном цикле [1].

Сборка вирусных частиц осуществляется в цитозоле посредством 3Срго-опосредованного каскадного протеолиза Р1-предшественника на VP0-, VP1- и VP3-белки, которые автоматически собираются с образованием протомеров, содержащих единственную копию каждого белка. Пять протомеров образуют пентамер, а 12 пентамеров собираются в икосаэдрический капсид. Для инкапсидации РНК пикорнавирусов существует 2 модели. Согласно первой, протомеры образуют пустой капсид, в который затем встраивается РНК. В поддержку этой модели говорят обнаруженные пустые капсиды в инфицированных пикорнавирусами клетках. Вторая модель: пентамеры собираются строго вокруг вновь синтезированной вирусной РНК. Капсид образуется только вокруг плюс-нити РНК, связанной с VPg-белком. Вероятно, существует связь между активной репликацией и инкапсидацией, так как последней подвергается лишь вновь синтезированная РНК [1].

Экспериментальное подавление функции Р1-белка не нарушило инкапсидации вирусной РНК в процессе трансляции. Это указывает на то, что предполагаемый сигнал инкапсидирования не обнаруживается в области Р1-протеина вирусной РНК [1]. Фактически, многочисленные попытки идентифицировать сигнал инкапсидации РНК не удались. В единственном исследовании сообщается, что сигнал инкапсидации, возможно, рас-

полагается в пределах 5'UTR-участка вируса Аичи вместе с L-протеином [1, 24]. Однако в недавней статье, которая подтверждает вторую модель, специфика инкапсидации пикорнавирусов объясняется тройным взаимодействием вРНК-2 С–VP3 [1]. Лиу и соавторами описан новый механизм, предполагающий, что инкапсидация начинается на участке, где вновь синтезированные геномы возникают из репликативного комплекса, поскольку морфогенез связан с репликацией генома. 2С АТФаза является компонентом репликативного комплекса и обладает специфической аффинностью к VP3-капсидному белку. Исследователи показали, что для химерного вируса, состоящего из вирусов Полио и Коксаки, который не может поддерживать инкапсидацию, ее удалось восстановить при вовлечении Р1- и 2 С-белков тех же вирусов. В недавних исследованиях по гетерологичному инкапсидированию [28] показано, что ПВ может быть инкапсидирован в оболочку вируса Коксаки В3 (CBV3), риновируса человека 14 (RHV14) и вируса Менго [1].

Присутствие вирусной РНК в капсиде требуется на стадии созревания, во время которой VP0 расщепляется на VP2–VP4. Это расщепление считается аутокаталитическим и может быть результатом локальной активации молекул воды His-остатком в VP2, что приводит к нуклеофильной атаке связей и их разрушению. Созревание необходимо для образования компонентов вируса. Вероятно, расщепление VP0 требуется для последующего высвобождения вирусной РНК в цитоплазму вновь инфицированных клеток [1].

ЭМКВ — вирус с высокой литической активностью, вызывающий некроз клеток по типу равномерной мелкозернистой деструкции через 7–10 часов после инфицирования [11]. Однако что именно вызывает повышение проницаемости мембраны и что может служить сигналами для лизиса клеток и выхода вируса, достоверно не установлено. Предложено несколько гипотез: взрывной выход вследствие накопления вирусных частиц или белков в клетке; усиление проницаемости мембран за счет образования виропоинов (например, 2С ПВ) [1].

## Список литературы

1. Carocci M., Bakkali-Kassimi L. The encephalomyocarditis virus. *Virulence*. 2012; 3(4): 351–367. DOI: 10.4161/viru.20573
2. Brahic M., Bureau J.F., Michiels T. The genetics of the persistent infection and demyelinating disease caused by Theiler's virus. *Annu. Rev. Microbiol.* 2005; 59: 279–298. DOI: 10.1146/annurev.micro.59.030804.121242
3. Roos R.P. Pathogenesis of Theiler's murine encephalomyelitis virus-induced disease. *Clin. Exp. Neuroimmunol.* 2010; 1: 70–78. DOI: 10.1111/j.1759-1961.2010.00008.x
4. Knowles N.J., Hovi T., Hyypiä T., King A.M.Q., Lindberg A.M., Pallansch M.A., Palmenberg A.C., Simmonds P., Skern T., Stanway G., Yamashita T., Zell R. Picornaviridae. In: King A.M.Q., Adams M.J.,

- Carstens E. B., Lefkowitz E. J., editors. *Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses: ninth report of the international committee on taxonomy of viruses*. San Diego: Elsevier; 2012: 855–880.
- Himeda T., Ohara Y. Saffold virus, a novel human Cardiovirus with unknown pathogenicity. *J. Virol.* 2012; 86(3): 1292–1296. DOI: 10.1128/JVI.06087-11
  - Drexler J.F., Luna L.K. de S., Stöcker A., Almeida P.S., Ribeiro T.C., Petersen N., Herzog P., Pedrosa C., Huppertz H.-I., Ribeiro H., Baumgarte S., Drosten C. Circulation of 3 lineages of a novel Saffoldcardiovirus in humans. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14(9): 1398–1405. DOI: 10.3201/eid1409.080570
  - Pan M., Yang X., Zhou L., Ge X., Guo X., Liu J., Zhang D., Yang H. Duck Hepatitis A virus possesses a distinct type IV internal ribosome entry site element of picornavirus. *J. Virol.* 2012; 86(2): 1129–1144. DOI: 10.1128/JVI.00306-11
  - Loughran G., Firth A.E., Atkins J.F. Ribosomal frameshifting into an overlapping gene in the 2B-encoding region of the cardiovirus genome. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2011; 108(46): E1111–1129. DOI: 10.1073/pnas.1102932108
  - Guy M., Chilmoneczyk S., Crucière C., Eloit M., Bakkali-Kassimi L. Efficient infection of buffalo rat liver-resistant cells by encephalomyocarditis virus requires binding to cell surface sialic acids. *J. Gen. Virol.* 2009; 90(1): 187–196. DOI: 10.1099/vir.0.004655-0
  - Hammoumi S., Guy M., Eloit M., Bakkali-Kassimi L. Encephalomyocarditis virus may use different pathways to initiate infection of primary human cardiomyocytes. *Arch. Virol.* 2012; 157(1): 43–52. DOI: 10.1007/s00705-011-1133-6
  - Bedard K.M., Semler B.L. Regulation of picornavirus gene expression. *Microb. Infect.* 2004; 6(7): 702–713. DOI: 10.1016/j.micinf.2004.03.001
  - Balvay L., Soto Rifo R., Ricci E.P., Decimo D., Ohlmann T. Structural and functional diversity of viral IRESes. *Biochim. Biophys. Acta.* 2009; 1789(9–10): 542–557. DOI: 10.1016/j.bbagr.2009.07.005
  - Schlx P.E., Zhang J., Lewis E., Planchart A., Lawson T.G. Degradation of the encephalomyocarditis virus and hepatitis A virus 3C proteases by the ubiquitin/26S proteasome system in vivo. *Virology.* 2006; 360(2): 350–363. DOI: 10.1016/j.virol.2006.10.043
  - Papon L., Oteiza A., Imaizumi T., Kato H., Brocchi E., Lawson T.G., Akira S., Mechti N. The viral RNA recognition sensor RIG-I is degraded during encephalomyocarditis virus (EMCV) infection. *Virology.* 2009; 393(2): 311–318. DOI: 10.1016/j.virol.2009.08.009
  - de Jong A.S., de Mattia F., Van Dommelen M.M., Lanke K., Melchers W.J., Willems P.H., van Kuppeveld F.J. Functional analysis of picornavirus 2B proteins: effects on calcium homeostasis and intracellular protein trafficking. *J. Virol.* 2008; 82(7): 3782–3790. DOI: 10.1128/JVI.02076-07
  - Choe S.S., Dodd D.A., Kirkegaard K. Inhibition of cellular protein secretion by picornaviral 3A proteins. *Virology.* 2005; 337(1): 18–29. DOI: 10.1016/j.virol.2005.03.036
  - Wessels E., Duijsings D., Lanke K.H.W., van Dooren S.H., Jackson C.L., Melchers W.J., van Kuppeveld F.J. Effects of picornavirus 3A Proteins on Protein Transport and GBF1-dependent COP-I recruitment. *J. Virol.* 2006; 80(23): 11852–11860. DOI: 10.1128/JVI.01225-06
  - Moffat K., Howell G., Knox C., Belsham G.J., Monaghan P., Ryan M.D., Wileman T. Effects of foot-and-mouth disease virus nonstructural proteins on the structure and function of the early secretory pathway: 2BC but not 3A blocks endoplasmic reticulum-to-Golgi transport. *J. Virol.* 2005; 79(7): 4382–4395. DOI: 10.1128/JVI.79.7.4382-4395.2005
  - Moffat K., Knox C., Howell G., Clark S.J., Yang H., Belsham G.J., Ryan M., Wileman T. Inhibition of the secretory pathway by foot-and-mouth disease virus 2BC protein is reproduced by coexpression of 2B with 2C, and the site of inhibition is determined by the subcellular location of 2C. *J. Virol.* 2007; 81(3): 1129–1139. DOI: 10.1128/JVI.00393-06
  - Zhang Y., Li Z., Xinna G., Xin G., Yang H. Autophagy promotes the replication of encephalomyocarditis virus in host cells. *Autophagy.* 2011; 7(6): 613–628. DOI: 10.4161/auto.7.6.15267
  - O'Donnell V., Pacheco J.M., LaRocco M., Burrage T., Jackson W., Rodriguez L.L., Borca M.V., Baxt B. Foot-and-mouth disease virus utilizes an autophagic pathway during viral replication. *Virology.* 2011; 410(1): 142–150. DOI: 10.1016/j.virol.2010.10.042
  - Kirkegaard K. Subversion of the cellular autophagy pathway by viruses. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2009; 335: 323–333. DOI: 10.1007/978-3-642-00302-8\_16
  - Daijogo S., Semler B.L. Mechanistic intersections between picornavirus translation and RNA replication. *Adv. Virus. Res.* 2011; 80: 1–24. DOI: 10.1016/B978-0-12-385987-7.00001-4
  - Liu Y., Wang C., Mueller S., Paul A.V., Wimmer E., Jiang P. Direct interaction between two viral proteins, the nonstructural protein 2C and the capsid protein VP3, is required for enterovirus morphogenesis. *PLoS Pathog.* 2010; 6(8): e1001066. DOI: 10.1371/journal.ppat.1001066
  - Helwig F.C., Schmidt C.H. A filter-passing agent producing interstitial myocarditis in anthropoid apes and small animals. *Science.* 1945; 102(2637): 31–33. DOI: 10.1126/science.102.2637.31
  - Dick G. W.A., Smithburn K.C., Haddow A.J. Mengo encephalomyelitis virus. isolation and immunological properties. *Br. J. Exp. Pathol.* 1948; 29(6): 547–558.
  - de Jong A.S., Wessels E., Dijkman H.B.P.M., Galama J.M., Melchers W.J., Melchers W.J.G., Willems P.H., van Kuppeveld F.J.M. Determinants for membrane association and permeabilization of the coxsackievirus 2B protein and the identification of the Golgi complex as the target organelle. *J. Biol.*

*Chem.* 2003; 278: 1012–1021. DOI: 10.1074/jbc.M207745200

28. Porter D. C., Ansardi D. C., Morrow C. D. Encapsidation of poliovirus replicons encoding the complete

human immunodeficiency virus type 1 gag gene by using a complementation system which provides the P1 capsid protein in trans. *J. Virol.* 1995; 69(3): 1548–1555.

## References

- Carocci M., Bakkali-Kassimi L. The encephalomyocarditis virus. *Virulence.* 2012; 3(4): 351–367. DOI: 10.4161/viru.20573
- Brahic M., Bureau J. F., Michiels T. The genetics of the persistent infection and demyelinating disease caused by Theiler's virus. *Annu. Rev. Microbiol.* 2005; 59: 279–298. DOI: 10.1146/annurev.micro.59.030804.121242
- Roos R. P. Pathogenesis of Theiler's murine encephalomyelitis virus-induced disease. *Clin. Exp. Neuroimmunol.* 2010; 1: 70–78. DOI: 10.1111/j.1759-1961.2010.00008.x
- Knowles N. J., Hovi T., Hyypiä T., King A. M. Q., Lindberg A. M., Pallansch M. A., Palmenberg A. C., Simmonds P., Skern T., Stanway G., Yamashita T., Zell R. Picornaviridae. In: King A. M. Q., Adams M. J., Carstens E. B., Lefkowitz E. J., editors. *Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses: ninth report of the international committee on taxonomy of viruses.* San Diego: Elsevier; 2012: 855–880.
- Himeda T., Ohara Y. Saffold virus, a novel human Cardiovirus with unknown pathogenicity. *J. Virol.* 2012; 86(3): 1292–1296. DOI: 10.1128/JVI.06087-11
- Drexler J. F., Luna L. K. de S., Stöcker A., Almeida P. S., Ribeiro T. C., Petersen N., Herzog P., Pedroso C., Huppertz H.-I., Ribeiro H., Baumgarte S., Drosten C. Circulation of 3 lineages of a novel Saffoldcardiovirus in humans. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14(9): 1398–1405. DOI: 10.3201/eid1409.080570
- Pan M., Yang X., Zhou L., Ge X., Guo X., Liu J., Zhang D., Yang H. Duck Hepatitis A virus possesses a distinct type IV internal ribosome entry site element of picornavirus. *J. Virol.* 2012; 86(2): 1129–1144. DOI: 10.1128/JVI.00306-11
- Loughran G., Firth A. E., Atkins J. F. Ribosomal frameshifting into an overlapping gene in the 2B-encoding region of the cardiovirus genome. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2011; 108(46): E1111–1129. DOI: 10.1073/pnas.1102932108
- Guy M., Chilmoneczyk S., Crucière C., Eloit M., Bakkali-Kassimi L. Efficient infection of buffalo rat liver-resistant cells by encephalomyocarditis virus requires binding to cell surface sialic acids. *J. Gen. Virol.* 2009; 90(1): 187–196. DOI: 10.1099/vir.0.004655-0
- Hammoumi S., Guy M., Eloit M., Bakkali-Kassimi L. Encephalomyocarditis virus may use different pathways to initiate infection of primary human cardiomyocytes. *Arch. Virol.* 2012; 157(1): 43–52. DOI: 10.1007/s00705-011-1133-6
- Bedard K. M., Semler B. L. Regulation of picornavirus gene expression. *Microb. Infect.* 2004; 6(7): 702–713. DOI: 10.1016/j.micinf.2004.03.001
- Balvay L., Soto Rifo R., Ricci E. P., Decimo D., Ohlmann T. Structural and functional diversity of viral IRESes. *Biochim. Biophys. Acta.* 2009; 1789(9–10): 542–557. DOI: 10.1016/j.bbagr.2009.07.005
- Schlax P. E., Zhang J., Lewis E., Planchart A., Lawson T. G. Degradation of the encephalomyocarditis virus and hepatitis A virus 3C proteases by the ubiquitin/26S proteasome system in vivo. *Virology.* 2006; 360(2): 350–363. DOI: 10.1016/j.virol.2006.10.043
- Papon L., Oteiza A., Imaizumi T., Kato H., Brocchi E., Lawson T. G., Akira S., Mechtli N. The viral RNA recognition sensor RIG-I is degraded during encephalomyocarditis virus (EMCV) infection. *Virology.* 2009; 393(2): 311–318. DOI: 10.1016/j.virol.2009.08.009
- de Jong A. S., de Mattia F., Van Dommelen M. M., Lanke K., Melchers W. J., Willems P. H., van Kuppeveld F. J. Functional analysis of picornavirus 2B proteins: effects on calcium homeostasis and intracellular protein trafficking. *J. Virol.* 2008; 82(7): 3782–3790. DOI: 10.1128/JVI.02076-07
- Choe S. S., Dodd D. A., Kirkegaard K. Inhibition of cellular protein secretion by picornaviral 3A proteins. *Virology.* 2005; 337(1): 18–29. DOI: 10.1016/j.virol.2005.03.036
- Wessels E., Duijsings D., Lanke K. H. W., van Dooren S. H., Jackson C. L., Melchers W. J., van Kuppeveld F. J. Effects of picornavirus 3A Proteins on Protein Transport and GBF1-dependent COP-I recruitment. *J. Virol.* 2006; 80(23): 11852–11860. DOI: 10.1128/JVI.01225-06
- Moffat K., Howell G., Knox C., Belsham G. J., Monaghan P., Ryan M. D., Wileman T. Effects of foot-and-mouth disease virus nonstructural proteins on the structure and function of the early secretory pathway: 2BC but not 3A blocks endoplasmic reticulum-to-Golgi transport. *J. Virol.* 2005; 79(7): 4382–4395. DOI: 10.1128/JVI.79.7.4382-4395.2005
- Moffat K., Knox C., Howell G., Clark S. J., Yang H., Belsham G. J., Ryan M., Wileman T. Inhibition of the secretory pathway by foot-and-mouth disease virus 2BC protein is reproduced by coexpression of 2B with 2C, and the site of inhibition is determined by the subcellular location of 2C. *J. Virol.* 2007; 81(3): 1129–1139. DOI: 10.1128/JVI.00393-06
- Zhang Y., Li Z., Xinna G., Xin G., Yang H. Autophagy promotes the replication of encephalomyocarditis virus in host cells. *Autophagy.* 2011; 7(6): 613–628. DOI: 10.4161/auto.7.6.15267
- O'Donnell V., Pacheco J. M., LaRocco M., Burrage T., Jackson W., Rodriguez L. L., Borca M. V., Baxt B. Foot-and-mouth disease virus utilizes an autophag-

- ic pathway during viral replication. *Virology*. 2011; 410(1): 142–150. DOI: 10.1016/j.virol.2010.10.042
22. Kirkegaard K. Subversion of the cellular autophagy pathway by viruses. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2009; 335: 323–333. DOI: 10.1007/978-3-642-00302-8\_16
23. Daijogo S., Semler B. L. Mechanistic intersections between picornavirus translation and RNA replication. *Adv. Virus. Res.* 2011; 80: 1–24. DOI: 10.1016/B978-0-12-385987-7.00001-4
24. Liu Y., Wang C., Mueller S., Paul A. V., Wimmer E., Jiang P. Direct interaction between two viral proteins, the nonstructural protein 2C and the capsid protein VP3, is required for enterovirus morphogenesis. *PLoS Pathog.* 2010; 6(8): e1001066. DOI: 10.1371/journal.ppat.1001066
25. Helwig F. C., Schmidt C. H. A filter-passing agent producing interstitial myocarditis in anthropoid apes and small animals. *Science*. 1945; 102(2637): 31–33. DOI: 10.1126/science.102.2637.31
26. Dick G. W. A., Smithburn K. C., Haddow A. J. Mengo encephalomyelitis virus. isolation and immunological properties. *Br. J. Exp. Pathol.* 1948; 29(6): 547–558.
27. de Jong A. S., Wessels E., Dijkman H. B. P. M., Galama J. M., Melchers W. J., Melchers W. J. G., Willems P. H., van Kuppeveld F. J. M. Determinants for membrane association and permeabilization of the coxsackievirus 2B protein and the identification of the Golgi complex as the target organelle. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 1012–1021. DOI: 10.1074/jbc.M207745200
28. Porter D. C., Ansardi D. C., Morrow C. D. Encapsidation of poliovirus replicons encoding the complete human immunodeficiency virus type 1 gag gene by using a complementation system which provides the P1 capsid protein in trans. *J. Virol.* 1995; 69(3): 1548–1555.

## Сведения об авторах / Information about the authors

**Калайджян Акоп Андроникович** — аспирант лаборатории молекулярной биологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии».

**Каде Азамат Халидович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Поляков Павел Павлович\*** — ассистент кафедры общей и клинической патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: [pal.pal.p@yandex.ru](mailto:pal.pal.p@yandex.ru), тел.: +7 (861) 262-40-31;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия.

**Гудманова Алла Игоревна** — врач-терапевт Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 3 города Краснодара» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

**Akop A. Kalajdzhan** — PhD Researcher, Laboratory of Molecular Biology, Scientific-Research Institute of Medical Primatology.

**Azamat Kh. Kade** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department, Department of General and Clinical Pathological Physiology, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

**Pavel P. Polyakov\*** — Research Assistant, Department of General and Clinical Pathological Physiology, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Contact information: e-mail: [pal.pal.p@yandex.ru](mailto:pal.pal.p@yandex.ru), tel.: +7 (861) 262-40-31;

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

**Alla I. Gudmanova** — Physician, Krasnodar City Clinical Hospital No. 3, Ministry of Healthcare of Krasnodar Krai.

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО МИОКАРДИТА

С. А. Чепурненко<sup>1,2</sup>, Г. В. Шавкута<sup>1</sup>, А. Д. Насытко<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Нахичеванский пер., д. 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница»,

ул. Благодатная, д. 170, г. Ростов-на-Дону, 344015, Россия

### Аннотация

**Цель.** Рассмотрение возможности предотвращения неблагоприятного течения острого вирусного миокардита с помощью оптимальной фармакотерапии без использования хирургических методов лечения.

**Результаты.** В статье описывается клинический случай острого вирусного миокардита у женщины в возрасте 60 лет. По данным эхокардиоскопии пациентки выявлена дилатация полостей сердца и тотальная недостаточность митрального и трикуспидального клапанов. Благодаря совокупному влиянию оптимальной фармакотерапии, включающей ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокатор, антагонист минералокортикоидных рецепторов и петлевой диуретик с нейрогуморальными свойствами в оптимальных дозах удалось быстро ликвидировать явления застоя, обеспечить обратное ремоделирование сердца и вернуть его размеры к нормальным значениям. Двойная блокада рецепторов альдостерона с помощью эплеренона и торасемида позволила предупредить развитие фиброза в миокарде и формирование необратимой дилатационной кардиомиопатии.

**Выводы.** На фоне проводимой противовирусной и иммуномодулирующей терапии, а также максимально возможных доз препаратов, используемых для лечения хронической сердечной недостаточности, удалось полностью вернуть кардиогемодинамические параметры пациентки к нормальным значениям. Своевременная комплексная терапия позволяет избежать формирования дилатационной кардиомиопатии и улучшить прогноз заболевания.

**Ключевые слова:** острый миокардит, дилатационная кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность, рамиприл, бисопролол, торасемид, эплеренон, ацетазоламид

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Чепурненко С. А., Шавкута Г. В., Насытко А. Д. Оптимизация лечения острого миокардита. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(2): 224–229. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-224-229>

Поступила 17.01.2018

Принята после доработки 18.03.2019

Опубликована 25.04.2019

# OPTIMIZATION OF ACUTE MYOCARDITIS TREATMENT

Svetlana A. Chepurnenko<sup>1,2</sup>, Galina V. Shavkuta<sup>1</sup>, Alina D. Nasytko<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Rostov State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Nakhichevskiy lane, 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia

<sup>2</sup> Rostov Region Clinical Hospital, Blagodatnaya str., 170, Rostov-on-Don, 344015, Russia

## Abstract

**Aim.** This paper is aimed at investigating the possibility of preventing an adverse outcome of acute viral myocarditis by means of optimal pharmacotherapy without the use of surgical treatment methods.

**Results.** We describe a clinical case of acute viral myocarditis in a 60-year old female patient. According to the conducted echocardiography, the dilatation of the heart cavities and the complete insufficiency of the mitral and tricuspid valves were identified. A cumulative effect of the chosen optimal pharmacotherapy, which included an angiotensin converting enzyme inhibitor, a beta-blocker, a mineralocorticoid receptor antagonist and a loopback diuretic with neurohumoral properties taken in optimal doses, allowed congestion signs to be rapidly eliminated, a reverse remodeling of the heart to be achieved and the heart size to be returned normal values. The double blockade of aldosterone receptors using eplerenone and torasemide prevented both the development of fibrosis in the myocardium and the formation of irreversible dilated cardiomyopathy.

**Conclusion.** The application of antiviral and immunomodulatory therapy, along with the maximum possible doses of drugs used to treat chronic heart failure, allowed the patient's cardiohemodynamic parameters to be returned to normal values. A timely combination therapy should be used to avoid the formation of dilated cardiomyopathy, thus improving the prognosis of the disease.

**Keywords:** acute myocarditis, dilated cardiomyopathy, chronic heart failure, ramipril, bisoprolol, torasemide, eplerenone, acetazolamide

**For citation:** Chepurnenko S.A., Shavkuta G.V., Nasytko A.D. Optimization of Acute Myocarditis Treatment. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(2): 224–229. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-224-229>

Submitted 17.01.2018

Revised 18.03.2019

Published 25.04.2019

## Введение

Миокардит является заболеванием с гетерогенными клиническими проявлениями и широким спектром клинических исходов [1]. Именно неблагоприятное течение миокардита вызывает прогрессирование дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), что в итоге завершается транспланацией сердца или смертью [2]. Пациенты с подтвержденными иммуногистологическими анализами по данным биопсии миокарда с функциональным классом III или IV NYHA, не получающие оптимальную терапию сердечной недостаточности, имеют самый плохой прогноз. 5-летняя выживаемость без трансплантации сердца у них составляет 39% [3].

**Цель:** рассмотрение возможности предотвращения неблагоприятного течения острого вирусного миокардита с помощью оптимальной фармакотерапии без использования хирургических методов лечения.

## Результаты

Пациентка Л., 60 лет, госпитализирована 09.06.2017 г. в стационар с жалобами на одышку в покое, усиливающуюся при незначительной физической нагрузке, приступы удушья по ночам, сердцебиение в покое, возрастающее при небольшой физической нагрузке, боль и дискомфорт в грудной клетке постоянного характера, повышенную утомляемость, слабость, сни-

женную толерантность к физической нагрузке, отеки ног.

Из анамнеза: заболела остро в июне 2017 г., когда через 10–12 дней после вирусной инфекции появились указанные симптомы.

Анамнез жизни: менопауза — с 2007 г., артериальная гипертензия — с 2008 г. Сахарный диабет 2-го типа впервые диагностирован в октябре 2016 г.

По данным объективного осмотра: состояние средней степени тяжести. Рост — 155 см, вес — 80,95 кг. Индекс массы тела (ИМТ) — 33,7 кг/м<sup>2</sup>, объем талии — 111 см, объем бедер — 115 см. В легких дыхание жесткое, в нижних отделах легких с двух сторон на вдохе выслушиваются мелкопузырчатые влажные хрипы. Частота дыхательных движений — 20 в мин. Перкуторно: правая граница относительной сердечной тупости на 1 см снаружи от правого края грудины, левая граница на 0,5 см снаружи от срединно-ключичной линии в VI межреберье. Тоны сердца приглушены, ритмичные, протодиастолический ритм галопа, I тон ослаблен, систолический шум на верхушке, проводящийся в подмышечную впадину. ЧСС — 106 в мин. Артериальное давление (АД) — 110/60 мм рт. ст. Печень — 4 см ниже края реберной дуги по срединно-ключичной линии. Отеки нижней трети голеней.

Тест шестиминутной ходьбы (ТШХ) — 185 м.

ЭКГ от 08.06.2017 г.: синусовая тахикардия с ЧСС 109 уд/мин. Гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) с перегрузкой. Электрическая ось сердца горизонтальная. Ишемия миокарда верхушки и боковой стенки ЛЖ. Неполная блокада левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ).

Эхокардиоскопия (ЭХОКС) от 09.06.2017 г. (рис. 1 и 2): левое предсердие (ЛП) — 45 мм, конечный диастолический размер (КДР) правого желудочка (ПЖ) — 29 мм, КДР ЛЖ — 70 мм, ФВ — 22%, конечный диастолический объем ЛЖ (КДО ЛЖ) — 250 мл. Митральный клапан (МК): створки неравномерно уплотнены с локальными мелкими кальцинатами, полное расхождение створок 20 мм, регургитация на МК (РМК): тотальная. Трикуспидальный клапан: створки тонкие. Регургитация на трикуспидальном клапане (РТК) 3 степени. Диффузный гипокинез. Давление в ПЖ (ДПЖ) — 60 мм рт. ст. По результатам холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ регистрировался синусовый ритм с частотой 97–127 уд/мин, средняя ЧСС = 112 уд/мин. Желудочковых экстрасистол (ЖЭ): 3465 одиночных, 238 парных и 123 групповых, многочисленных кратковременных периоды желудочковой

тригеминии и квадригеминии. Наджелудочковых экстрасистол (НЖЭ) — 5421, эпизоды би- и тригеминии. 131 пара из желудочковой и наджелудочковой экстрасистол. Ишемических изменений не выявлено.

Рентгенограмма органов грудной клетки: сердце увеличено в поперечнике. Кардио-торакальный индекс — 56%. Признаки застоя в малом круге кровообращения.

По лабораторным данным: мочевина — 5,4 ммоль/л, креатин — 89 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации — 61 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, лактатдегидрогеназа — 454,4 ед/л, креатинкиназа МВ фракция — 28,0 ед/л, общий холестерин (ХС) — 7,12 ммоль/л, ХС липопротеидов высокой плотности — 1,1 ммоль/л, ХС липопротеидов низкой и очень низкой плотности — 6,02 ммоль/л, триглицериды — 1,98 ммоль/л, аланинаминотрансфераза — 20,0 ед/л, аспартатаминотрансфераза — 48,0 ед/л, глюкоза — 5,3 ммоль/л. Остальные показатели в пределах нормы.

Исследован также уровень иммуноглобулинов G и M (Ig G и M) к вирусам простого герпеса (ВПГ) 1 и 2, цитомегаловирусу (ЦМВ), а также к ядерному, раннему и капсидному белкам вируса Эпштейна-Барр (Э-Б) методом иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматическом анализаторе «Лазурит», «Дайнекс Технолоджис», США. Оценивали коэффициент позитивности (КП) и авидность (А). С использованием методики полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови обнаружена ДНК к вирусу Э-Б. По результатам ИФА обнаружены Ig G к ВПГ 1, 2 типа, (КП — 23,6, А — 96%). Выявлены Ig G к ЦМВ (КП — 5,4, А — 80%) и к ядерному антигену вируса Э-Б (КП — 1,6). Кроме того, обнаружены Ig M к капсидному белку вируса Э-Б (КП — 3,3), что подтверждало недавний характер инфицирования. При оценке гуморального звена иммунитета обнаружено повышенное содержание суммарного количества Ig M — 3,64 г/л (референтные значения (РЗ) — 1,7–2,09 г/л). Общее содержание Ig G — 15,01 г/л (РЗ — 9,33–15,27 г/л), Ig A — 1,48 г/л (РЗ — 1,3–3,0 г/л). Общий уровень IgG и IgA не выходил за пределы РЗ. Исследовано клеточное звено иммунитета: количество лейкоцитов —  $5,5 \times 10^9$ /л, лимфоцитов — 33%, содержание общих Т-лимфоцитов — 64%,  $1,13 \times 10^9$ /л, В-лимфоцитов — 13,63%,  $0,3 \times 10^9$ /л, Т-хелперы — 43,82%, Т-супрессоры/цитотоксические — 3,34%, NK-лимфоциты — 16,82%.

Выявлено снижение процентного содержания общих Т-лимфоцитов, что свидетельствовало о дисбалансе клеточного звена иммунитета. В терапию включен валацикловир в дозе 500 мг

2 раза в день в течение 7 дней. При повторном анализе крови методом ПЦР на ДНК вирусов вирус Э-Б продолжал верифицироваться. В связи с этим терапия валацикловиром была продолжена до 2 недель, затем добавлен инозин пранобекс в дозе 3000 мг в сутки.

По данным магниторезонансной томографии (МРТ) с контрастированием, выявлена линейная зона накопления контраста в раннюю фазу (3–5 мин) в области боковой стенки ЛЖ и перегородке. Замедление выведения контраста из вышеперечисленных зон наблюдалось в отсроченную фазу. Обращала внимание неоднородность магнитно-резонансного сигнала в бесконтрастную фазу, обусловленная воспалительным отеком.

Установлен диагноз: Острый вирусный миокардит. Тотальная недостаточность митрального (НМК) и недостаточность трикуспидального клапанов (НТК). Гипертоническая болезнь II ст., достигнутая степень 1, риск 4. Ожирение 1 степени. ХСН IIa. ФК III.

Назначена терапия: амиодарон по схеме; бисопролол 2,5 мг 1 раз утром с увеличением дозы через 2 недели под контролем ЧСС и АД; рамиприл — 2,5 мг 1 раз вечером с постепенным увеличением дозы с интервалом в 1 неделю на 2,5 мг до максимальной дозы 10 мг под контролем АД; эплеренон — 25 мг 1 раз утром в течение месяца, далее 50 мг 1 раз утром постоянно; торасемид — 10 мг 1 раз утром под контролем суточного диуреза; ацетазоламид — 250 мг по 1 т 3 раза в день в течение 3 дней каждые 2 недели; дигоксин — 0,25 мг 1 раз 5 дней в неделю, 2 дня перерыв.

Второй визит состоялся 02.10.2017 г. Назначения пациентка выполнила не в полном объеме. Рамиприл и бисопролол принимала по 2,5 мг без попыток титрования, ацетазоламид не принимала совсем, торасемид пила ниже назначенной дозы (5 мг вместо 10 мг). Существенной динамики в самочувствии не отмечала. ЧСС — 96 в мин., АД — 156/87 мм рт. ст. Печень — 2 см ниже края реберной дуги по срединно-ключичной линии. Голени пастозны. ТШХ — 255 м. По ЭХОКС: ЛП — 37 мм, КДР ПЖ — 26 мм, КДР ЛЖ — 71 мм, ФВ — 28%, КДО ЛЖ — 258 мл. РМК — 3 степени. РТК — 2 степени. ДПЖ — 40–45 мм рт. ст. В остальном без динамики. Пациентке даны подробные рекомендации о необходимости принимать препараты в максимально переносимых дозах.

На очередном визите 21.02.2018 г. пациентка отметила значительное улучшение самочувствия. Сохранялась только одышка при физических нагрузках. ЧСС — 66 в мин. АД — 121/75 мм

рт. ст. Печень не увеличена. Периферических отеков нет. ТШХ — 310 м. По данным ЭХОКС: ЛП — 36 мм, КДР ПЖ — 25 мм, КДР ЛЖ — 56 мм, ФВ — 44%, КДО ЛЖ — 158 мл. РМК — 2 степени. РТК — 1 степени. ДПЖ — 40 мм рт. ст. В связи с отсутствием признаков застоя и нормализацией размеров ЛЖ и ПЖ ацетазоламид был отменен, а доза торасемида снижена до 5 мг. Остальную терапию было рекомендовано продолжить в прежнем объеме.

19.06.2018 г. пациентка не предъявляла жалоб и сказала, что чувствует себя как до заболевания. ЧСС — 60 в мин. АД — 128/78 мм рт. ст. Печень не увеличена. Периферических отеков нет. ТШХ — 420 м. По данным ЭХОКС: ЛП — 36 мм, КДР ПЖ — 25 мм, КДР ЛЖ — 54 мм, ФВ — 55%, КДО ЛЖ — 147 мл, РМК — 1 степени. РТК — 1 степени. ДПЖ — 40 мм рт. ст.

### Обсуждение

По данным ЭХОКС у пациентки выявлена дилатация полостей сердца и тотальная НМК и НТК. Увеличение размера и сферичности ЛЖ приводит к нарушению смыкания створок клапанов, которые вместе с кольцевой дилатацией приводят к формированию «функциональной» митральной регургитации (ФМР). ФМР закрепляет ремоделирование ЛЖ и приводит к росту заболеваемости и смертности независимо от ФВ ЛЖ [4]. В свою очередь, снижение тяжести ФМР у пациентов с ДКМП, получающих оптимальную медицинскую терапию и/или сердечную ресинхронизирующую терапию, связано с улучшенной выживаемостью без трансплантата [5]. Хирургическая аннулопластика может также уменьшить ФМР и способствовать улучшению ремоделирования ЛЖ и симптомов ХСН [6]. В нашем случае после нормализации размеров сердца на фоне медикаментозной терапии РМК стала физиологической. Не все ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента одинаково хорошо работают у данной категории пациентов [7]. Среди представителей этой группы предпочтение было отдано рамиприлу. Благодаря совокупному влиянию оптимальной фармакотерапии, включающей ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокатор, антагонист минералокортикоидных рецепторов и петлевой диуретик с нейрогуморальными свойствами в оптимальных дозах, удалось быстро ликвидировать явления застоя, обеспечить обратное ремоделирование сердца и вернуть его размеры к нормальным значениям. Двойная блокада рецепторов альдостерона с помощью эплеренона и торасемида позволила предупредить развитие фиброза в миокарде и формирование необратимой дилатационной кардиомиопатии [8].

**Выводы**

1. На фоне проводимой противовирусной и иммуномодулирующей терапии, а также максимально возможных доз препаратов, используемых для лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью, удалось полностью вернуть кардиогемодинамические параметры к нормальным значениям.

2. При определении дозы и состава диуретических препаратов у пациентов с острым миокардитом, осложнившимся развитием дилатационной кардиомиопатии, следует учитывать объемы камер сердца, а не только ориентироваться на признаки застоя в большом и малом кругах кровообращения.

3. Титрование доз рамиприла и бисопролола до максимально переносимых позволило избежать явлений гипотонии и в сочетании с диуретической терапией вернуть размеры сердца к нормальным значениям и восстановить его функцию.

4. Своевременная комплексная терапия позволила избежать формирования дилатационной кардиомиопатии и улучшить прогноз у пациентки.

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki). Авторы подтверждают получение письменного информированного согласия пациентки на участие в исследовании.

**Список литературы / References**

1. Caforio A.L., Pankuweit S., Arbustini E., Basso C., Gimeno-Blanes J., Felix S.B., Fu M., Hellö T., Heymans S., Jahns R., Klingel K., Linhart A., Maisch B., McKenna W., Mogensen J., Pinto Y.M., Ristic A., Schultheiss H.P., Seegewiss H., Tavazzi L., Thiene G., Yilmaz A., Charron P., Elliott P.M.; European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart J.* 2013; 34(33): 2636–2648. DOI: 10.1093/eurheartj/eh210
2. Pollack A., Kontorovich A.R., Fuster V. Viral myocarditis — diagnosis, treatment options, and current controversies. *Nature Reviews Cardiology.* 2015; 12: 670–680. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.108
3. Kindermann I., Kindermann M., Kandolf R., Klingel K., Bültmann B., Müller T., Lindinger A., Böhm M. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation.* 2008; 118(6): 639–648. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.769489
4. Rossi A., Dini F.L., Faggiano P., Agricola E., Ciccoira M., Frattini S., Simioniuc A., Gullace M., Ghio S., Enriquez-Sarano M., Temporelli P.L. Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart.* 2011; 97(20): 1675–1680. DOI: 10.1136/hrt.2011.225789
5. Stolfo D., Merlo M., Pinamonti B., Poli S., Gigli M., Barbati G., Fabris E., Di Lenarda A., Sinagra G. Early improvement of functional mitral regurgitation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2015; 115(8): 1137–1143. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.01.549
6. De Bonis M., Taramasso M., Verzini A., Ferrara D., Lapenna E., Calabrese M.C., Grimaldi A., Alfieri O. Long-term results of mitral repair for functional mitral regurgitation in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* 2012; 42(4): 640–646. DOI: 10.1093/ejcts/ezs078
7. Dinicolantonio J.J., Pharm D., Carl J.L. Not all angiotensin-converting enzyme inhibitors are equal: focus on ramipril and perindopril. *Postgrad. Med.* 2015; 125(4): 154–168. DOI: 10.3810/pgm.2013.07.2687
8. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jespersen M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M.C., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2016; 37(27): 2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128

## Сведения об авторах / Information about the authors

---

**Чепурненко Светлана Анатольевна** — доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) с курсами гериатрии и физиотерапии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-кардиолог кардиологического диспансерного отделения Государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница».

**Шавкута Галина Владимировна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) с курсами гериатрии и физиотерапии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Насытко Алина Дмитриевна\*** — лаборант кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) с курсами гериатрии и физиотерапии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: [rainbow98al@gmail.com](mailto:rainbow98al@gmail.com), тел.: +7 (960) 442-49-98;

ул. Зорге, д. 66, кв. 82, г. Ростов-на-Дону, 344103, Россия.

**Svetlana A. Chepurnenko** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of General Medical Practice (Family Medicine) with Geriatrics and Physiotherapy courses, Department of Advanced Training, Rostov State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Cardiologist, Cardiological Dispensary Department, Rostov Region Clinical Hospital.

**Galina V. Shavkuta** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department, Department of General Medical Practice (Family Medicine) with Geriatrics and Physiotherapy courses, Department of Advanced Training, Rostov State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

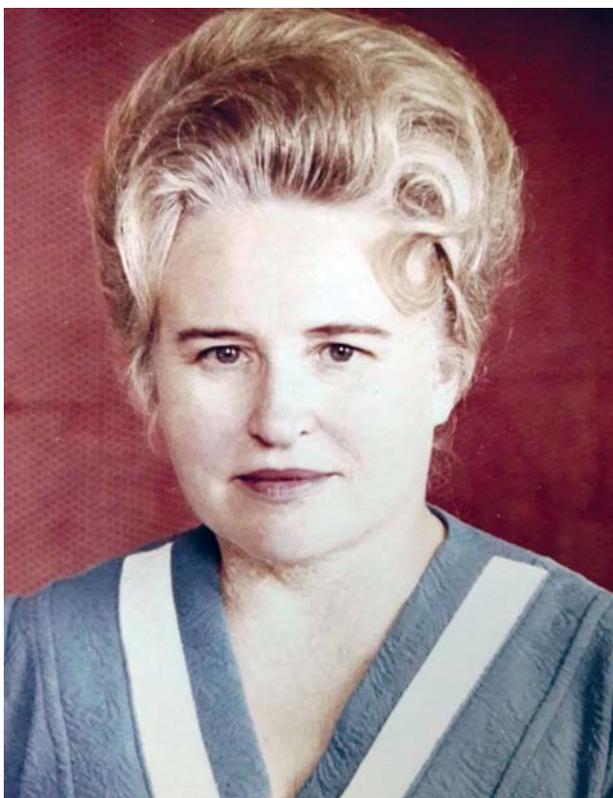
**Alina D. Nasytko\*** — Laboratory Assistant, Department of General Medical Practice (Family Medicine) with Geriatrics and Physiotherapy courses, Department of Advanced Training, Rostov State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Contact information: e-mail: [rainbow98al@gmail.com](mailto:rainbow98al@gmail.com), tel.: +7 (960) 442-49-98;

Zorge str., 66-82, Rostov-on-Don, 344103, Russia.

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## МЕЛЬНИКОВА ВАЛЕНТИНА СТЕПАНОВНА



15 февраля 2019 года исполнилось 90 лет со дня рождения Валентины Степановны Мельниковой — видного кубанского ученого-дерматовенеролога, кандидата медицинских наук, доцента, доцента кафедры дерматовенерологии Кубанского государственного медицинского университета, заслуженного работника здравоохранения Кубани, ветерана ВОВ.

Всю свою жизнь Мельникова Валентина Степановна посвятила служению людям и науке. Свой профессиональный путь Валентина Степановна начала студенткой Краснодарского государственного медицинского института им. Красной Армии (ныне Кубанский государственный медицинский университет) в 1952 году. После окончания института В. С. Мельникова продолжила свое обучение в качестве клинического ординатора на кафедре кожных и венерических болезней в Кубанском медицинском институте им. Красной Армии в 1952–1955 годах.

В 1957–1962 годах, после окончания ординатуры, Валентина Степановна стала практическим врачом, работала в Краснодарской линейной

больнице водников в должности врача-дерматовенеролога. В 1963–1965 годах была врачом-ординатором Краснодарского городского кожно-венерологического диспансера. Работала врачом-дерматовенерологом Краснодарского городского центра скорой медицинской помощи.

После клинической подготовки в ординатуре с 1966 года начала свою трудовую деятельность в должности ассистента на кафедре кожных и венерических болезней Кубанского медицинского института им. Красной Армии. В 1971 году Валентина Степановна защитила кандидатскую диссертацию. В 1982–1998 годах была доцентом кафедры дерматовенерологии Кубанского государственного медицинского университета. Во время работы на кафедре Валентина Степановна уделяла большое внимание совершенствованию и оптимизации учебного процесса. Кроме занятий со студентами занималась обучением врачей общей лечебной сети, получающих первичную специализацию по дерматовенерологии, интернов и клинических ординаторов. Для наглядности на занятиях использовались актуальные аппаратные пособия и приборы сопровождения, учебные кинофильмы, цветные слайды. На практических занятиях у студентов и ординаторов вырабатывались навыки самостоятельной работы. Под руководством Мельниковой Валентины Степановны на поликлиническом приеме студенты устанавливали диагноз, назначали лечение, выписывали рецепты и вели медицинскую документацию. Валентина Степановна активно использовала разработанные на кафедре графы логической структуры, аннотированные пособия по дифференциальной диагностике дерматозов и иной патологии с поражением кожи, ее придатков, слизистых. Все это способствовало выработке и развитию у обучающихся клинического мышления, формированию профессиональной заинтересованности врачей и ординаторов в выбранной специальности. Мельникова В. С. впервые на юге России внедрила в практику дерматологов гистоморфологические исследования по результатам биопсии кожи, организованные ею в кожно-венерологическом диспансере и на кафедре дерматовенерологии. Она не только сама сделала множество исследований, но и приобщила многих ведущих дерматовенерологов к гистоморфологическому направлению.

Занимаясь научной деятельностью, Мельникова Валентина Степановна привлекала будущих врачей к выполнению научных работ, вырабатывая тем самым у них наблюдательность, внимательное отношение к проявлениям болезни и действию лекарственных веществ.

Валентина Степановна является автором около 50 научных работ. Приоритетное направление в ее научной и образовательной деятельности — этиопатогенез аллергических заболеваний кожи, разработка методов лечения и профилактики этих заболеваний. Ряд работ посвящен изучению гистологических и гистохимических изменений кожи при тяжелых и трудноизлечимых кожных заболеваниях, анализу структуры заболеваемости сифилисом в Краснодарском крае, а также оптимизации учебного процесса.

Доцент В. С. Мельникова является блестящим клиницистом, врачом-дерматовенерологом высшей квалификационной категории (с 1993 года), заслуженным работником здравоохранения Кубани (с 1995 года).

Разносторонняя профессиональная, научная, педагогическая и творческая деятельность В. С. Мельниковой была высоко оценена: она награждена медалями «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941–1945 годов» (1993) и «50 лет Победы в Великой Отечественной войне (1941–1945 годов)» (1995), медалью

«Ветеран труда» (1996), Почетной грамотой Министерства здравоохранения Российской Федерации (1997).

С 1998 года Валентина Степановна продолжила свой профессиональный путь в должности врача-дерматовенеролога Краснодарского городского центра скорой медицинской помощи и врача-дерматовенеролога ООО «Любава-Юг», ООО «Эректон», где она и по сей день участвует, иногда заочно, в консилиумах сложных и тяжелых больных.

Ученики Мельниковой Валентины Степановны — ведущие кубанские дерматовенерологи, преподаватели, практические врачи, клинические интерны, ординаторы, аспиранты — уважают ее как человека высокой культуры, мудрого учителя, требовательного преподавателя, а пациенты ценят как прекрасного врача.

Искренне поздравляем Валентину Степановну со знаменательным юбилеем, желаем благополучия, долголетия и крепкого здоровья!

*Кафедра дерматовенерологии Кубанского государственного медицинского университета*

*Клинический кожно-венерологический диспансер министерства здравоохранения Краснодарского края*



