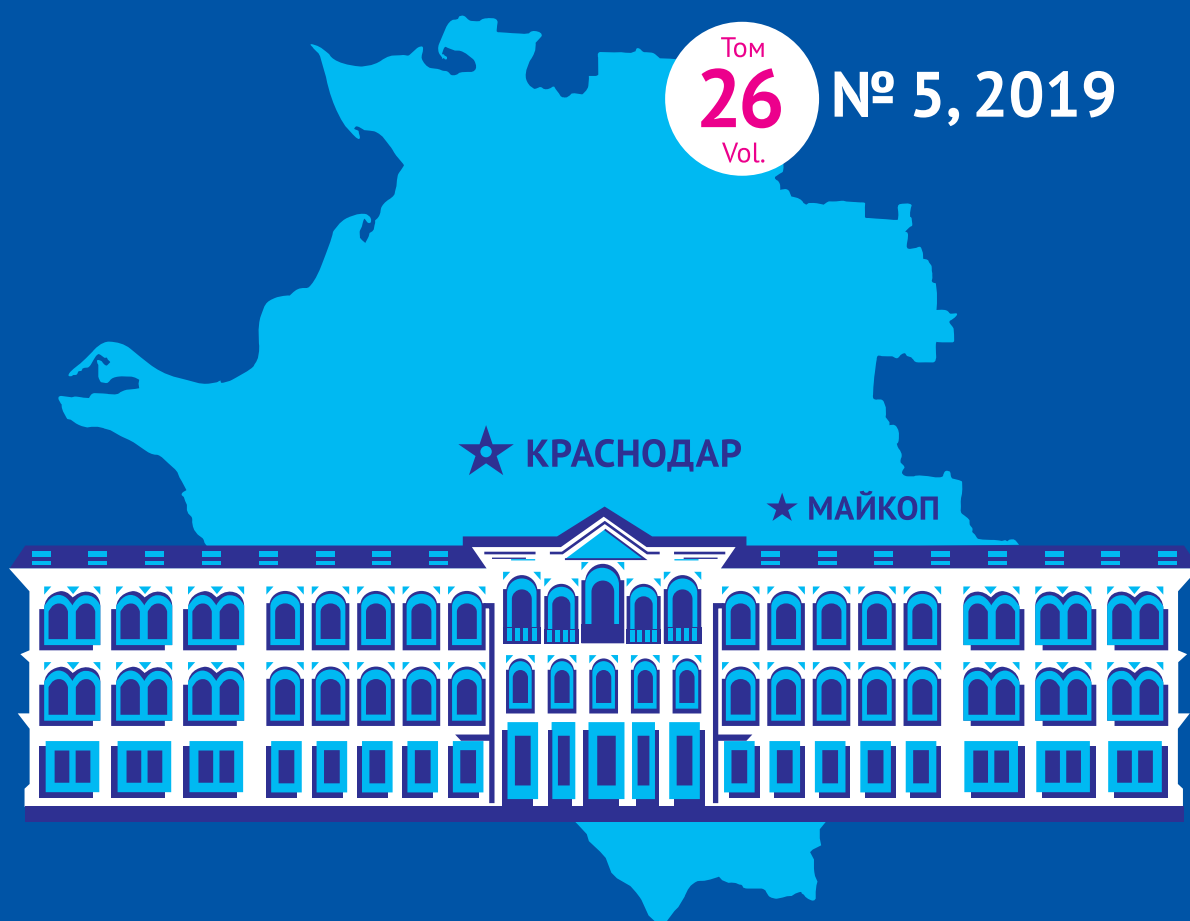


ISSN 1608-6228 (Print)
ISSN 2541-9544 (Online)

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Том
26
Vol.

№ 5, 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 издаётся с 1920 г.
Воссоздан в 1993 г.
Периодичность: 6 выпусков в год
Том 26, №5, 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, #5, 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. академика 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 «Саратовский государственный медицинский университет» 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 Моисеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии № 3 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного 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 профилактики медицинской 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 учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (Санкт-Петербург, Россия);

Ноймайер Кристоф — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургии, отделение сосудистой хирургии, Венский медицинский университет (Вена, Австрия);

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 Рос-

сийской 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 ФПК 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 бюджетного 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);

Червеняк 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 кардиохирургии 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 учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Зайратьянц 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 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);

Степанова Юлия Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры лучевой диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия), ученый секретарь федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, 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).

История издания журнала:	Журнал издается с 1920 г. Воссоздан в 1993 г.
Периодичность:	6 выпусков в год
Префикс DOI:	10.25207
ISSN	1608-6228 (Print) 2541-9544 (Online)
Свидетельство о регистрации СМИ:	Свидетельство о регистрации средства массовой информации № Р0382 от 18.01.1993 выдано региональной инспекцией (г. Ростов-на-Дону) Государственной инспекции по защите свободы печати и массовой информации при Мининформпечати Российской Федерации.
Стоимость одного выпуска:	Свободная цена.
Условия распространения материалов:	Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.
Учредители:	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
Издатель:	ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063
Редакция:	ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063 E-mail: kubmedvestnik@ksma.ru
Тираж:	500 экземпляров.
Типография:	Отпечатано в ООО Полиграфическое объединение «Плехановец» ул. Челюскина, д. 12, г. Краснодар, Краснодарский край, 350033
Подписано в печать:	25.10.2019

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 Dermatovenereology 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. Durlleshter — 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 Preimplan-

tation 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);

Christoph Neumayer — Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Surgery, Division of Vascular Surgery, Vienna Medical University (Vienna, Austria);

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 Ob-

stetrics 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);

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 Na-

tional 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);

Stepanova Yuliya Aleksandrovna — Doctor of Medicine, Professor of Department of Radiation Diagnostics of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “I. M. Sechenov First Moscow State Medical University”, of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia), Academic Secretary of the Federal State Budgetary Institution “Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery”, of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Marina M. Tlish — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Dermatovenerology 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).

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Алексеев С.Н., Арженцов В.Ф., Верменникова Л.В., Веселова Д.В., Дегтярев В.С., Стародубов В.И.

Особенности управления изменениями в медицинской организации в рамках реализации федерального проекта «Создание новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь» 18

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Иващенко В.А., Адамчик А.А., Арутюнов А.В., Рисованный С.И., Сидоренко А.Н., Цымбалов О.В.

Морфологические изменения в пульпе зубов экспериментальных животных при лечении острого очагового пульпита с использованием современных материалов 29

Кибкало А.П., Саркисов А.К., Полунина Е.А., Саркисов К.А.

Уровень маркеров окислительного стресса при генерализованном пародонтите на фоне бронхоэктатической болезни 42

Максюков С.Ю., Проходная В.А., Пилипенко К.Д., Лапина Н.В., Попков В.Л., Рисованная О.Н., Мелехов С.В.

Сравнительная эффективность съемного протезирования пациентов с беззубой челюстью с опорой на мини-имплантаты в зависимости от типа фиксации протезов 52

Могильная Г.М., Дурлештер В.М., Могильная В.Л., Ковалева Л.К., Дряева Л.Г.

Микроскопические колиты. Общность и различия 65

Саркисов А.К., Зеленский В. А., Полунина Е.А., Саркисов К.А.

Взаимосвязь между показателями конусно-лучевой компьютерной томографии и уровнем маркеров воспаления при одонтогенно-респираторной коморбидности 77

Шкляев А.Е., Казарин Д.Д., Горбунов Ю.В., Четвериков П.И., Кузьев М.В.

Нефрологические аспекты бальнеотерапии минеральной водой «Увинская» при сахарном диабете 2-го типа 87

Шлык И.Ф.

Цитокиновый профиль и состояние эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца и различным исходом коронарного шунтирования 96

ОБЗОРЫ

Мурунов В. Ю., Коваленко Л. В.

Современные представления о роли интраоперационного нейрофизиологического мониторинга в хирургии опухолей головного мозга ····· 105

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

**Габриэль С.А., Гучетль А.Я., Дурлештер В.М., Дынько В.Ю., Тлехурай Р.М.,
Беспечный М.В., Мамишев А.К.**

Электрогидравлическая литотрипсия в лечении синдрома Мириззи. Клинический случай ··· 116

Тлиш М.М., Кузнецова Т.Г., Наатыж Ж.Ю., Тикеева Р.М.

Полиморбидность: взгляд на сочетанную патологию ····· 125

Трифанов Н.А., Коровин А.Я., Манжос А.Н., Барсук А.В.

Сочетанное осложнение гастроинтестинальной стромальной опухоли тонкой кишки ····· 135

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Редько А.Н., Ковелина Т.А., Никулина Е.Л., Веселова Д.В., Кузьменко М.С.

Николай Николаевич Петров: этос ученого и врача ····· 143

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

PREVENTIVE MEDICINE

**Sergey N. Alekseenko, Vladimir F. Arzhentsov, Lyudmila V. Vermennikova,
Darya V. Veselova, Victor S. Degtyarev, Vladimir I. Starodubov**

Change Management in a Medical Organisation during the Implementation of the Federal Project
“Creation of a New Model of a Medical Organisation Providing Primary Health Care” 18

CLINICAL MEDICINE

**Victoria A. Ivashchenko, Anatoly A. Adamchik, Armenak V. Arutyunov, Sergey I. Risovanny,
Alexander N. Sidorenko, Oleg V. Tsymbalov**

Morphological Changes in the Dental Pulp of Experimental Animals in the Treatment
of Acute Partial Pulpitis using Modern Materials 29

Anatoly P. Kibkalo, Artem K. Sarkisov, Ekaterina A. Polunina, Karen A. Sarkisov

The Level of Oxidative Stress Markers in Generalised Periodontitis
in the Setting of Bronchiectasis 42

**Stanislav Yu. Maksyukov, Viktoria A. Prokhnodnaya, Konstantin D. Pilipenko,
Natalya V. Lapina, Viktor L. Popkov, Olga N. Risovannaya, Sergey V. Melekhov**

Comparative Efficiency of Removable Mini-Implant Retained Dentures Using
Different Attachments in Edentulous Patients 52

**Galina M. Mogil'naya, Vladimir M. Durlshter, Vera L. Mogil'naya,
Lida K. Kovaleva, Lyudmila G. Dryaeva**

Microscopic Colitis. Common Features and Differences 65

Artem K. Sarkisov, Vladimir A. Zelenskiy, Ekaterina A. Polunina, Karen A. Sarkisov

Correlation between Cone Beam CT Data and the Levels of Inflammatory Markers
in Odontogenic Respiratory Comorbidity 77

**Aleksei E. Shklyayev, Daniil D. Kazarin, Yurii V. Gorbunov, Petr I. Chetverikov,
Mikhail V. Kuzyaev**

Nephrological Aspects of Balneotherapy with Uvinskaya Mineral Water in Patients
with Type 2 Diabetes 87

Irina F. Shlyk

Cytokine Profile and Endothelial Status in Patients with Coronary Artery Disease and Different
Outcomes of Coronary Artery Bypass Grafting 96

REVIEWS**Vladislav Yu. Murunov, Lyudmila V. Kovalenko**

Modern Views on the Role of Intraoperative Neurophysiological Monitoring
in Brain Tumour Surgery ····· 105

CLINICAL CASE**Sergei A. Gabriel, Aleksandr Y. Guchetl, Vladimir M. Durlleshter, Viktor Yu. Dynko,
Ruslan M. Tlekhuray, Mikhail V. Bespechnyi, Adam K. Mamishev**

Electrohydraulic Lithotripsy in the Treatment of the Mirizzi Syndrome. A Clinical Case ····· 116

Marina M. Tlish, Taisiya G. Kuznetsova, Zhanna Yu. Naatizh, Ruzana M. Tikeeva

Polymorbidity: a View on Combined Pathology ····· 125

Nikolay A. Trifanov, Alexander Ya. Korovin, Alexander N. Manzhos, Alexey V. Barsuk

Associated Complication of Gastrointestinal Stromal Tumours of the Small Intestine ····· 135

HISTORY OF MEDICINE**Andrey N. Redko, Tatyana A. Kovelina, Ekaterina L. Nikulina, Darya V. Veselova,
Mariya S. Kuzmenko**

Nikolay N. Petrov: Ethos of a Scientist and a Doctor ····· 143

ОСОБЕННОСТИ УПРАВЛЕНИЯ ИЗМЕНЕНИЯМИ В МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ В РАМКАХ РЕАЛИЗАЦИИ ФЕДЕРАЛЬНОГО ПРОЕКТА «СОЗДАНИЕ НОВОЙ МОДЕЛИ МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ, ОКАЗЫВАЮЩЕЙ ПЕРВИЧНУЮ МЕДИКО-САНИТАРНУЮ ПОМОЩЬ»

С. Н. Алексеенко¹, В. Ф. Арженцов², Л. В. Верменникова¹, Д. В. Веселова^{1,*},
В. С. Дегтярев³, В. И. Стародубов⁴

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

²АО «Производственная система “Росатом”»,
пер. Гамсоновский д. 5, стр.3, г. Москва, 115191, Россия

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница г. Горячий Ключ» Министерства здравоохранения Краснодарского края,
ул. Жемчужная, д. 35, г. Горячий Ключ, Краснодарский край, 353290, Россия

⁴Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Добролюбова, д. 11, г. Москва, 127254, Россия

Аннотация

Цель: изучение причин сопротивления изменениям у сотрудников медицинской организации в рамках реализации федерального проекта «Создание новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь» и разработка рекомендаций по управлению изменениями на основе использования теории Э. Голдратта.

Материалы и методы. Необходимость изменений в организации процессов в лечебных учреждениях обусловлена реализацией приоритетного федерального проекта «Создание новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь», разработанного Министерством здравоохранения Российской Федерации при методической поддержке Производственной системы «Росатом». В основу новой модели медицинской организации положены непрерывные улучшения (кайдзен) с применением инструментов бережливого производства. Данная особенность требует иного подхода к управлению изменениями и преодолению сопротивления изменениям у медицинских работников. Исследовательскую выборку составили сотрудники ГБУЗ «Городская больница г. Горячий Ключ» Минздрава Краснодарского края. Метод исследования — анонимное анкетирование, в основе которого лежит теория Э. Голдратта.

Результаты. Предложенные в работе основные рекомендации по управлению изменениями в процессе перехода к новой модели медицинской организации позволяют руководителю учреждения здравоохранения комплексно оценить готовность его сотруд-

ников к изменениям, а также осуществлять эффективную поэтапную трансформацию существующей модели медицинской организации.

Заключение. Данные рекомендации по управлению изменениями в процессе перехода к новой модели медицинской организации могут быть использованы руководителями любых медицинских учреждений для эффективного перехода организации на непрерывную оптимизацию процессов с применением инструментов бережливого производства с целью достижения критериев «новой модели».

Ключевые слова: новая модель медицинской организации, управление изменениями, оптимизация процессов, сопротивление изменениям

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Алексеенко С.Н., Арженцов В.Ф., Верменникова Л.В., Веселова Д.В., Дегтярев В.С., Стародубов В.И. Особенности управления изменениями в медицинской организации в рамках реализации федерального проекта «Создание новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь». *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(5): 18–28. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-18-28>

Поступила 12.08.2019

Принята после доработки 20.08.2019

Опубликована 25.10.2019

CHANGE MANAGEMENT IN A MEDICAL ORGANISATION DURING THE IMPLEMENTATION OF THE FEDERAL PROJECT “CREATION OF A NEW MODEL OF A MEDICAL ORGANISATION PROVIDING PRIMARY HEALTH CARE”

Sergey N. Alekseenko¹, Vladimir F. Arzhentsov², Lyudmila V. Vermennikova¹,
Darya V. Veselova^{1,*}, Victor S. Degtyarev³, Vladimir I. Starodubov⁴

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

²Rosatom Production System,
Gamsonovsky lane, 5, bld. 3, Moscow, 115191, Russia

³Central City Hospital, Goryachy Klyuch, Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Zhemchuzhnaya str., 35, Goryachy Klyuch, Krasnodar Territory, 353290, Russia

⁴Research Institute for Health Organization and Informatics,
Ministry of Health of the Russian Federation,
Dobrolyubova str., 11, Moscow, 127254, Russia

Abstract

Aim. To study reasons behind the resistance of medical workers to changes while implementing the federal project “Creation of a New Model of a Medical Organisation Providing Primary Health Care”, as well as to develop guidelines on change management on the basis of Goldratt’s theory.

Materials and methods. Changes in the process organisation of medical institutions are necessitated by the implementation of the federal project “Creation of a New Model of a Medical Organisation Providing Primary Health Care” developed by the Ministry of Healthcare of the

Russian Federation with the methodological support of the Rosatom Production System. A new model of a medical organisation is based on continuous improvement (kaizen) using lean tools, which requires a different approach to managing changes and overcoming the resistance of medical workers to their implementation. The study sample included the employees of the Central City Hospital in Goryachy Klyuch (Krasnodar Territory). The research took the form of an anonymous questionnaire survey drawing on Goldratt's theory.

Results. Basic recommendations on the management of changes associated with the transitioning to the new model suggested in this work allow heads of healthcare institutions to evaluate employees' readiness to changes comprehensively, as well as to transform the existing model of a medical organisation effectively and gradually.

Conclusion. These guidelines on change management when transitioning to the new model may be used by heads of medical institutions in order for the organisation to achieve effective transition to the continuous process optimisation with the use of lean tools, aiming to meet the criteria of the new model.

Keywords: new medical organisation model, change management, process optimisation, resistance to changes

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

For citation: Alekseenko S.N., Arzhentsov V.F., Vermennikova L.V., Veselova D.V., Degtyarev V.S., Starodubov V.I. Change Management in a Medical Organisation during the Implementation of the Federal Project "Creation of a New Model of a Medical Organisation Providing Primary Health Care". *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(5): 18–28. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-18-28>

Submitted 12.08.2019

Revised 20.08.2019

Published 25.10.2019

Введение

Одним из ключевых направлений «Программы развития здравоохранения РФ», утвержденной в 2017 году, стал приоритетный федеральный проект «Создание новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь». Целью данного проекта является повышение удовлетворенности населения качеством оказания медицинской помощи. Его реализация обеспечивается путем применения философии, принципов и инструментов бережливого производства в организации работы лечебно-профилактических учреждений [1–4].

Бережливое производство — это концепция управления, основанная на устранении всех видов потерь путем формирования непрерывного потока создания ценности с охватом всех процессов организации и их постоянного совершенствования через вовлечение персонала в проведение улучшений [5].

В основе данной концепции лежит идея непрерывных улучшений (кайдзен) или изменений к лучшему. И в этой связи важной задачей медицинских организаций в реализации федерального проекта помимо освоения философии, принципов и инструментов бережливого производства становится управление изменениями.

Об этом свидетельствуют критерии, обозначенные в федеральном проекте, описывающие целевое состояние современных организаций сферы здравоохранения. Двадцать один критерий сгруппирован по девяти основным блокам, среди которых: управление потоками пациентов, качество пространства, управление запасами, стандартизация процессов, качество медицинской помощи, доступность медицинской помощи, вовлеченность персонала в улучшения процессов, формирование системы управления, эффективность использования оборудования [5].

Помимо критериев, описывающих конечное состояние системы, как, например, количество пересечений потоков при проведении диспансеризации, профилактических медицинских осмотров с иными потоками пациентов, есть критерии, которые отражают такую характеристику медицинской организации, как гибкость и адаптивность, то есть способность постоянно изменяться с целью повышения качества оказываемой медицинской помощи и роста удовлетворенности пациентов. К таким критериям можно отнести: пересмотр стандартов улучшенных процессов (не реже 1 раза в год), вовлеченность руководителей медицинских организаций и их заместителей во внедрение бережливых технологий (не менее 1 проекта в год у каждого

руководителя или его заместителя), существование системы подачи и реализации предложений по улучшению.

В этой связи решение каждой задачи по управлению изменениями в процессе создания новой модели медицинской организации будет иметь свои особенности, а именно: анализ и совершенствование процессов должны обязательно проводиться с вовлечением максимального числа работников медицинской организации. Для этого необходимо использовать листы проблем и предложений, а также иные методики (анкетирование, метод фокус-групп и т.д.), позволяющие сотрудникам высказать свое мнение относительно направлений будущих изменений. Руководитель не должен единолично принимать решения о внедрении мероприятий по оптимизации работы, так как это приведет к сопротивлению изменениям со стороны сотрудников. Согласно принципам бережливого производства решения принимаются коллегиально с участием членов (проектных) рабочих групп [6] и с учетом мнения пациентов, для этого проводится системная работа по сбору проблем и предложений.

Преодоление сопротивления изменениям является самой важной задачей в процессе перехода к новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь. Под сопротивлением персонала изменениям системы управления принято понимать негативную реакцию системы, групп и отдельных лиц, затрудняющую процесс проведения изменений, угрожающую сложившейся культуре организации и структуре управления. Первая реакция на изменения — это сопротивление, так как работникам требуется время, чтобы оценить издержки и выгоды перемен для себя [7, 8].

Преодоление сопротивления изменениям является одним из важнейших факторов, определяющих эффективность изменений в каждом конкретном случае, поскольку внедрение технологии бережливого производства требует не только и не столько освоения новых способов выполнения работы, сколько овладение инструментами анализа способов решения проблем. Только благодаря правильному и глубокому анализу возможно, выявить коренную причину и определить верный алгоритм необходимых действий с целью решения проблемы.

Резюмируя вышеизложенное, стоит отметить, что, в отличие от большинства изменений в организациях, имеющих временный характер (реорганизация, адаптация к изменениям законодательства и т.д.), внедрение технологий

бережливого производства в сфере здравоохранения призвано сформировать культуру постоянных изменений. Поэтому залогом эффективности управления изменениями в процессе создания новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь, является вовлечение персонала, формирование бережливого мышления и культуры постоянных улучшений [9, 10].

Цель работы: изучение причин сопротивления изменениям у сотрудников медицинской организации, в рамках реализации федерального проекта «Создание новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь» и разработка рекомендаций по управлению изменениями на основе использования теории Э. Голдратта.

Материалы и методы

Проведено эмпирическое исследование, целью которого стала апробация теории Э. Голдратта для выявления отношения работников медицинской организации к изменениям, реализуемым в процессе перехода к новой модели. Результаты исследования легли в основу рекомендаций по корректировке стратегии управления изменениями (рис. 1) [7].

Исследовательскую выборку составили 85 сотрудников ГБУЗ «Городская больница г. Горячий Ключ» Минздрава Краснодарского края, из них 58% врачей, 33% средних медицинских работников и 9% младшего медицинского персонала. Данная медицинская организация участвует в реализации проекта «Создание новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь» со 2-го квартала 2018 года.

Специалистами ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России было проведено анонимное анкетирование, основанное на теории Э. Голдратта, согласно которому респонденту предлагалось в свободной форме сформулировать 4 группы утверждений, касающихся внедрения бережливого производства в медицинские организации: преимущества

Преимущества изменений	Риски изменений
Преимущества существующей системы	Риски отсутствия изменений

Рис. 1. Матрица сопротивления переменам.
Fig. 1. Resistance-to-change matrix.

изменений, риски изменений, преимущества существующей системы и риски отсутствия изменений. Данная методика позволяет руководителю учреждения здравоохранения комплексно оценить готовность его сотрудников к изменениям и за счет этого осуществлять эффективную поэтапную трансформацию существующей модели медицинской организации. Для статистической обработки полученной информации применяли пакет «Анализ данных» программы Microsoft Office Excel-2010. Статистически значимую достоверность различий долей принимали при $p < 0,05$ по критерию хи-квадрат.

Результаты и обсуждение

Данные из первой группы «преимущества изменений» используются с целью выявления ценности изменений для сотрудников медицинских организаций. В дальнейшем эта информация должна использоваться для мотивации сотрудников.

По результатам проведенного исследования около половины респондентов позитивной направленностью внедрения бережливого производства считают оптимизацию и стандартизацию процессов (47%). Вторым по количеству упоминаний стал фактор сокращения времени протекания процессов (30%). Ценность цифровизации как результата внедрения бережливых технологий отметили лишь 9% опрошенных и только 5% считали, что изменения приведут к сокращению затрат (рис. 2).

Таким образом, с целью преодоления сопротивления изменениям руководителю данной организации необходимо реализовывать краткосрочные проекты с видимыми результатами. Важно создать «прозрачную» систему мониторинга и визуализации ключевых показателей проектов, доступную для каждого сотрудника и пациента медицинской организации, так как зачастую информацией о ходе реализации проектов обладают только члены рабочей группы и руководитель, что препятствует росту вовле-

ченности в работу по поиску и устранению потерь остальных членов коллектива.

Кроме того, респондентам было предложено указать, какие, по их мнению, существуют риски для их медучреждения в случае, если изменения не будут реализованы (рис. 3). Наибольший вес набрал фактор снижения качества медицинской помощи. Однако 31% работников не видят никаких угроз в сохранении текущего положения.

Интерпретацией данной позиции можно считать отсутствие в сознании работников необходимости менять что-либо в целом. В этой связи руководителю необходимо формировать убеждение о необходимости и целесообразности перемен, поскольку данный фактор является залогом конкурентоспособности и эффективности любых организационных преобразований, необходимо формировать уверенность в возможности конкурировать с частными медицинскими организациями.

Согласно теории изменений К. Левина первым шагом на пути к переменам является отказ от привычных способов действий, основанный на убежденности в их неэффективности, невозможности дальнейшего использования [11]. Без осознания сотрудниками необходимости изменений невозможно перейти на следующую стадию. Обучение концепции «бережливое производство» в таком случае будет неэффективным, новые способы выполнения работы не будут восприняты и вызовут только раздражение и непонимание. Именно поэтому важным является качественное «размораживание», в терминологии К. Левина, старых установок медицинских работников. Необходимо проведение анализа текущей ситуации, в том числе с помощью опроса пациентов и сотрудников, определения направления и объекта необходимых изменений; разработка единого видения цели и ее трансляция, составление плана изменений, личный пример руководителя и его заместителей.

Преимущества изменений



Рис. 2. Преимущества изменений.
Fig. 2. Benefits of change.

Риски отсутствия изменений



Рис. 3. Риски отсутствия изменений.
Fig. 3. Risks of no change.

Анализ ответов, отраженных в графах «риски изменений» и «преимущества существующей системы», показал следующие результаты. Наибольшее количество респондентов высказали свои опасения насчет эффективности перемен. Работники утверждали, что изменения не будут доведены до конца (рис. 4), исходя из чего можно сделать заключение, что сотрудники данной районной больницы не в полной мере понимают суть философии бережливого производства. Для преодоления такого рода опасений в сознании персонала рекомендуется реализовать серию краткосрочных значимых проектов длительностью не более 3 месяцев с небольшими, но видимыми результатами улучшений, а также акцентировать внимание на роли каждого сотрудника в принятии решений при реализации проектов. Быстрый результат краткосрочных проектов будет являться наглядной демонстрацией эффективности от внедрения технологии «бережливого производства» в медицинскую организацию.

Также большое количество рисков связано с человеческим фактором: сложность адаптации (19%), риски увеличения нагрузки на персонал (9%), риск увольнения (9%). Для преодоления сопротивления изменениям, вызванного вышеперечисленными факторами, необходимо оказывать содействие сотрудникам в получении новых навыков, оказывать помощь и поддержку для эффективной адаптации в новой системе. С этой целью рекомендуется применение каскадной технологии обучения персонала. Ее суть состоит в том, что специалисты, прошедшие курс повышения квалификации по основам бережливого производства, передают накопленный опыт и знания, полученные в ходе обучения, сотрудникам, стоящим ниже на одну ступень «должностной лестницы», затем эти сотрудники передают полученный опыт звеньям ниже, и так пока не будет обучен

весь персонал. Важно обучить первичный пул сотрудников в специализированных учебных центрах для обеспечения высокого уровня качества полученных знаний и навыков, которые будут многократно воспроизводиться в организации. Обучение каскадным методом является наиболее простым и быстрым способом донесения информации до всех работников организации [12].

Возвращаясь к анализу рисков изменений, стоит отметить, что, с одной стороны, преимуществами изменений работники ГБУЗ «Городская больница г. Горячий Ключ» Минздрава Краснодарского края считают цифровизацию, однако, с другой, 17% высказывает опасения насчет неисправности аппаратуры, которая может поставить под угрозу эффективность произведённых улучшений.

Блок утверждений, посвященных формулировке преимуществ существующей системы, призван идентифицировать ценные для сотрудников характеристики организации, сотрудниками которой они являются. В дальнейшем при реализации изменений необходимо декларирование намерения сохранения данных преимуществ и выполнение данного обещания.

Как следует из рисунка 5, для сотрудников данной медицинской организации главным преимуществом в условиях работы является коллектив и руководство (39%). Также в списке преимуществ оказались стабильность (25%), существующий график работы (22%), отсутствие преимуществ (10%), и прочее (4%).

На наш взгляд, полученные результаты исследования являются довольно стандартными для организаций сферы здравоохранения, участвующих в реализации приоритетного федерального проекта «Создание новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь».



Рис. 4. Риски изменений.
Fig. 4. Risks associated with change.



Рис. 5. Преимущества существующей системы.
Fig. 5. Advantages of the existing system.

Заключение

На основании проведенного анализа, в основе которого лежит теория Э. Голдратта, были сформулированы рекомендации по управлению изменениями в представленной медицинской организации:

1) разработка единого видения цели изменений, декларирование главным врачом намерения сохранить те преимущества организации, которые важны для сотрудников;

2) назначение ответственного за внедрение из числа заместителей главного врача, поиск лидеров изменений среди всех сотрудников медицинской организации и вовлечение их в работу по улучшениям;

3) необходимо начинать с серии краткосрочных проектов по улучшениям, дающих видимый результат, направленных на оптимизацию процессов работы и сокращение времени протекания процессов, в том числе с личного проекта главного врача и его заместителей. Затем можно переходить к открытию долгосрочных проектов;

4) постоянное информирование работников о ходе реализации проектов и о достигнутых результатах первым лицом на открытых собраниях коллектива;

5) организация обучения сотрудников философии, инструментам и методам бережливого производства по каскадной технологии;

6) создание системы мотивации, поддерживающей непрерывные улучшения, проведение широкой информационной кампании в ее поддержку. При ее разработке следует опираться на четыре группы факторов теории Э. Голдратта.

Таким образом, вышеизложенные рекомендации могут быть использованы для преодоления сопротивления изменениям функционирования организации у работников в процессе перехода к новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь.

Соответствие принципам этики

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

Compliance with the ethics principles

The study complies with the standards set in the Helsinki Declaration. All examined patients gave their written voluntary informed consent to participate in the study.

Вклад авторов

Алексеев С. Н.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление вычислительной техники для анализа.

Арженцов В. Ф.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Верменникова Л. В.

Разработка концепции — формулировка ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор и анализ данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты и целостность работы.

Подготовка и создание опубликованной работы в части визуализации и отображения данных.

Применение статистических и вычислительных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Веселова Д. В.

Разработка концепции — формулировка ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор и анализ данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр

с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты и целостность работы.

Применение статистических и вычислительных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Подготовка и создание опубликованной работы в части визуализации и отображения данных.

Дегтярев В. С.

Разработка концепции — формулировка ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор, анализ и интерпретация данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты и целостность работы.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление объектов и материалов исследования для анализа.

Стародубов В. И.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Author contribution

S.N. Alekseenko

Concept development — idea development; definition and development of key aims and objectives.

Conducting research — analysis and interpretation of the obtained data.

Manuscript preparation and editing — drafting of the manuscript, critical revision of the draft manuscript for important intellectual content; participation in scientific design.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support — provision of computer equipment for analysis.

V.F. Arzhentsov

Concept development — idea development; definition and development of key aims and objectives.

Conducting research — analysis and interpretation of the obtained data.

Manuscript preparation and editing — drafting of the manuscript, critical revision of the draft manuscript for important intellectual content; participation in scientific design.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

L.V. Vermennikova

Concept development — definition key aims and objectives.

Conducting research — data collection and analysis.

Manuscript preparation and editing — drafting of the manuscript, critical revision of the draft manuscript for important intellectual content; participation in scientific design.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article.

Preparation and creation of the published work in terms of visualisation and data display.

D.V. Veselova

Concept development — definition key aims and objectives.

Conducting research — data collection and analysis.

Manuscript preparation and editing — drafting of the manuscript, critical revision of the draft manuscript for important intellectual content; participation in scientific design.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article.

Analysis and synthesis of research data using statistical and computational methods.

Preparation and creation of the published work in terms of visualisation and data display.

V.S. Degtyarev

Concept development — definition key aims and objectives.

Conducting research — data collection, its analysis and interpretation.

Manuscript preparation and editing — drafting of the manuscript, critical revision of the draft manuscript for important intellectual content; participation in scientific design.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article.

Resource support — provision of subjects and materials for analysis.

V.I. Starodubov

Concept development — idea development; definition and development of key aims and objectives.

Conducting research — analysis and interpretation of the obtained data.

Manuscript preparation and editing — drafting of the manuscript, critical revision of the draft manuscript for important intellectual content; participation in scientific design.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

Список литературы

1. Новая модель медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь. Методические рекомендации. Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации; 2019. URL: <http://docs.cntd.ru/document/560498624>
2. Лайкер Д.К., Майер Д. *Дао Toyota: 14 принципов менеджмента ведущей компании мира*. Пер. с англ. 9-е изд. М.: Издательская группа «Точка»; 2017. 592 с.
3. Детмер У. *Теория ограничений Голдратта: Системный подход к непрерывному совершенствованию*. 8-е изд. М.: Альпина Бизнес Букс; 2017. 444 с.
4. Логинова Т.В. Причины сопротивления организационным изменениям и пути их преодоления. *Наука 21 века: вопросы, гипотезы, ответы*. 2013; 1: 101–114.
5. Арженцов В.Ф. Применение принципов бережливого производства в медицине. *Управление качеством в здравоохранении*. 2018; 1: 14–19.
6. Арженцов В.Ф., Гайворонская Т.В., Веселова Д.В., Верменникова Л.В., Чабанец Е.А. Оценка эффективности метода «обучения действием» на «Фабрике процессов» с целью применения философии, принципов и инструментов бережливого производства в медицинских организациях. *Современные проблемы науки и образования*. 2019; 2. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=28596>. DOI: 10.17513/spno.28596
7. Галынчик Т.А. *Управление изменениями: учебное пособие*. Нижневартовск: Изд-во НВГУ; 2016. 120 с.
8. Боброва В.Е. Каскадное обучение как метод развития кадрового потенциала структурного подразделения ООО «РЖД». *Решетневские чтения*. 2017; 2: 549–550.
9. Паспорт проекта «Создание новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь». Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2018 [обновлено 27.03.2018]. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/informatsionnye-materialy-po-napravleniyu-strategicheskogo-razvitiya-rossiyskoy-federatsii-zdravooohranenie/sozdanie-novoy-modeli-meditsinskoy-organizatsii-okazyvayushchey-pervichnuyu-mediko-sanitarnuyu-pomosch>
10. Вергазова Э. Бережливая поликлиника: неожиданные проблемы и как их решить. *Заместитель главного врача*. 2018; 3: 14–25.
11. Казарин Б.В., Камушкина Л.В., Подубный В.Н., Ясько Б.А. Оценка эффективности формирования управленческих компетенций врача-руководителя в процессе послевузовского образования. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2017; 4(1): 127–132.
12. Редько А.Н., Шильцова Т.А., Савчук С.Б. Основные социально-экономические показатели, характеризующие современное состояние системы здравоохранения Российской Федерации. *Научный вестник Южного института менеджмента*. 2018; 1: 52–56. DOI: 10.31775/2305-3100-2018-1-52-56

References

1. *Passport of the project «Sozdanie novoi modeli meditsinskoi organizatsii, okazyvayushchei pervichnuyu mediko-sanitamuyu pomoshch'»* [Passport of the project «Creating a new model of a medical organization providing primary health care»]. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii; 2018 [updated 27.03.2018]. Available mode: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/informatsionnye-materialy-po-napravleniyu-strategicheskogo-razvitiya-rossiyskoy-federatsii-zdravooohranenie/sozdanie-novoy-modeli-meditsinskoy-organizatsii-okazyvayushchey-pervichnuyu-mediko-sanitamuyu-pomosch>
2. Vergazova E. Berezhlivaya poliklinika: neozhidannye problemy i kak ikh reshit' [Lean Polyclinic: unexpected problems and how to solve them]. *Zamestitel' Glavnogo Vracha*. 2018; 3: 14–25. (In Russ.).
3. Kazarin B.V., Kamushkina L.V., Podubnyi V.N., Yas'ko B.A. Otsenka effektivnosti formirovaniya upravlencheskikh kompetentsii vracha-rukovoditelya v protsesse poslevuzovskogo obrazovaniya [Evaluation of the effectiveness of the formation of managerial competencies of the head doctor in the process of postgraduate education]. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2017; 4(1): 127–132 (In Russ.).
4. Red'ko A.N., Shil'tsova T.A., Savchuk S.B. Main socio-economic indicators of the current state of the health of the Russian Federation. *Nauchnyi Vestnik Yuzhnogo Instituta Menedzhmenta*. 2018; 1: 52–56 (In Russ., English abstract). DOI: 10.31775/2305-3100-2018-1-52-56

5. *Novaya model' meditsinskoj organizatsii, okazyvayushchei pervichnyuyu mediko-sanitarnuyu pomoshch'.* Metodicheskie rekomendatsii [A new model of a primary health care organization. Guidelines]. Elektronnyi fond pravovoi i normativno-tekhnicheskoi dokumentatsii; 2019 (In Russ.). Available mode: <http://docs.cntd.ru/document/560498624>
6. Laiker D.K., Maier D. *Dao Toyota: 14 printsipov menedzhmenta vedushchei kompanii mira* [Dao Toyota: 14 principles of management of a leading company in the world]. Transl. from Engl. 9th ed. Moscow: Izdatel'skaya gruppa "Tochka"; 2017. 592 p. (In Russ.).
7. Detmer U. *Teoriya ogranichenii Goldratta: Sistemnyi podkhod k nepreryvnomu sovershenstvovaniyu* [Goldratt's Theory of Constraints: A Systems Approach to Continuous Improvement]. 8th ed. Moscow: Al'pina Biznes Buks; 2017. 444 p. (In Russ.).
8. Loginova T.V. Prichiny soprotivleniya organizatsionnym izmeneniyam i puti ikh preodoleniya [Reasons for resistance to organizational changes and ways to overcome them]. *Nauka 21 veka: Voprosy, Gipotezy, Otveti*. 2013; 1: 101–114 (In Russ.).
9. Arzhentsov V.F. Primenenie printsipov berezhlivogo proizvodstva v meditsine [Application of lean manufacturing principles in medicine]. *Upravlenie Kachestvom v Zdravookhranении*. 2018; 1: 14–19 (In Russ.).
10. Arzhentsov V.F., Gaivoronskaya T.V., Veselova D.V., Vermennikova L.V., Chabanets E.A. Evaluation of the efficiency of the method of "learning by action" at the "factory of processes" for the purpose of application of philosophy, principles and instruments of protective production in medical organizations. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2019; 2 (In Russ., English abstract). URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=28596>. DOI: 10.17513/spno.28596
11. Galynchik T.A. *Upravlenie izmeneniyami: uchebnoe posobie* [Change Management: A Tutorial]. Nizhnevartovsk: Izd-vo NVGU; 2016. 120 p. (In Russ.).
12. Bobrova V.E. Cascade training as a method of development of personnel potential of the structural unit of OOO "Russian railways". *Reshetnevskie Chteniya*. 2017; 2: 549–550 (In Russ., English abstract).

Сведения об авторах / Information about the authors

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

Арженцов Владимир Федорович — эксперт АО «Производственная система "Росатом"».

Верменникова Людмила Викторовна — кандидат экономических наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Веселова Дарья Валерьевна* — ассистент кафедры общественного здоровья здравоохранения и истории медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: VeselovaDV@ksma.ru, тел.: +7 (918) 957-06-70;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия.

Sergey N. Alekseenko — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Rector, Head of the Department of Disease Prevention, Healthy Lifestyles and Epidemiology, Kuban State Medical University.

Vladimir F. Arzhentsov — Expert, Rosatom, JSC.

Lyudmila V. Vermennikova — Cand. Sci. (Economics), Assoc. Prof., Department of Public Health and Healthcare, Faculty of Advanced Training, Kuban State Medical University.

Daria V. Veselova * — Research Assistant, Department of Public Health and the History of Medicine, Kuban State Medical University.

Contact information: email: VeselovaDV@ksma.ru, tel.: +7 (918) 957-06-70;

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

Дегтярев Виктор Сергеевич — кандидат медицинских наук, главный врач государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница г. Горячий Ключ» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Стародубов Владимир Иванович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Victor S. Degtyarev — Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Goryachiy Klyuch City Hospital, Krasnodar Krai.

Vladimir I. Starodubov — Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Academician, Director of the Central Scientific Research Institute of Organization and Informatization of Healthcare.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПУЛЬПЕ ЗУБОВ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ОЧАГОВОГО ПУЛЬПИТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СОВРЕМЕННЫХ МАТЕРИАЛОВ

В. А. Иващенко*, А. А. Адамчик, А. В. Арутюнов, С. И. Рисованный,
А. Н. Сидоренко, О. В. Цымбалов

*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. Изучение морфологических изменений пульпы зуба экспериментальных животных при моделировании острого очагового пульпита с применением силиката кальция, модифицированного светоотверждаемой смолой, и гидроокиси кальция.

Материалы и методы. Для выполнения поставленной цели была применена экспериментальная модель острого очагового пульпита, включающая формирование полости на язычной поверхности зуба, соответствующей по глубине дефектам при глубоком кариесе с последующим легким прокалыванием острым зондом до пульпы зуба. Данная модель острого очагового пульпита воспроизведена на 32 зубах у 4 половозрелых баранов. Через 15, 30 и 90 суток после моделирования пульпита зубы удалили вместе с окружающей их лункой и фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Декальцинацию проводили в 25% растворе трилона Б. Материал заливали в целлоидин, гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином и по Массону.

Результаты. Выявлено, что при гистологическом исследовании пульпы зубов основной группы (силикат кальция, модифицированный светоотверждаемой смолой) на 90-е сутки после начала эксперимента был образован биологический барьер из организованного вторичного дентина в области проекции сформированной полости и перфорационного отверстия пульпарной камеры. В пульпе зуба признаков воспалительного процесса не отмечалось. В коронковой пульпе зубов экспериментальных животных группы сравнения (гидроокись кальция) на 90-е сутки после начала эксперимента выраженных морфологических изменений основного вещества и дентинных трубочек в области стенок сформированной полости не отмечалось. В пульпе отмечался очаговый хронический воспалительный процесс.

Заключение. Таким образом, проведенное исследование позволило установить, что в экспериментально созданной модели острого очагового пульпита при использовании силиката кальция, модифицированного светоотверждаемой смолой, образовывался биологический барьер и хорошо развитая зона заместительного дентина в области проекции сформированной полости и перфорационного отверстия с пульповой камерой зуба по сравнению с группой, где использовалась гидроокись кальция. Результаты экспериментального исследования позволяют эффективно применять силикат кальция, модифицированный светоотверждаемой смолой, используя биологический метод лечения острого очагового пульпита с более коротким сроком восстановления функции пульпы зуба.

Ключевые слова: кариес, пульпа, пульпит, биологический метод, лечение

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Иващенко В.А., Адамчик А.А., Арутюнов А.В., Рисованный С.И., Сидоренко А.Н., Цымбалов О.В. Морфологические изменения в пульпе зубов экспериментальных животных при лечении острого очагового пульпита с использованием современных материалов. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(5): 29–41. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-29-41>

Поступила 07.08.2019

Принята после доработки 19.08.2019

Опубликована 25.10.2019

MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE DENTAL PULP OF EXPERIMENTAL ANIMALS IN THE TREATMENT OF ACUTE PARTIAL PULPITIS USING MODERN MATERIALS

Victoria A. Ivashchenko*, Anatoly A. Adamchik, Armenak V. Arutyunov, Sergey I. Risovanny, Alexander N. Sidorenko, Oleg V. Tsymbalov

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

Abstract

Aim. To study the morphological changes in the tooth pulp of experimental animals when modelling acute partial pulpitis using calcium silicate modified with light-cured resin and calcium hydroxide.

Materials and methods. An experimental model of acute partial pulpitis was applied including the formation of a cavity on the lingual surface of the tooth, which corresponded to advanced caries in terms of depth, followed by a slight perforation up to the tooth pulp with a sharp probe. This model of acute partial pulpitis was reproduced for 32 teeth in four sexually mature rams. The teeth were extracted together with the surrounding sockets 15, 30 and 90 days after the modelling of pulpitis, followed by their fixation in 10% solution of neutral formalin. Decalcification was performed in 25% solution of Trilon B. The material was poured into celloidin; histological sections were stained with hematoxylin and eosin according to Masson's trichrome procedure.

Results. The histological examination of pulp from the main group (calcium silicate modified with light-cured resin) revealed the formation of a biological barrier from secondary dentin in the area of the cavity and perforation up to the pulp chamber on the 90th day after the experiment started. The tooth pulp revealed no signs of an inflammatory process. On the 90th day after the experiment started, no pronounced morphological changes in the main substance and dentinal tubules in the area of the cavity walls were noted in the coronal pulp of experimental animals from the comparison group (calcium hydroxide). A focal chronic inflammatory process was noted in the tooth pulp.

Conclusion. It was established that the use of calcium silicate modified with light-cured resin in the experimentally created model of acute partial pulpitis was accompanied by the formation of a biological barrier and a well-developed zone of reparative dentin in the area of the cavity and perforation up to the pulp chamber, as compared to the group where calcium hydroxide was used. Thus, the study results confirmed the efficacy of using calcium silicate modified with light-cured resin within the biological method for treating acute partial pulpitis, which shortens the functional recovery of tooth pulp.

Keywords: caries, pulp, pulpitis, biological method, treatment

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

For citation: Ivashchenko V. A., Adamchik A.A., Arutyunov A.V., Risovanny S.I., Sidorenko A.N., Tsymbalov O.V. Morphological Changes in the Dental Pulp of Experimental Animals in the Treatment of Acute Partial Pulpitis using Modern Materials. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(5): 29–41. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-29-41>

Submitted 07.08.2019

Revised 19.08.2019

Published 25.10.2019

Введение

До настоящего времени актуальным является поиск идеального, удовлетворяющего всем требованиям прокладочного материала для лечения острого очагового пульпита, чем и объясняется непрекращающийся поиск в этом направлении. Большое внимание уделяется материалам, обладающим пролонгированным действием на воспаленную пульпу, усиливающим ее одонтотропную функцию и реминерализующим дно кариозной полости при однократном посещении больным врача [1–3].

Совершенствование методов лечения острого очагового пульпита в настоящее время идет по двум основным направлениям. Первое направление включает применение средств с антимикробным и противовоспалительным эффектом. К таким средствам относят лекарственные пасты, содержащие в своем составе антибактериальные препараты, кортикостероиды и сульфаниламиды. Однако данные средства не стимулируют образование заместительного дентина и репаративный дентиногенез, поскольку не обладают одонтотропными свойствами [4–9]. Второе направление включает использование в качестве лечебной прокладки средств, стимулирующих репаративный дентиногенез и усиливающих барьерную функцию из новообразованной минерализованной ткани, располагающейся между пульпой и кариозной полостью. К таким средствам относятся препараты, содержащие в своем составе гидроокись кальция, микроэлементы и реминерализующие вещества. Однако широкого распространения ни один из этих препаратов, кроме кальмецина, не получил [10, 11].

Существует ряд общих требований к таким препаратам: они должны быть нетоксичными, стимулировать дентиногенез и реминерализацию дентина, иметь простую технологию приготовления и наложения. В целом необходимо средство, способствующее созданию оптимального по толщине и функциональной активности биологического барьера между пульпой и кариозной полостью [12–14]. К таким препаратам, вероятно, можно отнести пасты, содержащие

ионообменные смолы, которые представляют собой высокомолекулярные нерастворимые соединения с функциональными группами. Такие ионообменные группы характеризуются высокими теплоизолирующими свойствами, имеют слабощелочную среду (рН 8,0), способны вступать в реакции с другими ионами. Одним из новейших средств данной категории является силикат кальция, модифицированный светоотверждаемой смолой (СКМСС) [15, 16].

Цель исследования. Изучение морфологических изменений пульпы зуба экспериментальных животных при моделировании острого очагового пульпита с применением силиката кальция, модифицированного светоотверждаемой смолой, и гидроокиси кальция (ГК).

Материалы и методы исследования

Экспериментально-морфологическое исследование по данному разделу проведено на 4 половозрелых баранах в возрасте 3,5–4 лет со средней массой тела от 30 до 35 кг, содержащихся в одинаковых условиях вивария. Выбор в качестве экспериментальной модели нижних резцов (зацепов) барана обусловлен следующими причинами: большой объем доступной ткани для гистологического и морфологического исследований, простота содержания и низкий уровень агрессии животного [17, 18].

Под рометаровым наркозом на язычной поверхности зубов формировали полости, соответствующие по глубине дефектам при глубоком кариесе. Модель экспериментального травматического пульпита создавали легким прокалыванием острым зондом в области наиболее просвечивающего на дне глубокой полости рога пульпы.

Лечение проводили через 1 сутки после создания модели травматического пульпита в виде прямого покрытия вскрытой пульпы силикатом кальция, модифицированного светоотверждаемой смолой, и гидроокисью кальция.

В 16 зубах на дно сформированной глубокой полости в качестве лечебной прокладки накладывали гидроокись кальция (группа № 1, сравне-

ния), в 16 зубах на дно глубокой полости накладывали силикат кальция, модифицированного светоотверждаемой смолой (группа № 2, основная). Контролем служили 16 интактных зубов.

Через 15, 30 и 90 суток зубы удаляли вместе с окружающей их лункой и фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Декальцизацию проводили в 25% растворе трилона Б. Материал заливали в целлоидин, гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином и по Массону. Оценку качественных изменений гистологических срезов изучали на микроскопе Olympus-1200.

Результаты и обсуждение

В коронковой пульпе зубов животных первой группы (гидроокись кальция) к 15-м суткам после начала лечения отмечались репаративные процессы, характеризующиеся образованием заместительного дентина в области перфорационного отверстия за счет активной пролиферации клеток субодонтобластического слоя пульпы (рис. 1).

В дальнейшем патологический процесс характеризовался появлением круглоклеточных гистиоцитарных ограниченных инфильтратов,

местами диффузных (в основном в области перфорационного отверстия), сливающихся в обширные поля с дистрофией коллагеновых волокон.

Толща стенок сосудов пронизана гистиоцитарно-лимфоидными элементами и фибробластами, в некоторых препаратах отмечались инфильтраты даже по ходу сосудов. Происходила дезорганизация одонтобластов, при которой тесное расположение рядов клеток полностью утрачивается (рис. 2а). На ранних этапах воспаления отмечались дистрофические изменения почти во всех фибробластах и гистиоцитах пульпы с диффузным поражением большей части коллагеновых волокон. Уже в ранние сроки эксперимента (15 суток) структуру нормальных (неизмененных) одонтобластов удавалось наблюдать лишь в корневой пульпе (рис. 2б). При развитии воспаления происходило накопление жидкости в клетках, в результате чего одонтобласты исчезали, а вместо них появлялись округлые полости (вакуоли), заполненные жидкостью. В некоторых препаратах к 30-м суткам процесс вакуолизации распространялся уже на весь одонтобластический слой (рис. 3).

Однако на последующих сроках наблюдения (30 суток) происходила не только задержка ден-

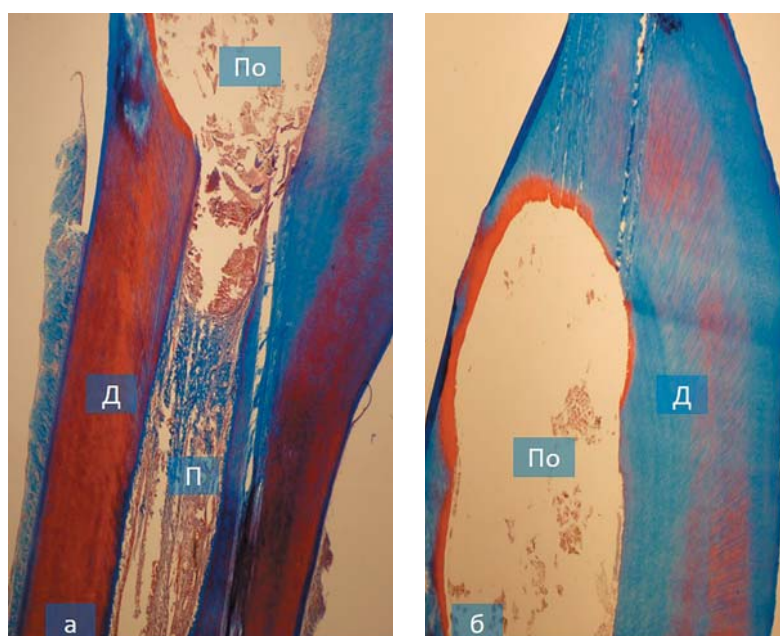


Рис. 1. Микропрепараты пульпы зубов экспериментальных животных первой группы (гидроокись кальция) через 15 суток после начала опыта: а — пролиферация клеток в слое одонтобластов пульпы (П) с образованием заместительного дентина (Д) в области перфорационного отверстия (По). Окраска по Массону. Об. 4, ок. 10; б — усиление дентинообразования (Д) в области перфорационного отверстия (По). Окраска по Массону. Об. 4, ок. 10.

Fig. 1. Stained slides of dental pulp obtained from the experimental animals of the first group (calcium hydroxide) 15 days after the experiment started: а — cell proliferation in the layer of pulpal odontoblasts (П) with the formation of reparative dentin (Д) in the perforation area (По). Masson's trichrome stain (4x objective lens, 10x ocular lens); б — increased dentin formation (Д) in the perforation area (По). Masson's trichrome stain (4x objective lens, 10x ocular lens).

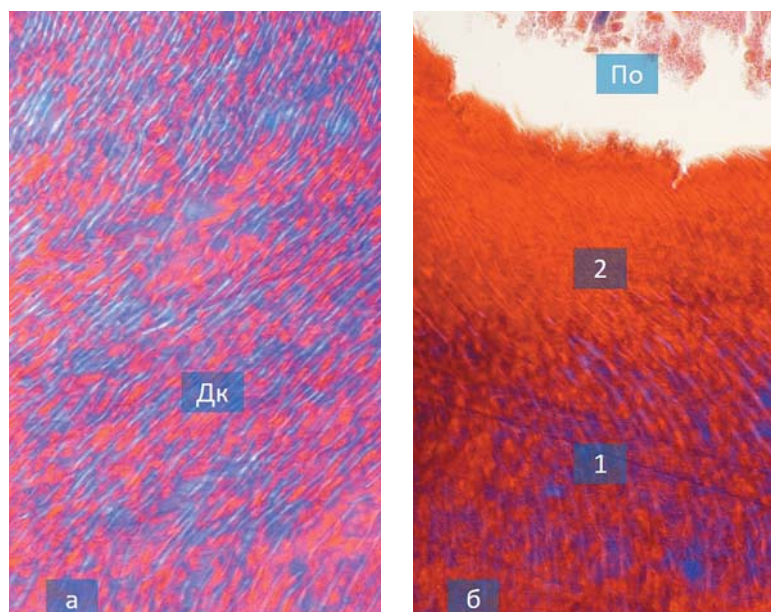


Рис. 2. Микропрепараты пульпы зубов экспериментальных животных первой группы (гидроокись кальция) через 15 суток после начала опыта: а — дезорганизация одонтобластов с утратой их ориентированного расположения (Дк). Окраска по Массону. Об. 20, ок. 20; б — структура неизменных (1) и искривленных (2) отростков одонтобластов в дентинных канальцах, прилежащих к корневой (1) и коронковой (2) пульпе. По — перфорационное отверстие. Окраска по Массону. Об. 20, ок. 10.

Fig. 2. Stained slides of dental pulp obtained from the experimental animals of the first group (calcium hydroxide) 15 days after the experiment started: a — disorganisation of odontoblasts with the loss of their oriented location (Дк). Masson's trichrome stain (20x objective lens, 20x ocular lens); б — the structure of unchanged (1) and curved (2) processes of odontoblasts in the dentinal tubules adjacent to the root (1) and coronal (2) pulp. По — perforated hole. Masson's trichrome stain (20x objective lens, 10x ocular lens).

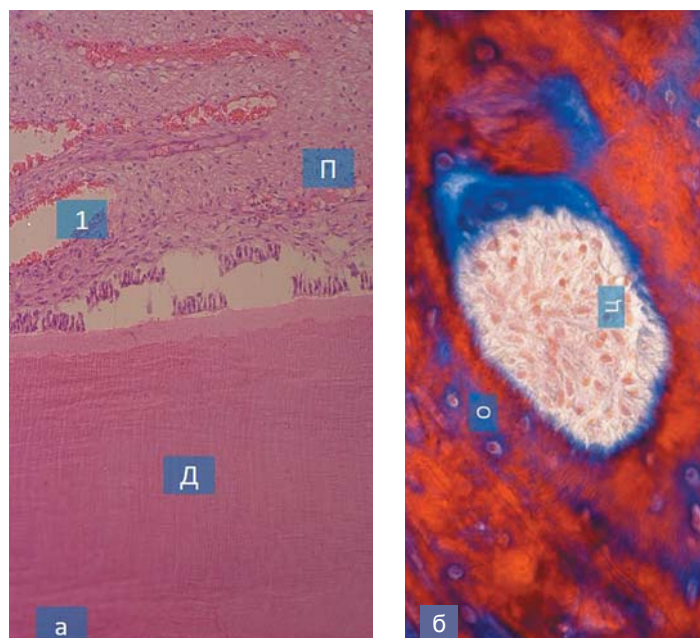


Рис. 3. Микропрепараты пульпы зубов экспериментальных животных первой группы (гидроокись кальция) через 15 (а) и 30 (б) суток после начала опыта: а — округлые вакуоли (1), заполненные жидкостью. П — пульпа, Д — дентин. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 20, ок. 10; б — дистрофические изменения в одонтобластах (О); вакуолизированная цитоплазма (ц). Окраска по Массону. Об. 40, ок. 10.

Fig. 3. Stained slides of dental pulp obtained from the experimental animals of the first group (calcium hydroxide) 15 (a) and 30 (б) days after the experiment started: а — rounded vacuoles (1) filled with liquid. П — pulp, Д — dentin. Hematoxylin and eosin stain (20x objective lens, 10x ocular lens); б — dystrophic changes in odontoblasts (О); vacuolated cytoplasm (ц). Masson's trichrome stain (40x objective lens, 10x ocular lens).

тинообразования, обусловленная воспалительными процессами, происходящими в пульпе зуба, но и нарастали явления дистрофического и воспалительного характера. В дальнейшем пульпит не стихал, а принимал хроническое течение со склерозом пульпы, при этом в последней отмечалось образование отдельных островков дентина и остеодентина (рис. 4а). Через 30 суток после лечения на фоне дентинного мостика, полностью прикрывающего перфорационное отверстие, развивался тотальный некроз коронковой пульпы (рис. 4б).

Корневая пульпа, ограниченная от коронковой заместительным дентином, находилась в состоянии выраженного склероза с наличием формирующихся бесканальных петрификатов (рис. 5а) как в дентинных канальцах, так и в местах расположения тел одонтобластов. Лейкоцитарно-макрофагальная реакция пульпы оказалась особенно выраженной в периваскулярных пространствах (рис. 5б).

На 90-е сутки после начала эксперимента отмечалось расширение дентинных канальцев в области стенок сформированной полости, которые содержали многочисленные микробные тела. Наблюдалась вакуольная дистрофия одонтобластов, а в коронковой пульпе имел место

очаговый хронический воспалительный процесс, характеризующийся воспалительными инфильтратами, состоящими из нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов, плазматических клеток, среди участков склерозированной и гиалинизированной пульпы (рис. 6а). В корневой пульпе также отмечались явления гиалиноза мелких венул и артериол, редукция прекапилляров и атрофические процессы с образованием внутрипульпарных кист (рис. 6б).

При гистологическом исследовании пульпы зубов второй группы (силикат кальция, модифицированный светоотверждаемой смолой) в ранние сроки после лечения (до 15 суток) регистрировались репаративные процессы, характеризующиеся активной пролиферацией клеток в субодонтобластическом слое пульпы с усиленным новообразованием заместительного дентина в районе перфорационного отверстия пульповой камеры, при этом сама пульпа оставалась практически неизменной (рис. 7а). В некоторых участках коронковой пульпы имело место очаговое гнойное воспаление (рис. 7б).

В сроки 30 суток наблюдались процессы репарации, характеризующиеся пролиферацией одонтобластов с образованием заместительного дентина, полностью закрывающего перфора-

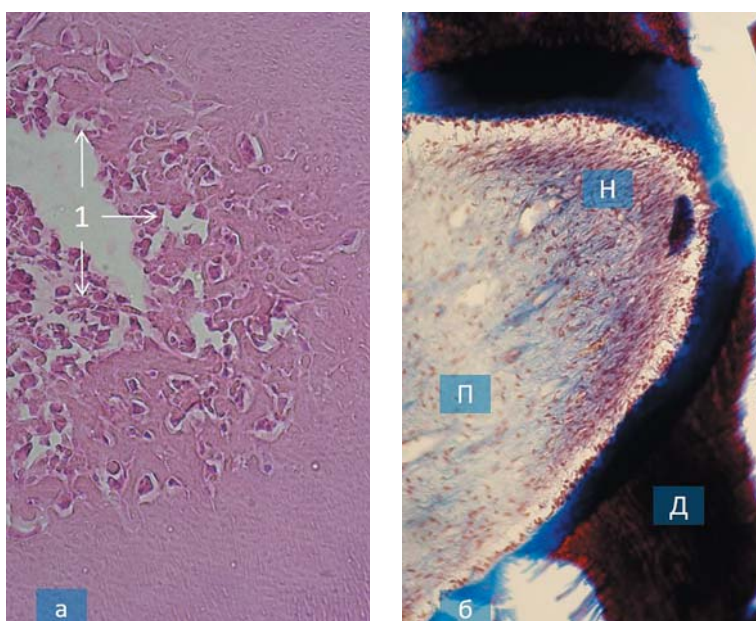


Рис. 4. Микропрепараты пульпы зубов экспериментальных животных первой группы (гидроокись кальция) через 30 суток после начала опыта: а — склероз пульпы, образование отдельных островков дентина и остеодентина (1). Окраска гематоксилином и эозином. Об. 20, ок. 10; б — некроз (Н) пульпы. П — пульпа, Д — дентин. Окраска по Массону. Об. 20, ок. 10.

Fig. 4. Stained slides of dental pulp obtained from the experimental animals of the first group (calcium hydroxide) 30 days after the experiment started: а — pulpal sclerosis, formation of isolated areas of dentin and osteodentin (1). Hematoxylin and eosin stain (20x objective lens, 10x ocular lens); б — pulpal necrosis (Н). П — pulp, Д — dentin. Masson's trichrome stain (20x objective lens, 10x ocular lens).

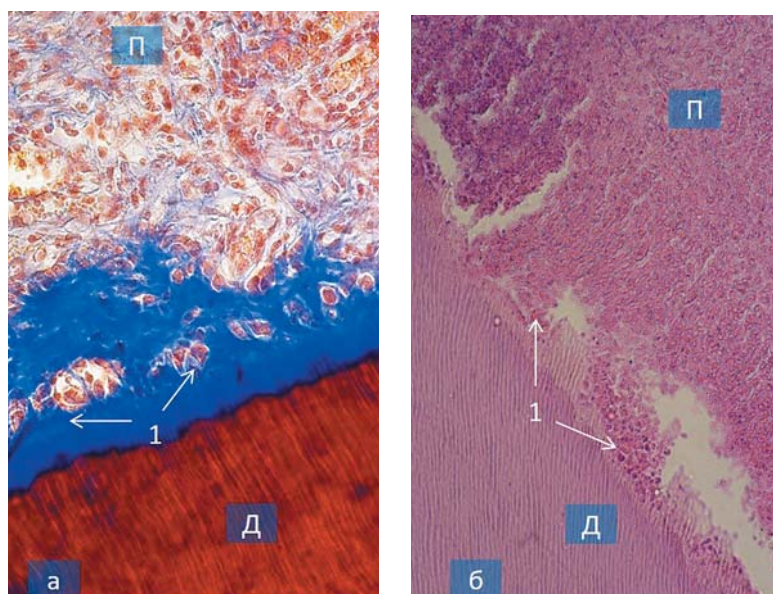


Рис. 5. Микропрепараты пульпы зубов экспериментальных животных первой группы (гидроокись кальция) через 30 суток после начала опыта: а — склероз пульпы с формирующимися бесканальными петрификатами (1). Окраска по Массону. Об. 20, ок. 10; б — диапедезное кровоизлияние в периферическом слое пульпы (1). П — пульпа, Д — дентин. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 20, ок. 10.

Fig. 5. Stained slides of dental pulp obtained from the experimental animals of the first group (calcium hydroxide) 30 days after the experiment started: а — pulpal sclerosis with emerging petrified areas lacking canals (1). Masson's trichrome stain (20x objective lens, 10x ocular lens); б — leukocyte extravasation in the peripheral pulp (1). П — pulp, Д — dentin. Hematoxylin and eosin stain (20x objective lens, 10x ocular lens).

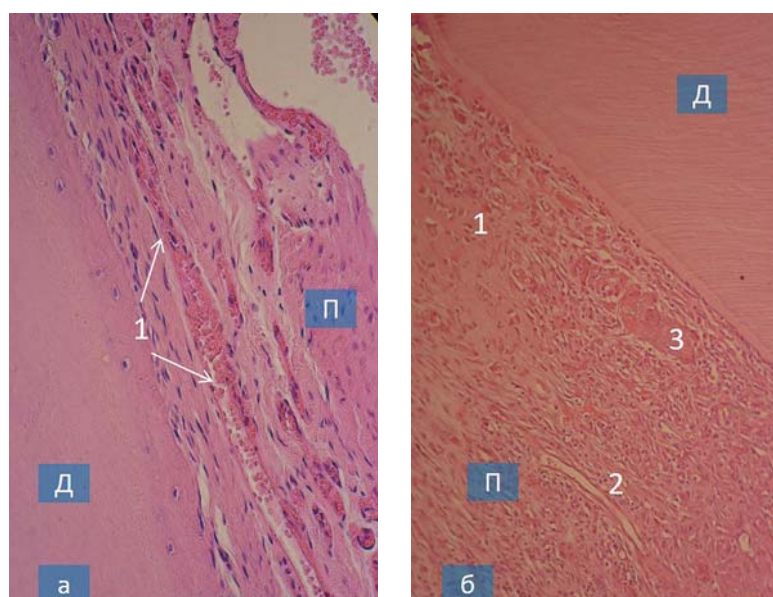


Рис. 6. Микропрепараты пульпы зубов экспериментальных животных первой группы (гидроокись кальция) через 90 суток после начала опыта: а — воспалительный инфильтрат, состоящий из нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов, плазматических клеток (1). Окраска гематоксилином и эозином. Об. 20, ок. 20; б — гиалиноз мелких венул и артериол (1), редукция прекапилляров (2) и атрофические процессы с образованием внутрипульпарных кист (3). П — пульпа, Д — дентин. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 20, ок. 20.

Fig. 6. Stained slides of dental pulp obtained from the experimental animals of the first group (calcium hydroxide) 90 days after the experiment started: а — inflammatory infiltrate consisting of neutrophils, eosinophils, lymphocytes and plasma cells (1). Hematoxylin and eosin stain (20x objective lens, 20x ocular lens); б — hyalinosis of small venules and arterioles (1), reduction of precapillaries (2) and atrophic processes with the formation of intra-pulpal cysts (3). П — pulp, Д — dentin. Hematoxylin and eosin stain (20x objective lens, 20x ocular lens).

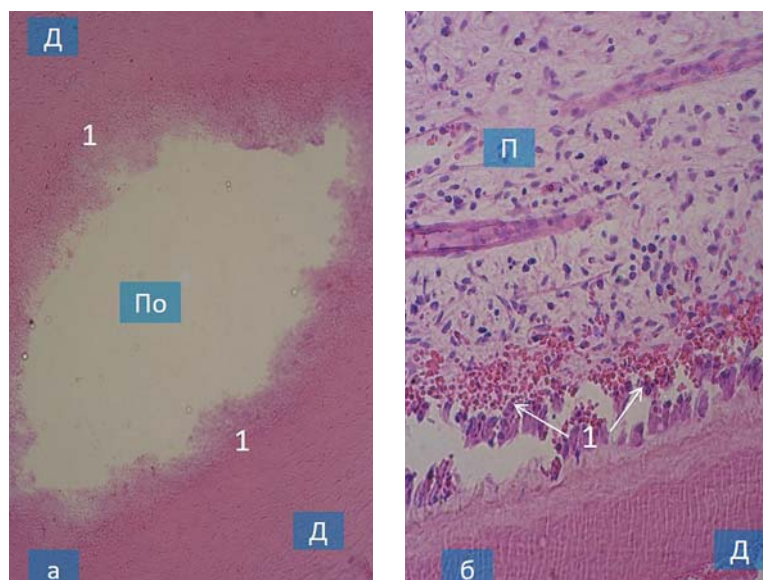


Рис. 7. Микропрепараты пульпы зубов экспериментальных животных второй группы (силикат кальция, модифицированный светотверждаемой смолой) через 15 суток после начала опыта: а — пролиферации клеток в слое одонтобластов с формированием заместительного дентина (1) по краям перфорационного отверстия (По). Окраска гематоксилином и эозином. Об. 20, ок. 20; б — очаговая лимфоцитарно-лейкоцитарная инфильтрация (1). П — пульпа, Д — дентин. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 20, ок. 20.

Fig. 7. Stained slides of dental pulp obtained from the experimental animals of the second group (calcium silicate modified with light-cured resin) 15 days after the experiment started: а — cell proliferation in the layer of odontoblasts with the formation of reparative dentin (1) along the edges of the perforated hole (По). Hematoxylin and eosin stain (20x objective lens, 20x ocular lens); б — focal lymphocytic leukocyte infiltration (1). П — pulp, Д — dentin. Hematoxylin and eosin stain (20x objective lens, 20x ocular lens).

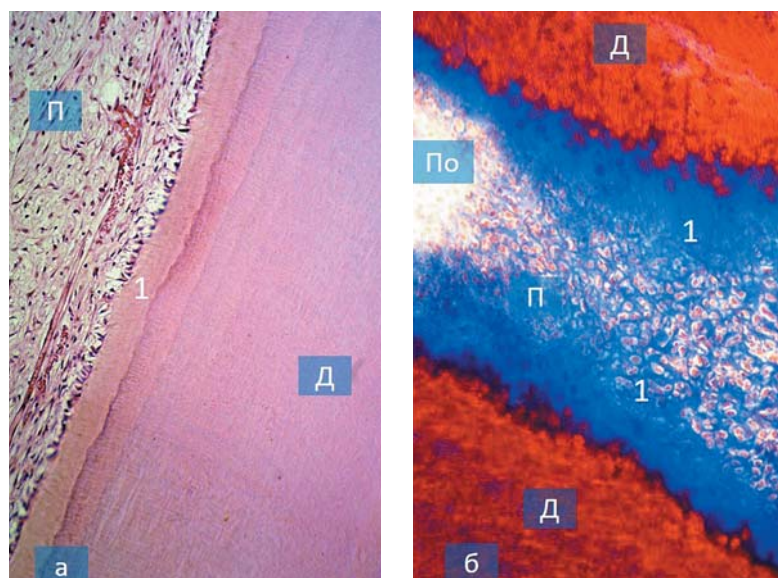


Рис. 8. Микропрепараты пульпы зубов экспериментальных животных второй группы (СКМСС) через 30 суток после начала опыта: а — пролиферация одонтобластов с образованием слоя заместительного дентина (1). Окраска гематоксилином и эозином. Об. 20, ок. 10; б — очаги мукоидного и фибриноидного набухания коллагеновых волокон пульпы (1) в области перфорационного отверстия пульпарной камеры (По). П — пульпа, Д — дентин. Окраска по Массону. Об. 20, ок. 10.

Fig. 8. Stained slides of dental pulp obtained from the experimental animals of the second group (calcium silicate modified with light-cured resin) 30 days after the experiment started: а — proliferation of odontoblasts with the formation of a reparative dentin layer (1). Hematoxylin and eosin stain (20x objective lens, 10x ocular lens); б — foci of mucoid and fibrinoid swelling in the collagenous fibres of the pulp (1) in the area of perforation up to the pulp chamber (По). П — pulp, Д — dentin. Masson's trichrome stain (20x objective lens, 10x ocular lens).

ционное отверстие (рис. 8а). Корневая пульпа и периодонт оставались без манифестных патологических изменений, исключение составляли редкие очаги мукоидного и фибриноидного набухания коллагеновых волокон пульпы в области перфорации пульпарной камеры (рис. 8б).

К 90-м суткам после начала эксперимента во второй группе регистрировалась та же картина, что и в более ранние сроки, с той лишь разницей, что наблюдалось образование биологического барьера из организованного вторичного дентина в области проекции сформированной полости и перфорационного отверстия пульпарной камеры.

Заключение

Таким образом, использование силиката кальция, модифицированного светоотверждаемой смолой, при экспериментальном остром очаговом (травматическом) пульпите сопровождалось в ранние сроки (15–30 суток) активизацией пролиферации одонтобластов с образованием заместительного дентина, а в поздние сроки после начала опыта (90 суток) — образованием хорошо развитой зоны заместительного дентина в области проекции сформированной полости и перфорационного отверстия. При этом воспалительные изменения практически отсутствовали, высокая концентрация в пульпе микро- и макрофагальных элементов может рассматриваться как защитный механизм репарации, направленный на резорбцию воспалительного инфильтрата в области перфорации пульпарной камеры. Увеличение числа макрофагов пульпы свидетельствует о значительном функциональном напряжении клеток и активации процессов регенерации. Это позволяет сделать вывод, что при биологическом методе лечения острого очагового пуль-

пита с применением силиката кальция, модифицированного светоотверждаемой смолой, в сравнении с традиционно используемым материалом — гидроокисью кальция, эффективность лечения более предсказуема уже в ранние сроки, что позволяет закончить лечение в один визит. Полученные экспериментальные данные позволяют рекомендовать применение силиката кальция, модифицированного светоотверждаемой смолой, для изучения в клинко-экспериментальных условиях.

Соответствие принципам этики

Содержание и уход за животными осуществлялся в соответствии со статьей 11 Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Международные рекомендации по проведению биомедицинских исследований с использованием животных», приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики» и соблюдении норм «Европейской конвенции по защите позвоночных животных», которые используются в экспериментальных и других научных целях.

Compliance with ethical standards

The housing and care of animals was carried out in accordance with clause 11 of the Helsinki Declaration of the World Medical Association, "International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals", the order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation No. 708n "On Approval of Laboratory Practice Regulations" of 23 August 2010, as well as in compliance with the norms of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes.

Вклад авторов

Иващенко В.А.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление реагентов, животных, измерительных приборов для исследования.

Адамчик А.А.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление реагентов, животных, измерительных приборов для исследования.

Арутюнов А.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Рисованный С.И.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Сидоренко А.Н.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне; подготовка, создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Цымбалов О.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне; подготовка, создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Author contributions**V.A. Ivashchenko**

Concept development — idea development; definition and development of key aims and objectives.

Conducting research — analysis and interpretation of the obtained data.

Manuscript preparation and editing — drafting of the manuscript, critical revision of the draft manuscript for important intellectual content; participation in scientific design.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support — provision of reagents, animals and measurement instruments.

A.A. Adamchik

Concept development — idea development; definition and development of key aims and objectives.

Conducting research — analysis and interpretation of the obtained data.

Manuscript preparation and editing — drafting of the manuscript, critical revision of the draft manuscript for important intellectual content; participation in scientific design.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support — provision of reagents, animals and measurement instruments.

A.V. Arutyunov

Concept development — development of key aims and objectives.

Conducting research — analysis and interpretation of the obtained data.

Manuscript preparation and editing — critical revision of the draft manuscript for important intellectual content.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

S.I. Risovanny

Concept development — development of key aims and objectives.

Conducting research — analysis and interpretation of the obtained data.

Manuscript preparation and editing — critical revision of the draft manuscript for important intellectual content.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

A.N. Sidorenko

Concept development — development of key aims and objectives.

Conducting research — analysis and interpretation of the obtained data.

Manuscript preparation and editing — participation in scientific design; preparation and creation of the published work.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

O.V. Tsymbalov

Concept development — development of key aims and objectives.

Conducting research — analysis and interpretation of the obtained data.

Manuscript preparation and editing — participation in scientific design; preparation and creation of the published work.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

Список литературы

1. Рувинская Г.Р., Фазылова Ю.В. Эффективность противомикробных препаратов в лечении обратимых пульпитов биологическим методом. *Вестник современной клинической медицины*. 2015; 8(1): 42–45.
2. Чернышёва Т.В., Манак Т.Н. Клиническая эффективность покрытия пульпы стоматологическим портландцементом. *Медицинский журнал*. 2015; 4(54): 136–140.
3. Morotomi T., Washio A., Kitamura C. Current and future options for dental pulp therapy. *Jpn. Dent. Sci. Rev.* 2019; 55(1): 5–11. DOI: 10.1016/j.jdsr.2018.09.001
4. Багдасарова О.А., Чигарина С.Е., Степанов Г.В. Методика оптимизации лечения воспаления пульпы временных зубов. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук. Социальные, гуманитарные, медико-биологические науки*. 2018; 20(3): 67–71.
5. Петрикас А.Ж., Летуновская С.А., Журавлев О.Н., Картошкин А.А., Петрикас О.А. Терапия пульпы, современные тенденции. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье*. 2018; 1(31): 137–142.
6. Громова С.Н., Колеватых Е.П., Кушкова Н.Е., Ковылина О.С. Способ консервативного лечения пульпита. *Эндодонтия Today*. 2016; 1: 25–29.
7. Иващенко В.А., Адамчик А.А. Эффективность применения современных материалов при биологическом методе лечения экспериментального пульпита. *Российский стоматологический журнал*. 2018; 22(6): 281–284. DOI: 10.18821/1728-2802-2018-22-6-281-284
8. Emara R., Elhennawy K., Schwendicke F., Emara R. Effects of calcium silicate cements on dental pulp cells: A systematic review. *J. Dent.* 2018; 77: 18–36. DOI: 10.1016/j.jdent.2018.08.003
9. Torabinejad M., Alexander A., Vahdati S.A., Grandhi A., Baylink D., Shabahang S. Effect of Residual Dental Pulp Tissue on Regeneration of Dentin-pulp Complex: An In Vivo Investigation. *J. Endod.* 2018; 44(12): 1796–1801. DOI: 10.1016/j.joen.2018.09.005
10. Нестерова М.М., Николаев А.И., Цепов Л.М., Галанова Т.А. Опыт лечения пульпита постоянных зубов биологическим методом. *Клиническая стоматология*. 2018; 1(85): 16–19.
11. Московский А.В., Любовцева Л.А., Викторов В.Н., Московская О.И., Цыганов В.П., Петухов Д.И. Исследование популяций иммунокомпетентных клеток пульпы зуба при воспалении. *Acta Medica Eurasica*. 2016; 2: 38–44.
12. Исакова, М.К., Курмангалиева Г.А., Хаджиев Р.А., Шмидер М.К. Опыт применения гидроокиси кальция при лечении кариеса зубов. *Национальная Ассоциация Ученых*. 2015; № 5-4(10): 46–47.
13. Кобылкина Т.Л. Экспериментальная оценка репаративного дентиногенеза при пульпите. *Научный альманах*. 2016; 12-2(26): 292–298. DOI: 10.17117/na.2016.12.02.292
14. Иващенко В.А., Кирш К.Д., Адамчик М.В. Эффективность лечения острого очагового пульпита консервативным методом разработанной стоматологической лечебной прокладкой. *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2018; 20(1): 50–54.
15. Леонова Л.Е., Павлова Г.А., Першина Р.Г., Голованенко А.Л., Березина Е.С., Алексеева И.В. Эффективность лечения кариеса дентина с использованием лекарственного средства реминерализующего действия. *Пермский медицинский журнал*. 2016; 33(2): 71–75.
16. Иващенко В.А., Адамчик А.А., Таиров В.В. Морфологическое обоснование применения разработанного стоматологического лечебного препарата при биологическом методе лечения пульпита. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(5): 28–34. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-5-28-34
17. Mackenzie T.C., Flake A.W. Human mesenchymal stem cells persist, demonstrate site-specific multipotential differentiation, and are present in sites of wound healing and tissue regeneration after transplantation into fetal sheep. *Blood Cells Mol Dis.* 2001; 27(3): 601–604. DOI: 10.1006/bcmd.2001.0424
18. Быкова Н.И., Сирак С.В., Кобылкина Т.Л., Одолевский А.В., Быков И.М., Арутюнов А.В. Оптимизация репаративного дентиногенеза при экспериментальном остеопорозе. *Стоматология*. 2017; 96(6): 4–8. DOI: 10.17116/stomat20179664-8

References

1. Ruvinskaya G.R., Fazylova Yu.V. Ruvinskaya G.R., Fazylova Yu.V. Efficiency of antimicrobial treatment in treatment of reversible pulpitis by the biological method. *Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Meditsiny*. 2015; 8(1): 42–45 (In Russ., English abstract).
2. Chernysheva T.V., Manak T.N. Clinical efficiency of dental pulp capping with dental portland cement. *Meditsinskii Zhurnal*. 2015; 4(54): 136–140 (In Russ., English abstract).
3. Morotomi T., Washio A., Kitamura C. Current and future options for dental pulp therapy. *Jpn. Dent. Sci. Rev.* 2019; 55(1): 5–11. DOI: 10.1016/j.jdsr.2018.09.001
4. Bagdasarova O.A., Chigarina S.E., Stepanov G.V. Methods of optimization of treatment of inflammation of the pulp of temporary teeth. *Izvestiya Samarskogo Nauchnogo Tsentra Rossiiskoi Akademii Nauk. Sotsial'nye, Gumanitarnye, Mediko-Biologicheskie Nauki*. 2018; 20(3): 67–71 (In Russ., English abstract).
5. Petrikas A.Zh., Letunovskaya S.A., Zhuravlev O.N., Kartoshkin A.A., Petrikas O.A. Pulp therapy: current trends. *Vestnik Meditsinskogo Instituta "REAVIZ": Reabilitatsiya, Vrach i Zdorov'e*. 2018; 1(31): 137–142 (In Russ., English abstract).
6. Gromova S.N., Kolevatykh E.P., Kushkova N.E., Kovylin O.S. Sposob konservativnogo lecheniya pul'pita [A method of conservative treatment of pulpitis]. *Endodontiya Today*. 2016; 1: 25–29 (In Russ.).
7. Ivashchenko V.A., Adamchik A.A. Efficiency of application of modern materials in a biological method of pulpitis treatment of experimental. *Rossiiskii Stomatologicheskii Zhurnal*. 2018; 22(6): 281–284 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/1728-2802-2018-22-6-281-284
8. Emara R., Elhennawy K., Schwendicke F., Emara R. Effects of calcium silicate cements on dental pulp cells: A systematic review. *J. Dent.* 2018; 77: 18–36. DOI: 10.1016/j.jdent.2018.08.003
9. Torabinejad M., Alexander A., Vahdati S.A., Grandhi A., Baylink D., Shabahang S. Effect of Residual Dental Pulp Tissue on Regeneration of Dentin-pulp Complex: An In Vivo Investigation. *J. Endod.* 2018; 44(12): 1796–1801. DOI: 10.1016/j.joen.2018.09.005
10. Nesterova M.M., Nikolaev A.I., Tsepov L.M., Galanova T.A. Experience in the treatment of permanent teeth pulpitis by biological method. *Klinicheskaya Stomatologiya*. 2018; 1(85): 16–19 (In Russ., English abstract).
11. Moskovskii A.V., Lyubovtseva L.A., Viktorov V.N., Moskovskaya O.I., Tsyganov V.P., Petukhov D.I. The study of immunocompetent cells populations in inflamed dental pulp. *Acta Medica Eurasica*. 2016; 2: 38–44 (In Russ., English abstract).
12. Iskakova, M.K., Kurmangalieva G.A., Khadzhiyev R.A., Shmider M.K. Opyt primeneniya gidrookisi kal'tsiya pri lechenii kariesa zubov [Experience with calcium hydroxide in the treatment of dental caries]. *Natsional'naya Assotsiatsiya Uchenykh*. 2015; № 5-4(10): 46–47 (In Russ.).
13. Kobylkina T.L. Experimental evaluation of reparative dentinogenesis with pulpitis. *Nauchnyi Almanakh*. 2016; 12-2(26): 292–298 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17117/na.2016.12.02.292
14. Ivashchenko V.A., Kirsh K.D., Adamchik M.V. Efficiency of treatment of acute focal pulpitis by a conservative method developed by a dental treatment pad. *Zhurnal Nauchnykh Statei "Zdorov'e i Obrazovanie v XXI veke"*. 2018; 20(1): 50–54 (In Russ., English abstract).
15. Leonova L.E., Pavlova G.A., Pershina R.G., Golovanenko A.L., Berezina E.S., Alekseeva I.V. Efficiency of dentin caries therapy using drug with remineralizing effect. *Permskii Meditsinskii Zhurnal*. 2016; 33(2): 71–75 (In Russ., English abstract).
16. Ivashchenko V.A., Adamchik A.A., Tairov V.V. Morphological substantiation of application of the developed stomatologic medical preparation by the biological method of treatment of the pulpitis. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2018; 25(5): 28–34 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-5-28-34
17. Mackenzie T.C., Flake A.W. Human mesenchymal stem cells persist, demonstrate site-specific multipotential differentiation, and are present in sites of wound healing and tissue regeneration after transplantation into fetal sheep. *Blood Cells Mol Dis*. 2001; 27(3): 601–604. DOI: 10.1006/bcmd.2001.0424
18. Bykova N.I., Sirak S.V., Kobylkina T.L., Odolsky A.V., Bykov I.M., Arutyunov A.V. Optimization of reparative dentinogenesis in experimental osteoporosis. *Stomatologiya*. 2017; 96(6): 4–8. DOI: 10.17116/stomat20179664-8

Сведения об авторах / Information about the authors

Иващенко Виктория Александровна* — ассистент кафедры терапевтической стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: vikato777@mail.ru, тел.: +7 (918) 234-51-11;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия.

Адамчик Анатолий Анатольевич — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Арутюнов Арменак Валерьевич — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры терапевтической стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Рисованный Сергей Исаакович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры стоматологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Сидоренко Александр Николаевич — доктор медицинских наук, доцент кафедры ортопедической стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Цымбалов Олег Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Victoria A. Ivashchenko* — Research Assistant, Department of Therapeutic Dentistry, Kuban State Medical University.

Contact information: e-mail: vikato777@mail.ru, tel.: +7 (918) 234-51-11;

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

Anatoly A. Adamchik — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Therapeutic Dentistry, Kuban State Medical University.

Armenak V. Arutyunov — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Therapeutic Dentistry, Kuban State Medical University.

Sergey I. Risovanny — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Dentistry, Advanced Training Faculty, Kuban State Medical University.

Alexander N. Sidorenko — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Orthopedic Dentistry, Kuban State Medical University.

Oleg V. Tsymbalov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Surgical Dentistry and Oral and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УРОВЕНЬ МАРКЕРОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОМ ПАРОДОНТИТЕ НА ФОНЕ БРОНХОЭКТАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

А. П. Кибкало, 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. Проанализировать в сравнительном аспекте уровень маркеров окислительного стресса и значение индексов состояния тканей пародонта у пациентов с генерализованным пародонтитом без общесоматической патологии и у пациентов с генерализованным пародонтитом на фоне бронхоэктатической болезни.

Материалы и методы. В период с 2015 по 2017 г. были обследованы пациенты (n = 90) с генерализованным пародонтитом: 40 пациентов без общесоматической патологии и 50 пациентов с бронхоэктатической болезнью. В качестве группы сравнения были обследованы соматически здоровые лица с интактным пародонтом (n = 40). Всем обследуемым определяли значение стоматологических индексов: PMA, PI, Muhlemann и OHI-s. В ротовой жидкости определяли уровень маркеров окислительного стресса: общей супероксиддисмутазы всех трех типов (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD), продуктов глубокого окисления белков и малонового диальдегида.

Результаты. У пациентов с генерализованным пародонтитом без общей соматической патологии и на фоне бронхоэктатической болезни установлена интенсификация процессов окислительного стресса, с большей выраженностью у пациентов с коморбидной патологией. В результате проведенного корреляционного анализа выявлены статистически значимые взаимосвязи между значением стоматологических индексов (PMA, PI, Muhlemann, OHI-s) и уровнем маркеров окислительного стресса как у пациентов с генерализованным пародонтитом без общесоматической патологии, так и на фоне бронхоэктатической болезни. Выявлено наличие корреляционных связей между значением стоматологических индексов и уровнем маркеров окислительного стресса. Сила полученных взаимосвязей была больше у пациентов с коморбидной патологией.

Заключение. Наличие пульмонологической коморбидной патологии в виде бронхоэктатической болезни у пациентов с генерализованным пародонтитом может выступать как фактор, усугубляющий поражение тканей пародонта.

Ключевые слова: окислительный стресс, генерализованный пародонтит, бронхоэктатическая болезнь, коморбидность

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Кибкало А.П., Саркисов А.К., Полунина Е.А., Саркисов К.А. Уровень маркеров окислительного стресса при генерализованном пародонтите на фоне бронхоэктатической болезни. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(5): 42–51. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-42-51>

Поступила 10.06.2019

Принята после доработки 19.07.2019

Опубликована 25.10.2019

THE LEVEL OF OXIDATIVE STRESS MARKERS IN GENERALISED PERIODONTITIS IN THE SETTING OF BRONCHIECTASIS

Anatoly P. Kibkalo, Artem K. Sarkisov, Ekaterina A. Polunina*, Karen A. Sarkisov

Astrakhan State Medical University,
Bakinskaya str., 121, Astrakhan, 414000, Russia

Abstract

Aim. To analyse the level of oxidative stress markers and the value of dental indices characterising the state of periodontal tissue in patients with generalised periodontitis (GP) both without somatic pathology and with bronchiectasis.

Materials and methods. Over the period from 2015 to 2017, a total of 90 GP patients were examined, including 40 patients without somatic pathology and 50 patients with bronchiectasis. The control group consisted of somatically healthy individuals with intact periodontium (n=40). The following indices were calculated for all examined individuals: PMA, PI, Muhlemann and OHI-s. The level of oxidative stress markers in oral fluid was determined: total superoxide dismutase (SOD) of all three types (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD), products of advanced protein oxidation and malondialdehyde.

Results. The study established the intensification of oxidative stress in GP patients without somatic pathology and with bronchiectasis. Patients with comorbid pathologies demonstrated a greater severity of oxidative stress. The analysis revealed a significant correlation between the values of dental indices (PMA, PI, Muhlemann, OHI-s) and the level of oxidative stress markers both in GP patients without somatic pathology and with bronchiectasis. Furthermore, this correlation is stronger in patients with comorbid pathologies.

Conclusion. The presence of comorbid pulmonary pathologies in the form of bronchiectasis in patients with generalised periodontitis can act as an aggravating factor in the development of periodontal lesions.

Keywords: oxidative stress, generalised periodontitis, bronchiectasis, comorbidity

Conflict of interest: the authors declared no conflict of interest.

For citation: Kibkalo A. P., Sarkisov A.K., Polunina E.A. Sarkisov K.A. The Level of Oxidative Stress Markers in Generalised Periodontitis in the Setting of Bronchiectasis. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(5): 42–51. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-42-51>

Submitted 10.06.2019

Revised 19.07.2019

Published 25.10.2019

Введение

Степень интенсификации процессов окислительного стресса является одним из патогенетических факторов в развитии большого числа патологических состояний и заболеваний [1–3]. Из данных современной литературы следует, что изучение и анализ этих процессов решают проблему не только понимания патогенеза развития и прогрессирования различных заболеваний, но и поиска путей терапевтического воздействия на данные процессы [4, 5].

При этом в последнее время особую актуальность приобретает изучение коморбидных со-

стояний в клинической практике и поиск взаимоотношающих звеньев патогенеза у пациентов с коморбидностью [6, 7], одним из которых и является интенсификация процессов окислительного стресса [8, 9].

По данным статистического анализа распространенность коморбидности среди пациентов с заболеваниями полости рта и внутренних органов встречается у 80% пациентов трудоспособного возраста, обращающихся за помощью к врачу-пародонтологу [10, 11]. Наличие коморбидной соматической патологии оказывает влияние на клиническое течение и прогноз, количе-

ство осложнений у пациентов с заболеваниями полости рта и тем самым затрудняет диагностику и лечение и повышает материальные затраты на ведение и лечение пациентов [12, 13].

Большое число исследований посвящено изучению одонтогенно-респираторной коморбидности. Основная доля исследований приходится на изучение особенностей течения генерализованного пародонтита у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких [14–16]. Исследования, посвященные изучению генерализованного пародонтита при бронхоэктатической болезни, в доступной нам литературе не представлены.

В последние годы внимание ученых обращено к концепции, в рамках которой бронхоэктатическая болезнь рассматривается не только как респираторная патология, но и как системное расстройство, в основе которого лежит воспаление в различных органах и системах организма [17]. Также известно, что бронхоэктатическая болезнь — это хроническое рецидивирующее заболевание, при котором основную патогенетическую роль играют различные возбудители. При выделении мокроты из бронхов возбудители соприкасаются с тканями пародонта и оказывают негативное действие на него. Для лечения бронхоэктатической болезни длительное время пациенты получают различные группы антибиотиков, что, в свою очередь, приводит к дисбиозу всего организма, включая и полость рта, что еще больше способствует увеличению количества патогенных возбудителей. [18]. При этом стоит отметить, что по данным ряда исследований прогрессирование генерализованного пародонтита связывают в первую очередь с патологическим влиянием различных микроорганизмов [19]. Ведущим патологическим влиянием микроорганизмов является развитие хронического воспаления в тканях пародонта.

Наличие взаимосвязей между окислительным стрессом и воспалением было доказано в многочисленных исследованиях. Причем как сам процесс воспаления является причиной повышенной выработки активных форм кислорода и истощения антиоксидантной системы, что в результате приводит к окислительному стрессу, так и окислительный стресс способен поддерживать воспаление, что, в свою очередь, способствует прогрессированию заболевания [20, 21]. При этом патогенетические механизмы данного замкнутого круга до сих пор изучаются. И одним из направлений, способствующих получению новых знаний и поиску терапевтических мишеней, является изучение и поиск высоко прогностических маркеров окислительного стресса. Также

появление новых исследований, доказывающих наличие перекрестных патогенетических механизмов, будет способствовать разработке новых профилактических и лечебных мер по ведению пациентов с одонтогенно-респираторной коморбидностью.

Цель исследования: проанализировать в сравнительном аспекте уровень маркеров окислительного стресса и значение индексов состояния тканей пародонта у пациентов с генерализованным пародонтитом без общесоматической патологии и у пациентов с генерализованным пародонтитом на фоне бронхоэктатической болезни.

Материалы и методы

Всего в период с 2015 по 2017 г. было обследовано 130 человек. Основную группу составили пациенты с генерализованным пародонтитом средней степени тяжести, $n = 90$. Из которых 40 пациентов без общесоматической патологии (лиц мужского пола 29 человек (58%), лиц женского пола 21 человек (42%), средний возраст 55 [36; 62] лет) и 50 пациентов с бронхоэктатической болезнью (лиц мужского пола 22 человека (55%), лиц женского пола 18 человек (45%), средний возраст 50 [38; 56] лет). В качестве группы сравнения были обследованы соматически здоровые лица с интактным пародонтом, $n = 40$ (лиц мужского пола 26 человек (65%), лиц женского пола 14 человек (35%), средний возраст 55 [36; 62] лет).

В исследование были включены пациенты с верифицированным диагнозом хронического генерализованного пародонтита и бронхоэктатической болезнью. В исследование не включали пациентов с зубочелюстными аномалиями и деформациями, патологической стираемостью, тяжелой сопутствующей патологией внутренних органов с функциональной недостаточностью.

Всем обследуемым определяли значение стоматологических индексов, которые характеризуют выраженность поражения мягких тканей пародонта: папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА), пародонтальный индекс (PI), индекс кровоточивости десневой борозды (Muhlemann), упрощенный гигиенический индекс (ОHI-s).

Диагноз бронхоэктатической болезни верифицировался на основании данных анамнеза, наличия бронхоэктазов по данным мультиспиральной компьютерной томографии на томографе PhilipsBrilliance MX-8000. Диагностическую фибробронхоскопию проводили в эндоскопическом отделении с помощью фибробронхоскопа фирмы Olympus (тип BF, серия 40, Япония).

У пациентов с бронхоэктатической болезнью определялась среднетяжелая форма в стадии ремиссии с двухсторонним поражением и дыхательной недостаточностью 2-й степени.

Образцы ротовой жидкости для исследования собирали утром до приема пищи. Перед забором ротовой жидкости (за один час) осуществлялось полоскание рта дистиллированной водой, а также исключались факторы, влияющие на секрецию слюнных желез (физические нагрузки, эмоциональный стресс, жевательные резинки, курение). Ротовую жидкость собирали в пластиковую пробирку 1,5–2 мл методом сплевывания в течение 6 минут. Полученную ротовую жидкость центрифугировали в течение 10–15 минут. Для дальнейшего исследования использовали как досадочную жидкость, так и осадок. В лабораторию методом иммуноферментного анализа в ротовой жидкости по методикам, рекомендованным производителями реактивов, определялся уровень общей супероксиддисмутазы (SOD) всех трех типов (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD) с помощью коммерческой тест-системы Superoxide Dismutase Assay Kit (Cayman Chemical, США); уровень продуктов глубокого окисления белков с помощью коммерческой тест-системы AOPP Kit (Immunodiagnostik, Германия). Концентрацию малонового диальдегида в ротовой жидкости определяли по реакции с тиобарбитуровой кислотой спектрофотометрически (по методу K. Yagi (1968 г.) в модификации M. Uchiyama и M. Mihara (1978 г.)) [22, 23].

Анализ данных осуществлялся в программе Statistica версия 11.0, (StatSoft, Inc., США). Так

как признаки имели распределение отличное от нормального, проверку статистических гипотез при сравнении числовых данных 2 несвязанных групп проводили с использованием U-критерия Манна — Уитни. Данные представлены в виде Me [5; 95]. Отличия были статистически значимы при значении $p < 0,05$. Ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r) использовали для оценки интенсивности корреляционной связи [24].

Результаты и обсуждение

В качестве клинических показателей, позволяющих судить о состоянии тканей пародонта, был проведен анализ стоматологических индексов. По результатам анализа, представленным в таблице 2, было установлено, что у пациентов с генерализованным пародонтитом значение всех изучаемых стоматологических индексов (PMA, PI, Muhlemann и OHI-s) было статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у соматически здоровых лиц с интактным пародонтом. (табл. 1).

У пациентов с генерализованным пародонтитом на фоне бронхоэктатической болезни значение стоматологических индексов было статистически значимо выше, чем у соматически здоровых лиц с интактным пародонтом ($p < 0,001$) и у пациентов с генерализованным пародонтитом без общесоматической патологии ($p < 0,001$). То есть выраженность изменений состояния тканей пародонта была больше у пациентов с коморбидной патологией.

Как известно, на изменение состояния тканей пародонта при генерализованном пародонтите

Таблица 1. Значение показателей стоматологических индексов тканей пародонта
Table 1. Values of dental indices characterising the state of periodontal tissue

Стоматологические индексы	Соматически здоровые лица с интактным пародонтом, n = 40	Пациенты с генерализованным пародонтитом средней степени тяжести, n = 90		p
	1	без общесоматической патологии, n = 40	с коморбидной патологией, n = 50	
PMA (%)	25 [18; 38]	55 [38; 61]	68 [44; 74]	p_{1-2}^* p_{1-3}^* p_{2-3}^*
PI (ед)	1,1 [0,7; 1,4]	4,1 [2,8; 5,2]	5,4 [3,9; 5,8]	p_{1-2}^* p_{1-3}^* p_{2-3}^*
Muhlemann (ед)	1,3 [0,8; 1,4]	2,9 [2,1; 3,2]	3,7 [2,8; 4,6]	p_{1-2}^* p_{1-3}^* p_{2-3}^*
OHI-s (ед)	1,2 [0,8; 1,9]	2,6 [2,2; 3,6]	3,4 [2,8; 4,8]	p_{1-2}^* p_{1-3}^* p_{2-3}^*

Примечание: * — $p < 0,001$.

Note: * — $p < 0.001$.

оказывает влияние ряд патогенетических механизмов [25, 26], одним из которых является окислительный стресс. Роль окислительного стресса в патогенезе хронического пародонтита и бронхоэктатической болезни и влияние его выраженности на темпы прогрессирования заболевания изучались ранее другими авторами. В результате проведенных исследований было установлено, что гиперпродукция активных форм кислорода при хроническом пародонтите приводит к повреждению тканей пародонта, а дефицит антиоксидантов напрямую связан с заболеваниями пародонта [27, 28]. Исследований, посвященных анализу уровня маркеров окислительного стресса при хроническом пародонтите на фоне бронхоэктатической болезни, в доступной нам литературе не представлено.

У всех обследуемых был проведен анализ уровня маркеров окислительного стресса: показатели белкового (продукты глубокого окисления белков) и липидного (малоновый диальдегид) окисления у обследуемых, а также уровень фермента антиоксидантной защиты (общая супероксиддисмутаза).

Как видно из таблицы 2, уровень продуктов глубокого окисления белков и малонового диальдегида у пациентов с генерализованным пародонтитом был статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у соматически здоровых лиц с интактным пародонтом (табл. 2).

В группе пациентов с генерализованным пародонтитом на фоне бронхоэктатической болезни уровень продуктов глубокого окисления белков и малонового диальдегида был статистически значимо выше, чем у соматически здоровых лиц с интактным пародонтом ($p < 0,001$) и у пациен-

тов с генерализованным пародонтитом без общесоматической патологии ($p < 0,001$).

Также было выявлено, что уровень общей супероксиддисмутаза у пациентов с генерализованным пародонтитом был статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем у соматически здоровых лиц с интактным пародонтом. У пациентов с генерализованным пародонтитом на фоне бронхоэктатической болезни уровень общей супероксиддисмутаза был статистически значимо ниже, чем у соматически здоровых лиц с интактным пародонтом ($p < 0,001$) и у пациентов с генерализованным пародонтитом без общесоматической патологии ($p < 0,001$).

Таким образом, у пациентов с генерализованным пародонтитом без общесоматической патологии и с коморбидной патологией наблюдалось повышение показателей белкового и липидного окислительного стресса и выявлено снижение активности фермента антиоксидантной защиты, что свидетельствует об интенсификации процессов окислительного стресса у всех пациентов с генерализованным пародонтитом с большей выраженностью у пациентов с коморбидной патологией.

Далее мы предприняли попытку анализа наличия статистической зависимости (корреляции) между полученными нами значениями стоматологических индексов и уровнем показателей интенсификации окислительного стресса. Полученные данные представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы 4, у пациентов с генерализованным пародонтитом без общесоматической патологии были выявлены статистически значимые положительные зависимости средней силы между уровнем малонового диальдегида,

Таблица 2. Значение уровня маркеров окислительного стресса

Table 2. Levels of oxidative stress markers

Маркер окислительного стресса	Соматически здоровые лица с интактным пародонтом, n = 40	Пациенты с генерализованным пародонтитом средней степени тяжести, n = 90		p
		без общесоматической патологии, n = 40	с коморбидной патологией, n = 50	
	1	2	3	
Продукты глубокого окисления белков, мкмоль/л	52,14 [16,14; 89,65]	128,1 [66,21; 187,3]	182,3 [94,22; 285,8]	p_{1-2}^* p_{1-3}^* p_{2-3}^*
Малоновый диальдегид, мкмоль/мл	3,88 [0,81; 5,38]	10,49 [5,19; 16,1]	18,9 [12,91; 22,3]	p_{1-2}^* p_{1-3}^* p_{2-3}^*
Общая супероксиддисмутаза, Ед/мл	0,1002 [0,046; 0,2267]	0,0505 [0,0331; 0,1358]	0,022 [0,0134; 0,0341]	p_{1-2}^* p_{1-3}^* p_{2-3}^*

Примечание: * — $p < 0,001$.

Note: * — $p < 0,001$.

Таблица 3. Значения парной корреляции между значением стоматологических индексов и уровнем маркеров окислительного стресса у пациентов с генерализованным пародонтитом без общесоматической патологии и на фоне бронхоэктатической болезни

Table 3. Pair correlation between the value of dental indices and the level of oxidative stress markers in GP patients without somatic pathology and with bronchiectasis

Показатель	PMA	PI	Muhlemann	OHI-s
Пациенты с генерализованным пародонтитом без общесоматической патологии				
MDA, мкмоль/мл	$r = 0,43^*$	$r = 0,47^*$	$r = 0,38$ ($p = 0,011$)	$r = 0,37$ ($p = 0,014$)
AOPP, мкмоль/л	$r = 0,49^*$	$r = 0,58^*$	$r = 0,47^*$	$r = 0,48^*$
Общая SOD, Ед./мл	$r = 0,59^*$	$r = 0,61^*$	$r = 0,49^*$	$r = 0,45^*$
Пациенты с генерализованным пародонтитом на фоне бронхоэктатической болезни				
MDA, мкмоль/мл	$r = 0,83$ ($p = 0,001$)	$r = 0,88^*$	$r = 0,79^*$	$r = 0,68^*$
AOPP, мкмоль/л	$r = 0,79^*$	$r = 0,84^*$	$r = 0,73^*$	$r = 0,69^*$
Общая SOD, Ед./мл	$r = 0,72^*$	$r = 0,87^*$	$r = 0,81^*$	$r = 0,57^*$

Примечание: * — $p < 0,001$.

Note: * — $p < 0.001$.

продуктов глубокого окисления белков, общей супероксиддисмутазы и значением стоматологических индексов, отражающие ассоциацию активности процессов перекисного окисления липидов, белков и снижения антиоксидантной защиты с ухудшением состояний тканей пародонта. Статистически значимые зависимости также были выявлены у пациентов с коморбидной патологией. Однако сила данных взаимосвязей у пациентов с генерализованным пародонтитом на фоне бронхоэктатической болезни была больше по сравнению с пациентами с генерализованным пародонтитом без общесоматической патологии.

То есть наличие пульмонологической коморбидности в виде бронхоэктатической болезни у пациентов с генерализованным пародонтитом может выступать как фактор, усугубляющий поражение тканей пародонта. В качестве взаимотягущего механизма может выступать интенсификация окислительного стресса.

Закключение

У пациентов с генерализованным пародонтитом как без общей соматической патологии, так и на фоне бронхоэктатической болезни была установлена интенсификация процессов окислительного стресса, выражающаяся в повышении по сравнению с соматически здоровыми лицами с интактным пародонтом уровня продуктов глубокого окисления белков и малонового диальдегида, а также снижение уровня общей супероксиддисмутазы. Большая выраженность интенсификации процессов окислительного стресса прослеживалась у пациентов с коморбидной патологией. Также были выявлены из-

менения значения ряда стоматологических индексов (PMA, PI, Muhlemann и OHI-s), которые характеризуют выраженность поражения мягких тканей пародонта у пациентов с генерализованным пародонтитом как без общей соматической патологии, так и на фоне бронхоэктатической болезни. Между значением изучаемых нами стоматологических индексов и уровнем маркеров окислительного стресса выявлено наличие корреляционных связей. Сила полученных взаимосвязей была также больше у пациентов с коморбидной патологией.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), одобрено независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Бакинская, д. 121, г. Астрахань, Россия, протокол № 15 от 28.12.2017). От всех пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with ethical standards

The study was conducted in compliance with the standards defined in the Helsinki Declaration and was approved by an independent ethics committee of the Astrakhan State Medical University (Bakinskaya str., 121, Astrakhan, Russia, minutes No. 15 of 28 December 2017). Informed consent to participate in the study was obtained from each study participant.

Вклад авторов

Кибкало А. П.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Разработка методологии — разработка или дизайн методологии, создание моделей.

Саркисов А. К.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, их анализ и интерпретация.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление реагентов для проведения анализа и пациентов.

Полунина Е. А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне; подготовка, создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка, создание опубликованной работы в части визуализации и отображении данных.

Саркисов К. А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Author contributions

A. P. Kibkalo

Concept development — idea; definition and development of key aims and objectives.

Conducting research — analysis and interpretation of the obtained data.

Manuscript preparation and editing — critical revision of the draft manuscript for important intellectual content.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

Development of the methodology — development and design of the methodology, creation of models.

A. K. Sarkisov

Concept development — development of key aims and objectives.

Conducting research — data collection, analysis and interpretation of the obtained data.

Manuscript preparation and editing — drafting of the manuscript, critical revision of the draft manuscript for important intellectual content; participation in scientific design.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support — provision of reagents for analysis and patients.

E. A. Polunina

Concept development — development of key aims and objectives.

Conducting research — data collection.

Manuscript preparation and editing — participation in scientific design; preparation and creation of the published work.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — preparation and creation of the published work in terms of visualisation and data display.

K. A. Sarkisov

Concept development — development of key aims and objectives.

Conducting research — analysis and interpretation of the obtained data.

Manuscript preparation and editing — critical revision of the draft manuscript for important intellectual content.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

Список литературы

1. Воронина Л.П., Полунина О.С., Севостьянова И.В., Кудряшева И.А., Кагин А.В., Сердюков В.Г. Влияние окислительного стресса на микрососудистый эндотелий при бронхиальной астме. *Астраханский медицинский журнал*. 2013; 8(4): 54–57.
2. Rašić I., Rašić A., Akšamija G., Radović S. The relationship between serum level of malondialdehyde and progression of colorectal cancer. *Acta Clin. Croat.* 2018; 57(3): 411–416. DOI: 10.20471/acc.2018.57.03.02
3. Дубинина Е.Е., Щедрина Л.В., Незнанов Н.Г., Залуцкая Н.М., Захарченко Д.В. Окислительный стресс и его влияние на функциональную активность клеток при болезни Альцгеймера. *Биомедицинская химия*. 2015; 61(1): 57–69. DOI: 10.18097/pbmc20156101057
4. Садретдинов Р.А., Полунина О.С., Воронина Л.П., Полунин А.А. Нарушение процессов перекисного окисления белков, липидов и антиоксидантной защиты при развитии бесплодия у больных хроническим простатитом на фоне инфекций, передающихся половым путём. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016; 1(156): 121–124.
5. Chen M., Cai W., Zhao S., Shi L., Chen Y., Li X., Sun X., Mao Y., He B., Hou Y., Zhou Y., Zhou Q., Ma J., Huang S. Oxidative stress-related biomarkers in saliva and gingival crevicular fluid associated with chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Periodontol.* 2019; 46(6): 608–622. DOI: 10.1111/jcpe.13112.
6. Вёрткин А.Л. Коморбидность: история, современное представление, профилактика и лечение. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015; 14(2): 74–79. DOI: 10.15829/1728-8800-2015-2-74-79
7. Караков К.Г., Власова Т.Н., Оганян А.В., Хачатурян Э.Э., Мордасов Н.А., Хачатурян А.Э., Саркисов А.А. Терапевтический подход к лечению хронического генерализованного пародонтита на фоне системного остеопороза. *Медицинский алфавит*. 2016; 2(9-272): 12–16.
8. Басов А.А., Горкунова А.Р. Адаптивные изменения показателей свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты в ротовой жидкости и крови при коморбидных состояниях. *Современные проблемы науки и образования*. 2014; 4: 317.
9. Rekha V.R., Sunil S., Rathy R. Evaluation of oxidative stress markers in oral lichen planus. *J. Oral. Maxillofac. Pathol.* 2017; 21(3): 387–393. DOI: 10.4103/jomfp.JOMFP_19_17
10. Леонтьева Е.Ю., Быковская Т.Ю., Молчанова А.В. Коморбидность стоматологической патологии. *Главный врач Юга России*. 2017; 55(2-1): 22–24.
11. Субанова А.А. Особенности эпидемиологии и патогенеза заболеваний пародонта (обзор литературы). *Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета*. 2015; 15(7): 152–155.
12. Brooks J.K. Psoriasis: A review of systemic comorbidities and dental management considerations. *Quintessence Int.* 2018; 49(3): 209–217. DOI: 10.3290/j.qi.a39692
13. 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
14. Исамулаева А.З., Данилина Т.Ф., Башкина О.А., Сергиенко Д.Ф. Изменения состояния тканей пародонта у детей с бронхиальной астмой. *Астраханский медицинский журнал*. 2011; 6(1): 70–72.
15. 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.
16. Hobbins S., Chapple I.L., Sapey E., Stockley R.A. Is periodontitis a comorbidity of COPD or can associations be explained by shared risk factors/behaviors? *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 1339–1349. DOI: 10.2147/COPD.S127802
17. Saleh A.D., Chalmers J.D., De Soyza A., Fardon T.C., Koustas S.O., Scott J., Simpson A.J., Brown J.S., Hurst J.R. The heterogeneity of systemic inflammation in bronchiectasis. *Respir. Med.* 2017; 127: 33–39. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.04.009
18. Menéndez R., Méndez R., Polverino E., Rosales-Mayor E., Amara-Elori I., Reyes S., Sahuquillo-Arce J.M., Fernández-Barat L., Alcaraz V., Torres A. Risk factors for multidrug-resistant pathogens in bronchiectasis exacerbations. *BMC Infect. Dis.* 2017; 17(1): 659. DOI: 10.1186/s12879-017-2754-5
19. Зорина О.А., Беркутова И.С., Рехвиашвили Б.А., Аймадинова Н.К. Сравнительная характеристика микробиоценозов пародонтальных карманов при хроническом генерализованном и агрессивном пародонтите до и после комплексного лечения. *Российский стоматологический журнал*. 2013; 1: 27–31.
20. Dandekar A., Mendez R., Zhang K. Cross talk between ER stress, oxidative stress, and inflammation in health and disease. *Methods. Mol. Biol.* 2015; 1292: 205–214. DOI: 10.1007/978-1-4939-2522-3_15
21. Camps J., García-Heredia A. Introduction: oxidation and inflammation, a molecular link between non-communicable diseases. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014; 824: 1–4. DOI: 10.1007/978-3-319-07320-0_1
22. Yagi K., Nishigaki I., Ohama H. Measurement of serum TBA-value *Vitamins*. 1968; 37(1): 105–112.
23. Mihara M., Uchiyama M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal. Biochem.* 1978; 86(1): 271–278.
24. Ключин Д.А., Петунин Ю.И. *Доказательная медицина: Применение статистических методов*. М.: Диалектика; 2017. 316 с.

25. Rusyantia Y., Widyaputrab S., Maskoenb A.M. Periodontal tissue destruction in aggressive periodontitis: Determination of gene or environmental factors. *Saudi Dent. J.* 2019; 31(2): 290–299. DOI: 10.1016/j.sdentj.2018.12.003
26. d'Apuzzo F., Cappabianca S., Ciavarella D., Mon-surrò A., Silvestrini-Biavati A., Perillo L. Biomarkers of periodontal tissue remodeling during orthodontic tooth movement in mice and men: overview and clinical relevance. *Scientific World Journal.* 2013; 2013:105873. DOI: 10.1155/2013/105873
27. Ambati M., Rani K.R., Reddy P.V., Suryaprasanna J., Dasari R., Gireddy H. Evaluation of oxidative stress in chronic periodontitis patients following systemic anti-oxidant supplementation: A clinical and biochemical study. *J. Nat. Sci. Biol. Med.* 2017; 8(1): 99–103. DOI: 10.4103/0976-9668.198366
28. Эльбекьян К.С., Караков К.Г., Маркарова Г.В. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при пародонтите. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина.* 2012; 2: 133–136.

References

1. Voronina L.P., Polunina O.S., Sevost'yanova I.V., Kudryasheva I.A., Kagin A.V., Serdyukov V.G. The influence of oxidative stress on endothelium of microvessels at bronchial asthma. *Astrakhanskii Meditsinskii Zhurnal.* 2013; 8(4): 54–57 (In Russ., English abstract).
2. Rašić I., Rašić A., Akšamija G., Radović S. The relationship between serum level of malondialdehyde and progression of colorectal cancer. *Acta Clin. Croat.* 2018; 57(3): 411–416. DOI: 10.20471/acc.2018.57.03.02
3. Dubinina E.E., Shchedrina L.V., Neznanov N.G., Zalutskaya N.M., Zakharchenko D.V. Oxidative stress and its effect on cells functional activity of alzheimer's disease. *Biomeditsinskaya Khimiya.* 2015; 61(1): 57–69 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18097/pbmc20156101057
4. Sadretdinov R.A., Polunina O.S., Voronina L.P., Polunin A.A. The disorders of processes of peroxide oxidation of proteins, lipids and antioxidant defense in the development of infertility in patients with chronic prostatitis on background of sexually transmitted infections. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik.* 2016; 1(156): 121–124 (In Russ., English abstract).
5. Chen M., Cai W., Zhao S., Shi L., Chen Y., Li X., Sun X., Mao Y., He B., Hou Y., Zhou Y., Zhou Q., Ma J., Huang S. Oxidative stress-related biomarkers in saliva and gingival crevicular fluid associated with chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Periodontol.* 2019; 46(6): 608–622. DOI: 10.1111/jcpe.13112.
6. Vertkin A.L. Comorbidity: history, recent views, prevention and treatment. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika.* 2015; 14(2): 74–79 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15829/1728-8800-2015-2-74-79
7. Karakov K.G., Vlasova T.N., Oganyan A.V., Khachatryan E.E., Mordasov N.A., Khachatryan A.E., Sarkisov A.A. Therapeutic approach to treatment of chronic generalized periodontitis with systemic osteoporosis. *Meditsinskii Alfavit.* 2016; 2(9-272): 12–16 (In Russ., English abstract).
8. Basov A.A., Gorkunova A.R. Adaptive changes in parameters of oxidative stress and antioxidant protection in the oral fluid and blood with comorbid conditions. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya.* 2014; 4: 317 (In Russ., English abstract).
9. Rekha V.R., Sunil S., Rathy R. Evaluation of oxidative stress markers in oral lichen planus. *J. Oral. Maxillo-fac. Pathol.* 2017; 21(3): 387–393. DOI: 10.4103/jomfp.JOMFP_19_17
10. Leont'eva E.Yu., Bykovskaya T.Yu., Molchanova A.V. Comorbidity of oral pathology. *Glavnyi Vrach Yuga Rossii.* 2017; 55(2-1): 22–24 (In Russ., English abstract).
11. 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).
12. Brooks J.K. Psoriasis: A review of systemic comorbidities and dental management considerations. *Quintessence Int.* 2018; 49(3): 209–217. DOI: 10.3290/j.qi.a39692
13. Ní Chróinín D., Montalto A., Jahromi S., Ingham N., Beveridge A.1, 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
14. Isamulaeva A.Z., Danilina T.F., Bashkina O.A., Sergienko D.F. The changes of parodontosis tissue condition in children with bronchial asthma. *Astrakhanskii Meditsinskii Zhurnal.* 2011; 6(1): 70–72 (In Russ., English abstract).
15. Sarkisov K.A., Polunina O.S., Bragin E.A., Voronina L.P., Nurjanova 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).
16. Hobbins S., Chapple I.L., Sapey E., Stockley R.A. Is periodontitis a comorbidity of COPD or can associations be explained by shared risk factors/behaviors? *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 1339–1349. DOI: 10.2147/COPD.S127802
17. Saleh A.D., Chalmers J.D., De Soyza A., Fardon T.C., Koustas S.O., Scott J., Simpson A.J., Brown J.S., Hurst J.R. The heterogeneity of systemic inflammation in bronchiectasis. *Respir. Med.* 2017; 127: 33–39. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.04.009
18. Menéndez R., Méndez R., Polverino E., Rosales-Mayor E., Amara-Elori I., Reyes S., Sahuquillo-Arce J.M., Fernández-Barat L., Alcaraz V., Torres A. Risk factors for multidrug-resistant pathogens in bronchiectasis exacerbations. *BMC Infect. Dis.* 2017; 17(1): 659. DOI: 10.1186/s12879-017-2754-5
19. Zorina O.A., Berkutova I.S., Rekhviashvili B.A., Aymadinova N.K. Comparative characteristics of microbio-

- cenoses of the periodontal pocket with chronic generalized periodontitis and aggressive periodontitis before and after the treatment. *Rossiiskii Stomatologicheskii Zhurnal*. 2013; 1: 27–31 (In Russ., English abstract).
20. Dandekar A., Mendez R., Zhang K. Cross talk between ER stress, oxidative stress, and inflammation in health and disease. *Methods. Mol. Biol.* 2015; 1292: 205–214. DOI: 10.1007/978-1-4939-2522-3_15
21. Camps J., García-Heredia A. Introduction: oxidation and inflammation, a molecular link between non-communicable diseases. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014; 824: 1–4. DOI: 10.1007/978-3-319-07320-0_1
22. Yagi K., Nishigaki I., Ohama H. Measurement of serum TBA-value *Vitamins*. 1968; 37(1): 105–112.
23. Mihara M., Uchiyama M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal. Biochem.* 1978; 86(1): 271–278.
24. Klyushin D.A., Petunin Yu.I. *Dokazatel'naya meditsina: Primenenie statisticheskikh metodov [Evidence based medicine: using statistical methods]*. Moscow: Dialektika; 2017. 316 p. (In Russ.).
25. Rusyantia Y., Widyaputrab S., Maskoenb A.M. Periodontal tissue destruction in aggressive periodontitis: Determination of gene or environmental factors. *Saudi Dent. J.* 2019; 31(2): 290–299. DOI: 10.1016/j.sdentj.2018.12.003
26. d'Apuzzo F., Cappabianca S., Ciavarella D., Monsurrò A., Silvestrini-Biavati A., Perillo L. Biomarkers of periodontal tissue remodeling during orthodontic tooth movement in mice and men: overview and clinical relevance. *Scientific World Journal*. 2013; 2013:105873. DOI: 10.1155/2013/105873
27. Ambati M., Rani K.R., Reddy P.V., Suryaprasanna J., Dasari R., Gireddy H. Evaluation of oxidative stress in chronic periodontitis patients following systemic antioxidant supplementation: A clinical and biochemical study. *J. Nat. Sci. Biol. Med.* 2017; 8(1): 99–103. DOI: 10.4103/0976-9668.198366
28. Elbekyan K.S., Karakov K.G., Markarova G.V. Svobodnoradikal'noe okislenie i antioksidantnaya zashchita pri parodontite [Free radical oxidation and antioxidant protection for periodontitis]. *Vestnik Rossiiskogo Universiteta Druzhby Narodov. Seriya: Meditsina*. 2012; 2: 133–136 (In Russ.).

Сведения об авторах / Information about the authors

Кибкало Анатолий Павлович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры ортопедической стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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, 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.

Anatoly P. Kibkalo — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Orthopedic Dentistry, Astrakhan State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

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, 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

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СЪЕМНОГО ПРОТЕЗИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С БЕЗЗУБОЙ ЧЕЛЮСТЬЮ С ОПОРОЙ НА МИНИ-ИМПЛАНТАТЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ФИКСАЦИИ ПРОТЕЗОВ

С. Ю. Максуюков^{1,*}, В. А. Проходная¹, К. Д. Пилипенко¹, Н. В. Лапина²,
В. Л. Попков², О. Н. Рисованная², С. В. Мелехов³

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

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

³Общество с ограниченной ответственностью «Метростом» на базе образовательного подразделения «Учебно-методический центр Метростом», ул. Ставропольская, д. 159/2, г. Краснодар, 350058, Россия

Аннотация

Цель: сравнить эффективность съемного протезирования на мини-имплантатах в зависимости от типа фиксации протезов.

Материалы и методы. Исследование проведено на 51 пациенте с беззубой челюстью. В зависимости от типа фиксации и формы абатмента пациенты были разделены на три группы: 1-я группа (n = 26) — тип фиксации кнопочный, форма абатмента — шаровидная; 2-я группа (n = 14) — тип фиксации кнопочный, форма абатмента — экваторная (система XiVE LOCATOR); 3-я группа (n = 11) — тип фиксации балочный. Съемные протезы изготавливали из обычной акриловой пластмассы. Установку внутрикостных дентальных имплантатов с их сублингвальным приживлением проводили по традиционной двухэтапной методике с отсроченной нагрузкой. Эффективность функционирования имплантатов оценивали по одноименному индексу по методу М.З. Миргазизова. Динамику вертикальной резорбции костной ткани вокруг имплантатов определяли по ортопантомограмме через 6 мес., 1 и 2 года после лечения. Периотестометрию проводили через 6 мес. после окончания ортопедического лечения.

Результаты. Выживаемость имплантатов через 1 год после имплантации в 1-й группе была 96,2%, во 2-й и 3-й группах — 100%. Через 2 года после имплантации показатель выживаемости составил в 1-й группе 92,3%, во 2-й группе 92,9% и в 3-й группе 100%. Воспалительные явления, характерные для периимплантита, через 1 год после операции имели место в 7,7% (n = 2) в 1-й группе и в 7,1% во 2-й группе, а в 3-й группе отсутствовали. Через 2 года после операции периимплантит наблюдался в 1-й группе в 19,2%, во 2-й группе в 21,4%, в 3-й группе в 9,1%. Стабильность имплантатов через 6 мес. после операции по результатам перидентометрии была выше в 3 группе как для нижней, так и для верхней челюсти по сравнению с 1-й и 2-й группами, о чем свидетельствовал сдвиг величин перидентеста в отрицательную часть шкалы.

Заключение. При съемном протезировании с опорой на мини-имплантаты балочная фиксация протезов и кнопочная фиксация экваторными абатментами более эффективна по сравнению с кнопочной фиксацией шаровидными абатментами.

Ключевые слова: съемное протезирование, мини-имплантаты, фиксация протезов, абатменты, выживаемость имплантатов, стабильность имплантатов

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Максюков С.Ю., Проходная В.А., Пилипенко К.Д., Лапина Н.В., Попков В.Л., Рисованная О.Н., Мелехов С.В. Сравнительная эффективность съемного протезирования пациентов с беззубой челюстью с опорой на мини-имплантаты в зависимости от типа фиксации протезов. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(5): 52–64. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-52-64>

Поступила 12.06.2019

Принята после доработки 16.08.2019

Опубликована 25.10.2019

COMPARATIVE EFFICIENCY OF REMOVABLE MINI-IMPLANT RETAINED DENTURES USING DIFFERENT ATTACHMENTS IN EDENTULOUS PATIENTS

Stanislav Yu. Maksyukov^{1,*}, Viktoria A. Prokhnodnaya¹, Konstantin D. Pilipenko¹, Natalya V. Lapina², Viktor L. Popkov², Olga N. Risovannaya², Sergey V. Melekhov³

¹Rostov State Medical University,
Nakhichevskaya str., 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia

²Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Mitrofanova str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

³Metrostom (Metrostom Training Centre),
Stavropolskaya str., 159/2, Krasnodar, 350058, Russia

Abstract

Aim. To compare the efficiency of removable mini-implant retained dentures using different types of attachment.

Materials and methods. The study included 51 edentulous patients. The patients were divided into three groups according to the attachment type and abutment shape: 1) ball-and-socket attachment, ball abutment (n = 26); 2) locator attachment, equator abutment, XiVE LOCATOR system (n = 14); 3) bar attachment (n = 11). Removable dentures were made of ordinary acrylic plastic. The placement of intraosseous dental implants with their sublingual engraftment was performed according to the traditional two-stage delayed-load procedure. The efficiency of implants was evaluated using the method of M.Z. Mirgazitov and the eponymous index. The dynamics of vertical bone resorption around implants was determined using dental panoramic radiography (6 months, 1 and 2 years after the treatment). A periotest was performed 6 months after the end of the orthopaedic treatment.

Results. The one-year survival rate of implants reached 96.2% in group 1, amounting to 100% in groups 2 and 3. The two-year survival rate came to 92.3% in group 1, reaching 92.9% and 100% in groups 2 and 3, respectively. Inflammatory phenomena characteristic of peri-implantitis were noted one year after the implant placement in 7.7% (n = 2) of patients in group 1 and in 7.1% of patients in group 2, with no inflammatory phenomena being observed in group 3. Two years after the implant placement, peri-implantitis was observed in 19.2% and 21.4% of

patients in groups 1 and 2, respectively, coming to 9.1% in group 3. The periotest revealed that six months after the placement, implant stability was higher in group 3 for both the lower and upper jaw (in comparison with groups 1 and 2), as evidenced by the shift in periotest values towards the negative part of the scale.

Conclusion. The study revealed that bar attachment, as well as locator attachment (equator abutments), of removable dentures supported by mini implants is more efficient as compared to the ball-and-socket attachment.

Keywords: removable dentures, mini implants, attachment, abutments, implant survival, implant stability

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

For citation: Maksyukov S.Yu., Prohodnaya V.A., Pilipenko K.D., Lapina N.V., Popkov V.L., Risovannaya O.N., Melekhov S.V. Comparative Efficiency of Removable Mini-Implant Retained Dentures Using Different Attachments in Edentulous Patients. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(5): 52–64. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-52-64>

Submitted 12.06.2019

Revised 16.08.2019

Published 25.10.2019

Введение

Стоматологическая реабилитация беззубых пациентов путем применения полных съемных пластиночных протезов, изготовленных по традиционной методике, сопровождается развитием функциональных и психологических проблем в 76,8% наблюдений ввиду частой нестабильности протеза [1]. Объяснить это обстоятельство можно тем, что после полной потери зубов и использования съемных протезов резорбция альвеолярной кости продолжается, что приводит к снижению стабильности и удержания ортопедической конструкции, а следовательно, к формированию неуверенности в себе, психологического и речевого дискомфорта, нарушению эстетики, снижению эффективности жевания [2]. Пациенты, у которых съемное протезирование проведено с опорой на имплантаты, по сравнению с использованием традиционных съемных пластиночных протезов, продемонстрировали повышенную удовлетворенность ортопедическим лечением, жевательную эффективность, большую уверенность в себе [3]. Однако установка денальных имплантатов может проводиться только при адекватных размерах альвеолярной кости. При атрофии альвеолярного гребня челюстей дополнительные хирургические вмешательства или направленная регенерация костной ткани позволяют установить имплантаты стандартного размера, но занимают продолжительное время, требуют затрат и опыта клиницистов [3]. Мини-имплантаты являются альтернативным вариантом при атрофии альвеолярного отростка и необходимости

съемного протезирования. Их диаметр менее 3 мм позволяет легко и безопасно преодолеть трудности при установке имплантатов в узкие гребни. Более того, метод мини-имплантации проще и быстрее и часто производится с помощью метода «без доступа» [4].

Мини-имплантат был впервые установлен в 1994 году для опоры временного протеза. В дальнейшем в стоматологической практике было выявлено, что при удалении такого имплантата в отдаленный период остеоинтеграция отличалась высоким качеством [5–7]. В настоящее время функциональная нагрузка мини-имплантатов может произойти через 3 месяца после установки либо немедленно в соответствии с величиной первичной стабильности (не менее 30 н/см) [8]. Оптимальное количество мини-имплантатов, необходимое для опоры полных съемных протезов на верхней челюсти, составляет 6, на нижней челюсти — 4. Имплантаты должны быть параллельны друг другу, а степень смещения не должна превышать 20°, чтобы обеспечить качество опоры. Однако в настоящее время при кнопочной фиксации съемных протезов на мини-имплантаты допускается и меньшее их количество (2 или 3).

В результате проведения крупных рандомизированных исследований было установлено, что выживаемость мини-имплантатов как опоры для полных съемных протезов находится в диапазоне 81,0–97,4% [9–11]. Научные данные относительно выживаемости мини-имплантатов при опоре на них съемных протезов, оценке изменений костной ткани вокруг имплантата, удовлетворенности пациентов малочисленны.

Таблица 1. Распределение пациентов клинических групп по возрасту и полу (абс. (%))

Table 1. Distribution of patients from clinical groups by age and gender (abs. (%))

Группа	Пол		Возраст, лет			
	муж.	жен.	40–49	50–59	60–69	70–79
1 группа (n = 26)	14 (53,8)	12 (46,2)	4 (15,4)	9 (34,6)	10 (38,5)	3 (11,5)
2 группа (n = 14)	9 (64,3)	5 (35,7)	2 (14,3)	4 (28,6)	7 (50)	1 (7,1)
3 группа (n = 11)	6 (54,5)	5 (45,5)	2 (18,2)	4 (36,4)	5 (45,4)	-
p ₁₋₃	>0,05	>0,05	>0,05*	>0,05*	>0,05	>0,05*

Примечание: уровень доверительной значимости p — различия долей между группами оценивали по критерию χ^2 и критерию Фишера* при построении таблицы сопряженности 3×2 .

Note: the confidence level p of differences in the proportion of patients in the groups was evaluated using the χ^2 test and the F-test* when constructing the 3×2 contingency table.

Кроме того, фиксация съемных зубных протезов на мини-импланты, количество самих мини-имплантов для опоры различается от большого к большему, что может оказать влияние на эффективность ортопедического лечения.

Цель работы: сравнить эффективность съемного протезирования на мини-имплантатах в зависимости от типа фиксации протезов.

Материалы и методы

Исследование проведено на 51 пациенте с беззубой челюстью, ортопедическая реабилитация которых проведена путем съемного протезирования с фиксацией на мини-импланты. В зависимости от типа фиксации и формы абатмента пациенты были разделены на три группы: 1-я группа (n = 26) — тип фиксации съемных протезов на дентальные импланты кнопочный, форма разборного абатмента — шаровидная; 2-я группа (n = 14) — тип фиксации съемных протезов на дентальные импланты кнопочный, форма абатмента — экваторная (система XiVE LOCATOR); 3-я группа (n = 11) — тип фиксации съемных протезов на дентальные импланты балочный. Съемные протезы изготавливали из обычной акриловой пластмассы.

Критерии включения пациентов в исследование: полное отсутствие зубов на челюсти; атрофия альвеолярного отростка челюстей; отказ пациента от хирургического вмешательства для использования стандартных имплантов; информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения пациентов из исследования: гемореологические, психические, онкологические заболевания; соматические заболевания в стадии декомпенсации.

Установку внутрикостных дентальных имплантов с их сублингвальным приживлением проводили по традиционной двухэтапной методике с отсроченной нагрузкой. В первую неделю после операции изготавливалась провизорная

конструкция. Через 3–6 месяцев после операции и окончания приживления имплантов к ним присоединялись абатменты. Затем после формирования контура десны через 10–14 дней осуществляли окончательное протезирование съемным протезом. Таким образом, окончательная нагрузка осуществлялась через 3–6 месяцев после имплантации.

Распределение пациентов клинических групп по возрасту и полу отражено в таблице 1.

В 1-й группе возраст пациентов варьировал от 43 до 75 лет, во 2-й группе — от 45 до 76 лет, в 3-й группе — от 42 до 69 лет. Модальный класс распределения пациентов трех групп по возрасту соответствовал 60–69 годам (табл. 1). Средний возраст пациентов в 1-й группе составил $63,5 \pm 2,3$ года, во 2-й группе — $64,4 \pm 2,5$ года, в 3-й группе — $62,1 \pm 1,9$ года. Статистически значимых различий средних выборочных значений возраста между группами по результатам дисперсионного анализа (с использованием критерия Фишера) установлено не было ($p > 0,05$). Доли мужчин и женщин в трех изучаемых группах были близкими ($p > 0,05$).

Пациентам устанавливали дентальные импланты компании Alpha-Bio Tec. (Израиль) (60,8%) и импланты Osstem Implant (Корея) (39,2%). Мини-импланты имели диаметр от 1,8 до 2,5 мм. Длина имплантов составляла 11,5–13,0 мм. Балки изготавливали методом фрезерования по CAD/CAM.

Среди всего контингента пациентов (n = 51) число мини-имплантов на одного пациента для фиксации съемных протезов чаще всего было четыре (42 из 51 пациентов, 82,4%) (два в проекции латеральных резцов, два в проекции первых премоляров). Четыре имплантата всегда устанавливали на верхней челюсти. Два (5 из 51 пациентов, 9,8%) или три (4 из 51 пациентов, 7,8%) имплантата имплантировали на нижней челюсти. Из 9 пациентов при фиксации на двух или трех имплантатах у 7 (77,8%)

использовалась кнопочная фиксация и шаровидные имплантаты, съемное протезирование было повторным, происходила перебазировка старых протезов, а у 2 (22,2%) — балочная фиксация.

Общее число имплантатов для исправления дефектов зубных рядов составило 190.

Эффективность функционирования имплантатов оценивали по одноименному индексу по методу М.З. Миргазизова (2000). Метод основан на оценке воспалительных явлений вокруг имплантата и степени резорбции костной ткани в пришеечной области вокруг конструкции. Критерии показателя функционирования имплантата следующие: 1-й класс (норма) 100% (1,0) — имплантат неподвижен или подвижен в физиологических пределах, патологический карман отсутствует; 2-й класс (стадия компенсации) 75% (0,75) — временная подвижность I–II степени, патологический карман отсутствует; 3-й класс (стадия субкомпенсации) 50% (0,5) — постоянная подвижность I–II степени, наличие патологического кармана; 4-й класс (стадия декомпенсации) 25% (0,25) — подвижность III степени, наличие глубокого патологического кармана; 5 класс, 0% — отторжение имплантата.

Динамику вертикальной резорбции костной ткани вокруг имплантатов определяли по ортопантомограмме (ОПТГ) с использованием ортопантомографа Planmeca Proline CC/EC Planmeca OY (Финляндия) через 6 мес., 1 и 2 года после операции.

Периотестометрию проводили через 6 мес. после имплантации. При этом использовали прибор Periotest S Medizintechnik gulden (Германия). Чем больше сдвигается показатель периотестометрии в отрицательную сторону от 0, тем выше устойчивость имплантата в костной ткани. По рекомендациям М.М. Уханова (2012) при хорошей остеоинтеграции показатели периотестометрии лежат в диапазоне от –8 до 0. Если диапазон от 0 до +9, то необходим клинический контроль ввиду снижения функциональной стабильности имплантата, превышение значения +10 соответствует отторжению имплантата.

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). При оценке сопряжения между типами фиксации протезов и сравниваемыми критериями использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Мантеля — Хэнзеля на правдоподобие, критерий Фишера, определяли доверительную вероятность р

и анализировали статистическую значимость сопряжения. При оценке различий количественных показателей между тремя группами использовали дисперсионный анализ. Проверку выборок на нормальность распределения проводили с помощью W-теста Шапиро — Уилка.

Результаты и обсуждение

При ортопедическом лечении пациентов с беззубой челюстью и кнопочной фиксацией использовали в 1-й группе шаровидные, а во 2-й группе экваторные абатмены (рис. 1, 2). В теле протеза в проекции каждого имплантата делалось углубление, куда вставлялся металлический держатель для силиконовой матрицы и сама силиконовая матрица. Силиконовая матрица имела вид уплотнительного кольца.

При надевании протеза абатмент проходил сквозь кольцо и надежно удерживался. Силиконовые матрицы обеспечивали ретенцию протеза, а также одновременное распределение жевательной нагрузки между имплантатами и тканями протезного ложа.

При фиксации балочного типа в пластмассовом базисе съемного протеза также делали углубление, соответствующее размеру и форме металлической балки, куда вставляли силиконовые держатели (рис. 3).

Распределение пациентов изучаемых групп в зависимости от эффективности функционирования имплантов в динамике наблюдения отражено в таблице 2.

Полное отсутствие подвижности имплантатов через 1 год после операции наблюдалось в большинстве случаев: в 1-й группе в 80,8%, во 2-й группе — 85,7% и в 3-й группе — в 90,9%. Воспалительные явления, характерные для периимплантита, через 1 год после операции имели место в 7,7% (n = 2) в 1 группе и в 7,1% во 2-й группе, а в 3-й группе отсутствовали. За первый год наблюдения потеря имплантата произошла только в 1-й группе у 1 больного (3,8%).

Через 2 года после операции частота полного отсутствия подвижности имплантатов снизилась до 65,4% в 1-й группе, 71,4% во 2-й и 81,8% в 3-й группе. Периимплантит наблюдался в 1-й группе в 19,2%, во 2-й группе — в 21,4%, в 3-й группе — в 9,1%. Через 2 года наблюдения потеря имплантата имела место только при кнопочной фиксации протезов: в 1-й группе в 7,7% и во 2-й группе в 7,1%.

Статистически значимые различия долей пациентов со значениями ПФИ 100, 75, 50, 25, и 0%



Рис. 1. Шаровидные абатменты на зубных имплантатах, держатель силиконовой матрицы и силиконовая матрица в теле протеза.
Fig. 1. Ball abutments in dental implants, matrix retention and silicone matrix in the denture base.

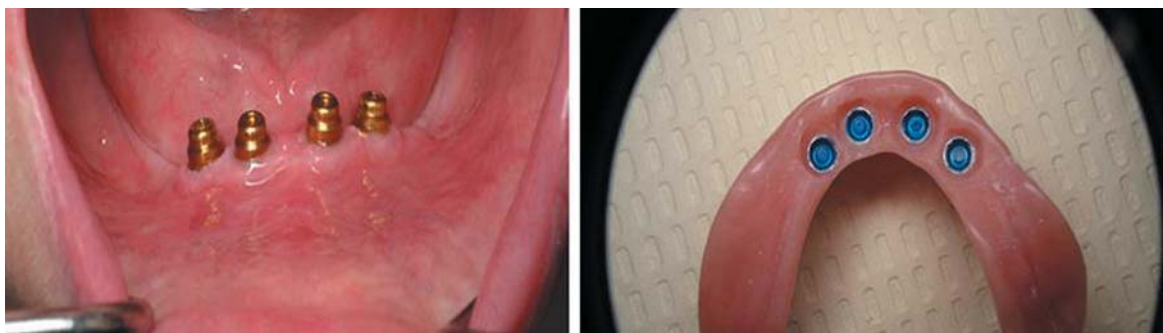


Рис. 2. Экваторные абатменты на зубных имплантатах, держатель силиконовой матрицы и силиконовая матрица в теле протеза.
Fig. 2. Equator abutments in dental implants, matrix retention and silicone matrix in the denture base.

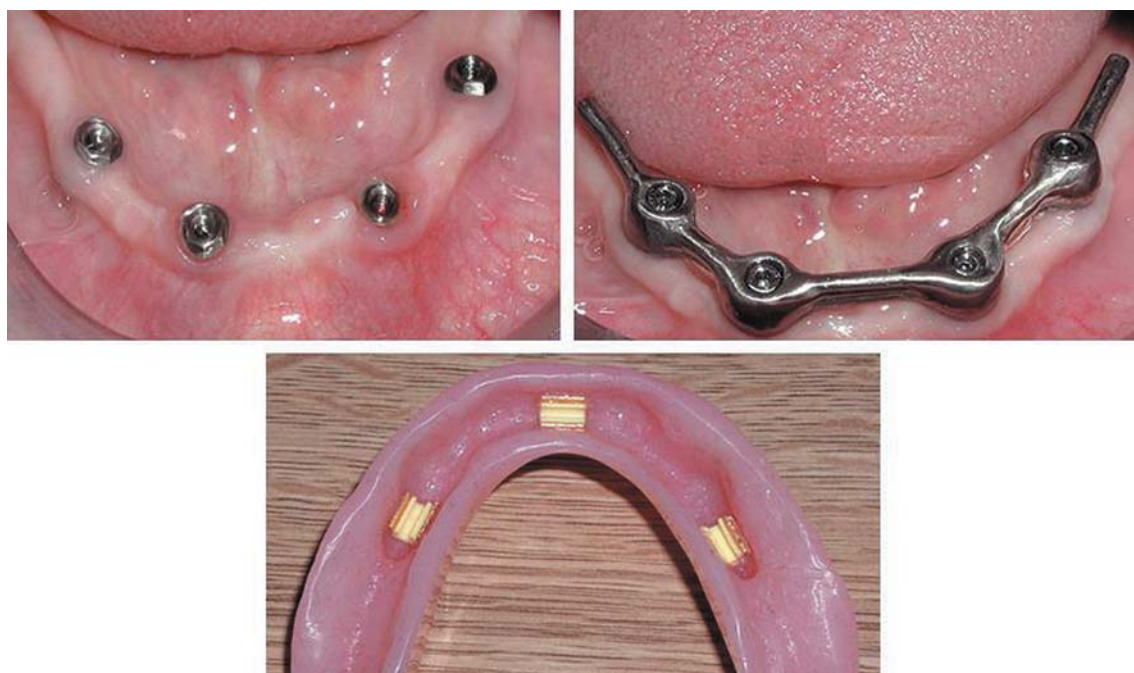


Рис. 3. Абатменты, балочная конструкция и силиконовые матрицы в теле протеза при съемном протезировании.
Fig. 3. Abutments, bar construction and silicone matrices in the base of a removable denture.

Таблица 2. Распределение пациентов клинических групп в зависимости от показателя функционирования имплантатов (ПФИ) через 1 и 2 года после имплантации (абс. (%))**Table 2.** Distribution of patients from the clinical groups by the implant efficiency 1 and 2 years after the implant placement (abs. (%))

Группа	ПФИ (%)				
	100	75	50	25	0
Через 1 год после имплантации					
1-я группа (n = 26)	21 (80,8)	3 (11,5)	1 (3,8)	0	1 (3,8)
2-я группа (n = 14)	12 (85,7)	1 (7,1)	1 (7,1)	0	0
3-я группа (n = 11)	10 (90,9)	1 (9,1)	0	0	0
p_{1-3}	0,73	0,9*	0,99*	-	0,99*
Через 2 года после имплантации					
1-я группа (n = 26)	17 (65,4)	4 (15,4)	2 (7,7)	1 (3,8)	2 (7,7)
2-я группа (n = 14)	10 (71,4)	1 (7,1)	2 (14,3)	0	1 (7,1)
3-я группа (n = 11)	9 (81,8)	1 (9,1)	1 (9,1)	0	0
p_{1-3}	0,6	0,7*	0,79*	0,99*	0,98*

Примечание: уровень доверительной значимости p — различия долей между группами оценивали по критерию χ^2 и критерию Фишера (*) при построении таблицы сопряженности 3×2 .

Note: the confidence level p of differences in the proportion of patients in the groups was evaluated using the χ^2 test and the F -test* when constructing the 3×2 contingency table.

между тремя группами через 1 и 2 года после операции отсутствовали ($p > 0,05$).

Значения вертикальной резорбции костной ткани вокруг мини-имплантатов в динамике после операции были наибольшими в 1-й группе, а наименьшими в 3-й группе во все изучаемые периоды (табл. 3). Это обстоятельство можно объяснить тем, что при балочной фиксации протеза нагрузка кости вокруг имплантата распределяется более равномерно, имеет меньшие максимальные напряжения по сравнению с кнопочной фиксацией протезов.

Стабильность имплантатов через 6 мес. после операции по результатам периотестометрии была выше в 3-й группе как для нижней, так и для верхней челюсти по сравнению с 1-й и 2-й группами, о чем свидетельствовал сдвиг величин периотеста в отрицательную часть шкалы (табл. 4).

Следовательно, при балочной фиксации протеза усиление демпфирующей функции имплантата и лучшее сглаживание механических колебаний, вызванных движением наконечника периотестометра, свидетельствовали о его высокой стабильности. При использовании экваторных абатментов по сравнению с шаровидными структурами через 6 мес. после операции стабильность имплантатов была выше ($p < 0,05$).

Выживаемость имплантатов через 1 год после имплантации в 1-й группе была 96,2%, во 2-й и 3-й группах — 100%. Через 2 года после имплантации показатель выживаемости составил в 1 группе 92,3%, во 2 группе 92,9% и в 3-й груп-

пе 100%. Следовательно, выживаемость мини-имплантатов как опорных структур для съемных протезов была высокой во всех трех группах.

В крупных рандомизированных исследованиях эффективности выживаемости мини-имплантатов в отдаленный период съемного протезирования беззубых челюстей были получены сходные результаты. В исследовании Temizel et al. (2017) отмечена выживаемость мини-имплантатов 90% [9], работе Souez et al. (2015) при опоре на 4 мини-имплантата — 89%, 2 имплантата — 82% [14], Ribeiro et al. [15] и Beyari et al. (2015) [16] — 100%.

Информация о влиянии способа фиксации съемных протезов на выживаемость, стабильность и эффективность функционирования мини-имплантатов, проанализированная нами, отличалась новизной и практической значимостью для рационального выбора тактики съемного протезирования пациентов с беззубыми челюстями.

Выводы

1. Выживаемость мини-имплантатов при ортопедическом лечении беззубых пациентов при съемном протезировании высокая и через 2 года после имплантации составляет при кнопочной фиксации шаровидными абатментами 92,3%, кнопочной фиксации экваторными абатментами — 92,9% и при балочной фиксации — 100%.

2. В динамике через 6 месяцев и 1 год после имплантации вертикальная резорбция около мини-имплантатов имеет наибольшую величину при кнопочной фиксации шаровидными

Таблица 3. Выборочные средние значения вертикальной резорбции костной ткани ($M \pm m$) вокруг мини-имплантатов ($n = 190$) у пациентов клинических групп в динамике после операции

Table 3. Sample mean values of vertical bone resorption ($M \pm m$) around mini-implants ($n=190$) in patients from the clinical groups (follow-up after the implant placement)

Группа	Вертикальная резорбция, мм		
	через 6 мес.	через 1 год	через 2 года
1-я группа ($n = 92$)	$0,6 \pm 0,03$	$1,0 \pm 0,07$	$1,2 \pm 0,06$
2-я группа ($n = 56$)	$0,4 \pm 0,02$	$0,9 \pm 0,05$	$1,2 \pm 0,04$
3-я группа ($n = 42$)	$0,2 \pm 0,01$	$0,6 \pm 0,04$	$0,9 \pm 0,05$
p_{1-3}	0,009	0,03	0,55

Примечание: m — ошибка средней арифметической, уровень доверительной значимости p — различия выборочных средних значений оценивали по критерию Фишера при дисперсионном анализе по сравнению с кнопочной фиксацией протезов. Вертикальная резорбция в трех группах была выражена в большей мере через 1 год после имплантации, что связано с перестройкой структуры кости под действием функциональной нагрузки.
Note: m — arithmetic mean error, the confidence level p of differences in the sample mean values was evaluated using the F-test in the analysis of variance as compared to ball-and-socket / locator attachment. Vertical resorption was more pronounced in the three groups 1 year after the implant placement, which is associated with the restructuring of bones under functional load.

Таблица 4. Параметры стабильности имплантатов ($n = 190$) по результатам периотестометрии ($M \pm m$) у пациентов клинических групп через 6 мес. после имплантации

Table 4. Parameters of implant stability ($n=190$) according to the results of the periotest ($M \pm m$) in patients from the clinical groups 6 months after the implant placement

Группа	Показатели периотестометрии, усл. ед.	
	нижняя челюсть	верхняя челюсть
1-я группа ($n = 92$)	$-2,35 \pm 0,19$	$-1,64 \pm 0,17$
2-я группа ($n = 56$)	$-3,27 \pm 0,25$	$-2,46 \pm 0,19$
3-я группа ($n = 42$)	$-5,13 \pm 0,21$	$-4,17 \pm 0,23$
p_{1-3}	0,037	0,031

Примечание: m — ошибка средней арифметической, уровень доверительной значимости p — различия выборочных средних значений оценивали по критерию Фишера при дисперсионном анализе.

Note: m — arithmetic mean error, the confidence level p of differences in the sample mean values was evaluated using the F-test in the analysis of variance

абатментами и наименьшую при балочной фиксации съемных протезов (со статистической значимостью различий $p < 0,05$), а через 2 года наблюдения вертикальная резорбция имеет величины со сглаживанием различий между группами ($p > 0,05$).

3. При балочной фиксации съемных протезов стабильность мини-имплантатов через 6 месяцев после операции выше по сравнению с кнопочной фиксацией протезов на мини-имплантатах (статистическая значимость различий значений периотестометрии $p < 0,05$).

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), одобрено локальным независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения

высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, Россия, протокол № 18/17 от 26.10.2017). От всех обследованных получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании и публикацию фотоматериалов.

Compliance with ethical standards

The study was conducted in accordance with ethical standards defined in the Helsinki Declaration and was approved by an independent ethics committee of the Rostov State Medical University (Nakhichevansky str., 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia, minutes No. 18/17 of 26 October 2017). Written informed consent to participate in the study was obtained from each patient and publication of photo materials.

Вклад авторов

Максюков С. Ю.

Разработка концепции — формирование идеи, формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка визуализации данных.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление реагентов, измерительных приборов.

Проходная В. А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление пациентов, лабораторных образцов для анализа.

Пилипенко К. Д.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление пациентов, лабораторных образцов для анализа.

Лапина Н. В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне; подготовка, создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка, создание опубликованной работы в части визуализации и отображении данных.

Попков В. Л.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне; подготовка, создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка, создание опубликованной работы в части визуализации и отображении данных.

Рисованная О. Н.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение анализа и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление реагентов, измерительных приборов.

Мелехов С. В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение анализа и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление реагентов, измерительных приборов.

Author contribution

S.Yu. Maksyukov

Concept development — idea development; definition and development of key aims and objectives.

Conducting research — analysis and interpretation of the obtained data.

Manuscript preparation and editing — drafting of the manuscript, critical revision of the draft manuscript for important intellectual content; participation in scientific design.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — preparation of data visualisation.

Resource support — provision of reagents and measurement instruments.

V.A. Prohodnaya

Concept development — development of key aims and objectives.

Conducting research — data collection.

Manuscript preparation and editing — critical revision of the draft manuscript for important intellectual content.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support — provision of patients and laboratory samples for analysis.

K.D. Pilipenko

Concept development — development of key aims and objectives.

Conducting research — data collection.

Manuscript preparation and editing — critical revision of the draft manuscript for important intellectual content.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support — provision of patients and laboratory samples for analysis.

N.V. Lapina

Concept development — development of key aims and objectives.

Conducting research — data collection, analysis and interpretation of the obtained data.

Manuscript preparation and editing — participation in scientific design; preparation and creation of the published work.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — preparation and creation of the published work in terms of visualisation and data display.

V.L. Popkov

Concept development — development of key aims and objectives.

Conducting research — data collection, analysis and interpretation of the obtained data.

Manuscript preparation and editing — participation in scientific design; preparation and creation of the published work.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — preparation and creation of the published work in terms of visualisation and data display.

O.N. Risovannaya

Concept development — development of key aims and objectives.

Conducting research — analysis and interpretation of the obtained data.

Manuscript preparation and editing — critical revision of the draft manuscript for important intellectual content.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support — provision of reagents and measurement instruments.

S.V. Melekhov

Concept development — development of key aims and objectives.

Conducting research — analysis and interpretation of the obtained data.

Manuscript preparation and editing — critical revision of the draft manuscript for important intellectual content.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support — provision of reagents and measurement instruments.

Список литературы

1. Albaker A.M. The oral health-related quality of life in edentulous patients treated with conventional complete dentures. *Gerodontology*. 2013; 30(1): 61–66. DOI: 10.1111/j.1741-2358.2012.00645.x
2. Bonnet G., Batisse C., Segyo J.W., Veyrune J.L., Nicolas E., Bessadet M. Influence of the renewal of removable dentures on oral health related quality of life. *Springerplus*. 2016; 5(1): 2019. DOI: 10.1186/s40064-016-3699-7
3. Rostom D.A., Al-Fahd A. Mini dental implant overdenture as an alternative treatment (systematic review). *Int. Dent. Med. J. Adv. Res.* 2017; 3: 1–6. DOI: 10.15713/ins.idmjar.78
4. Sohrabi K., Mushantat A., Esfandiari S., Feine J. How successful are small-diameter implants? A literature review. *Clin. Oral. Implants. Res.* 2012; 23(5): 515–525. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2011.02410.x
5. Preoteasa E., Imre M., Preoteasa C.T. A 3-year follow-up study of overdentures retained by mini-dental implants. *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants.* 2014; 29(5): 1170–1176. DOI: 10.11607/jomi.3222
6. Jofré J., Conrady Y., Carrasco C. Survival of splinted mini-implants after contamination with stainless steel. *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants.* 2010; 25(2): 351–356.
7. Elsyad M.A. Prosthetic aspects and patient satisfaction with resilient liner and clip attachments for bar- and implant-retained mandibular overdentures: A 3-year randomized clinical study. *Int. J. Prosthodont.* 2012; 25(2): 148–156.
8. Flanagan D., Mascolo A. The mini dental implant in fixed and removable prosthetics: A review. *J. Oral. Implantol.* 2011; 37 Spec No: 123–132. DOI: 10.1563/AAID-JOI-D-10-00052.1
9. Temizel S., Heinemann F., Dirk C., Bourauel C., Hasan I. Clinical and radiological investigations of mandibular overdentures supported by conventional or mini-dental implants: A 2-year prospective follow-up study. *J. Prosthet. Dent.* 2017; 117(2): 239–246.e2. DOI: 10.1016/j.prosdent.2016.07.022
10. Merlin T., Weston A., Toohar R. Extending an evidence hierarchy to include topics other than treatment: revising the Australian 'levels of evidence'. *BMC Med. Res. Methodol.* 2009; 9: 34. DOI: 10.1186/1471-2288-9-34
11. Shatkin T.E., Petrotto C.A. Mini dental implants: a retrospective analysis of 5640 implants placed over a 12-year period. *Compend. Contin. Educ. Dent.* 2012; 33 Spec 3: 2–9.
12. Смирнова Л.Е., Филимонова Л.Б. Законодательное и нормативное правовое обеспечение проведения дентальной имплантации. *Стоматология*. 2016; 95(6-2): 129–130.
13. Шагибалов Р.Р., Утюж А.С., Лушков Р.М. Периотестометрия как критерий выбора метода немедленного протезирования на дентальных имплантатах. *Институт стоматологии*. 2019; 2(83): 78–79.
14. de Souza R.F., Ribeiro A.B., Vecchia M.P., Costa L., Cunha T.R., Reis A.C. Mini vs. Standard implants for mandibular overdentures: A randomized trial. *J. Dent. Res.* 2015; 94(10): 1376–1384. DOI: 10.1177/0022034515601959
15. Ribeiro A.B., Vecchia M.P., Cunha T.R., Sorgini D.B., Dos Reis A.C., Muglia V.A., de Albuquerque R.F. Jr., de Souza R.F. Short-term post-operative pain and discomfort following insertion of mini-implants for retaining mandibular overdentures: a randomized controlled trial. *J. Oral. Rehabil.* 2015; 42(8): 605–614. DOI: 10.1111/joor.12287
16. Beyari M.M. Comparative study between two types of implants supporting mandibular overdenture. *Int. J. Surg. Res.* 2015; 4(2): 15–18. DOI: 10.5923/j.surgery.20150402.02

References

1. Albaker A.M. The oral health-related quality of life in edentulous patients treated with conventional complete dentures. *Gerodontology*. 2013; 30(1): 61–66. DOI: 10.1111/j.1741-2358.2012.00645.x
2. Bonnet G., Batisse C., Segyo J.W., Veyrune J.L., Nicolas E., Bessadet M. Influence of the renewal of removable dentures on oral health related quality of life. *Springerplus*. 2016; 5(1): 2019. DOI: 10.1186/s40064-016-3699-7
3. Rostom D.A., Al-Fahd A. Mini dental implant overdenture as an alternative treatment (systematic review). *Int. Dent. Med. J. Adv. Res.* 2017; 3: 1–6. DOI: 10.15713/ins.idmjar.78
4. Sohrabi K., Mushantat A., Esfandiari S., Feine J. How successful are small-diameter implants? A literature review. *Clin. Oral. Implants. Res.* 2012; 23(5): 515–525. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2011.02410.x
5. Preoteasa E., Imre M., Preoteasa C.T. A 3-year follow-up study of overdentures retained by mini-dental implants. *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants.* 2014; 29(5): 1170–1176. DOI: 10.11607/jomi.3222
6. Jofré J., Conrady Y., Carrasco C. Survival of splinted mini-implants after contamination with stainless steel. *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants.* 2010; 25(2): 351–356.
7. Elsyad M.A. Prosthetic aspects and patient satisfaction with resilient liner and clip attachments for bar- and implant-retained mandibular overdentures: A 3-year randomized clinical study. *Int. J. Prosthodont.* 2012; 25(2): 148–156.
8. Flanagan D., Mascolo A. The mini dental implant in fixed and removable prosthetics: A review. *J. Oral. Implantol.* 2011; 37 Spec No: 123–132. DOI: 10.1563/AAID-JOI-D-10-00052.1

9. Temizel S., Heinemann F., Dirk C., Bourauel C., Hasan I. Clinical and radiological investigations of mandibular overdentures supported by conventional or mini-dental implants: A 2-year prospective follow-up study. *J. Prosthet. Dent.* 2017; 117(2): 239–246.e2. DOI: 10.1016/j.prosdent.2016.07.022
10. Merlin T., Weston A., Toohar R. Extending an evidence hierarchy to include topics other than treatment: revising the Australian 'levels of evidence'. *BMC Med. Res. Methodol.* 2009; 9: 34. DOI: 10.1186/1471-2288-9-34
11. Shatkin T.E., Petrotto C.A. Mini dental implants: a retrospective analysis of 5640 implants placed over a 12-year period. *Compend. Contin. Educ. Dent.* 2012; 33 Spec 3:2–9.
12. Smirnova L.E., Filimonova L.B. Zakonodatel'noe i normativnoe pravovoe obespechenie provedeniya dental'noi implantatsii [Legislative and regulatory framework for dental implantation]. *Stomatologiya.* 2016; 95(6-2): 129–130 (In Russ.).
13. Shagibalov R.R., Utyuzh A.S., Lushkov R.M. Periostometry as a criterion for choosing the method of immediate prosthetics on dental implants. *Institut Stomatologii.* 2019; 2(83): 78–79 (In Russ., English abstract).
14. de Souza R.F., Ribeiro A.B., Vecchia M.P., Costa L., Cunha T.R., Reis A.C. Mini vs. Standard implants for mandibular overdentures: A randomized trial. *J. Dent. Res.* 2015; 94(10): 1376–1384. DOI: 10.1177/0022034515601959
15. Ribeiro A.B., Vecchia M.P., Cunha T.R., Sorgini D.B., Dos Reis A.C., Muglia V.A., de Albuquerque R.F. Jr., de Souza R.F. Short-term post-operative pain and discomfort following insertion of mini-implants for retaining mandibular overdentures: a randomized controlled trial. *J. Oral. Rehabil.* 2015; 42(8): 605–614. DOI: 10.1111/joor.12287
16. Beyari M.M. Comparative study between two types of implants supporting mandibular overdenture. *Int. J. Surg. Res.* 2015; 4(2): 15–18. DOI: 10.5923/j.surgery.20150402.02

Сведения об авторах / Information about the authors

Максуюков Станислав Юрьевич* — доктор медицинских наук, доцент кафедры стоматологии № 2, заведующий кафедрой федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: kafstom2.rostgmu@yandex.ru, тел.: +7 (918) 558-76-10;

пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия.

Проходная Виктория Александровна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры стоматологии № 1 с курсом подготовки обучающихся стоматологического факультета к аккредитации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Пилипенко Константин Дмитриевич — аспирант кафедры стоматологии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Лапина Наталья Викторовна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой ортопедической стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Stanislav Yu. Maksyukov* — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Dentistry Clinic No. 2, Departmental Head, Rostov State Medical University.

Contact information: e-mail: kafstom2.rostgmu@yandex.ru, tel.: +7 (918) 558-76-10;

per. Nakhichevsky, 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia.

Viktoria A. Prokhodnaya — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof. of the Dentistry Department No. 1 with a training course for students of the Dentistry Faculty, Rostov State Medical University.

Konstantin D. Pilipenko — Postgraduate Student, Dentistry Department No. 2, Rostov State Medical University.

Natalya V. Lapina — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Orthopedic Dentistry, Kuban State Medical University.

Попков Виктор Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры ортопедической стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Рисованная Ольга Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры стоматологии факультета повышения квалификации и переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Мелехов Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель учебно-медицинского центра «МЕТРОСТОМ» ООО «Метростом» на базе образовательного подразделения «Учебно-методический центр Метростом».

Viktor L. Popkov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Orthopedic Dentistry, Kuban State Medical University.

Olga N. Risovannaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Dentistry, Institute of Continuing Education and Retraining of Specialists, Kuban State Medical University.

Sergey V. Melekhov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Training and Medical Centre METROSTOM, LLC on the basis of the educational unit Training and Methodological Centre Metrostom.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ КОЛИТЫ. ОБЩНОСТЬ И РАЗЛИЧИЯ

Г. М. Могильная¹, В. М. Дурлештер^{1,2}, В. Л. Могильная³, Л. К. Ковалева^{1,*},
Л. Г. Дряева²

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

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

³ООО «Клиника Екатерининская»,
ул. Одесская, д. 48/1, г. Краснодар, 350020, Россия

Аннотация

Цель: оценить морфомолекулярные механизмы, лежащие в основе формирования микроколита с выявлением отличий, характерных для каждой из его двух форм: коллагенозной и лимфоцитарной.

Материал и методы. Изучены биоптаты от 23 пациентов с клиникой синдрома раздраженного кишечника, материал получен в эндоскопическом отделении ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края. Забор проведен с пяти зон толстого кишечника, предусмотренных протоколом. Материал фиксировали в 10% формалине с последующей стандартной проводкой и заливкой в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Маллори и Мас-сону, а также пикросириусом красным с последующим изучением этих срезов в поляризованном свете. Иммуногистохимическое исследование осуществляли по протоколу с использованием моноклональных антител. Для выявления коллагена I и III типов использовали антитела (Abcam, Англия). Для характеристики лимфоцитов использованы антитела к CD4⁺ T- и CD8⁺ T-лимфоцитам (Cell Marqul, USA).

Результаты. Установлено, что в случае коллагенозного микроколита ключевыми клетками патогенетического процесса являются фибробласты собственной пластинки слизистой. Эта клеточная популяция синтезирует экстрацеллюлярный матрикс и формирует в зоне под покровным эпителием слой коллагеновых волокон. Перикрипальные фибробласты также активируются. Процесс их дифференцировки происходит синхронно с миграцией эпителиальных клеток к поверхности крипт с возможным изменением их клеточного состава. Фибробласты интеркрипального пространства обеспечивают увеличение темпа синтеза коллагена III типа. При лимфоцитарном колите патогенетический алгоритм складывается из взаимоотношений между лимфоцитами и клетками собственной пластинки слизистой. Исход определяется типом активированных лимфоцитов. Так, лимфоциты фенотипа CD8⁺ инфильтрируют эпителиальную выстилку, реализуя реакцию на люминальный компонент. Лимфоциты CD4⁺ выступают в роли хелперов и заселяют собственную пластинку слизистой в зоне под эпителием.

Заключение. В основе патогенетического механизма коллагенозного микроколита лежит патогенетический алгоритм фибробластов собственной пластинки слизистой толстой кишки. При лимфоцитарном колите ведущим фактором является динамика субпопуляции CD4⁺ T- и CD8⁺ T-лимфоцитов.

Ключевые слова: коллагенозный и лимфоцитарный микроколиты, перикрипальные фибробласты, лимфоциты слизистой толстого кишечника

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Могильная Г.М., Дурлештер В.М., Могильная В.Л., Ковалева Л.К., Дряева Л.Г. Микроскопические колиты. Общность и различия. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(5): 65–76. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-65-76>

Поступила 12.08.2019

Принята после доработки 19.08.2019

Опубликована 25.10.2019

MICROSCOPIC COLITIS. COMMON FEATURES AND DIFFERENCES

Galina M. Mogil'naya¹, Vladimir M. Durleshter², Vera L. Mogil'naya³,
Lida K. Kovaleva¹, Lyudmila G. Dryaeva²

¹Kuban State Medical University,
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

²Region Clinic Hospital No 2,
Krasnykh partizan str., 6/2, Krasnodar, 350012, Russia

³Ekaterininskaya Clinic,
Odesskaya str., 48/1, Krasnodar, 350020, Russia

Annotation

Aim. To study the morpho-molecular mechanisms underlying the formation of microscopic colitis (MC), as well as to identify features of its two forms – collagenous and lymphocytic.

Material and methods. We studied biopsy samples from 23 patients exhibiting a clinical picture of irritable bowel syndrome; the material was obtained at the Endoscopic Department of the Region Clinic Hospital No. 2. The material was sampled from the five zones of the large intestine specified in the guidelines (Clinical Guidelines — Diagnosis and treatment of patients with digestive diseases, Appendix No. 3). The material was fixed in 10 % formalin, processed and embedded in paraffin. Sections were stained with hematoxylin and eosin (according to Mallory and Masson), as well as with picosirius red, followed by the examination of these sections in polarised light. The immunohistochemical study was performed in line with the guidelines using monoclonal antibodies. Abcam antibodies (England) were used to detect type I and type III collagen; Cell Marque antibodies to CD4⁺ T- and CD8⁺ T-lymphocytes (USA) were used to characterise lymphocytes.

Results. It has been established that fibroblasts in the lamina propria play a key role in the pathogenesis of collagenous MC. This cell population synthesises extracellular matrix and forms layers of collagen fibres in the area under the surface epithelium. Pericryptal fibroblasts are also activated. Their differentiation occurs simultaneously with the migration of epithelial cells to the surface of the crypts with a possible change in their cellular composition. Inter-cryptal fibroblasts provide an increase in the synthesis rate of type III collagen. In the case of lymphocytic colitis, the pathogenetic mechanism is based on the relationship between lymphocytes and the cells in the lamina propria. The outcome is determined by the type of activated lymphocytes. CD8⁺ lymphocytes infiltrate the epithelial lining, causing a reaction to the luminal component, whereas CD4⁺ lymphocytes act as helpers and populate the lamina propria in the area under the epithelium.

Conclusion. The pathogenesis of collagenous MC is based on the mechanism exhibited by the fibroblasts in the colon lamina propria, whereas the pathogenesis of lymphocytic colitis is determined by the dynamics of CD4⁺ T- and CD8⁺ T-lymphocyte subpopulations.

Keywords: collagenous microscopic colitis, lymphocytic microscopic colitis, pericryptal fibroblasts, lymphocytes of the large intestine mucosa

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

For citation: Mogil'naya G.M., Durleshter V.M., Mogil'naya V.L., Kovaleva L.K., Dryaeva L.G. Microscopic Colitis. Common Features and Differences. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(5): 65–76. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-65-76>

Submitted 12.08.2019

Revised 19.08.2019

Published 25.10.2019

Введение

По современным представлениям клиническая форма микроскопический колит объединяет два гистопатологических типа, первый — лимфоцитарный колит с диагностическим критерием числа лимфоцитов в покровном эпителии слизистой оболочки толстого кишечника в соотношении 20 лимфоцитов на 100 эпителиоцитов. Второй тип — коллагенозный колит с наличием под покровным эпителием пучка коллагеновых фибрилл толщиной более 10 мкм [1, 2]. При всей очевидности морфологических типов микроколитов трудно сказать, являются ли эти две разновидности самостоятельными нозологическими формами, или это лишь морфологические варианты одного и того же процесса.

В литературе есть сведения о наличии и атипических вариантов микроколитов, одна из таких форм описана Storr et al. под названием «незавершенный колит» (MCi), который включает элементы алгоритма и коллагенозного, и лимфоцитарного колитов [3]. По данным Munch, Langner, это как бы лимфоцитарный колит с типичной для него клинической картиной, но с морфологически незавершенным типом [4]. Jan et al. описали клинику и патоморфологию микроколита с гигантскими клетками, определив его как один из атипических вариантов течения. При этом гигантские клетки были типированы как гистиоциты в фазе фузии [5]. Fiehn et al. на основании изучения большой группы пациентов дали сравнительную характеристику микроколиту и его субгруппам и пришли к выводу о наличии трех дифференцированных форм: лимфоцитарного, коллагенозного и незавершенного [6].

Проблема микроколита состоит в том, что клинически — это одна форма, характеризующаяся хроническим воспалением толстой кишки, сопровождающимся диареей неизвестной этиологии и отсутствием эндоскопических изменений [7–11]. Диагностический алгоритм включает лишь морфологические различительные признаки, которым также присуща выраженная вариабельность [12, 13]. Поскольку главным признаком ти-

пирования микроколита являются морфологические проявления, то для их интерпретации могут быть привлечены иммуногистохимические методы. Это приблизит к выяснению патоморфологических изменений в слизистой толстой кишки на клеточном уровне [14, 15]. Целесообразность такого подхода видится в характерной для этого органа способности к формированию особых лимфоэпителиальных комплексов, которые обеспечивают его функционирование в норме.

Цель исследования — изучить морфомолекулярные механизмы, лежащие в основе формирования микроколита с выявлением отличий, характерных для каждой из его двух форм — коллагенозной и лимфоцитарной.

Материал и методы

Изучены биоптаты, полученные от 23 пациентов эндоскопического отделения ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, с клиникой синдрома раздраженного кишечника. Распределение пациентов по возрасту и гистопатологической форме микроскопического колита без учета половой дифференциации представлено в таблице 1.

Материал взят с пяти зон толстого кишечника, предусмотренных протоколом [16].

Фиксация в 10% формалине с последующей гистологической стандартной проводкой и заливкой в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Маллори и Массону, а также пикросириусом красным с последующим изучением срезов в поляризованном свете [17].

Иммуногистохимическое исследование осуществляли по стандартному протоколу с использованием моноклональных антител. Для выявления коллагена I и III типов использовали антитела (Abcam, Англия). Для характеристики лимфоцитов — антитела к CD4⁺ T- и CD8⁺ T-лимфоцитам (Cell Marqul, USA).

Визуальную оценку гистологических препаратов осуществляли в световом микроскопе

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от возраста и гистопатологической формы микроскопического колита**Table 1.** Distribution of patients by age and the histopathological form of microscopic colitis

Возраст	Общее количество пациентов	Количество пациентов с лимфоцитарным колитом	Количество пациентов с коллагенозным колитом
18–29 лет	5	3	2
30–40 лет	13	5	8
41–50 лет	3	1	2
51–60 лет	2	1	1

Levenhuk MED с возможностью использования устройства для простой поляризации, со встроенной фото- и видеокамерой Cam V1200 (C) VisionBio и использованием программного обеспечения Vision Bio (West Medica, Austria).

Результаты и обсуждение

Изучение срезов в окраске гематоксилином и эозином показало, что при коллагенозном колите (КК) в собственной пластинке слизистой под эпителием типично встречаются пучки коллагеновых

фибрилл, толщина которых местами превышает 3 мкм (норма) и приближается к типичному для этой формы колита диагностическому критерию >12 мкм (рис. 1).

При окраске по Массону видно, что под покровным эпителием располагается не сплошной слой, а пучки тонких фибрилл голубого цвета. Слой прерывистый и по толщине не соответствует микроскопической картине, результату окраски гематоксилином и эозином. Не исключено, что толщину этому слою в условиях обычных гистологических реакций добавляют несколько рядов клеток фибробластов, локализованных со стороны собственной пластинки слизистой, прилежащей к базальной мембране покровного эпителия (рис. 2А).

При лимфоцитарном колите слизистая толстого кишечника в окраске гематоксилином и эозином типична как нормальная. При реакции по Маллори под эпителием также видны единичные светло-голубого цвета коллагеновые фибриллы, они являются компонентом собственной пластинки слизистой, но сплошного слоя не формируют. Крипты сохраняют свою архитектуру. Лимфоциты в зоне слизистой оболочки располагаются или по одиночке, или группами (рис. 2Б).

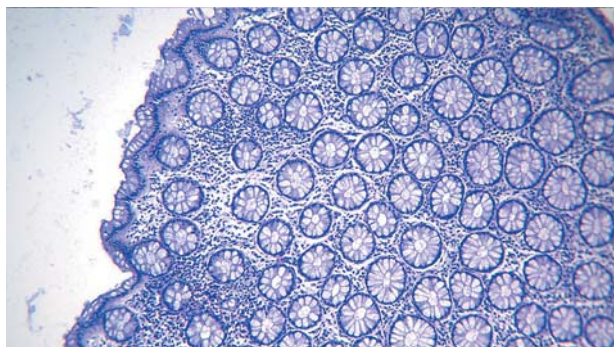


Рис. 1. Толстый кишечник. Коллагенозный колит. Окраска гематоксилином и эозином. ×100.
Fig. 1. Large intestine. Collagenous colitis. Hematoxylin and eosin stain. ×100.

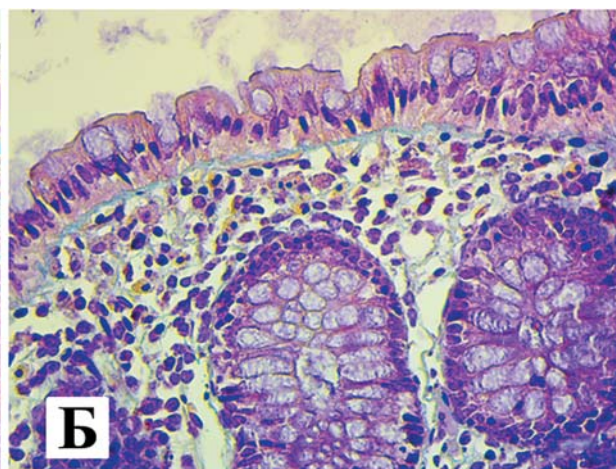
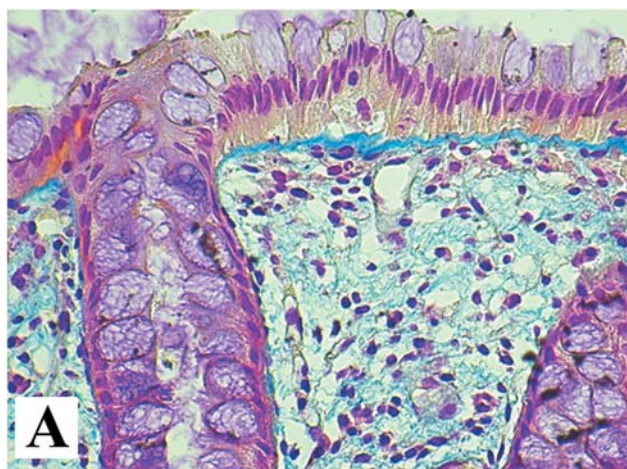


Рис. 2. Толстый кишечник. А — коллагенозный колит; Б — лимфоцитарный колит. Окрашивание по Маллори. ×400.
Fig. 2. Large intestine. А — collagenous colitis; Б — lymphocytic colitis. Mallory staining. ×400.

Проведенная идентификация и фенотипическая характеристика лимфоцитов показала, что у одних пациентов собственная пластинка слизистой в зоне под покровным эпителием содержит CD8⁺ лимфоциты (рис. 3А), а у других — CD4⁺ (рис. 3Б). Последних особенно много в зоне вокруг крипт, то есть в перикрипальном пространстве (рис. 3В).

Собственная пластинка слизистой при лимфоцитарном колите характеризуется наличием

значительного числа эозинофилов, при этом покровный эпителий резко уплощен (рис. 4).

При суммарном выявлении коллагенов I и III типов в окраске сириусом красным с последующим изучением срезов в поляризованном свете оказалось, что в составе пучка, расположенного под эпителием, при коллагенозном колите преобладают фибриллы, обнаруживающие зеленое свечение, характерное для коллагена III типа. Фибриллы с эффектом

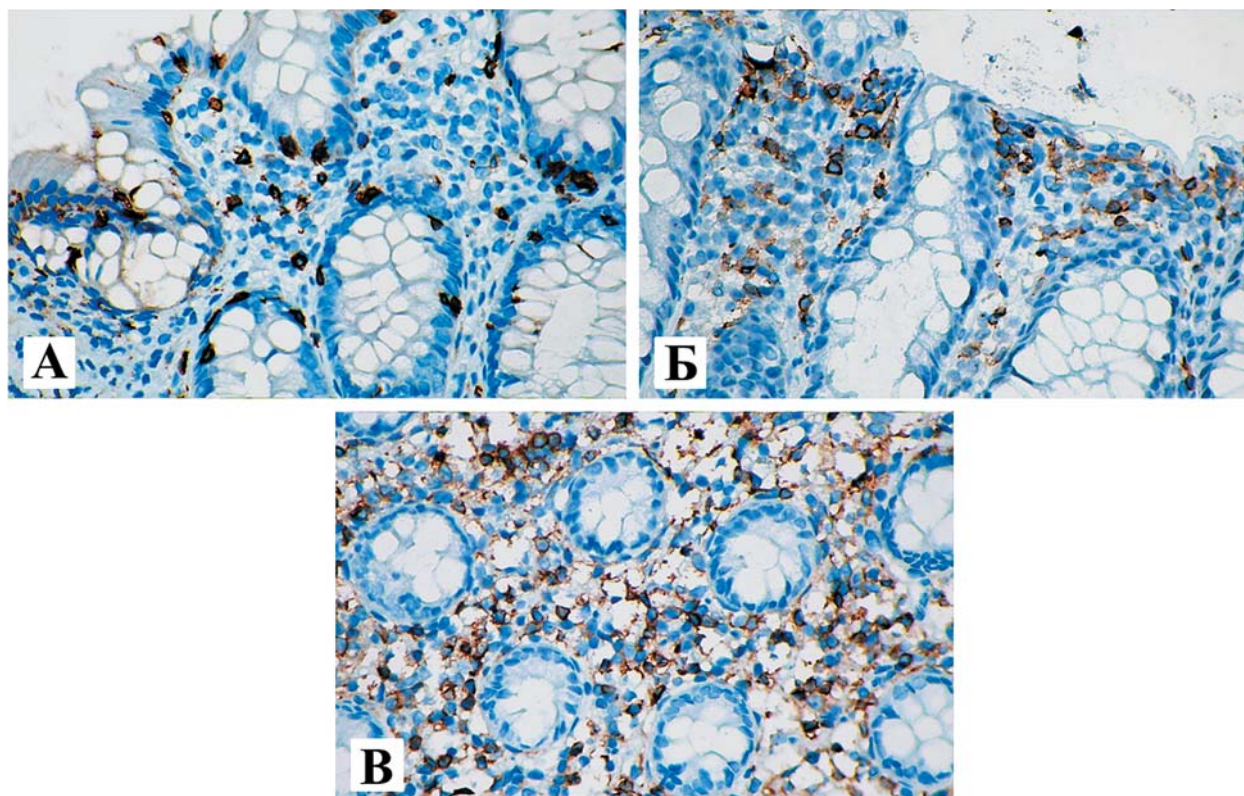


Рис. 3. Толстый кишечник. Лимфоцитарный колит. А — CD8-позитивные лимфоциты; Б, В — CD4-позитивные лимфоциты. ×400.

Fig. 3. Large intestine. Lymphocytic colitis. А — CD8 positive lymphocytes; Б, В — CD4 positive lymphocytes. ×400.

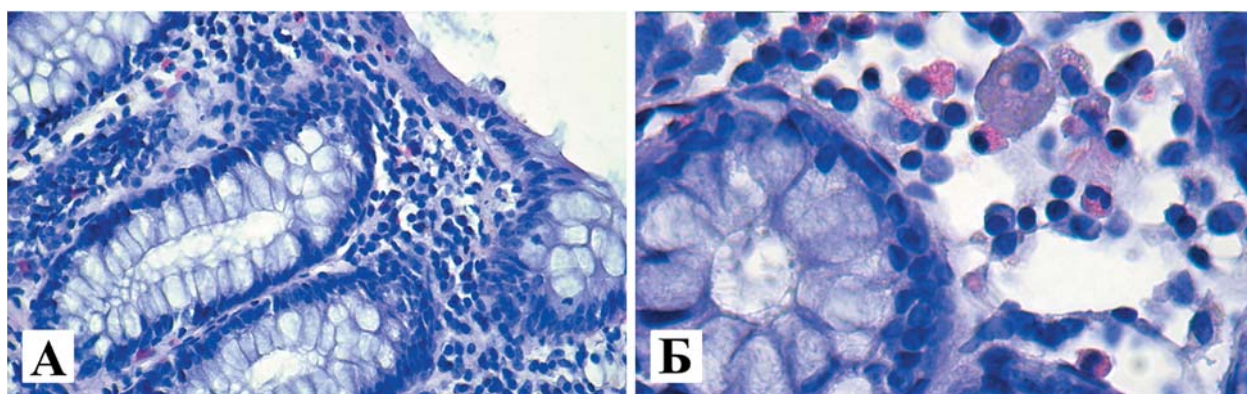


Рис. 4. Толстый кишечник. Лимфоцитарный колит. Окраска гематоксилином и эозином. А — ×400; Б — ×1000.

Fig. 4. Large intestine. Lymphocytic colitis. Hematoxylin and eosin stain. А — ×400; Б — ×1000.

красного свечения составляют $\frac{1}{3}$ часть коллагенового пучка. На участке с поперечно срезанными криптами в условиях этой окраски четко типизируется оболочка из перикрипталных фибробластов (рис. 5А). За счет присутствия в цитоплазме фибробластов проколлагена они обнаруживают красное свечение. Однако здесь видны и участки зеленого свечения, это точечные вкрапления за счет поперечносрезуемых фибрилл коллагена III типа. Зона межкрипального пространства также содержит большое количество фибрилл, окрашивающихся в зеленый цвет (коллаген III типа) (рис. 5Б).

При иммуногистохимическом выявлении коллагенов I и III типов оказалось, что преобладающим компонентом пучка фибрилл под покровным эпителием является коллаген III типа. Коллаген I типа выявляется местами, и эти участки визуализируются в виде диффузно

окрашенной полосы с умеренным уровнем экспрессии коллагена. У наружной части крипт видны четко окрашенные клетки, они уплощены и содержат мелкие пылевидные гранулы проколлагена. Встречаются клетки с умеренным и даже высоким уровнем экспрессии коллагена I типа. По мере миграции фибробластов к верхней части крипт клетки утрачивают иммуногистохимическую реакцию, а в перикриптальной зоне появляются тонкие коллагеновые фибриллы.

Коллаген III типа выявляется в собственной пластинке слизистой в зоне перикрипального пространства в виде фибрилл, плотно прилежащих к поверхности крипт, формируя характерное для них «фибрилярное кольцо» (рис. 6А). На участке под покровным эпителием местами также можно типировать гомогенную полосу с умеренной экспрессией коллагена III типа (рис. 6Б).

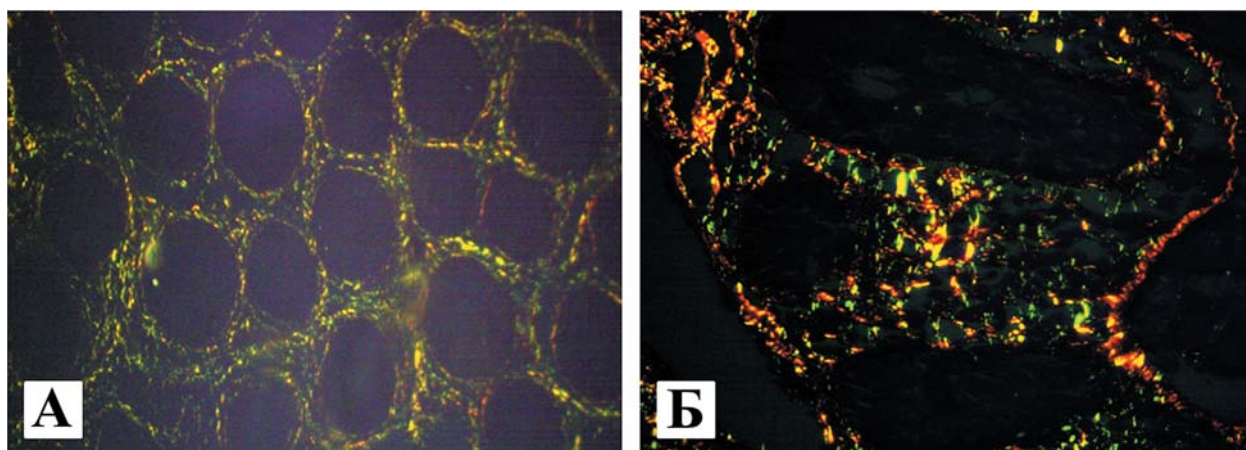


Рис. 5. Толстый кишечник. Коллагенозный колит. Окраска пикросириусом. Исследование в поляризованном свете. А — $\times 100$; Б — $\times 400$.

Fig. 5. Large intestine. Collagenous colitis. Picrosirius stain. Examination in polarised light. A — $\times 100$; Б — $\times 400$.

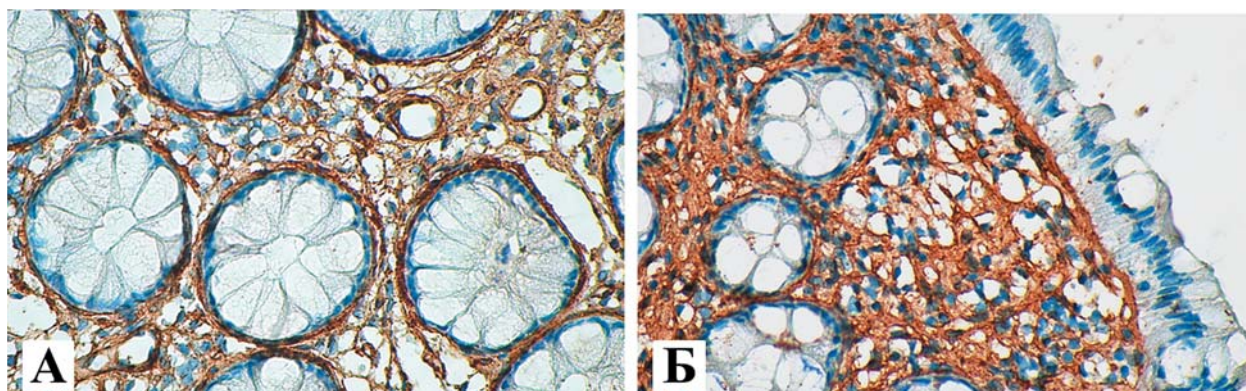


Рис. 6. Толстый кишечник. Коллагенозный колит. А — экспрессия коллагена I типа; Б — экспрессия коллагена III типа. $\times 400$.

Fig. 6. Large intestine. Collagenous colitis. А — expression of collagen type I; Б — expression of collagen type III. $\times 400$.

При лимфоцитарном колите в условиях окраски сириусом красным с последующей поляризационной микроскопией реакцию обнаруживает лишь зона перикрипального пространства, представляющая собой совокупность и клеток, и тонких фибрилл (рис. 7А). При этом клетки обнаруживают яркое свечение от красного к желтому за счет коллагена I типа. Тонкие фибриллы располагаются снаружи от клеток и окрашиваются в зеленый цвет, а на участках поперечно срезанных фибрилл они приобретают вид ярко-зеленых точек, что указывает на присутствие в них коллагена III типа (рис. 7Б).

В условиях иммуногистохимического типирования коллагенов при лимфоцитарном колите в зоне перикрипального пространства видны единичные фибробласты, они отличаются низким уровнем экспрессии проколлагена. На участке интеркрипального пространства встречаются отростчатые фибробласты с умеренной экспрес-

сией коллагена I типа (рис. 8А). Коллаген III типа выявляется в единичных клетках в зоне интеркрипального пространства, где очень слабо может окрашиваться и аморфный компонент экстрацеллюлярного матрикса (рис. 8Б).

Иммуногистохимическое типирование лимфоцитов с использованием антител к CD4⁺ и CD8⁺ показало, что при обоих типах колитов имеет место эффект увеличения их числа. Однако в случае лимфоцитарного колита происходит увеличение содержания и CD4⁺, и CD8⁺, но с различной локализацией этих клеток. Так, CD4⁺ преобладают в зоне собственной пластинки слизистой (рис. 9А), а CD8⁺ — в интраэпителиальной выстилке.

В случае лимфоцитарного колита накопление CD8⁺ Т-лимфоцитов происходит в зоне субэпителиального компартмента, это указывает на то что клетки подготовились к миграции в эпителиальный слой, но этот эффект не был

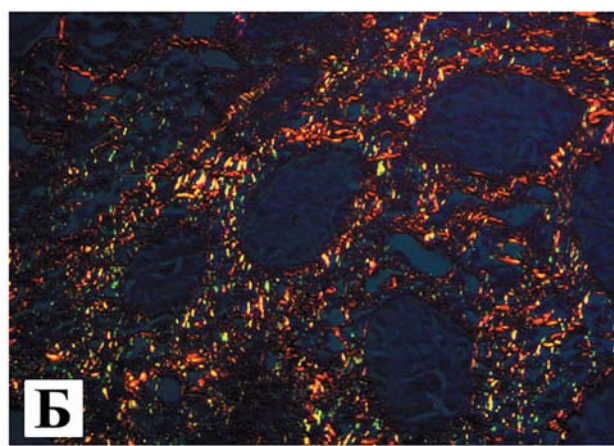
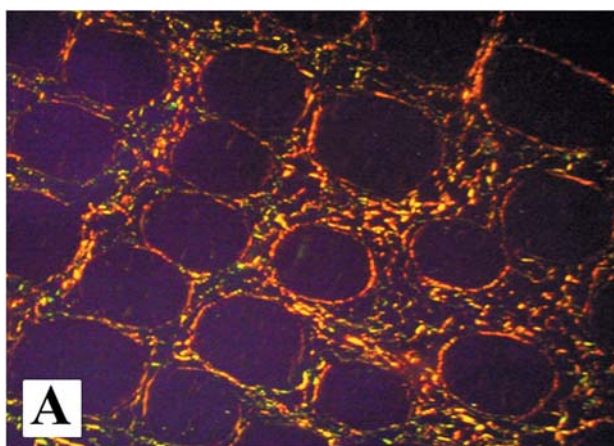


Рис. 7. Толстый кишечник. Лимфоцитарный колит. Окраска пикросириусом. Исследование в поляризованном свете. А — $\times 100$; Б — $\times 400$.

Fig. 7. Large intestine. Lymphocytic colitis. Picrosirius stain. Examination in polarised light. A — $\times 100$; Б — $\times 400$.

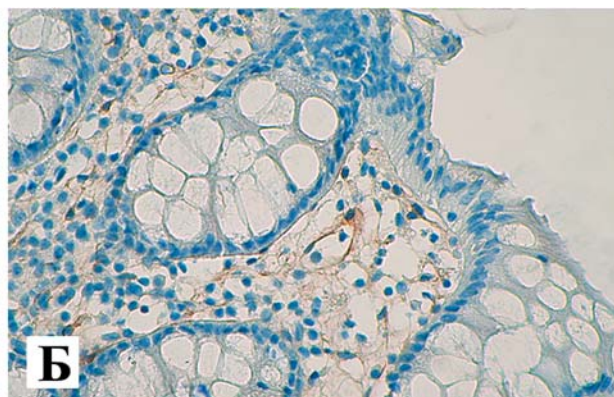
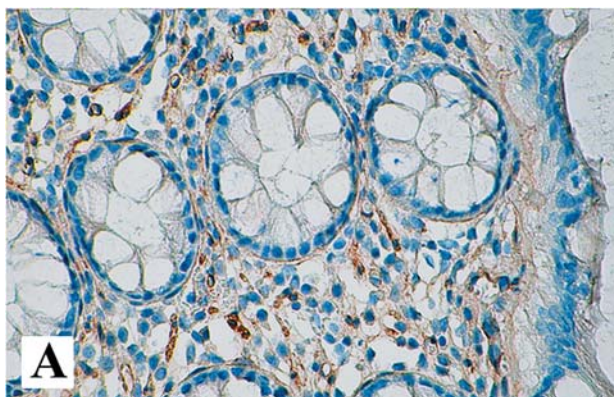


Рис. 8. Толстый кишечник. Лимфоцитарный колит. А — умеренная экспрессия коллагена I типа; Б — умеренная экспрессия коллагена III типа. $\times 400$.

Fig. 8. Large intestine. Lymphocytic colitis. А — moderate expression of type I collagen; Б — moderate expression of type III collagen. $\times 400$.

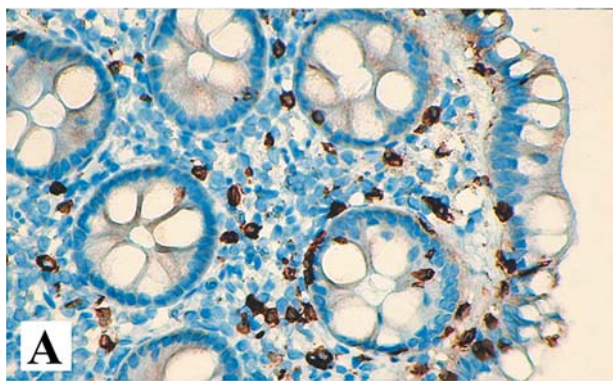


Рис. 9. Толстый кишечник. Лимфоцитарный колит. А — CD4-позитивные лимфоциты. $\times 400$.
Fig. 9. Large intestine. Lymphocytic colitis. A — CD4 positive lymphocytes. $\times 400$.

реализован, хотя известно, что лимфоциты этого фенотипа реагируют на люминальные агенты (Munch et al., 2009). Число лимфоцитов с CD4⁺ меньше, они встречаются исключительно в зоне собственной пластинки слизистой и интерпретируются как клетки хелперы.

Итак, изучение микроколитов показало, что гистопатогенетически это действительно две формы, каждая из которых имеет свой алгоритм. При этом основой дифференциальной диагностики для коллагенозного колита остается толщина субэпителиального пучка коллагеновых фибрилл. Вместе с тем оказалось, что этот феномен реализуется местами, где действительно можно увидеть отдельные участки утолщения этого слоя. Однако нельзя не обратить внимания на наличие вокруг крипт в зоне перикрипального пространства в случае этой формы колита хорошо развитой «оболочки». Она отличается высоким уровнем экспрессии коллагена III типа и присутствием достаточно большого числа активированных фибробластов. При этом главным для этой зоны представляется коллаген III типа. Не исключено, что замена синтеза коллагена I типа с высокой механической прочностью на коллаген III типа может лишить структуру самой крипты типичной для нее геометрической формы, необходимой для ее нормального функционирования. Известно, что форма крипты обеспечивает ее клеткам эффект химического и механического градиента. Эпителиальный монослой, вынужденный сгибаться в процессе регенерации, обязательно рекапитулирует геометрию крипты и ее архитектуру, которая затем поддерживается фибробластами. При этом данная клеточная популяция оказывается ответственной и за регуляцию репликации эпителиальной выстилки крипты. Фибробласты не случайно располагаются

у основания крипт рядом со стволовыми клетками, здесь они испытывают индуктивное влияние этой зоны и подвергаются дифференцировке, мигрируя вверх параллельно и синхронно с эпителиальными клетками.

Роль стромы, окружающей крипту, при этом становится очевидной. Это подтверждается и фактом наличия у основания крипт миофибробластов, которые являются результатом трансформации перикрипальных фибробластов в клетки, приступающие к синтезу экстрацеллюлярного матрикса.

При лимфоцитарном колите алгоритм включает изменение и покровных эпителиоцитов — это эффект их уплощения и вакуолизации. При этом интраэпителиальная локализация лимфоцитов имеет место лишь на отдельных участках, а увеличение мононуклеаров в зоне, прилежащей к собственной пластинке слизистой, наблюдается повсеместно. Фенотипическая характеристика клеток лимфоидного ряда показала, что при микроколитах увеличивается прежде всего содержание CD8⁺ Т-лимфоцитов, о чем писали Kumawat et al. [14].

Не исключено, что статус «коллагенозный» или «лимфоцитарный» микроколит — это реакция по типу воспалительной, но зависящая от исходного иммуногистохимического статуса самого пациента (иммунокомпетентный или иммунодепрессивный тип).

Закключение

Проведенное изучение микроколитов показало, что в основе их развития может находиться гистопатогенетический алгоритм, связанный с активацией фибробластов зоны собственной пластинки слизистой, увеличением ими синтеза коллагена III типа, что регистрируется как эффект изменения объема экстрацеллюлярного матрикса слизистой. Не исключено участие фибробластов и в обеспечении фактора миграции эпителиальных клеток от зоны дна к верхней части крипт с возможным изменением клеточного состава крипт.

В случае лимфоцитарного колита ведущим патогенетическим элементом могут послужить взаимоотношения между лимфоцитами и клетками собственной пластинки слизистой. При этом исход определяется типом лимфоцитов, активированных в условиях развития местной воспалительной реакции, с вовлечением лимфоцитов различных компартментов: это интер- и интраэпителиальные клетки, лимфоциты собственной пластинки слизистой и, наконец, лимфоциты, организованные в виде фолликулов, и сложивши-

еся лимфоэпителиальные комплексы. Наличие различных вариантов лимфоцитов в зоне собственной пластинки слизистой при взаимодействии их с клетками стромы может индуцировать различный иммунологический ответ.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declara-

tion Helsinki). От всех обследованных получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with the principles of ethics

The study complies with the standards set in the Helsinki Declaration. All examined patients gave their written voluntary informed consent to participate in the study.

Вклад авторов

Могильная Г. М.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Подготовка визуализации данных.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление реагентов, измерительных приборов и иных инструментов для проведения анализа.

Дурлештер В. М.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление пациентов, лабораторных образцов для анализа.

Могильная В. Л.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление пациентов, лабораторных образцов для анализа.

Ковалева Л. К.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных, участие в научном дизайне.

Подготовка и редактирование текста — подготовка, создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа.

Подготовка, создание опубликованной работы в части визуализации и отображении данных.

Дряева Л. Г.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение анализа и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление реагентов, материалов, лабораторных образцов для анализа.

Author contributions

G. M. Mogil'naya

Concept development — idea development; definition and development of key aims and objectives.

Conducting research — analysis and interpretation of the obtained data.

Manuscript preparation and editing — drafting of the manuscript, critical revision of the draft manuscript for important intellectual content; participation in scientific design.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

Preparation of data visualisation.

Resource support — provision of reagents, measurement and other instruments for performing analysis.

V. M. Durlshter

Concept development — development of key aims and objectives.

Conducting research — data collection.

Manuscript preparation and editing — critical revision of the draft manuscript for important intellectual content.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support — provision of patients and laboratory samples for analysis.

V. L. Mogil'naya

Concept development — development of key aims and objectives.

Conducting research — data collection.

Manuscript preparation and editing — critical revision of the draft manuscript for important intellectual content.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support — provision of patients and laboratory samples for analysis.

L. K. Kovaleva

Concept development — development of key aims and objectives.

Conducting research — data collection, analysis and interpretation of the obtained data, participation in scientific design.

Manuscript preparation and editing — preparation and creation of the published work.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

Statistical analysis.

Preparation and creation of published work in terms of visualisation and data display.

L. G. Dryaeva

Concept development — development of key aims and objectives.

Conducting research — analysis and interpretation of the obtained data.

Manuscript preparation and editing — critical revision of the draft manuscript for important intellectual content.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support — provision of reagents, materials and laboratory samples for analysis.

Список литературы

1. Münch A., Aust D., Bohr J., Bonderup O., Bañares F.F., Hjortswang H., Madisch A., Munck L.K., Ström M., Tysk C., Miehke S. Microscopic colitis: Current status, present and future challenges: statements of the European Microscopic Colitis Group. *J. Crohns. Colitis*. 2012; 6(9): 932–945. DOI: 10.1016/j.crohns.2012.05.014
2. Langner C., Aust D., Ensari A., Villanacci V., Becheanu G., Miehke S., Geboes K., Münch A. Histology of microscopic colitis-review with a practical approach for pathologists. *Histopathology*. 2015; 66(5): 613–626. DOI: 10.1111/his.12592
3. Fiehn A.M., Bjørnbak C., Warnecke M., Engel P.J., Munck L.K. Observer variability in the histopathologic diagnosis of microscopic colitis and subgroups. *Hum. Pathol.* 2013; 44(11): 2461–2466. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.06.004
4. Münch A., Langner C. Microscopic colitis: clinical and pathologic perspectives. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 13(2): 228–236. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.12.026
5. Józefczuk J., Woźniewicz B.M. Diagnosis and therapy of microscopic colitis with presence of foamy macrophages in children. *ISRN Gastroenterol.* 2011; 2011: 756292. DOI: 10.5402/2011/756292
6. Fiehn A.M., Bjørnbak C., Warnecke M., Engel P.J., Munck L.K. Observer variability in the histopathologic diagnosis of microscopic colitis and subgroups. *Hum. Pathol.* 2013; 44(11): 2461–2466. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.06.004
7. Batista L., Ruiz L., Ferrer C., Zabana Y., Aceituno M., Arau B., Andújar X., Esteve M., Fernández-Bañares F. Usefulness of fecal calprotectin as a biomarker of microscopic colitis in a cohort of patients with chronic watery diarrhoea of functional characteristics. *Dig.*

- Liver. Dis.* 2019. PII: S1590-8658(19)30686-3. DOI: 10.1016/j.dld.2019.07.002
8. Engel P.J.H., Fiehn A.K., Munck L.K., Kristensson M. The subtypes of microscopic colitis from a pathologist's perspective: past, present and future. *Ann. Transl. Med.* 2018; 6(3): 69. DOI: 10.21037/atm.2017.03.16
9. Farrukh A., Mayberry J.F. Microscopic colitis: a review. *Colorectal. Dis.* 2014; 16(12): 957–964. DOI: 10.1111/codi.12716
10. Корой П.В., Ягода А.В. Современная парадигма микроскопического колита. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016; 11(4): 599–605. DOI: 10.14300/mnnc.2016.11148
11. Кулыгина Ю. А., Скалинская М. И., Агеева Т. А. Микроскопический колит, клинический разбор. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015; 3(115): 101–105.
12. Arnim U., Wex T., Ganzert C., Schulz C., Malfertheiner P. Fecal calprotectin: a marker for clinical differentiation of microscopic colitis and irritable bowel syndrome. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2016; 9: 97–103. DOI: 10.2147/CEG.S97701
13. Boland K., Nguyen G.C. Microscopic colitis: a review of collagenous and lymphocytic colitis. *Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 13(11): 671–677.
14. Kumawat A.K., Strid H., Elgbratt K., Tysk C., Bohr J., Hörnquist H.E. Microscopic colitis patients have increased proportions of Ki67(+) proliferating and CD45RO(+) active/memory CD8(+) and CD4(+)8(+) mucosal T cells. *J. Crohns. Colitis.* 2013; 7(9): 694–705. DOI: 10.1016/j.crohns.2012.08.014
15. Mahajan D., Goldblum J.R., Xiao S.Y., Shen B., Liu X. Lymphocytic colitis and collagenous colitis: a review of clinicopathologic features and immunologic abnormalities. *Adv. Anat. Pathol.* 2012; 19(1): 28–38. DOI: 10.1097/PAP.0b013e31823d7705
16. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 09.11.2012 г. № 774н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при синдроме раздраженного кишечника (с диареей)». Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2015 (обновлено 26.05.2015). URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9001-prikaz-ministerstva-zdravooohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-9-noyabrya-2012-g-774n-ob-utverzhdenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-sindrome-razdrazhenno-go-kishechnika-s-diareey>
17. Kiernan J.A. *Histological and Histochemical Methods: Theory and Practice*. 5th ed. Gdansk: Scion Publishing; 2015. 571 p.

References

1. Münch A., Aust D., Bohr J., Bonderup O., Bañares F.F., Hjortswang H., Madisch A., Munck L.K., Ström M., Tysk C., Miehke S. Microscopic colitis: Current status, present and future challenges: statements of the European Microscopic Colitis Group. *J. Crohns. Colitis.* 2012; 6(9): 932–945. DOI: 10.1016/j.crohns.2012.05.014
2. Langner C., Aust D., Ensari A., Villanacci V., Becheanu G., Miehke S., Geboes K., Münch A. Histology of microscopic colitis-review with a practical approach for pathologists. *Histopathology.* 2015; 66(5): 613–626. DOI: 10.1111/his.12592
3. Fiehn A.M., Bjørnbak C., Warnecke M., Engel P.J., Munck L.K. Observer variability in the histopathologic diagnosis of microscopic colitis and subgroups. *Hum. Pathol.* 2013; 44(11): 2461–2466. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.06.004
4. Münch A., Langner C. Microscopic colitis: clinical and pathologic perspectives. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 13(2): 228–236. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.12.026
5. Józefczuk J., Woźniwicz B.M. Diagnosis and therapy of microscopic colitis with presence of foamy macrophages in children. *ISRN Gastroenterol.* 2011; 2011: 756292. DOI: 10.5402/2011/756292
6. Fiehn A.M., Bjørnbak C., Warnecke M., Engel P.J., Munck L.K. Observer variability in the histopathologic diagnosis of microscopic colitis and subgroups. *Hum. Pathol.* 2013; 44(11): 2461–2466. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.06.004
7. Batista L., Ruiz L., Ferrer C., Zabana Y., Aceituno M., Arau B., Andújar X., Esteve M., Fernández-Bañares F. Usefulness of fecal calprotectin as a biomarker of microscopic colitis in a cohort of patients with chronic watery diarrhoea of functional characteristics. *Dig. Liver. Dis.* 2019. PII: S1590-8658(19)30686-3. DOI: 10.1016/j.dld.2019.07.002
8. Engel P.J.H., Fiehn A.K., Munck L.K., Kristensson M. The subtypes of microscopic colitis from a pathologist's perspective: past, present and future. *Ann. Transl. Med.* 2018; 6(3): 69. DOI: 10.21037/atm.2017.03.16
9. Farrukh A., Mayberry J.F. Microscopic colitis: a review. *Colorectal. Dis.* 2014; 16(12): 957–964. DOI: 10.1111/codi.12716
10. Koroy P.V., Yagoda A.V. Modernparadigm of microscopic colitis. *Medical News of the North Caucasus.* 2016; 11(4): 599–605 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14300/mnnc.2016.11148
11. Kulygina Y.A., Skalinskaya M.I., Ageeva T.A. Microscopiccolitis: the clinical case. *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya.* 2015; 3(115): 101–105 (In Russ., English abstract).
12. Arnim U., Wex T., Ganzert C., Schulz C., Malfertheiner P. Fecal calprotectin: a marker for clinical differentiation of microscopic colitis and irritable bowel syndrome. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2016; 9: 97–103. DOI: 10.2147/CEG.S97701
13. Boland K., Nguyen G.C. Microscopic colitis: a review of collagenous and lymphocytic colitis. *Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 13(11): 671–677.

14. Kumawat A.K., Strid H., Elgbratt K., Tysk C., Bohr J., Hörnquist H.E. Microscopic colitis patients have increased proportions of Ki67(+) proliferating and CD45RO(+) active/memory CD8(+) and CD4(+)8(+) mucosal T cells. *J. Crohns. Colitis*. 2013; 7(9): 694–705. DOI: 10.1016/j.crohns.2012.08.014
15. Mahajan D., Goldblum J.R., Xiao S.Y., Shen B., Liu X. Lymphocytic colitis and collagenous colitis: a review of clinicopathologic features and immunologic abnormalities. *Adv. Anat. Pathol.* 2012; 19(1): 28–38. DOI: 10.1097/PAP.0b013e31823d7705
16. *Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii ot 09.11.2012 g. № 774n «Ob utverzhdenii standarta spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi pri sindrome razdrazhennogo kishechnika (s dia-reei)»*. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated November 9, 2012 No. 774n "On approval of the standard of specialized medical care for irritable bowel syndrome (with diarrhea)". Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii; 2015 (updated 26.05.2015). Available mode: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9001-prikaz-ministerstva-zdravookhraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-9-noyabrya-2012-g-774n-ob-utverzhdenii-standarta-spet-sializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-sin-drome-razdrazhennogo-kishechnika-s-diareey> (In Russ.).
17. Kiernan J.A. *Histological and Histochemical Methods: Theory and Practice*. 5th ed. Gdansk: Scion Publishing; 2015. 571 p.

Сведения об авторах / Information about the authors

Могильная Галина Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гистологии с эмбриологией федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Дурлештер Владимир Моисеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии № 3 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель главного врача по хирургии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Могильная Вера Леонидовна — доктор медицинских наук, врач высшей категории, гастроэнтеролог ООО «Клиника Екатерининская».

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

Контактная информация: e-mail: mzil43@yandex.ru, тел.: +7 (918) 437-34-36;

ул. им. Героя Владислава Посадского, д. 32, кв. 125, г. Краснодар, 350000, Россия.

Дряева Людмила Геннадиевна — кандидат медицинских наук, заведующая патологоанатомическим отделением государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Galina M. Mogil'naya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Histology and Embryology, Kuban State Medical University.

Vladimir M. Durlshter — Dr. Sci. (Med.), Prof., Surgery Department No. 3, Faculty of Advanced Training and Occupational Retraining, Kuban State Medical University; Deputy Chief Surgeon, Region Clinic Hospital No 2.

Vera L. Mogil'naya — Dr. Sci. (Med.), board-certified gastroenterologist (highest category), Ekaterininskaya Clinic.

Lida K. Kovaleva* — Cand. Sci. (Biol.), Research Assistant, Department of Histology and Embryology, Kuban State Medical University.

Contact information: e-mail: mzil43@yandex.ru, tel.: +7 (918) 437-34-36;

Geroya Vladislava Posadskogo str., 32-125, Krasnodar, 350000, Russia.

Lyudmila G. Dryaeva — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department for Morbid Anatomy, Region Clinic Hospital No 2.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ КОНУСНО-ЛУЧЕВОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ И УРОВНЕМ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ОДОНТОГЕННО-РЕСПИРАТОРНОЙ КОМОРБИДНОСТИ

А. К. Саркисов¹, В. А. Зеленский², Е. А. Полунина^{1,*}, К. А. Саркисов¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Бакинская, д. 121, г. Астрахань, 414000, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Мира, д. 310, г. Ставрополь, 355017, Россия

Аннотация

Цель. Выявить наличие взаимосвязей между показателями конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ) и уровнем маркеров воспаления у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) без общесоматической патологии и на фоне бронхоэктатической болезни.

Материалы и методы. Всего было обследовано 90 пациентов с ХГП и 40 соматически здоровых лиц с интактным пародонтом. Пациенты с ХГП были разделены на две группы: пациенты с ХГП без общесоматической патологии ($n = 40$) и пациенты с ХГП на фоне бронхоэктатической болезни ($n = 50$). Методом иммуноферментного анализа в ротовой жидкости определяли уровень следующих маркеров воспаления: трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF β -1), интерлейкина-8 (IL-8), лактоферрина (LF) и С-реактивного белка (CRP).

Результаты. По результатам анализа показателей КЛКТ и уровню маркеров воспаления (TGF β -1, LF, IL-8 и CRP) было установлено, что более выраженные изменения их значения наблюдаются при ХГП на фоне бронхоэктатической болезни. При этом выявленные корреляционные зависимости между показателями КЛКТ и уровнем маркеров воспаления у пациентов с ХГП без общесоматической патологии и на фоне бронхоэктатической болезни свидетельствуют о наличии связи между выраженностью воспалительной реакции и клиническими проявлениями ХГП. Причем сила данных взаимосвязей у пациентов с ХГП с коморбидной патологией больше, чем у пациентов без общесоматической патологии.

Заключение. Наличие у пациентов с ХГП коморбидной патологии в виде бронхоэктатической болезни оказывает негативное влияние на состояние пародонта, что необходимо учитывать при ведении пациентов.

Ключевые слова: конусно-лучевая компьютерная томография, хронический генерализованный пародонтит, воспаление, бронхоэктатическая болезнь

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Саркисов А.К., Зеленский В.А., Полунина Е.А., Саркисов К.А. Взаимосвязь между показателями конусно-лучевой компьютерной томографии и уровнем маркеров воспаления при одонтогенно-респираторной коморбидности. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(5): 77–86. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-77-86>

Поступила 12.07.2019

Принята после доработки 19.08.2019

Опубликована 25.10.2019

CORRELATION BETWEEN CONE BEAM CT DATA AND THE LEVELS OF INFLAMMATORY MARKERS IN ODONTOGENIC RESPIRATORY COMORBIDITY

Artem K. Sarkisov¹, Vladimir A. Zelenskiy², Ekaterina A. Polunina^{1,*}, Karen A. Sarkisov¹

¹Astrakhan State Medical University,
Bakinskaya str., 121, Astrakhan, 414000, Russia

²Stavropol State Medical University,
Mira str., 310, Stavropol, 355017, Russia

Abstract

Aim. In this study, the authors set out to find the correlation between the data of cone beam computed tomography (CBCT) and the levels of inflammatory markers in patients with chronic generalised periodontitis (CGP), both without somatic pathology and with bronchiectasis.

Materials and methods. The study included 90 CGP patients and 40 somatically healthy individuals with intact periodontium. CGP patients were divided into two groups: CGP patients without somatic pathology ($n = 40$) and CGP patients with bronchiectasis ($n = 50$). Using ELISA, the authors determined the level of the following inflammatory markers in oral fluid: transforming growth factor beta 1 (Tgfb-1), interleukin -8 (IL-8), lactoferrin (LF) and C-reactive protein (CRP).

Results. The analysis of CBCT data and the levels of inflammatory markers (Tgfb-1, LF, IL-8 and CRP) revealed that more pronounced changes in their values were observed in CGP patients with bronchiectasis. In addition, the revealed correlations between CBCT data and the levels of inflammatory markers in CGP patients without somatic pathology and CGP patients with bronchiectasis indicate a relation between the severity of inflammatory reaction and the clinical manifestations of CGP. Furthermore, this correlation is stronger in CGP patients with comorbid pathology than in CGP patients without somatic pathology.

Conclusion. The presence of comorbid pathology in the form of bronchiectasis in CGP patients has a negative impact on the periodontium, which should be considered when managing patients.

Conflict of interest: the authors declared no conflict of interest.

For citation: Sarkisov A.K., Zelenskiy V.A., Polunina E.A., Sarkisov K.A. Correlation between Cone Beam CT Data and the Levels of Inflammatory Markers in Odontogenic Respiratory Comorbidity. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(5): 77–86. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-77-86>

Submitted 12.07.2019

Revised 19.08.2019

Published 25.10.2019

Введение

Высокая частота встречаемости коморбидной патологии у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) диктует необходимость изучения данной проблемы в аспекте трансонологической коморбидности для разработки специальных алгоритмов ведения и лечения пациентов. Именно тесная координация между стоматологами и другими медицинскими специалистами способствует улучшению профилактических и лечебных мер при ведении пациентов с одонтогенной коморбидностью [1–3].

Доказано, что ХГП имеет общие воспалительные факторы риска с другими системными и хроническими заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые заболевания, заболевания желудочно-кишечного тракта, диабет, заболевания дыхательной системы и др. [4–6].

Известно, что любое заболевание пародонта характеризуется дерегуляцией или дисфункцией путей разрешения воспаления, приводящей к неудаче заживления и доминирующему хроническому прогрессирующему деструктивному и преимущественно неразрешенному воспалению. Безусловным фактом является то, что хронические воспалительные реакции лежат в основе прогрессирования практически всех клинических проявлений у пациентов с ХГП

и являются одним из ведущих факторов, приводящих к атрофии челюстной кости [7–10].

В современной литературе представлено большое количество работ, изучающих взаимоотношения механизмы, в том числе воспаление при одонтогенно-респираторной коморбидности [11–13]. При этом в доступной литературе не представлено исследований по изучению особенностей течения у пациентов с ХГП на фоне бронхоэктатической болезни, основой патогенеза которой тоже является хроническое воспаление [14].

Цель исследования: выявить наличие взаимосвязей между показателями КЛКТ и уровнем маркеров воспаления у пациентов с ХГП без общесоматической патологии и на фоне бронхоэктатической болезни.

Материалы и методы

На базе кафедры ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России и терапевтического отделения ГБУЗ АО ГКБ № 2 им. братьев Губиных г. Астрахани было обследовано 90 пациентов с ХГП и 40 соматически здоровых лиц с интактным пародонтом. Пациенты с ХГП были разделены на две группы: пациенты с ХГП без общесоматической патологии

Таблица 1. Характеристика обследуемых пациентов
Table 1. Characteristics of the examined patients

Показатель	Пациенты с ХГП без общесоматической патологии, $n = 40$	Пациенты с ХГП на фоне бронхоэктатической болезни, $n = 50$
Возраст, лет	49,9 [40; 64]	44,1 [39; 61] $p_1 = 0,122$
Пол:		
М	28 чел. (70%)	31 чел. (62%) $\chi^2 = 0,13$; $df = 1$; $p_1 = 0,718$
Ж	12 чел. (30%)	19 чел. (38%) $\chi^2 = 0,31$; $df = 1$; $p_1 = 0,578$
Длительность заболевания ХГП, лет	13,5 [4; 20]	16,4 [5; 19] $p_1 = 0,145$
Степень ХГП, n (%):		
Легкая	15 (38)	12 (24) $\chi^2 = 1,03$; $df = 1$; $p_1 = 0,31$
Средняя	18 (45) $\chi^2 = 0,19$; $df = 1$; $p^2 = 0,66$	25 (50) $\chi^2 = 0,08$; $df = 1$; $p_1 = 0,31$ $\chi^2 = 3,36$; $df = 1$; $p_2 = 0,067$
Тяжелая	7 (17) χ^2 с попр. Йейтса = 1,62; $df = 1$; $p_2 = 0,203$ χ^2 с попр. Йейтса = 2,89; $df = 1$; $p_3 = 0,089$	13 чел. (26) $\chi^2 = 0,6$; $df = 1$; $p_1 = 0,439$ $\chi^2 = 0,03$; $df = 1$; $p_2 = 0,858$ $\chi^2 = 2,77$; $df = 1$; $p_3 = 0,096$

Примечание: p_1 — с пациентами с ХГП без общесоматической патологии; p_2 — с пациентами с ХГП с легкой степенью в соответствующих группах; p_3 — с пациентами с ХГП со средней степенью в соответствующих группах.

Note: p_1 — as compared to CGP patients without somatic pathology; p_2 — as compared to patients with mild CGP in the corresponding groups; p_3 — as compared to patients with moderately severe CGP in the corresponding groups.

($n = 40$) и пациенты с ХГП на фоне бронхоэктатической болезни ($n = 50$). Характеристика обследуемых пациентов представлена в таблице 1.

Критериями включения пациентов в исследование были: достоверный диагноз ХГП и бронхоэктатической болезни, письменное информированное согласие. Критериями исключения: зубочелюстные аномалии и деформации, тяжелая сопутствующая патология внутренних органов с функциональной недостаточностью, сахарный диабет, опухоли любой локализации.

Диагноз бронхоэктатической болезни верифицировался на основании данных анамнеза и наличия бронхоэктазов по данным мультиспиральной компьютерной томографии на томографе Philips Brilliance MX-8000. У пациентов с бронхоэктатической болезнью определялась среднетяжелая форма, ремиссия, двухстороннее поражение, дыхательная недостаточность 0–1-й степени. Диагностическую фибробронхоскопию (ФБС) проводили в эндоскопическом отделении с помощью фибробронхоскопа фирмы Olympus (тип BF, серия 40, Япония) по стандартной методике под местной анестезией с лечебно-диагностической целью для оценки состояния бронхиального дерева. Длительность бронхоэктатической болезни составляла не менее 5 лет со времени постановки диагноза.

Группа соматически здоровых лиц была сопоставима по возрасту и полу с пациентами с ХГП.

Анализ стоматологического статуса проводили методом детального опроса и клинического осмотра. КЛ КТ проводилась с помощью дентального объемного томографа «Galileos» («Sirona», Германия).

Методом иммуноферментного анализа в ротовой жидкости по методикам, рекомендованным производителями реактивов, определялся уровень: CRP, мг/л, фирма-производитель Biomerica, США; TGF β -1, нг/мл, фирма-производитель Bender Med Systems, Австрия; IL-8, пг/мл, фирма-производитель ООО «Вектор-Бест», Россия; LF, пг/мл, фирма-производитель Hycult biotech (Нидерланды).

Данные обрабатывались в программе Statistica версия 11.0 (StatSoft, Inc., США). Признаки имели распределение отличное от нормального, поэтому для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных двух несвязанных групп использовали U-критерий Манна — Уитни. При сравнении качественных данных использовали критерий χ^2 Пирсона. Полученные данные представлены в виде медианы и интерпроцентильных размахов — Me [5; 95]. Оценка интенсивности корреляционной связи проводилась с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена (r) [15]. Уровень статистической значимости (p -value) был принят $<0,05$.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования нами был проведен анализ уровня маркеров воспаления — TGF β -1, LF, IL-8 и CRP у всех обследуемых. Как видно из полученных данных, представленных в таблице 2, у всех пациентов с ХГП уровень маркеров воспаления был статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем в группе контроля.

При этом в группе пациентов с ХГП на фоне бронхоэктатической болезни уровень маркеров воспаления был статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем в группе пациентов с ХГП без общесоматической патологии.

Таблица 2. Уровень маркеров воспаления в исследуемых группах
Table 2. Levels of inflammatory markers in the studied groups

Маркер воспаления	Группа контроля, $n = 40$	Группа пациентов с ХГП без общесоматической патологии, $n = 40$	Группа пациентов с ХГП на фоне бронхоэктатической болезни, $n = 50$
TGF β -1, нг/мл	25 [18; 38]	31 [17; 64] $p_1 < 0,001$	63 [23; 115] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
LF, пг/мл	42,2 [39,2; 55,7]	61,9 [51,4; 131,1] $p_1 < 0,001$	147 [84,6; 187,2] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
IL-8, пг/мл	8 [7,7; 9,2]	34,5 [9; 85,3] $p_1 < 0,001$	65 [25,6; 131,7] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
CRP, мкг/мл	0,8 [0,4; 2,4]	9 [2; 19,6] $p_1 < 0,001$	24 [5,3; 54,3] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примечание: p_1 — с группой контроля; p_2 — с группой пациентов с ХГП без общесоматической патологии.

Note: p_1 — as compared to the control group; p_2 — as compared to the group of CGP patients without somatic pathology.

Таблица 3. Значения парной корреляции между показателями КЛКТ и уровнем изучаемых маркеров воспаления при ХГП без общесоматической патологии

Table 3. Pair correlation between the CBCT data and the levels of inflammatory markers under study in CGP patients without somatic pathology

Изучаемые показатели КЛКТ / частота встречаемости данного показателя, n	TGFβ-1	LF	IL-8	CRP
Деструкция кортикальной пластинки/40 (100%)	r = 0,42 p < 0,001	r = 0,23 p = 0,034	r = 0,21 p = 0,039	r = 0,25 p = 0,018
Деструкция костной ткани альвеолярного отростка/25 (63%)	r = 0,54 p < 0,001	r = 0,41 p < 0,001	r = 0,38 p = 0,004	r = 0,35 p = 0,011
Снижение краевых отделов альвеолярных отростков:				
- на ¼–½ длины корня зуба/15 (38%)	r = 0,34 p = 0,002	r = 0,27 p = 0,035	r = 0,22 p = 0,042	r = 0,32 p = 0,007
- на ½–¾ длины корня зуба/18 (45%)	r = 0,42 p < 0,001	r = 0,34 p = 0,002	r = 0,29 p = 0,025	r = 0,34 p = 0,002
- более ¾ длины корня зуба/7 (17%)	r = 0,56 p < 0,001	r = 0,48 p < 0,001	r = 0,37 p = 0,001	r = 0,51 p < 0,001
Степень уменьшения высоты межальвеолярных перегородок:				
- до ½ длины корня зуба/33 (83%)	r = 0,37 p = 0,001	r = 0,29 p = 0,031	r = 0,26 p = 0,045	r = 0,33 p = 0,002
- более ½ длины корня зуба/7 (17%)	r = 0,58 p < 0,001	r = 0,45 p < 0,001	r = 0,38 p = 0,006	r = 0,49 p < 0,001
Расширение периодонтальной щели/7 (17%)	r = 0,57 p < 0,001	r = 0,42 p < 0,001	r = 0,39 p = 0,001	r = 0,46 p < 0,001
Наличие				
- 1–2 костных карманов/19 (48%)	r = 0,39 p < 0,001	r = 0,35 p = 0,004	r = 0,31 p = 0,002	r = 0,36 p = 0,001
- более 2 костных карманов/7 (17%)	r = 0,62 p < 0,001	r = 0,49 p < 0,001	r = 0,45 p < 0,001	r = 0,54 p < 0,001
Очаги остеопороза/9 (23%)	r = 0,69 p < 0,001	r = 0,41 p = 0,001	r = 0,38 p = 0,001	r = 0,44 p < 0,001
Вторичное отсутствие зубов/28 (70%)	r = 0,54 p < 0,001	r = 0,12 p = 0,063	r = 0,17 p = 0,056	r = 0,21 p = 0,052

Примечание: r — для коэффициента корреляции.

Note: p — for the correlation coefficient.

Далее нами были проанализированы данные КЛКТ и методом корреляционного анализа выявлено наличие взаимосвязей между показателями КЛКТ и уровнем маркеров воспаления у пациентов с ХГП. Из данных, представленных в таблицах 3 и 4, следует, что взаимосвязи между показателем вторичного отсутствия зубов и уровнем LF, IL-8 и CRP у пациентов с ХГП без общесоматической патологии были статистически незначимы, а у пациентов с ХГП на фоне бронхоэктатической болезни данные взаимосвязи были статистически значимы.

На наш взгляд, это обусловлено тем, что у пациентов с коморбидной патологией деструкция костной ткани и потеря массы костной ткани, помимо местных процессов, также ассоциирована с выраженными процессами хронического системного воспаления на фоне бронхоэктатической болезни.

При этом частота встречаемости вторичного отсутствия зубов при ХГП на фоне бронхоэкта-

тической болезни среди обследуемых пациентов достигала 86% против 70% при ХГП без общесоматической патологии. Корреляционные связи между показателем вторичного отсутствия зубов и уровнем TGFβ-1 во всех обследуемых группах были статистически значимы, это может быть связано с тем, что TGFβ-1 является не только маркером воспаления, но оказывает более широкий ряд сложных эффектов. Он участвует в фиброобразовании, контролирует пролиферацию и клеточную дифференцировку и выполняет другие функции в большинстве клеток организма [16, 17]. Роль TGFβ-1 в патогенезе ХГП на данный момент до конца не изучена.

Взаимосвязи между уровнем изучаемых маркеров воспаления и следующими показателями: снижение краевых отделов альвеолярных отростков на ¼–½ длины корня зуба, степень уменьшения высоты межальвеолярных перегородок до ½ длины корня зуба и наличие

Таблица 4. Значения парной корреляции между показателями КЛ КТ и уровнем изучаемых маркеров воспаления при ХГП на фоне бронхоэктатической болезни**Table 4.** Pair correlation between the CBCT data and the levels of inflammatory markers under study in CGP patients with bronchiectasis

Изучаемые показатели КЛ КТ / частота встречаемости данного показателя, n (%)	TGFβ-1	LF	IL-8	CRP
Деструкция кортикальной пластинки/50 (100%)	$r = 0,56$ $p_2 < 0,001$	$r = 0,31$ $p_2 = 0,034$	$r = 0,28$ $p_2 = 0,039$	$r = 0,36$ $p_2 = 0,018$
Деструкция костной ткани альвеолярного отростка/38 (76%), $\chi^2 = 0,34$; $df = 1$; $p_1 = 0,558$	$r = 0,66$ $p_2 < 0,001$	$r = 0,48$ $p_2 < 0,001$	$r = 0,42$ $p_2 = 0,004$	$r = 0,54$ $p_2 = 0,011$
Снижение краевых отделов альвеолярных отростков - на $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{2}$ длины корня зуба/12 (24%) - на $\frac{1}{2}$ – $\frac{2}{3}$ длины корня зуба/25 (50%) - более $\frac{2}{3}$ длины корня зуба/13 (26%)	$r = 0,28$ $p_2 = 0,013$ $r = 0,46$ $p_2 < 0,001$ $r = 0,59$ $p_2 < 0,001$	$r = 0,23$ $p_2 = 0,045$ $r = 0,39$ $p_2 = 0,001$ $r = 0,54$ $p_2 < 0,001$	$r = 0,21$ $p_2 = 0,045$ $r = 0,23$ $p_2 = 0,021$ $r = 0,39$ $p_2 = 0,001$	$r = 0,28$ $p_2 = 0,012$ $r = 0,35$ $p_2 = 0,001$ $r = 0,58$ $p_2 < 0,001$
Степень уменьшения высоты межальвеолярных перегородок - до $\frac{1}{2}$ длины корня зуба/37 (74%), $\chi^2 = 0,12$; $df = 1$; $p_1 = 0,734$ - более $\frac{1}{2}$ длины корня зуба/13 (26%), $\chi^2 = 0,6$; $df = 1$; $p_1 = 0,439$	$r = 0,32$ $p_2 = 0,008$ $r = 0,64$ $p_2 < 0,001$	$r = 0,24$ $p_2 = 0,039$ $r = 0,49$ $p_2 < 0,001$	$r = 0,22$ $p_2 = 0,048$ $r = 0,43$ $p_2 < 0,001$	$r = 0,29$ $p_2 = 0,014$ $r = 0,52$ $p_2 < 0,001$
Расширение периодонтальной щели/15 (30%), $\chi^2 = 1,16$; $df = 1$; $p_1 = 0,282$	$r = 0,64$ $p_2 < 0,001$	$r = 0,57$ $p_2 < 0,001$	$r = 0,51$ $p_2 = 0,001$	$r = 0,59$ $p_2 < 0,001$
Наличие - 1–2 костных карманов/16 (32%), $\chi^2 = 0,98$; $df = 1$; $p_1 = 0,322$ - более 2 костных карманов/22 (44%), χ^2 с поправ. Йейтса = 4,17; $df = 1$; $p_1 = 0,041$	$r = 0,33$ $p_2 = 0,002$ $r = 0,68$ $p_2 < 0,001$	$r = 0,31$ $p_2 = 0,007$ $r = 0,54$ $p_2 < 0,001$	$r = 0,27$ $p_2 = 0,002$ $r = 0,49$ $p_2 < 0,001$	$r = 0,32$ $p_2 = 0,001$ $r = 0,58$ $p_2 < 0,001$
Очаги остеопороза/18 (36%), χ^2 с поправ. Йейтса = 0,65; $df = 1$; $p_1 = 0,421$	$r = 0,72$ $p_2 < 0,001$	$r = 0,47$ $p_2 = 0,001$	$r = 0,42$ $p_2 = 0,001$	$r = 0,48$ $p_2 < 0,001$
Вторичное отсутствие зубов/43 (86%), $\chi^2 = 0,41$; $df = 1$; $p_1 = 0,523$	$r = 0,59$ $p_2 < 0,001$	$r = 0,33$ $p_2 = 0,009$	$r = 0,035$ $p_2 = 0,006$	$r = 0,42$ $p_2 < 0,001$

Примечание: p_1 — по сравнению с группой пациентов с ХГП без общесоматической патологии, p_2 — для коэффициента корреляции (r).

Note: p_1 — as compared to the group of CGP patients without somatic pathology, p_2 — for the correlation coefficient (r).

1–2 костных карманов у пациентов с ХГП без общесоматической патологии и на фоне бронхоэктатической болезни были статистически значимые, положительные, разной силы. При этом сила выявленных взаимосвязей была больше у пациентов с ХГП без общесоматической патологии. Так как данные показатели характерны для пациентов с пародонтитом легкой степени, число пациентов с легкой степенью пародонтита в группе пациентов с ХГП без общесоматической патологии было большим.

Все остальные выявленные взаимосвязи между уровнем изучаемых маркеров воспаления и показателями КЛ КТ были статистически значимые, положительные, сила данных взаимо-

связей была больше у пациентов с ХГП на фоне бронхоэктатической болезни.

Заключение

По результатам анализа показателей КЛ КТ и уровню маркеров воспаления (TGFβ-1, LF, IL-8 и CRP) было установлено, что более выраженные изменения их значения наблюдаются при ХГП на фоне бронхоэктатической болезни. При этом выявленные корреляционные зависимости между показателями КЛ КТ и уровнем маркеров воспаления у пациентов с ХГП без общесоматической патологии и на фоне бронхоэктатической болезни свидетельствуют о наличии связи между выраженностью воспалительной реакции и клиническими проявлениями ХГП. Причем сила данных

взаимосвязей у пациентов с ХГП с коморбидной патологией больше, чем у пациентов без общесоматической патологии.

Таким образом, наличие у пациентов с ХГП коморбидной патологии в виде бронхоэктатической болезни оказывает негативное влияние на состояние пародонта, что необходимо учитывать при ведении пациентов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), одобрено независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего

образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Бакинская, д. 121, г. Астрахань, Россия, протокол № 15 от 28.12.2017). От всех пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with the principles of ethics

The study complies with the standards set in the Helsinki Declaration. It is also approved by an independent ethics committee of the Astrakhan State Medical University (Bakinskaya str., 121, Astrakhan, Russia, minutes No. 15 of 28 December 2017). All examined patients gave their written voluntary informed consent to participate in the study.

Вклад авторов

Саркисов А. К.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Разработка и дизайн методологии, создание моделей.

Зеленский В. А.

Разработка концепции — формулировка ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных и анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических методов для анализа и синтеза данных исследования.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление реагентов для проведения анализа и пациентов.

Полунина Е. А.

Разработка концепции — формулировка ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне; подготовка, создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Подготовка, создание опубликованной работы в части визуализации и отображении данных.

Саркисов К. А.

Разработка концепции — формулировка ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Author contributions

A.K. Sarkisov

Concept development — idea development; definition of key aims and objectives.

Conducting research — analysis and interpretation of the obtained data.

Manuscript preparation and editing — critical revision of the draft manuscript for important intellectual content.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

Development and design of the methodology, creation of models.

V. A. Zelenskiy

Concept development — definition of key aims and objectives.

Conducting research — data collection, analysis and interpretation of the obtained data.

Manuscript preparation and editing — drafting of the manuscript, critical revision of the draft manuscript for important intellectual content; participation in scientific design.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

Statistical analysis — analysis and synthesis of research data using statistical methods.

Resource support — provision of reagents for analysis and patients.

E. A. Polunina

Concept development — definition of key aims and objectives.

Conducting research — data collection.

Manuscript preparation and editing — participation in scientific design; preparation and creation of the published work.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

Preparation and creation of the published work in terms of visualisation and data display.

K. A. Sarkisov

Concept development — definition of key aims and objectives.

Conducting research — analysis and interpretation of the obtained data.

Manuscript preparation and editing — critical revision of the draft manuscript for important intellectual content.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

Список литературы

1. Леонтьева Е.Ю., Быковская Т.Ю., Молчанова А.В. Коморбидность стоматологической патологии. *Главный врач Юга России*. 2017; 55: 22–24.
2. Субанова А.А. Особенности эпидемиологии и патогенеза заболеваний пародонта (обзор литературы). *Вестник Кыргызско-Российского славянского университета*. 2015; 15(7): 152–155.
3. Brooks J.K. Psoriasis: A review of systemic comorbidities and dental management considerations. *Quintessence Int.* 2018; 49(3): 209–217. DOI: 10.3290/j.qi.a39692
4. Manosudprasit A., Kantarci A., Hasturk H., Stephens D., Van Dyke T.E. Spontaneous PMN apoptosis in type 2 diabetes and the impact of periodontitis. *J. Leukoc. Biol.* 2017; 102(6): 1431–1440. DOI: 10.1189/jlb.4A0416-209RR
5. Бабеня А.А. Особенности проявления стоматологической патологии у лиц с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (Обзор литературы). *Инновации в стоматологии*. 2015; 1: 72–75.
6. Бурягина Н.В. Хроническая оральная инфекция на фоне ишемической болезни сердца. *Фундаментальные исследования*. 2013; 5-2: 250–255.
7. Горбачёва И.А., Орехова Л.Ю., Сычёва Ю.И., Чудинова Т.Н., Михайлова О.В. Факторы взаимногоотягощения множественных хронических очагов инфекции и генерализованного пародонтита. *Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова*. 2018; 25(1): 50–55. DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-1-50-55
8. Cardoso E.M., Reis C., Manzanares-Céspedes M.C. Chronic periodontitis, inflammatory cytokines, and interrelationship with other chronic diseases. *Postgrad. Med.* 2018; 130(1): 98–104. DOI: 10.1080/00325481.2018.1396876
9. Hasturk H., Kantarci A. Activation and resolution of periodontal inflammation and its systemic impact. *Periodontol.* 2000. 2015; 69(1): 255–273. DOI: 10.1111/prd.12105
10. Graves D.T., Li J., Cochran D.L. Inflammation and uncoupling as mechanisms of periodontal bone loss. *J. Dent. Res.* 2011; 90(2): 143–153. DOI: 10.1177/0022034510385236
11. Исамулаева А.З., Данилина Т.Ф., Башкина О.А., Сергиенко Д.Ф. Изменения состояния тканей пародонта у детей с бронхиальной астмой. *Астраханский медицинский журнал*. 2011; 6(1): 70–72.
12. 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.
13. Волков Е.А., Малявин А.Г., Чеснокова В.Ю. Влияние пародонтита на тяжесть течения хронической обструктивной болезни легких. *Доктор.Ру*. 2014; 2(90): 33–39.
14. Синкопальников А.И. ХОБЛ и бронхоэктазы. *Эффективная фармакотерапия*. 2017; 30: 16–22.
15. Ключин Д.А., Петунин Ю.И. *Доказательная медицина: Применение статистических методов*. М.: Диалектика; 2017. 316 с.
16. Шевченко В.Е., Брюховецкий И.С., Никифорова З.Н., Ковалев С.В., Кудрявцев И.А., Арноц-

кая Н.Е. Трансформирующий фактор роста бета-1 в онкогенезе аденокарциномы легкого человека. *Успехи молекулярной онкологии*. 2017; 4(3):67–74. DOI: 10.17650/2313-805X-2017-4-3-67-74

17. Ismaeel A., Kim J.S., Kirk J.S., Smith R.S., Bohannon W.T., Koutakis P. Role of Transforming Growth Factor- β in Skeletal Muscle Fibrosis: A Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(10). PII: E2446. DOI: 10.3390/ijms20102446

References

1. Leontyeva E., Bykovskaya T., Molchanova A. Comorbidity of oral pathology. *Glavnyi Vrach Yuga Rossii*. 2017; 55: 22–24. (In Russ., English abstract).
2. 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).
3. Brooks J.K. Psoriasis: A review of systemic comorbidities and dental management considerations. *Quintessence Int.* 2018; 49(3): 209–217. DOI: 10.3290/j.qi.a39692
4. Manosudprasit A., Kantarci A., Hasturk H., Stephens D., Van Dyke T.E. Spontaneous PMN apoptosis in type 2 diabetes and the impact of periodontitis. *J. Leukoc. Biol.* 2017; 102(6): 1431–1440. DOI: 10.1189/jlb.4A0416-209RR
5. Babenya A.A. Features of manifestation of stomatologic pathology at persons with digestive tract diseases (review). *Innovatsii v Stomatologii*. 2015; 1(7): 72–75 (In Russ.).
6. Buryagina N.V. Chronic oral infection on a background of an ischemic heart disease. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013; 5-2: 250–255 (In Russ.).
7. Gorbacheva I.A., Orekhova L.Y., Sycheva, Y.A., Chudinova, T.N., Mikhailova O.V. Factors of mutual aggravation of multiple chronic foci of infection and generalized periodontitis. *The Scientific Notes of IPP-SPSMU*. 2018; 25(1): 50–55 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-1-50-55
8. Cardoso E.M., Reis C., Manzaneres-Céspedes M.C. Chronic periodontitis, inflammatory cytokines, and interrelationship with other chronic diseases. *Postgrad. Med.* 2018; 130(1): 98–104. DOI: 10.1080/00325481.2018.1396876
9. Hasturk H., Kantarci A. Activation and resolution of periodontal inflammation and its systemic impact. *Periodontol.* 2000. 2015; 69(1): 255–273. DOI: 10.1111/prd.12105
10. Graves D.T., Li J., Cochran D.L. Inflammation and uncoupling as mechanisms of periodontal bone loss. *J. Dent. Res.* 2011; 90(2): 143–153. DOI: 10.1177/0022034510385236
11. Isamulaeva A.Z., Danilina T.F., Bashkina O.A., Sergienko D.F. The changes of paradontosis tissue condition in children with bronchial asthma. *Astrakhanskii Meditsinskii Zhurnal*. 2011; 6(1): 70–72 (In Russ., English abstract).
12. Sarkisov K.A., Polunina O.S., Bragin E.A., Voronina L.P., Nurjanova 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).
13. Volkov E.A., Maliavin A.G., Tchesnokova V. Yu. How periodontitis influences severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Doktor.Ru*. 2014; 2(90): 33–39 (In Russ., English abstract).
14. Sinopalnikov A.I. COPD and bronchiectasis. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2017; 30: 16–22 (In Russ., English abstract).
15. Klyushin D.A., Petunin Yu.I. *Dokazatel'naya meditsina: Primenenie statisticheskikh metodov [Evidence based medicine: using statistical methods]*. Moscow: Dialektika; 2017. 316 p. (In Russ.).
16. Shevchenko V.E., Bryukhovetskiy I.S., Nikiforova Z.N., Kovalev S.V., Kudryavtsev I.A., Arnotskaya N.E. The transforming growth factor beta-1 in the oncogenesis of human lung adenocarcinoma. *Uspekhi Molekulyarnoi Onkologii*. 2017; 4(3): 67–74 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17650/2313-805X-2017-4-3-67-74
17. Ismaeel A., Kim J.S., Kirk J.S., Smith R.S., Bohannon W.T., Koutakis P. Role of Transforming Growth Factor- β in Skeletal Muscle Fibrosis: A Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(10). PII: E2446. DOI: 10.3390/ijms20102446

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.

Artem K. Sarkisov — Research Assistant, Department of Orthopedic Dentistry, Astrakhan State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Зеленский Владимир Александрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии общей практики и детской стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский 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: e-mail: 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.

Vladimir A. Zelenskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department for General and Paediatric Dentistry, Stavropol State Medical University.

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, 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

НЕФРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БАЛЬНЕОТЕРАПИИ МИНЕРАЛЬНОЙ ВОДОЙ «УВИНСКАЯ» ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

А. Е. Шкляев¹, Д. Д. Казарин^{1,*}, Ю. В. Горбунов¹, П. И. Четвериков², М. В. Кузьев³

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Коммунаров, д. 201, г. Ижевск, 426034, Россия

²ООО «Санаторий Ува», ул. Курортная, д. 13, пос. Ува, 427260, Россия

³Бюджетное учреждение здравоохранения Удмуртской Республики «Первая республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Удмуртской Республики, Воткинское шоссе, д. 57, г. Ижевск, 426039, Россия

Аннотация

Цель: определить влияние питьевой бальнеотерапии минеральной водой «Увинская» на микробный спектр мочи пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе эндокринологического отделения Бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики «Первая республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Удмуртской Республики. В исследовании приняли участие 56 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Проводились сбор анамнеза и жалоб, общий и посистемный осмотр, общий анализ мочи, посев мочи до и после курса терапии, а также УЗИ почек для исключения наличия конкрементов. Посевы мочи (утренняя порция) производились на 5% кровяной агар, а также среду Эндо для возможного выявления бактерий семейства *Enterobacteriaceae* по методу Гоулда (метод секторных посевов). Посевы инкубировались 24, 72 и 144 часа при температуре 37 °С. Достоверность различий проверялась с помощью t-критерия для независимых (Independent Samples t-test) и парных выборок (Paired Samples t-test)

Результаты. Изменения в общем анализе мочи имелись у 100% больных, принимавших участие в исследовании. Выявлены изменения, характерные для инфекции мочевых путей: большое количество бактерий в поле зрения, слизи, наличие в моче лейкоцитов и сдвиг pH в щелочную сторону и нарушения, свойственные сахарному диабету: глюкозурия, превышение содержания белка. В посевах мочи преобладала *E. coli*. После 30-дневного курса терапии с включением в нее минеральной воды «Увинская» достоверно уменьшалось количество выявляемых в моче бактерий, слизи и лейкоцитов, что свидетельствует в пользу санации мочевыводящих путей. Положительная динамика среди пациентов, в лечении которых применялась бальнеотерапия, подтверждается статистически согласно t-критерию Стьюдента на уровне достоверности $p < 0,05$, при этом в группе пациентов, в лечении которых минеральная вода не применяется, санации мочевыводящих путей не наблюдается.

Заключение. Полученные в исследовании результаты позволяют рекомендовать применение природной питьевой минеральной воды «Увинская» в комплексной терапии пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с целью санации и улучшения состояния мочевыводящих путей.

Ключевые слова: бальнеотерапия, сахарный диабет, инфекция мочевыводящих путей

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шкляев А.Е., Казарин Д.Д., Горбунов Ю.В., Четвериков П.И., Кузяев М.В. Нефрологические аспекты бальнеотерапии минеральной водой «Увинская» при сахарном диабете 2-го типа. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(5): 87–95. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-87-95>

Поступила 17.07.2019

Принята после доработки 19.08.2019

Опубликована 25.10.2019

NEPHROLOGICAL ASPECTS OF BALNEOTHERAPY WITH UVINSKAYA MINERAL WATER IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Aleksei E. Shklyayev¹, Daniil D. Kazarin^{1*}, Yurii V. Gorbunov¹, Petr I. Chetverikov², Mikhail V. Kuzyayev³

¹Izhevsk State Medical Academy,
Kommunarov str., 201, Izhevsk, 426034, Russia

²Uva Sanatorium,
Kurortnaya str., 13, Uva, 427260, Russia

³First Republican Clinical Hospital,
Votkinskoe Highway, 57, Izhevsk, 426039, Russia

Abstract

Aim. The present article studies the effect of balneotherapy with Uvinskaya mineral water on the microbial spectrum of urine in patients with type 2 diabetes.

Materials and methods. The study was carried out at the Endocrinology Department of the First Republican Clinical Hospital (Izhevsk). A total of 56 patients with type 2 diabetes participated in the study, which involved collecting medical history and complaint data of patients along with performing general and system-based examination, urinalysis, urine culture prior to and following the course of therapy, as well as kidney ultrasound aimed at excluding the presence of calculi. Urine cultures (morning sample) were plated onto 5% blood agar, as well as Endo's medium for detecting bacteria from the *Enterobacteriaceae* family using the Gould method. Urine cultures were incubated for 24, 72 and 144 hours at a temperature of 37 °C. The significance of differences was determined using the t-test for independent and paired samples.

Results. Changes in urinalysis were observed in all examined patients, which included changes characteristic of urinary tract infections: a large number of bacteria per field of view; a large amount of mucus; the presence of leukocytes in urine; alkaline pH shift; as well as disorders typical of diabetes mellitus (glycosuria, proteinuria). *E. coli* predominated in urine cultures. Following a 30-day therapy with Uvinskaya mineral water, the number of bacteria and leukocytes, as well as the amount of mucus, detected in the urine reduced significantly, which indicates urinary tract sanitation. Positive dynamics among patients who underwent balneotherapy treatment is confirmed by the Student's t-test ($p < 0.05$). In addition, no urinary sanitation was observed in the group of patients who did not receive balneotherapy.

Conclusion. Drawing on the study results, the authors recommend using Uvinskaya natural mineral water in the combined treatment of patients with type 2 diabetes for urinary tract rehabilitation.

Keywords: balneotherapy, diabetes mellitus, urinary tract infection

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

For citation: Shklyayev A.E., Kazarin D.D., Gorbunov Yu.V., Chetverikov P.I., Kuzyayev M.V. Nephrological Aspects of Balneotherapy with Uvinskaya Mineral Water in Patients with Type 2

Diabetes. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(5): 87–95. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-87-95>

Submitted 17.07.2019

Revised 19.08.2019

Published 25.10.2019

Введение

Сахарный диабет (СД) занимает одно из центральных мест среди наиболее актуальных проблем современной медицины. Несмотря на очевидные успехи по изучению СД, его распространенность приобретает характер пандемии, охватывающей большую часть развитых стран, и Россия не является исключением. Общая численность пациентов с СД в России на 31.12.2017 составила 4498955 (3,06% населения РФ), из них: СД 1-го типа (СД 1) — 5,7% (256,1 тыс.), СД 2-го типа (СД 2) — 92,1% (4,15 млн) [1]. Применение современных методов лечения позволяет контролировать течение заболевания, однако сохраняется высокая частота тяжелых осложнений СД со стороны различных органов и систем. Так, при СД 2-го типа гипертония регистрируется у 37,6% пациентов, диабетическая нейропатия — у 19,0%, диабетическая ретинопатия — у 15,3%, диабетическая макроангиопатия — у 8,3%, нефропатия — у 4,9% пациентов [2].

Инфекции мочевых путей (ИМП) (бессимптомная бактериурия, цистит, уретрит, пиелонефрит) нередко осложняют течение сахарного диабета и ассоциируются с высоким риском быстрого ухудшения функционального состояния почек, особенно у больных, имеющих клинические признаки диабетической нефропатии. По данным некоторых авторов, частота мочевых инфекций у больных СД достигает 40%, что в 2–3 раза выше, чем в общей популяции [3, 4]. Столь высокая частота инфицирования мочевого тракта при СД вполне объяснима, поскольку при этом заболевании имеются не только общие для всех лиц факторы, способствующие развитию мочевой инфекции, но и специфические факторы риска, обусловленные именно наличием СД и его осложнений. Хроническая гипергликемия способствует повышению частоты и тяжести микро- и макроангиопатий и диабетической нейропатии. Следует особо отметить, что наличие нейропатии ведет к риску возникновения мочевой инфекции, поскольку у этих пациентов нейропатия мочевого пузыря приводит к застою мочи, часто недиагностируемому.

Характерными чертами ИМП у пациентов с СД являются высокая распространенность бессимптомной бактериурии, преимущественное поражение верхних отделов мочевыводящих путей, высокий риск развития рецидивов и осложнений

ИМП. В большинстве случаев возбудителем ИМП являются грамотрицательные аэробные микроорганизмы: *Escherichia coli* (около 75%), другие энтеробактерии и *Enterococcus faecalis*, однако первое место, без сомнения, занимает *Escherichia coli*. На ее долю приходится до 75% всех случаев ИМП на фоне СД. Около 15–20% случаев пиелонефрита при СД вызываются другими представителями семейства *Enterobacteriaceae*, такими как *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, а также неферментирующими грамотрицательными бактериями (*Pseudomonas spp.*). Реже возбудителями ИМП могут быть *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, изредка — грибы рода *Candida* [4, 5].

Подобный спектр возбудителей диктует необходимость назначения антимикробных препаратов, особенно антибиотиков широкого спектра действия. Однако современные антибактериальные препараты, подавляя развитие инфекционного агента, отрицательно действуют на функциональное состояние почек и состояние макроорганизма. Кроме того, наличие у больных СД других заболеваний и осложнений требует применения комплексного лечения, нередко приводящего к полипрагмазии и аллергизации организма [6]. Таким образом, возникает необходимость поиска дополнительных немедикаментозных методов терапии, минимизирующих подобные негативные последствия, среди которых природные лечебные факторы занимают важное место.

В комплексном лечении СД 2 и его осложнений немедикаментозные методы, такие как применение природных минеральных вод, играют значительную роль. Они патогенетически обоснованы, не вызывают или обладают минимумом побочных явлений, обеспечивают широкий спектр воздействия и длительность медицинского эффекта. Использованию бальнеотерапии в лечении заболеваний почек придается особое значение. Минеральные воды вызывают изменения во многих системах организма, влияют на механизмы развития патологических состояний, корригируют нарушенный гомеостаз, выравнивают сформировавшиеся в результате болезни изменения [7].

Подобным действием обладают слабоминерализованные воды с высоким содержанием натрия, кальция и гидрокарбоната магния. Сходным составом обладает минеральная вода «Увинская»,

добываемая из скважин на территории «Санатория Ува» (Удмуртская Республика) [8].

Цель исследования: определить влияние питьевой бальнеотерапии минеральной водой «Увинская» на микробный спектр мочи пациентов с СД 2.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе эндокринологического отделения бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики «Первая республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики». В исследовании приняли участие 56 пациентов с СД 2. Гендерный состав: 48 женщин (85,7%) и 8 мужчин (14,3%). Средний возраст пациентов на момент исследования составил $61,0 \pm 2,1$ года, длительность диабета от 5 до 21 года (в среднем $18,1 \pm 3,4$ года). Больные были разделены случайным образом на две равные группы ($n = 28$ и $n = 28$ соответственно). Пациенты I группы, кроме сахароснижающей терапии, получали негазированную минеральную воду «Увинская» (рис. 1) температурой $20-25^\circ\text{C}$, которая принималась внутрь за 30 минут до приема пищи по 100 мл в первые 6–7 дней с последующим увеличением объема до 200 мл 3 раза в день течение 4 недель. Пациенты II группы получали только сахароснижающую терапию в соответствии с целевым уровнем гликемии.

У всех пациентов, принимавших участие в исследовании, были проведены сбор анамнеза и жалоб, общий и посистемный осмотр, общий анализ мочи, посев мочи до и после курса терапии, а также УЗИ почек для исключения наличия конкрементов. Посевы мочи (утренняя порция) производились на 5% кровяной агар, а также среду Эндо для возможного выявления бактерий семейства *Enterobacteriaceae* по методу Гоулда (метод секторных посевов). Посевы инкубировались 24, 72 и 144 часа при температуре 37°C . Количество бактерий оценивалось согласно Приказу Минздрава СССР от 22.04.1985 № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений».

Достоверность различий проверялась с помощью t-критерия для независимых (Independent Samples t-test) и парных выборок (Paired Samples t-test), поскольку распределения обеих выборок соответствуют нормальному критерию Колмогорова — Смирнова (One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test) $p = 0,12$ и $p = 0,18$ соответственно, коэффициент асимметрии распределений (skewness) был равен 0,74 и 0,81 соответственно. Достоверность

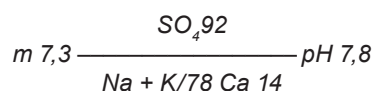


Рис. 1. Бальнеологическая формула минеральной воды «Увинская».

Fig. 1. Balneological formula of Uvinskaya mineral water.

различий данных, представленных номинальными шкалами, оценивалась по критерию ч-квадрат с точным критерием Фишера. Результаты считались значимыми при $p < 0,05$ [9, 10].

Результаты и обсуждение

Все пациенты на момент участия в исследовании не предъявляли жалоб, характерных для патологии мочевыводящих путей. При этом 28 пациентов (50%) отмечали в течение последних 5 лет симптомы, связанные с заболеваниями мочевой системы. Данная категория больных, согласно сведениям из медицинской документации, не переносила специфических заболеваний урогенитального тракта. Клинические данные представлены на рисунке 2.

Следует отметить большой разброс и относительно невысокую специфичность описанных пациентами симптомов, однако их наличие не исключает у пациентов перенесенной ИМП.

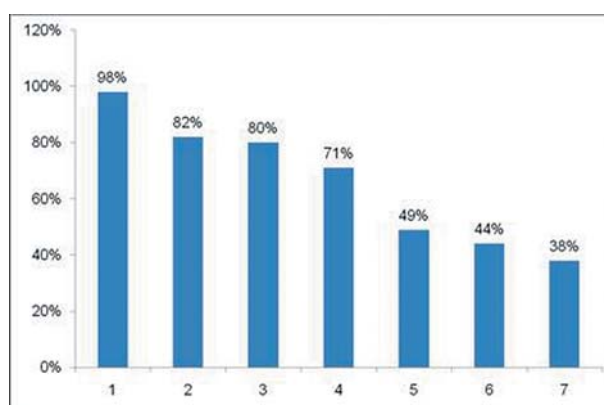


Рис. 2. Симптомы, связанные с заболеваниями мочевой системы, за последние 5 лет ($n = 28$), %.

Fig. 2. Symptoms of urinary diseases observed over the past 5 years ($n = 28$), %.

Примечание: 1 — частые позывы на мочеиспускание; 2 — боли и/или жжение во время процесса мочеиспускания; 3 — тянущие боли внизу живота; 4 — субфебрильная лихорадка; 5 — фебрильная лихорадка; 6 — гематурия; 7 — боль в пояснице (в проекции почек).

Note: 1 — frequent urination urges; 2 — pain and/or burning during urination; 3 — pulling pain in the lower abdomen; 4 — low-grade fever; 5 — febrile fever; 6 — hematuria; 7 — lower back pain (in the projection of the kidneys).

На момент исследования пациенты не предъявляли жалоб, характерных для ИМП, за исключением частых позывов на мочеиспускание (76% больных). С учетом отсутствия других жалоб, характерных для ИМП, поллакиурию у пациентов следует расценивать как симптом, характерный для СД 2.

Изменения в общем анализе мочи в той или иной степени имелись у 100% больных, принимавших участие в исследовании. Лабораторные данные представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, у всех пациентов выявлены изменения, характерные для ИМП, — большое количество бактерий в поле зрения, слизи, наличие в моче лейкоцитов и сдвиг pH в щелочную сторону. Кроме того, выявлены нарушения, свойственные для СД (глюкозурия, превышение содержания белка). Отсутствие кетонов в моче на момент исследования можно расценивать как показатель относительной компенсации СД на фоне проводимой сахароснижающей терапии. Согласно t-критерию для независимых выборок, достоверных различий между группами по показателям общего анализа мочи выявлено не было ($p \geq 0,05$), что свидетельствует об исходной сопоставимости групп исследования.

После проведения терапии с включением в комплекс лечения минеральной воды «Увинская» у пациентов, получавших минеральную воду «Увинская», уменьшалось количество вы-

являемых в моче бактерий, слизи и лейкоцитов, что свидетельствует в пользу санации мочевыводящих путей. Для верификации изменений был проведен анализ достоверности различий по t-критерию для данных, представленных количественными шкалами, и критерию ч-квадрат с точным критерием Фишера для данных, представленных номинальными шкалами. Уровень значимости достоверности различий в I группе пациентов до и после проведения терапии по обоим критериям составил $p < 0,05$, тогда как во II группе $p \geq 0,05$. Уровень значимости достоверности различий согласно t-критерию для независимых выборок между группами после проведенной терапии составил $p < 0,05$. Полученные в исследовании уровни значимости по t-критерию подтверждают наличие положительной динамики среди пациентов, в лечении которых применялась бальнеотерапия, тогда как изменения в полном анализе мочи в группе пациентов, в лечении которых минеральная вода не применяется, остаются практически на прежнем уровне.

Посевы утренней порции мочи производились на 5% кровяной агар, а также среду Эндо по методу Гоулда (метод секторных посевов). Посевы инкубировались 24 часа при температуре 37 °С, а затем в течение 72 и 144 часов при температуре 37 °С. При инкубации в течение 72- и 144-часовых промежутков времени других микроорганизмов за указанные временные промежутки выявлено не было. После 30-дневного

Таблица 1. Показатели общего анализа мочи у пациентов СД 2-го типа ($M \pm m$)
Table 1. Urinalysis parameters in patients with type 2 diabetes ($M \pm m$)

Показатель	I группа (n = 28)		II группа (n = 28)		p*	p**	p***	p****
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения				
Удельный вес	1014 ± 1,3	1019 ± 1,6	1015 ± 1,7	1016 ± 2,1	0,05	0,01	0,02	0,05
pH	7,8 ± 0,4	6,5 ± 0,7	7,9 ± 0,8	6,9 ± 0,5	0,09	0,02	0,01	0,17
Белок, г/л	0,24 ± 0,028	0,07 ± 0,012	0,27 ± 0,03	0,13 ± 0,02	0,05	0,00	0,01	0,08
Глюкоза мг/дл	1457 ± 432	211 ± 12	1501 ± 389	674 ± 127	0,05	0,00	0,03	0,3
Эпителий плоский в п/зр	5 ± 1	0	7 ± 1,1	2 ± 0,11	0,09	0,00	0,00	0,2
Лейкоциты в п/зр	8 ± 3,1	1 ± 0,01	10 ± 2	4 ± 1,02	0,06	0,00	0,04	0,06
Слизь в п/зр	+++	+/-	+++	++	0,08	0,03	0,03	0,05
Бактерии в п/зр	Большое количество	Единичные	Большое количество	Большое количество	0,12	0,02	0,00	0,07

Примечание: * — уровень значимости (p) достоверности различий между группами до лечения; ** — уровень значимости (p) достоверности различий между группами после лечения; *** — уровень значимости достоверности различий в I группе пациентов до и после проведения терапии; **** — уровень значимости достоверности различий во II группе пациентов до и после проведения терапии.

Note: * — significance level (p) of differences between groups prior to treatment; ** — significance level (p) of differences between groups following treatment; *** — significance level of differences in the first group of patients prior to and following therapy; **** — significance level of differences in the second group of patients prior to and following therapy.

Таблица 2. Микробный спектр у больных обеих групп с СД 2-го типа через 24 часа после инкубации при температуре 37 °С (в единицах микробных тел)

Table 2. Microbial spectrum in patients from both groups with type 2 diabetes following 24 hour-incubation at 37 °C (microbial units)

Показатель (бактерий в 1 мл мочи)	I группа (n = 28)		II группа (n = 28)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
<i>E. coli</i>	500 000	3000–5000	500 000	100 000–500 000
<i>E. faecalis</i>	менее 1000	роста нет	менее 1000	менее 1000
<i>P. mirabilis</i>	менее 1000	роста нет	менее 1000	роста нет
<i>K. pneumoniae</i>	менее 1000	роста нет	менее 1000	менее 1000

курса терапии с включением в нее минеральной воды «Увинская» пациентам повторно были проведены полный анализ мочи и посев мочи на 5% кровяной агар и среду Эндо по описанной выше методике. Результаты представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, применение в комплексе терапии минеральной воды «Увинская» способствует уменьшению количества патогенных бактерий в сравнении с пациентами, в терапии которых минеральная вода не применяется. Таким образом, пациенты с СД 2, принимавшие участие в исследовании, более подвержены ИМП, причем в структуре возбудителей ИМП ведущую роль играет *E. coli*. Полученные данные подтверждают общую тенденцию и сопоставимы с другими исследованиями по данной тематике [4–6]. Следует отметить малосимптомное и бессимптомное течение ИМП у пациентов с СД 2. Сахароснижающая терапия как таковая в некоторой степени способствует санации мочевыводящих путей у пациентов с СД 2. Включение в комплексное лечение пациентов СД 2 бальнеотерапии с применением природной минеральной воды позволяет добиться более эффективной элиминации возбудителей ИМП у данной категории пациентов, а также способствует нормализации состояния мочевыводящих путей, однако не обеспечивает полной их санации, что диктует необходимость назначения этой категории больных целенаправленной антибиотикотерапии [5, 6].

Заключение

Полученные в исследовании результаты позволяют рекомендовать применение природной питьевой минеральной воды «Увинская» в комплексной терапии пациентов с СД 2 с целью санации и улучшения состояния мочевыводящих путей. С учетом безопасности применения бальнеотерапии, ее многофакторного положительного влияния на организм и необходимости минимизации использования антибактериальных средств, включение природных лечебных факторов в комплекс лечения данной категории пациентов является весьма важным на всех этапах оказания медицинской помощи, позволяя уменьшить длительность курса лечения антибактериальными препаратами и сократить общий срок лечения ИМП у пациентов с СД 2.

Соответствие принципам этики

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

Compliance with the ethics principles

The study complies with the standards set in the Helsinki Declaration. All examined patients gave their written voluntary informed consent to participate in the study.

Вклад авторов

Шкляев А. Е.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Разработка методологии, создание моделей.

Казарин Д. Д.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Разработка методологии — дизайн методологии.

Подготовка работы в части визуализации.

Горбунов Ю. В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Четвериков П. И.

Разработка концепции — уточнение ключевых целей и задач.

Проведение исследования — интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне; подготовка, создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление реагентов, материалов.

Кузьяев М. В.

Разработка концепции — уточнение ключевых целей и задач с точки зрения практического здравоохранения.

Проведение исследования — проведение лабораторного анализа полученных данных и их интерпретация.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление реагентов, материалов, измерительных приборов для анализа.

Author contributions

A. E. Shklyayev

Concept development — idea development; definition of key aims and objectives.

Conducting research — analysis and interpretation of the obtained data.

Manuscript preparation and editing — drafting of the manuscript.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

Development of the methodology, creation of models.

D. D. Kazarin

Concept development — development of key aims and objectives.

Conducting research — data collection, analysis and interpretation of the obtained data.

Manuscript preparation and editing — drafting of the manuscript, critical revision of the draft manuscript for important intellectual content; participation in scientific design.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

Statistical analysis — analysis and synthesis of research data using statistical, mathematical and computational methods.

Development of the methodology — design of the methodology.

Preparation of the work in terms of visualisation.

Yu. V. Gorbunov

Concept development — development of key aims and objectives.

Conducting research — analysis and interpretation of the obtained data.

Manuscript preparation and editing — critical revision of the draft manuscript for important intellectual content.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

P. I. Chetverikov

Concept development — definition of key aims and objectives.

Conducting research — interpretation of the obtained data.

Manuscript preparation and editing — participation in scientific design; preparation and creation of the published work.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support — provision of reagents and materials.

M. V. Kuzyaev

Concept development — definition of key aims and objectives in terms of practical healthcare.

Conducting research — laboratory analysis of the obtained data and their interpretation.

Manuscript preparation and editing — critical revision of the draft manuscript for important intellectual content.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support — provision of reagents, materials and measurement instruments for analysis.

Список литературы

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет*. 2018; 21(3): 144–159. DOI: 10.14341/DM9686
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития. *Сахарный диабет*. 2015; 18(3): 5–23. DOI: 10.14341/DM201535-22
3. Избенко В.С., Набока Ю.Л., Волкова Н.И., Гудима И.А. Микробный спектр мочи у женщин при различных формах сахарного диабета. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2014; (1): 85–88. DOI: 10.25207/1608-6228-2014-1-85-88
4. Фомин В.В. Инфекции мочевыводящих путей при сахарном диабете и метаболическом синдроме: возможности терапии комбинированным фитопрепаратом. *Клиническая нефрология*. 2013; 4: 25–28.
5. Алибаева Г.Ф., Моругова Т.В., Чакрян С.А., Насырдинова А.Д., Янбаев Б.Ш. Возбудители пиелонефрита и их чувствительность к антимикробным препаратам у пациентов с сахарным диабетом. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2012; 7(1): 26–30.
6. Руина О.В., Хазов М.В., Борисов В.И., Коньшклина Т.М., Жукова О.В., Зайцева Е.И., Дудукина Ю.А., Козлова Е.А. Взаимосвязь структуры назначаемых препаратов с коморбидностью у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на госпитальном этапе. *Современные проблемы науки и образования*. 2019; 1: 31. DOI: 10.17513/spno.28515
7. Марченкова Л.А., Бадалов Н.Г., Герасименко М.Ю., Мартынова Е.Ю. Современные возможности и перспективы физиотерапевтических и бальнеологических методов в лечении и реабилитации пациентов с диабетической нейропатией. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2016; 15(6): 322–327.
8. Горбунов Ю.В., Корепанов А.М., Шкляев А.Е., Четвериков П.И. Ижевская государственная медицинская академия и Санаторий «Ува»: 30 лет совместной научно-исследовательской работы. *Здоровье, демография, экология финно-угорских народов*. 2017; 2: 12–14.
9. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Анализ номинальных и ранговых переменных данных с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS. *Наука и здравоохранение*. 2016; 6: 5–39.
10. Ключин Д.А., Петунин Ю.И. *Доказательная медицина: Применение статистических методов*. М.: Диалектика; 2017. 316 с.

References

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Sakharnyi Diabet*. 2018; 21(3): 144–159 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14341/DM9686
2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. National register of diabetes mellitus in Russian Federation: status on 2014. *Sakharnyi Diabet*. 2015; 18(3): 5–23 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14341/DM201535-22
3. Izbenko V.S., Naboka J.L., Volkova N.I., Gudima I.A. Microbial spectrum of urine in women with different forms of diabetes mellitus. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2014; (1): 85–88 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2014-1-85-88
4. Fomin V.V. Urinary tract infections in diabetes mellitus and metabolic syndrome: role of combined phytotherapy. *Klinicheskaya Nefrologiya*. 2013; 4: 25–28 (In Russ.).
5. Alibaeva G.F., Morugova T.V., Chakryan S.A., Nasyrtdinova A.D., Yanbaev B.Sh. Vozbuditeli pielonefrita i ikh chuvstvitel'nost' k antimikrobnym preparatam u patsientov s sakharnym diabetom [Pathogens of pyelonephritis and their sensitivity to antimicrobials in patients with diabetes]. *Meditsinskii Vestnik Bashkortostana*. 2012; 7(1): 26–30 (In Russ.).
6. Ruina O.V., Khazov M.V., Borisov V.I., Konyshkina T.M., Zhukova O.V., Zaytseva E.I., Dudukina

- na Y.A., Kozlova E.A. The relationship of the structure of prescribed drugs with comorbidity in patient with second type diabetes mellitus at the hospital stage. *Modern Problems of Science and Education*. 2019; 1: 30 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17513/spno.28515
7. Marchenkova L.A., Badalov N.G., Gerasimenko M.Yu., Martynova E.Yu. The modern possibilities and prospects of physiotherapeutic and balneotherapeutic methods for the treatment and rehabilitation of the patients with diabetic neuropathy. *Fizioterapiya, Bal'neologiya i Reabilitatsiya*. 2016; 15(6): 322–327 (In Russ., English abstract).
8. Gorbunov Yu.V., Korepanov A.M., Shklyayev A.Ye., Chetverikov P.I. Izhevsk state medical academy and sanatorium "Uva": 30 years of joint research work. *Zdorov'e, Demografiya, Ekologiya Finno-Ugorskikh Narodov*. 2017; 2: 12–14 (In Russ., English abstract).
9. Grjibovski A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A. Analysis of nominal and ordinal data using Statistica and SPSS software. *Nauka i Zdravookhranenie*. 2016; 6: 5–39 (In Russ., English abstract).
10. Klyushin D.A., Petunin Yu.I. *Dokazatel'naya meditsina: Primenenie statisticheskikh metodov [Evidence based medicine: using statistical methods]*. Moscow: Dialektika; 2017. 316 p. (In Russ.)

Сведения об авторах / Information about the authors

Шкляев Алексей Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Казарин Даниил Дмитриевич* — аспирант кафедры факультетской терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: ddkazarin@mail.ru, тел.: +7 (912)-450-79-71;

ул. Школьная, д. 39, кв. 5, г. Ижевск, 426054, Россия.

Горбунов Юрий Викторович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Четвериков Петр Иванович — заместитель исполнительного директора по медицинской части ООО «Санаторий Ува».

Кузьяев Михаил Валерьевич — врач-бактериолог высшей квалификационной категории, заведующий бактериологической лабораторией бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики «Первая республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Удмуртской Республики.

Aleksey E. Shklyayev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department for Intermediate Internal Medicine, Izhevsk State Medical Academy.

Daniil D. Kazarin* — Postgraduate Researcher, Department for Intermediate Internal Medicine, Izhevsk State Medical Academy.

Corresponding author: e-mail: ddkazarin@mail.ru, tel.: +7 (912)-450-79-71;

Scholnaya str., 39-5, Izhevsk, 426054, Russia.

Yury V. Gorbunov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department for Intermediate Internal Medicine, Izhevsk State Medical Academy.

Petr I. Chetverikov — Deputy Executive Director for Medical Affairs, Uva Sanatorium.

Mikhail V. Kuzyaev — board-certified bacteriologist (highest category), Head of the Bacteriological Laboratory, First Republican Clinical Hospital.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ И СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И РАЗЛИЧНЫМ ИСХОДОМ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

И. Ф. Шлык

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

Аннотация

Цель. Оценить цитокиновый профиль и содержание маркера дисфункции эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца с различным исходом коронарного шунтирования.

Материалы и методы. Включены в исследование 95 человек, из них 22 респондента — практически здоровые, не имеющие ишемической болезни сердца (ИБС). Остальные пациенты с ИБС (73) были ретроспективно разделены на 2 подгруппы в зависимости от наличия осложнений в течение первого месяца после коронарного шунтирования (КШ). В подгруппу 1 (КШ с осложнениями) вошли 25 пациентов, 48 человек составили подгруппу 2 (КШ без осложнений). Операция КШ выполнена на работающем сердце, во время реваскуляризации наложены артериальные шунты. Содержание в сыворотке крови ИЛ-4, ИФН- γ определяли методом иммуноферментного анализа с помощью соответствующих тест-систем производства BCM Diagnostics на микропланшетном фотометре Zenyth 340 (Biochrom Ltd). Для оценки содержания эндотелина-1 в сыворотке крови использовали иммуноферментные тест-системы производства Biomedica. Статистический анализ результатов исследования проводили с применением модуля описательной статистики Statistica 12.0 (StatSoft, США) с расчетом средней величины (M), ее ошибки (m), медианы (Me) и межквартильного диапазона [Q_{25} ; Q_{75}]. Статистическая значимость считалась достоверной при $p \leq 0,05$.

Результаты. Выявлено, что в дооперационном периоде у пациентов обеих подгрупп с ИБС, отмечался повышенный уровень эндотелина-1 ($p = 0,0001$), ИФН- γ ($p = 0,0001$), в то время как повышение продукции ИЛ-4 отмечалось лишь в 1 подгруппе ($p = 0,0001$) по сравнению с контролем. В динамике после проведения коронарного шунтирования у пациентов в подгруппе с ИБС и осложнениями КШ отмечался стабильно высокий уровень ИЛ-4 ($p > 0,05$) и ИФН- γ ($p > 0,05$) в течение всего периода наблюдения по сравнению с исходным значением. Содержание эндотелина-1 в обеих подгруппах значимо повышалось на 4-е сутки наблюдения ($p > 0,05$) и возвращалось к исходно высоким значениям через 1 месяц.

Заключение. Развитие иммунного ответа у пациентов с ИБС и осложнениями после КШ реализуется преимущественно по провоспалительному пути и сопровождается наличием дисфункции эндотелия.

Ключевые слова: коронарное шунтирование, интерферон гамма, эндотелин-1, цитокины

Конфликт интересов: автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шлык И.Ф. Цитокиновый профиль и состояние эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца и различным исходом коронарного шун-

тирования. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(5): 96–104. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-96-104>

Поступила 09.08.2019

Принята после доработки 19.08.2019

Опубликована 25.10.2019

CYTOKINE PROFILE AND ENDOTHELIAL STATUS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND DIFFERENT OUTCOMES OF CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

Irina F. Shlyk

Rostov State Medical University,
Nakhichevansky av., 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia

Abstract

Aim. To assess the cytokine profile and the level of endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease (CAD) and different outcomes of coronary artery bypass grafting (CABG).

Materials and methods. The study included 95 people, with 22 of them being practically healthy (without CAD). The CAD patients (73) were retrospectively divided into 2 subgroups according to the presence of complications within the first month after the CABG. The first subgroup consisted of 25 patients suffering from complications after CABG, with 48 people making up the second subgroup (no complications after CABG). CABG was performed on a beating heart; bypass grafts were attached during revascularisation. The serum levels of IL-4 and IFN- γ were determined through the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using appropriate test systems manufactured by BCM Diagnostics and a Zenyth 340 microplate photometer (Biochrom Ltd). In order to determine the content of endothelin-1 in blood serum, ELISA test systems manufactured by Biomedica were used. The statistical analysis of study results was performed employing the descriptive statistics module of Statistica 12.0 (StatSoft, USA). The mean (M), its error (m), median (Me) and the interquartile range [Q25; Q75] were calculated. In cases when $p \leq 0.05$, the results were considered statistically significant.

Results. It was revealed that, in the preoperative period, CAD patients from both subgroups exhibited increased levels of endothelin-1 ($p = 0.0001$) and IFN- γ ($p = 0.0001$), whereas an increase in IL-4 production was noted only in the first subgroup ($p = 0.0001$), as compared to the control group. The follow-up revealed that CAD patients with complications after CABG exhibited stable high levels of IL-4 ($p > 0.05$) and IFN- γ ($p > 0.05$) during the entire observation period, as compared to the initial values. The content of endothelin-1 in both subgroups increased significantly on the 4th day of observation ($p > 0.05$) and returned to its initial high values after 1 month.

Conclusion. Immune response in CAD patients suffering from complications after CABG develops mainly along the pro-inflammatory pathway and is accompanied by endothelial dysfunction.

Keywords: coronary artery bypass surgery, interferon-gamma, endothelin-1, cytokines

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

For citation: Shlyk I.F. Cytokine Profile and Endothelial Status in Patients with Coronary Artery Disease and Different Outcomes of Coronary Artery Bypass Grafting. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(5): 96–104. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-96-104>

Submitted 09.08.2019

Revised 19.08.2019

Published 25.10.2019

Введение

Известно, что эффективным методом лечения ишемической болезни сердца (ИБС) различной степени тяжести, формирующейся вследствие атеросклероза, является коронарное шунтирование (КШ). В настоящее время КШ выполняется с помощью искусственного кровообращения (ИК) или на работающем сердце (РС). Проведение КШ с ИК является предиктором возникновения более тяжелых осложнений в интра- и послеоперационном периодах в сравнении с операцией на РС [1]. Между тем проведение КШ на РС тоже не лишено осложнений, которые обусловлены возникновением воспалительной реакции в ответ на реперфузию миокарда, хирургическую травму и анестезию [2]. Воспалительный ответ, в свою очередь, запускает каскад гуморальных и клеточных реакций, вызывающих дисфункцию эндотелия, и приводит к несостоятельности шунтов, снижению сосудистого сопротивления, гипотонии, нарушению перфузии головного мозга, почек и миокарда [3]. В литературе встречаются данные, отражающие роль таких цитокинов, как ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-1, в развитии послеоперационных осложнений у пациентов, перенесших КШ. Однако данные работы ограничены весьма коротким периодом наблюдения после КШ (от 2 до 24 часов) и не отражают истинной картины цитокиновой активности и эндотелиальной функции, а также носят противоречивый характер [4]. Кроме того, отсутствуют данные о взаимодействии ИЛ-4 и ИФН- γ как мощных регуляторов воспалительного ответа в различные сроки наблюдения после КШ.

Целью настоящей работы является оценка цитокинового профиля и маркера дисфункции эндотелия у пациентов ИБС с различным исходом коронарного шунтирования.

Материалы и методы

Исследование проводилось в ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России на базе кардиохирургического отделения и НИИ клинической иммунологии в период 2016–2018 гг. В исследовании приняли участие 95 человек, из которых 73 — пациенты с ИБС, 22 составили группу контроля. В контрольной группе ИБС исключалась с помощью инструментальных и лабораторных методов исследования. После проведения КШ за пациентами наблюдали в течение 1 месяца, затем они были ретроспективно разделены на 2 подгруппы в зависимости наличия осложнений, таких как стенокардия напряжения, тромбоз/несостоятельность шунта (определяли при проведении повторной коронароангиогра-

фии), инфаркт миокарда, ишемический инсульт, персистирующие нарушения ритма. В подгруппу 1 (КШ с осложнениями) вошли 25 пациентов, 48 человек составили подгруппу 2 (КШ без осложнений). Критериями исключения для двух подгрупп были: наличие заболеваний соединительной ткани, ревматологические заболевания, сахарный диабет, наличие инфекционных и онкологических заболеваний, возраст младше 50 лет, проведение КШ с ИК. Все участники подписали добровольное информированное согласие на исследование. Операция КШ выполнена на работающем сердце, во время реваскуляризации наложены артериальные шунты.

Содержание в сыворотке крови ИЛ-4, ИФН- γ проводили методом иммуноферментного анализа с помощью соответствующих тест-систем производства BCM Diagnostics на микропланшетном фотометре Zenyth 340 (Biochrom Ltd). Для оценки содержания эндотелина-1 в сыворотке крови использовали иммуноферментные тест-системы производства Biomedica. Забор крови для исследования осуществляли до проведения коронарного шунтирования, через 5 суток и через 1 месяц после него.

Статистический анализ результатов исследования проводили с применением модуля описательной статистики Statistica 12.0 (StatSoft, США) с расчетом средней величины (M), ее ошибки (m), медианы (Me) и межквартильного диапазона [Q_{25} ; Q_{75}]. Различия средних величин между двумя группами оценивали по критерию Манна — Уитни. Различия средних величин между тремя и более группами оценивали по результатам дисперсионного анализа с применением непараметрического критерия Крускала — Уоллиса и попарного сравнения с учетом поправки на число сравниваемых групп. В динамике изменения содержания цитокинов и маркера дисфункции эндотелия оценивали с помощью критерия Уилкоксона. Статистическую значимость различия долей между группами определяли по критерию Пирсона с χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность. Оценку распределения величин и отличие от нормального распределения анализировали по критерию Шапиро — Уилка. Статистическая значимость считалась достоверной при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Сравниваемые в нашем исследовании подгруппы пациентов были сопоставимы по возрасту, наличию вредных привычек, сопутствующей патологии, характеристике коронарного атеросклероза, функционального класса ИБС, принимаемой терапии (табл. 1).

Сопоставительный анализ данных до оперативного вмешательства в сравнении с контрольными цифрами показал, что сывороточный уровень ИЛ-4 у пациентов 1-й подгруппы был в 2 раза выше, чем у здоровых и больных, вошедших во 2-ю подгруппу. Содержание ИФН- γ в обеих подгруппах с ИБС на порядок выше соответствующего показателя здоровых, при этом у пациентов 1-й подгруппы уровень ИФН- γ вдвое превышал значения 2-й подгруппы. Содержание маркера дисфункции эндотелия эндотелина-1, будучи значительно выше у больных с ИБС, чем в контроле, не отличалось между подгруппами (табл. 2).

Представленные данные демонстрируют, что в дооперационном периоде повышенный, в сравнении с контрольными данными, показатель эндотелиальной дисфункции находится в обеих подгруппах наблюдения на одном уровне. Также в обеих группах пациентов с ИБС определяется усиление продукции ИФН- γ , при этом его уровень выше у больных 1-й подгруппы. Содержание ИЛ-4 превышает контрольные значения только у пациентов 1-й подгруппы, тем самым превышая этот показатель в 2 раза с больными, составившими 2-ю подгруппу наблюдения.

Таблица 1. Клиническая характеристика подгрупп пациентов с ИБС

Table 1. Clinical characteristics of CAD patients

Переменная	1-я подгруппа n = 25	2-я подгруппа n = 48	p
Возраст	64,02 ± 0,34	65,61 ± 1,83	0,24
Курение	25 (100%)	48 (100%)	1,0
Гипертоническая болезнь	25 (100%)	48 (100%)	1,0
Длительность ИБС	7,3 ± 0,34	7,02 ± 0,34	0,73
Количество коронарных артерий со стенозом более 50%	3,5 ± 0,23	2,8 ± 0,41	0,4
Фракция выброса более 50%	25 (100%)	48 (100%)	1,0
Функциональный класс ИБС II	25 (100%)	48 (100%)	1,0
Стадия ХСН I	25 (100%)	48 (100%)	1,0
СКФ (СКД-EPI) более 60 мл/мин/1,73 м ²	25 (100%)	48 (100%)	1,0
Прием ингибиторов АПФ/Сартанов	25 (100%)	48 (100%)	1,0
Прием β -блокаторов	25 (100%)	48 (100%)	1,0
Прием тиазидоподобных/тиазидных диуретиков	12 (48%)	22 (45%)	0,67
Прием антагонистов кальция	15 (60%)	30 (62,5%)	0,8
Прием антиагрегантов	25 (100%)	48 (100%)	1,0
Прием статинов	25 (100%)	48 (100%)	1,0
Осложнения в течение 1 месяца после КШ			
Стенокардия напряжения	7 (28%)	-	-
Тромбоз/несостоятельность шунта	7 (28%)	-	-
Инфаркт миокарда	5 (20%)	-	-
Ишемический инсульт	3 (12%)	-	-
Персистирующие нарушения ритма	3 (12%)	-	-

Примечание: p определяли с помощью критерия Пирсона с χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность.

Note: p was determined using the Pearson's chi-squared test (χ^2) with Yates's correction for continuity.

Таблица 2. Содержание цитокинов и эндотелина-1 у пациентов с ИБС и контрольной группы

Table 2. Content of cytokines and endothelin-1 in CAD patients and the control group

Показатель	Стат. величина	Контрольная группа (к)	1-я подгруппа	2-я подгруппа	p мн.	p _{к-1}	p _{к-2}	p ₁₋₂
ИЛ-4, пг/мл	M ± m; Me [25; 75]	2,2 ± 0,4 1,6 (1,3; 1,9)	4,9 ± 0,6 4,4 (3,0; 6,6)	2,4 ± 0,1 2,4 (1,8; 2,5)	0,0002	0,0001	0,7	0,001
ИФН- γ , пг/мл	M ± m; Me [25; 75]	6,6 ± 0,3 6,5 (5,3; 7,4)	41,1 ± 6,3 35,1 (22,6; 44,6)	21,2 ± 1,3 19,6 (18,5; 21,6)	0,0001	0,00001	0,0001	0,001
ЭТ-1, пмоль/л	M ± m; Me [25; 75]	0,16 ± 0,03 0,11 (0,09; 0,2)	1,4 ± 0,2 1,43 (0,8; 1,95)	0,8 ± 0,2 0,44 (0,3; 1,04)	0,0001	0,00001	0,01	0,1

Примечание: p мн. — оценивали по результатам дисперсионного анализа критерия Крускала—Уоллиса. Парное сравнение проводили с учетом числа сравниваемых групп.

Note. The significance level of differences between groups was evaluated according to the results of Kruskal—Wallis one-way analysis of variance. Pairwise comparison was carried out considering the number of compared groups.

Дальнейший анализ результатов динамического наблюдения в раннем послеоперационном периоде и в течение месяца после КШ показал, что у пациентов с возникшими послеоперационными осложнениями значимых изменений содержания в сыворотке крови ИЛ-4 относительно исходного уровня не наблюдалось как на 4-е сутки после операции, так и через месяц. Также статистически достоверно не отличалось от исходного показателя содержание сывороточного ИФН- γ в течение всего периода наблюдения. В то же время индекс соотношения иммунорегуляторных медиаторов ИФН- γ /ИЛ-4 через месяц после КШ увеличился в 1,7 раза ($p = 0,002$) по сравнению с исходом. Уровень эндотелина-1 вдвое превысил исходные показатели на 4-е сутки после КШ ($p = 0,04$) и снизился до исходных цифр через месяц (табл. 3).

Таким образом, у пациентов с осложнениями КШ, несмотря на стабилизацию показателя эндотелиальной дисфункции на дооперационном уровне через месяц после операции, происходит

изменение соотношения цитокинов в сторону преваляирования провоспалительного пути регуляции.

Динамика исследуемых параметров у пациентов без осложнений КШ показывает, что содержание ИЛ-4 повышается на 4-е сутки после вмешательства и снижается через месяц, оставаясь на высоком уровне относительно исходных значений. Количество сывороточного ИФН- γ сохраняется на исходном уровне к 4-м суткам после операции и значимо снижается через месяц наблюдения ($p = 0,01$). Показатель соотношения ИФН- γ /ИЛ-4 уменьшается начиная с 4-х суток после операции ($p = 0,02$), достигая к месяцу двукратного снижения по сравнению с исходом ($p = 0,008$). Содержание эндотелина-1 значительно повышается через 4 суток после операции ($p = 0,04$) и снижается до исходного уровня через месяц наблюдения (табл. 4).

Таким образом, у пациентов без осложнений КШ регистрируется активация продукции ИЛ-4,

Таблица 3. Динамика содержания цитокинов и эндотелина-1 у пациентов с осложнениями КШ
Table 3. Content of cytokines and endothelin-1 in patients with complications after CABG over time

Показатель	Стат. величина	До операции	Через 4 суток	Через 1 месяц	p
ИЛ-4, пг/мл	$M \pm m$; Me [25; 75]	$4,9 \pm 0,6$ 4,4 (3,0; 6,6)	$5,0 \pm 0,8$ 4,4 (2,25; 8,45)	$3,6 \pm 0,8$ 2,4 (1,6; 5,3)	$p^* = 0,98$ $p^{**} = 0,21$
ИФН- γ , пг/мл	$M \pm m$; Me [25; 75]	$41,1 \pm 6,3$ 35,1 (22,6; 44,6)	$44,5 \pm 5,6$ 37,9 (33,4; 47,8)	$48,7 \pm 8,9$ 33,64 (20,7; 64,3)	$p^* = 0,79$ $p^{**} = 0,7$
ИФН- γ /ИЛ-4	$M \pm m$; Me [25; 75]	$8,1 \pm$	$8,7 \pm$	$13,8 \pm$	$p^* = 0,79$ $p^{**} = 0,002$
ЭТ-1, пмоль/л	$M \pm m$; Me [25; 75]	$1,4 \pm 0,2$ 1,43 (0,8; 1,95)	$2,8 \pm 0,4$ 2,63 (1,08; 2,95)	$0,96 \pm 0,1$ 1,15 (0,3; 1,28)	$p^* = 0,04$ $p^{**} = 0,5$

Примечание: p^* — уровень значимости при сравнении показателей через 4 суток после операции с исходными данными; p^{**} — уровень значимости при сравнении показателей через 1 месяц после операции с исходными данными; динамическое различие оценивали с помощью критерия Уилкоксона.

Note: p^* — significance level when comparing the results obtained 4 days after the operation with the initial data; p^{**} — the significance level when comparing results obtained 1 month after the operation with the initial data; differences were evaluated using the Wilcoxon signed-rank test.

Таблица 4. Динамика содержания цитокинов и эндотелина-1 у пациентов без осложнений КШ
Table 4. Content of cytokines and endothelin-1 in patients without complications after CABG over time

Показатель	Стат. величина	До операции	Через 4 суток	Через 1 месяц	p
ИЛ-4, пг/мл	$M \pm m$; Me [25; 75]	$2,4 \pm 0,1$ 2,4 (1,8; 2,5)	$4,5 \pm 0,6$ 4,7 (2,4; 5,6)	$3,7 \pm 0,4$ 3,78 (2,78; 4,27)	$p^* = 0,001$ $p^{**} = 0,05$
ИФН- γ , пг/мл	$M \pm m$; Me [25; 75]	$21,2 \pm 1,3$ 19,6 (18,5; 21,6)	$23,2 \pm 1,3$ 21,6 (20,5; 23,5)	$17,14 \pm 0,81$ 17,35 (15,5; 19,5)	$p^* = 0,3$ $p^{**} = 0,01$
ИФН- γ /ИЛ-4	$M \pm m$; Me [25; 75]	$8,5 \pm$	$5,4 \pm$	$4,9 \pm$	$p^* = 0,02$ $p^{**} = 0,008$
ЭТ-1, пмоль/л	$M \pm m$; Me [25; 75]	$0,8 \pm 0,2$ 0,44 (0,3; 1,04)	$1,98 \pm 0,2$ 2,05 (0,9; 2,01)	$0,76 \pm 0,2$ 0,54 (0,9; 1,25)	$p^* = 0,04$ $p^{**} = 0,76$

Примечание: p^* — уровень значимости при сравнении показателей через 4 суток после операции с исходными данными; p^{**} — уровень значимости при сравнении показателей через 1 месяц после операции с исходными данными; динамическое различие оценивали с помощью критерия Уилкоксона.

Note: p^* — significance level when comparing the results obtained 4 days after the operation with the initial data; p^{**} — the significance level when comparing results obtained 1 month after the operation with the initial data; differences were evaluated using the Wilcoxon signed-rank test.

ИФН- γ и эндотелина-1 на 4-е сутки после операции со снижением всех перечисленных критериев через месяц наблюдения.

Анализ представленных данных свидетельствует о различии цитокинового профиля пациентов в зависимости от возникновения осложнений в течение месяца после оперативного вмешательства. Оценка цитокинового профиля является интегративным показателем любого воспалительного процесса, и коронарный атеросклероз не является исключением. Данное положение подтверждается результатами, полученными в нашем исследовании при сравнении обеих подгрупп с ИБС и здоровыми лицами. Цитокины, будучи биологически активными медиаторами, вырабатываются не только клетками иммунной системы, но и эндотелиальными клетками, которые трансформируются в продуценты цитокинов при атеросклеротическом повреждении. Наличие значимо высоких уровней эндотелина-1 подтверждает эндотелиальную дисфункцию, причем чем выше степень повреждения эндотелия, тем больше вырабатывается провоспалительных цитокинов. Данное предположение согласуется с результатами других авторов, которые выявили зависимость между повреждением эндотелия и повышенным синтезом провоспалительных цитокинов у пациентов с ИБС [5]. В работе И. Ю. Рагино и соавт. (2019) была выявлена взаимосвязь уровня эндотелина-1 с такими маркерами воспаления, как ИЛ-6 и С-реактивный белок, а также хемоаттрактантный белок MCP-1. Причем данная взаимосвязь прослеживалась в более нестабильных коронарных атеросклеротических бляшках [6]. Эти данные согласуются с результатом нашей работы и могут свидетельствовать о прямой взаимосвязи эндотелиальной дисфункции и выработки провоспалительных цитокинов.

Как и многие биологические процессы, воспалительный ответ является балансом про- и противовоспалительных медиаторов. В нашей работе в подгруппе больных с осложнениями КШ выявлена особенность соотношения ИЛ-4 и ИФН- γ . Возможно, это связано с тем, что ИЛ-4 ингибирует генерацию цитотоксических лимфоцитов, продуцирующих ИФН- γ . Кроме того, ИФН- γ является мощным индуктором синтеза хемоаттрактантных белков, которые способствуют привлечению моноцитов и Т-клеток в зону атеросклероза, поддерживая процесс синтеза провоспалительных цитокинов. В свою очередь, моноцитарный хемоаттрактантный белок — MCP-1 является мощным фактором адгезии моноцитов к эндотелиальным клеткам, а также участвует в поляризации Т-клеток по Th1 пути,

что способствует еще большему синтезу ИФН- γ , подавлению поляризации Т-клеток по Th2 пути и продукции противовоспалительных цитокинов. В данной ситуации ИЛ-4 может выступать в роли цитокина, нейтрализующего действие ИФН- γ , и подавлять выработку белков хемотаксиса моноцитов и молекул межклеточной адгезии [7, 8].

При проведении анализа цитокинового профиля у пациентов 1 и 2 подгрупп нами отмечен факт повышения синтеза ИФН- γ на 4 сутки после операции. Эти данные согласуются с результатами исследования А. С. Головкина и соавт. (2015) [9].

Такое повышение цитокинов, предположительно, связано с проведением оперативного вмешательства и выглядит как ответ на повреждение и реперфузию миокарда. В некоторых работах приводятся данные о том, что поврежденный вследствие КШ миокард является продуцентом таких цитокинов, как ФНО- α , ИЛ-6 и ИФН- γ , а активация систем комплемента и каллкреин-кининовой приводит к выраженной дисфункции эндотелия, который сам модифицируется в продуцент провоспалительных цитокинов. Об усугублении имеющейся дисфункции эндотелия после проведенного КШ в раннем послеоперационном периоде свидетельствует выявленное в наших исследованиях повышенное содержание эндотелина-1 в обеих группах. Возможно, это связано с тем, что эндотелин-1, являясь регулятором сосудистого тонуса, может усугублять ишемию миокарда, так как участвует в деградации оксида азота и вызывает спазм микроциркуляторного русла и тромбоз. Полученные нами данные согласуются с результатами других авторов. Так, в работе Д. А. Овчинникова и соавт. (2017) представлен анализ взаимосвязи повышения провоспалительных цитокинов с дисфункцией эндотелия у пациентов, перенесших КШ [10]. В другой работе отмечалось влияние повышения эндотелина-1 на дооперационном этапе и в раннем послеоперационном периоде на возникновение осложнений коронарного шунтирования [11].

Таким образом, содержание цитокинов в обеих подгруппах на значимом уровне является ожидаемым процессом. Но в подгруппе пациентов с осложнениями КШ через месяц после операции наблюдается снижение ИЛ-4 и увеличением содержания ИФН- γ . О поляризации иммунного ответа в данной группе по провоспалительному пути свидетельствует также увеличение индекса соотношения ИФН- γ к ИЛ-4. Так, в 1-й подгруппе коэффициент ИФН- γ /ИЛ-4 увеличивается с 8,3 до 13,5, а во 2-й подгруппе уменьшается более чем в два раза по сравнению с исходными

значениями. Полученные данные согласуются с результатами литературных источников, в которых отмечается повышение провоспалительных цитокинов у пациентов, перенесших КШ с осложнениями в виде нарушения мозгового кровообращения и когнитивной дисфункции, а также осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы [4, 10].

Таким образом, развитие иммунного ответа при атеросклерозе реализуется преимущественно по провоспалительному пути, что подтверждается повышением синтеза провоспалительных цитокинов и наличием дисфункции эндотелия. Кроме того, на основании данного исследования можно предположить, что в развитии осложнений через месяц после операции важная роль отводится ИФН-γ. Данное предположение демонстрируется динамикой соотношения ИФН-γ/ИЛ-4. При этом не исключено, что коррекцию дисфункции эндотелия, которая вносит вклад в развитие осложнений после КШ на РС, стоит рассматривать с позиции коррекции провоспалительного ответа как основного фактора неблагоприятных исходов. Данный вывод требует проведения дальнейших подтверждающих или опровергающих исследований.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), одобрено локальным независимым этическим комитетом государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Нахичеванский пер., д. 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия, протокол № 15/15 от 08.10.2015). От всех пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with ethical standards

The study was conducted in compliance with the ethical standards defined in the Helsinki Declaration and was approved by an independent ethics committee of the Rostov State Medical University (Nakhichevansky av., 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia, minutes No. 15/15 of 8 October 2015). All examined patients provided their written voluntary informed consent to participate in the study.

Список литературы

1. Бокерия Л.А., Милюевская Е.Б., Кудзоева З.Ф., Прянишников В.В. *Сердечно-сосудистая хирургия — 2017. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения*. М.: НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ; 2018. 252 с.
2. Чумакова С.П., Уразова О.И., Шипулин В.М., Новицкий В.В., Хардинова С.А. Цитокины как индукторы постперфузионной системной воспалительной реакции у кардиохирургических больных с различной продолжительностью коронарной патологии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16(4): 260–268. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-260-268
3. Рубаненко О.А., Фатенков О.В., Хохлунов С.М., Лимарева Л.В. Динамика показателей воспаления, антиоксидантной защиты и миокардиальной ишемии при коронарном шунтировании с использованием искусственного кровообращения и на работающем сердце. *Российский медицинский журнал*. 2016; 22(3): 116–120. DOI: 10.18821/0869-2106-2016-22-3-116-120
4. Бузиашвили Ю.И., Кокшенева И.В., Самсонова Н.Н., Абуков С.Т., Бузиашвили В.Ю., Климович Л.Г. Динамика уровня факторов воспалительной реакции в раннем послеоперационном периоде при различных методиках коронарного шунтирования. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2015; 8(1): 4–11. DOI: 10.17116/kardio2015814-11
5. Мазуров В.И., Столов С.В., Беляева И.Б., Трофимов Е.А. Участие иммуновоспалительных механизмов в патогенезе коронарного атеросклероза. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2015; 7(4):13–23. DOI: 10.17816/mechnikov20157413-23
6. Рагино Ю.И., Стрюкова Е.В., Мурашов И.С., Полонская Я.В., Волков А.М., Каштанова Е.В., Кургузов А.В., Чернявский А.М. Ассоциация факторов эндотелиальной дисфункции с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях. *Российский кардиологический журнал*. 2019; 5: 26–29. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-5-26-29
7. Abdolmaleki F., Gheibi Hayat S.M., Bianconi V., Johnston T.P., Sahebkar A. Atherosclerosis and immunity: a perspective. *Trends. Cardiovasc. Med*. 2019; 29(6): 363–371. DOI: 10.1016/j.tcm.2018.09.017
8. Шлык И.Ф., Сизякина Л.П., Сидоров Р.В., Шлык С.В., Дробот Н.В. Оценка динамики про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов перенесших, стентирование коронарных артерий. *Цитокины и воспаление*. 2018;17(1–4): 91–95.
9. Головкин А.С., Матвеева В.Г., Хуторная М.В., Понасенко А.В., Шукевич Д.Л., Григорьев Е.В. Роль сывороточных цитокинов в патогенезе системного воспалительного ответа после аортокоронар-

ного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. *Цитокины и воспаление*. 2015; 14(2): 48–55.

10. Овчинников Д.А., Амосов Д.Д., Воробьев Е.А., Гарнюк В.В., Бельтюков П.П., Гребенник В.К., Гордеев М.Л., Баранцевич Е.Р. Когнитивная дисфункция и содержание в крови маркеров воспалительного ответа у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Кор-*

сакова. 2017; 117(4): 5–10. DOI: 10.17116/jnevro2017117415-10

11. Михеев С.Л., Мандель И.А., Подоксенов Ю.К., Свирко Ю.С., Суходоло И.В., Андреев С.Л., Александрова Е.А., Пряхин А.С., Гусакова А.М., Козлов Б.Н., Шипулин В.М. Комплексная оценка маркеров дисфункции эндотелия в прогнозировании исхода операций в коронарной хирургии. *Клиническая медицина*. 2017; 95 (11): 1026–1034. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-11-1026-1034

References

1. Bokeriya L.A., Milievskaya E.B., Kudzoeva Z.F., Pryanishnikov V.V. *Serdechno-sosudistaya khirurgiya — 2017. Bolezni i vrozhdennye anomalii sistemy krovoobrashcheniya [Cardiovascular Surgery — 2017. Diseases and congenital malformations of the circulatory system]*. Moscow: NMITSSKh im. A.N. Bakuleva MZ RF; 2018. 252 s.
2. Chumakova S.P., Urazova O.I., Shipulin V.M., Novitsky V.V., Khardikova S.A. Cytokines as inducers of postperfusion systemic inflammatory reaction in cardiosurgical patients with different duration of coronary pathology. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16(4): 260–268 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-260-268
3. Rubanenko O.A., Fatenkov O.V., Khokhlunov S.M., Limareva L.V. The dynamics of indicators of inflammation, antioxidant defense and myocardium ischemia under coronary bypass surgery using artificial blood circulation and on functioning heart. *Rossiiskii Meditsinskii Zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2016; 22(3): 116–120 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/0869-2106-2016-22-3-116-120
4. Buziashvili Yu.I., Koksheneva I.V., Samsonova N.N., Abukov S.T., Buziashvili V.Yu., Klimovich L.G. The dynamics of inflammatory factors in the early postoperative period after various techniques of coronary artery bypass grafting. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2015; 8(1): 4–11 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/kardio2015814-11
5. Mazurov V.I., Stolon S.V., Belyaeva I.B., Trofimov E.A. The participation of immune and inflammatory mechanisms in the pathogenesis of coronary atherosclerosis. *Vestnik Severo-Zapadnogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta im. I.I. Mechnikova [HERALD of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov]*. 2015; 7(4):13–23 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17816/mechnikov20157413-23
6. Ragino Yu.I., Stryukova E.V., Murashov I.S., Polonskaya Ya.V., Volkov A.M., Kashtanova E.V., Kurguzov A.V., Chernyavsky A.M. Association of endothelial dysfunction factors with the presence of unstable atherosclerotic plaques in the coronary arteries. *Russian Journal of Cardiology*. 2019; 5: 26–29 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15829/1560-4071-2019-5-26-29
7. Abdolmaleki F., Gheibi Hayat S.M., Bianconi V., Johnston T.P., Sahebkar A. Atherosclerosis and immunity: a perspective. *Trends. Cardiovasc. Med*. 2019; 29(6): 363–371. DOI: 10.1016/j.tcm.2018.09.017
8. Shlyk I.F., Szyakina L.P., Sidorov R.V., Shlyk S.V., Drobotya N.V. Otsenka dinamiki pro- i protivovospalitel'nykh tsitokinov u patsientov perenesshikh stentirovaniye koronarnykh arterii [Assessment of the dynamics of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients undergoing stenting of coronary arteries]. *Tsitokiny i Vospalenie*. 2018;17(1–4): 91–95 (In Russ.).
9. Golovkin A.S., Matveeva V.G., Khutornaya M.V., Ponosenko A.V., Shukevich D.L., Grigoriev E.V. The role of serum cytokines in the pathogenesis of systemic inflammatory response syndrome after on-pump coronary artery bypass grafting. *Tsitokiny i Vospalenie*. 2015; 14(2): 48–55 (In Russ., English abstract).
10. Ovchinnikov D.A., Amosov D.D., Vorobyov E.A., Garnyuk V.V., Beltiukov P.P., Grebennik V.K., Gordeev M.L., Barantsevich E.R. Cognitive dysfunction and content of inflammatory markers in patients after coronary artery bypass graft. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017; 117(4): 5–10 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/jnevro2017117415-10
11. Mikheev S.L., Mandel I.A., Podoksenov Yu.K., Svirko Yu.S., Sukhodolo I.V., Andreev S.L., Aleksandrova E.A., Pryakhin A.S., Gusakova A.M., Kozlov B.N., Shipulin V.M. Complex evaluation of endothelial dysfunction markers for prediction of outcomes in coronary surgery. *Klinicheskaya Meditsina*. 2017; 95(11): 1026–1034 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-11-1026-1034

Сведения об авторе / Information about the author

Шлык Ирина Федоровна — кандидат медицинских наук, докторант кафедры клинической аллергологии и иммунологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: sushkinaif@mail.ru, тел.: +7 (928) 1793987;

ул. Батурина, 151/66, кв. 28, г. Ростов-на-Дону, 344116, Россия.

Irina F. Shlyk — Cand. Sci. (Med.), Department for Clinical Allergology and Immunology, Rostov State Medical University.

Contact information: e-mail: sushkinaif@mail.ru, tel.: +7 (928) 1793987;

Baturinskaya str., 151/66, apt. 28, Rostov-on-Don, 344116, Russia.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА В ХИРУРГИИ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В. Ю. Мурунов*, Л. В. Коваленко

*Бюджетное учреждение высшего образования
Ханты-Мансийского автономного округа Югры
«Сургутский государственный университет»,
пр. Ленина, д.1, г. Сургут, 628400, Россия*

Аннотация

В статье дано определение и представление о роли интраоперационного нейрофизиологического мониторинга в нейрохирургии. Дана краткая историческая справка, описаны основные методы интраоперационного нейрофизиологического мониторинга — регистрация соматосенсорных и моторных вызванных потенциалов. Описывается электрическая стимуляция коры головного мозга и субкортикальных структур в условиях общего наркоза и в сознании. Интраоперационный нейрофизиологический мониторинг является неотъемлемой частью нейрохирургии, также приобретает все большее значение в ортопедии и полостной хирургии, где существует риск повреждения нервных структур.

Ключевые слова: интраоперационный нейрофизиологический мониторинг, моторные вызванные потенциалы, сенсорные вызванные потенциалы, моторная кора

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Мурунов В.Ю., Коваленко Л.В. Современные представления о роли интраоперационного нейрофизиологического мониторинга в хирургии опухолей головного мозга. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(5): 105–115. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-105-115>

Поступила 20.07.2019

Принята после доработки 19.08.2019

Опубликована 25.10.2019

MODERN VIEWS ON THE ROLE OF INTRAOPERATIVE NEUROPHYSIOLOGICAL MONITORING IN BRAIN TUMOUR SURGERY

Vladislav Yu. Murunov*, Lyudmila V. Kovalenko

*Surgut State University,
Lenin ave., 1, Surgut, 628400, Russia*

Abstract

The article defines the role of intraoperative neurophysiological monitoring (IONM) in neurosurgery, provides a brief historical background, as well as describes the main methods of IONM — somatosensory and motor evoked potentials. The authors describe electrical stimulation of the cerebral cortex and subcortical structures under general anaesthesia and in the conscious

state. IONM is an integral part of neurosurgery, with its importance growing in orthopaedics and cavity surgery, where there is a risk of damaging nerve structures.

Key words: intraoperative neurophysiological monitoring, motor evoked potentials, sensory evoked potentials, motor cortex

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

For citation: Murunov V.Yu., Kovalenko L.V. Modern Views on the Role of Intraoperative Neurophysiological Monitoring in Brain Tumour Surgery. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(5): 105–115. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-105-115>

Submitted 20.07.2019

Revised 19.08.2019

Published 25.10.2019

Введение

Успешное удаление опухолей головного мозга является сложной задачей при нейрохирургических операциях, даже в случаях макроскопически тотального удаления опухоли радикальность резекции по данным контрольных компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга подтверждается менее чем у 40–50% больных [1, 2].

В настоящее время хирургическое лечение глиом не может быть радикальным, это связано прежде всего с биологическими особенностями этих опухолей [3, 4].

Объем хирургического вмешательства имеет различное прогностическое значение, а выживаемость больных прямо связана с радикальностью операции [5]. Принципиальной задачей лечения является качество и продолжительность жизни пациента.

В настоящее время оптимальной, неэкспериментальной стратегией в хирургии опухолей головного мозга является комбинация нейрохирургического вмешательства с тотальным или субтотальным удалением опухолевой ткани, послеоперационной лучевой и химиотерапией [2]. Целью хирургического лечения является максимальное удаление опухолевой ткани с соблюдением физиологической дозволённости, получение гистологического диагноза, который дает возможность выбора адъювантной терапии, и точный взгляд на прогноз [3].

Удаление новообразований, локализующихся в пределах функционально значимых зон больших полушарий головного мозга, представляет еще более сложную нейрохирургическую проблему. Большое число новообразований поражают функционально значимые зоны. Около 60% всех олигодендроглиом и 11% всех глиобластом локализируются фронтопариетально, в области роландовой борозды [3]. При поражении больших полушарий

в области функционально значимых зон вероятность нарастания неврологического дефицита после нейрохирургических вмешательств велика и по данным разных авторов достигает 30% [3].

Наиболее часто после удаления глиом головного мозга возникают регионарные осложнения (32,1%), и в первую очередь травма функционально значимых зон мозга (14,8%) [1].

Большинство нейрохирургов продолжают и в настоящее время оперировать в меру своих знаний классической топографии и пространственного воображения [6]. При этом современные данные функциональной анатомии коры головного мозга показали, что распределение первичных двигательных и чувствительных, а также речевых центров гораздо шире и более вариабельно, чем по классическому учению [6]. Поэтому до сих пор существует риск ошибки в точности доступа и радикальности удаления опухоли, особенно при небольших ее размерах, нечетких границах между здоровой и патологической тканью.

Высокая летальность и инвалидизация больных, значительный социальный и экономический ущерб, наносимый обществу, вызывает интерес исследователей к больным данной категории. Тотальное удаление опухолей головного мозга является трудной задачей, достижимой у 40–50% больных, а хирургическая травма мозга, нанесенная в ходе оперативного вмешательства, нередко приводит к инвалидизации или гибели пациентов [6].

В настоящее время основное значение в снижении травматизации мозга при оперативных вмешательствах имеет применение интраоперационного нейрофизиологического мониторинга [2], что позволяет избежать необратимого неврологического дефицита в послеоперационном периоде [3].

Рассмотрим определение «интраоперационный нейрофизиологический мониторинг», его

цель, дадим характеристику ложноположительных и ложноотрицательных ответов в данной области.

Интраоперационный нейрофизиологический мониторинг (ИОМ) использует электрофизиологические методы, такие как электроэнцефалография, электромиография и вызванные потенциалы для оценки работы функций нервных структур (нервы, спинной мозг, определенные зоны головного мозга) в течение операции [1, 2]. Цель использования ИОМ — снижение риска ятрогенного повреждения нервной системы. При хирургии опухолей головного мозга, в частности, — это сохранение высокого функционального статуса пациента (шкала Karnofsky ≥ 70 баллов) [2].

Хирургия в целом может рассматриваться как риск-ассоциированный метод лечения заболеваний. В нейрохирургии, в частности, это потенциальная травма нервной системы [7–9]. Повреждение нервной ткани не всегда возможно идентифицировать, глядя в операционное поле, поэтому необратимые изменения в нервной ткани могут оставаться незамеченными для хирурга в течение операции [3, 6]. ИОМ включает использование нейрофизиологической записи в течение операции для определения изменений в функции нервной системы, которые могут быть вызваны хирургической манипуляцией. В течение поздних 1970-х и ранних 1980-х годов ИОМ применялся в основном в университетских клиниках и крупных госпиталях. В дальнейшем, в ходе совершенствования технологии методики, технического оснащения, с 1980-х годов стало возможным рутинное использование данной методики в стандартных операционных комнатах, стали создаваться нейрофизиологические общества, журналы (Американское общество нейрофизиологического мониторинга, ASNM). На заре становления методики рутинно использовались соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП) и стволовые вызванные потенциалы (СВП) [7].

Использование вызванных потенциалов в интраоперационном нейрофизиологическом мониторинге с целью снижения риска послеоперационного неврологического дефицита основано на следующих положениях:

- электрические потенциалы могут быть записаны в ответ на стимуляцию;
- эти потенциалы могут изменяться в значительной степени в результате хирургического воздействия;
- надлежащая хирургическая тактика, такая как прекращение манипуляций в ответ на появившиеся изменения в вызванных потенциалах,

будет уменьшать риск перманентного неврологического дефицита в послеоперационном периоде или, по меньшей мере, уменьшать степень неврологического дефицита [7, 10].

Вопрос ложноположительных и ложноотрицательных результатов в интраоперационном нейрофизиологическом мониторинге в настоящее время интенсивно обсуждается. В некоторых из этих дискуссий ложноположительный результат означает, что хирург был предупрежден о возможном появлении неврологического дефицита, если бы действия хирурга продолжались [7].

Перед тем как обсуждать ложноположительные и ложноотрицательные ответы в ИОМ, следует начать с объяснения терминологии. Типичный пример ложноположительного результата — это использование теста на специфическое заболевание. Когда тест показывает присутствие заболевания, но фактически данная патология отсутствует. Использование той же аналогии в отношении ложноотрицательного результата будет означать, что тест отрицательный, тогда как на самом деле заболевание присутствует. Эти различия не могут быть экстраполированы в область интраоперационного нейрофизиологического исследования. Цель ИОМ не выявлять неврологический дефицит, который развился после манипуляций хирурга, а предупреждать развитие неврологического дефицита в ходе операции. Фактически всегда, когда происходят изменения в вызванных потенциалах, что свидетельствует о риске развития неврологического дефицита, при принятии соответствующих мер (например прекращение хирургических манипуляций) грубых неврологических нарушений после операции не наблюдается. Нет каких-либо серьезных вытекающих последствий, связанных с наличием ложноположительных ответов в интраоперационном нейрофизиологическом мониторинге. Ситуации, когда хирург был ошибочно информирован об изменениях записываемых потенциалов, которые в дальнейшем были констатированы как техническая ошибка или следствие незначительных изменений в нервной системе, а не вызванные хирургическими манипуляциями, могут рассматриваться как ложноположительный ответ [7].

Наличие ложноотрицательных результатов, которые означают, что серьезные изменения в записываемых потенциалах не были замечены, показывает провал в достижении цели нейрофизиологического мониторинга и может иметь серьезные последствия [1, 7].

Таким образом, определения «ложноположительный» и «ложноотрицательный» результат

не могут быть применимы к интраоперационному нейрофизиологическому мониторингу [7].

Существуют множество методик исследований состояния нервных структур в течение операции. Наиболее часто применяемые методы при удалении внутримозговых опухолей — это картирование функциональных зон (проекция моторной коры, зоны речи) и мониторинг моторных и сенсорных вызванных потенциалов [11]. У пациентов с наличием опухоли в речевой зоне головного мозга (главным образом, зоны Брока и Вернике) применяются операции *awake* (пробуждение). Данная методика также может быть дополнена ССВП и МВП [6].

Остановимся более подробно на каждой из этих методик.

Соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП)

Интраоперационная запись ССВП, пожалуй, самый ранний электрофизиологический метод, используемый для мониторинга функции ЦНС, в частности спинного мозга [12, 13]. Первые операции, при которых использовалась данная методика, — ортопедические (операции при ско-

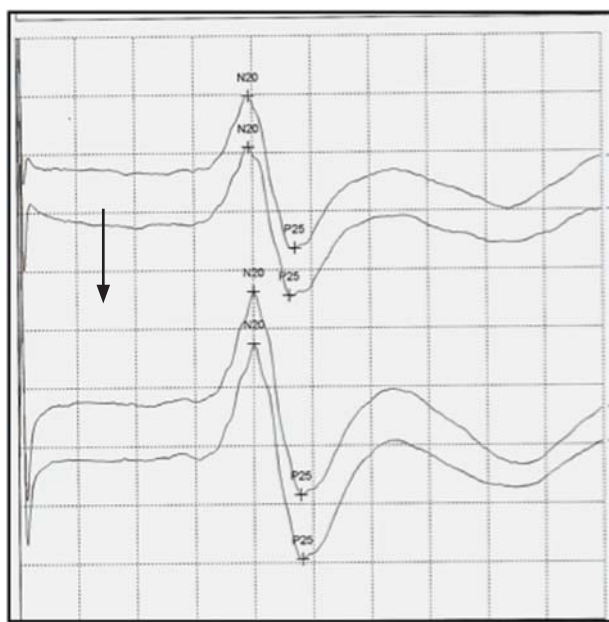


Рис. 1. Соматосенсорный вызванный потенциал срединного нерва. При стимуляции срединного нерва наблюдается негативный пик — N20, что соответствует возбуждению первичной соматосенсорной коры противоположного полушария головного мозга.

Fig. 1. Somatosensory evoked potential of the median nerve. During the stimulation of the median nerve, a negative peak is observed (N20), which corresponds to the excitation of the primary somatosensory cortex of the opposite hemisphere.

лиозе в 1970-х). При данной методике происходит электрическая стимуляция периферического чувствительного нерва и запись со скальповых электродов. Соматосенсорный вызванный ответ возникает путем последовательного возбуждения восходящего соматосенсорного пути. Эти потенциалы состоят из разных компонентов, которые происходят с различной латентностью [11, 12]. ССВП — это индикатор ишемии мозга. В настоящее время это особенно ценно при операциях по поводу аневризм, когда может пострадать бассейн передней циркуляции [11].

Наиболее значимый компонент, генерируемый ССВП, — это N20 (рис. 1), который генерируется первичной соматосенсорной корой, при этом оценивают главным образом его латентность и амплитуду. В некоторых случаях ССВП могут быть использованы для мониторинга функции ствола головного мозга, хотя использование акустических вызванных потенциалов (или стволовых) используется чаще [7, 12].

В целом нарушение чувствительности может быть расценено как легкий неврологический дефицит в сравнении с нарушением двигательной функции, высших корковых функций. Но, как указывалось выше, ССВП имеют большее прогностическое значение. Например, ССВП более чувствительны к ишемии мозговой ткани [14, 15]. Особенное значение они имеют при операциях на позвоночнике, когда есть риск ишемии спинного мозга в процессе ортопедического маневра (при корригирующих операциях на позвоночнике); при удалении опухоли позвоночного канала. Спинной мозг имеет 2 бассейна кровоснабжения: передний и задний, чувствительные проводники в основном соответствуют бассейну задней спинномозговой артерии, двигательные — передней, поэтому при возникновении нарушений в задних отделах спинного мозга МВП могут оставаться интактными. Из этого следует, что важен мультимодальный мониторинг при операциях на ЦНС для получения целостной картины происходящих изменений, а не оценка изолированно одной функции, которая теоретически может пострадать во время операции (как, например, двигательной, которая чаще всего является определяющей) [7].

Моторные вызванные потенциалы (МВП) основаны на стимуляции моторной зоны коры головного мозга (прецентральная извилина) и двигательных проводников (пирамидный тракт в целом, область внутренней капсулы), двигательных корешков, нервов и одновременной регистрации ЭМГ — выявление М-ответа (рис. 2) [7, 16].

Одним из первых, кто активно применял методику интраоперационной электрической стиму-

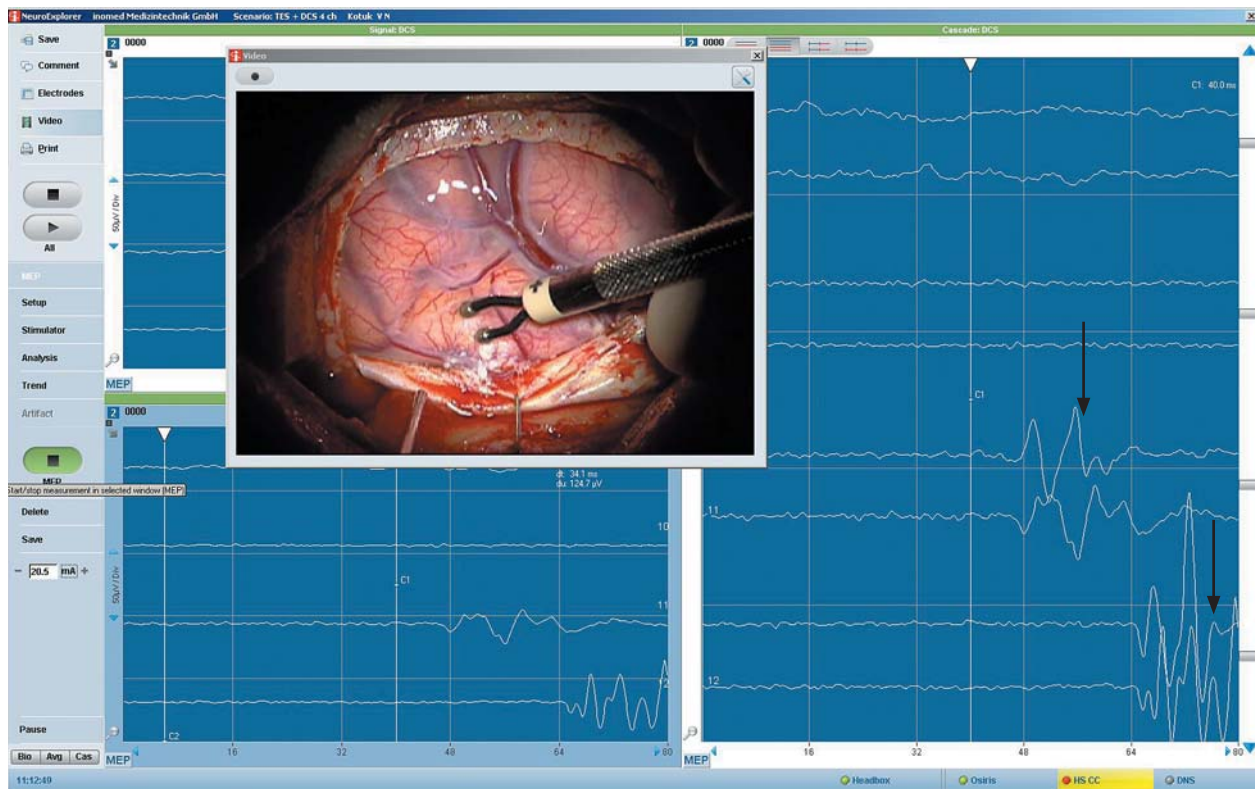


Рис. 2. Моторное картирование коры головного мозга. Во время прямой биполярной стимуляции коры головного мозга в проекции расположения двигательных зон нижней конечности регистрируется отчетливый М-ответ по двум нижним каналам ЭНМГ (указано стрелкой).

Fig. 2. Brain mapping. During bipolar stimulation of the primary motor cortex, a distinct M-response is recorded by two lower ENMG channels (indicated by an arrow).

ляции коры головного мозга и основал учение о соматотопической организации моторной коры, был Wilder Graves Penfield (1891–1976) [7, 11].

Транскраниальная электрическая стимуляция коры головного мозга — наиболее часто используемый метод, а при удалении субкортикальных опухолей головного мозга методика дополняется прямой стимуляцией коры [3].

Общепринятым мнением является то, что на поверхность головного мозга должен быть приложен позитивный ток (анод), т.к. он считается более эффективным, чем негативный ток, для активации нисходящих двигательных путей. Электрические импульсы стимулируют волокна в церебральной коре, затем (если раздражаемая зона является моторной) потенциал действия достигает альфа-мотонейрона переднего рога спинного мозга, далее клетки-мишени — миоцит, при этом происходит сокращение мышечной ткани, что регистрируется электромиографией. Регистрируемый при этом сигнал называется М-ответ. Так как методика основана на регистрации ЭМГ, недостатком является то, что интраоперационно миорелак-

санты могут исказить или блокировать М-ответ и, значит, они не должны использоваться [7, 17].

Кроме того, регистрация ЭМГ потенциала зависит и от возбудимости альфа-мотонейрона. Возбудимость его уменьшается под воздействием анестетиков (из-за уменьшения потока импульсов из вышележащих отделов ЦНС, которые в норме (в сознании) снижают порог возбудимости альфа-мотонейрона). Поэтому при стимуляции коры головного мозга в наркозе используется, так называемый «трейн» — стимуляция, которая состоит из нескольких импульсов (1–6), чем и достигается возбуждение альфа-мотонейрона и, соответственно, регистрация М-ответа [7]. Применение МВП основано на том, что при повреждении двигательного нерва, пирамидного тракта, моторной коры головного мозга (механическое раздражение, травма, ишемия) снижается амплитуда М-ответа, и это будет предупреждающим сигналом для хирурга [18, 19].

На нейрофизиологические параметры в значительной степени могут влиять некоторые препараты, используемые для наркоза, например

ингаляционные анестетики. Мероприятия, проводимые при обнаружении нарастающих изменений ССВП или МВП, зависят от степени и стойкости этих изменений. Не всегда эти изменения напрямую связаны с повреждением нервных структур. Изменения вызванных потенциалов возможны из-за некорректного расположения электродов, действия анестетиков, падения артериального давления, низкой температуры тела пациента [7].

Проекция моторных зон в коре головного мозга сосредоточена, главным образом, в прецентральной извилине лобной доли. Но так же как и сенсорная кора, данная зона не имеет строго определенных границ, к тому же при длительном воздействии патологического очага функциональные зоны головного мозга могут менять свое топическое расположение, что и требует выполнения картирования функционально значимых зон перед хирургическим воздействием. Выделяются первичная моторная кора, премоторная кора и дополнительная моторная кора (рис. 3) [3, 8, 19, 20].

Первичная моторная кора (поле 4 по Brodman):

- соматотопическая организация;
- моносинаптическая связь с мотонейронами спинного мозга;
- минимальный порог индукции движений при стимуляции.

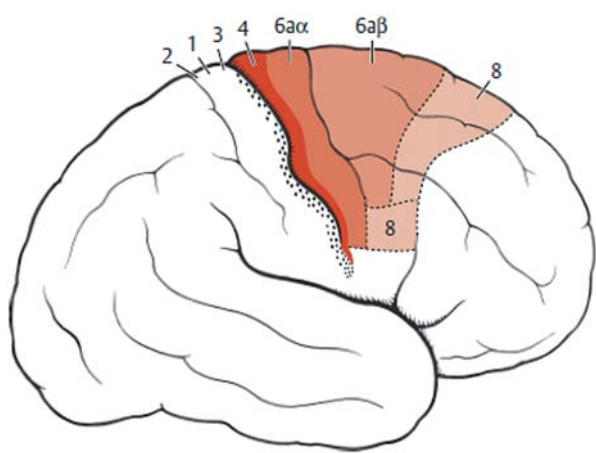


Рис. 3. Проекция моторных зон на кору головного мозга. 1, 2, 3 — первичная соматосенсорная кора; баа — премоторная кора; баб — дополнительная моторная кора; 4 — первичная моторная кора; 8 — префронтальная кора, центр произвольных движений глаз [20].

Fig. 3. Motor areas of the cerebral cortex. 1, 2, 3 — primary somatosensory cortex; баа — premotor cortex; баб — supplementary motor cortex; 4 — primary motor cortex; 8 — prefrontal cortex, the centre of voluntary eye movements.

- Премоторная кора (поле 6 по Brodman):
- моно- и полисинаптическая связь с мотонейронами спинного мозга;
- стимуляция приводит к возникновению сложных координированных движений;
- высокий порог индукции движений при стимуляции;
- за счет обширных связей с ассоциативными областями коры участвует в подготовке и планировании движений.
- Дополнительная моторная кора (медиальная часть поля 6 по Brodman):
- участвует в моносинаптической иннервации мотонейронов спинного мозга для дистальных мышц кисти;
- трансформирует намерение в конкретную двигательную программу;
- участвует в подготовке сложных автоматизированных программ и двигательном обучении [2, 5].

Также для ИОМ возможно использование таких модальностей, как зрительные вызванные потенциалы, стволовые (акустические) вызванные потенциалы, электроэнцефалография и электрокортикография, выбор каждой из которых будет определяться тем, какая зона ЦНС будет подвергаться хирургическому воздействию, т.е. риску повреждения. Мы лишь разобрали наиболее часто используемые модальности — МВП и ССВП, запись которых осуществляется и при операциях с пробуждением (awake) [7].

Электрическая стимуляция коры головного мозга и субкортикальных структур в условиях общего наркоза и в сознании

Методика вызванных потенциалов с целью соматосенсорного и моторного картирования широко используется с 1990-х гг. Однако надежность этого метода относительно локализации роландовой борозды не является оптимальной, точность данного исследования составляет от 91 до 94% [21]. Оценка общей чувствительности и негативных последствий составляет примерно 79 и 96% соответственно [22]. Кроме того, методика регистрации реверсии фазы помогает в определении локализации роландовой борозды, но не дает информации о распределении моторных функций на соседних участках, подвергающихся оперативному вмешательству [13]. И хотя методика моторных вызванных потенциалов была усовершенствована, она дает возможность регистрировать вызванные потенциалы только с контролируемых мышц, но не позволяет выявить и предотвратить возможный дефицит в мышцах, не подвергаю-

щихся мониторингу. Мониторинг моторных вызванных потенциалов не включает оценку сложных движений и намеренных движений, которые являются для пациента конечной целью двигательной активности [19, 23]. Также недостатком данной методики является невозможность ее использования с целью контроля функций речи, памяти и других высших мозговых функций, которые имеют решающее значение для качества жизни пациента [15].

Устранить эти недостатки и таким образом дополнить процедуру ИОМ позволяет пробуждение пациента. Операции с пробуждением (*awake surgery*) — это нейрохирургические вмешательства, которые осуществляются с интраоперационным выведением пациента из наркозного сна с целью выявления и сохранения функционально значимых зон головного мозга во время удаления опухолей, расположенных рядом с корковыми и подкорковыми речевыми, двигательными и другими (зрение, счет, письмо, эмоции, семантика) центрами [22].

Впервые описание краниотомии в сознании было опубликовано Horsley 120 лет назад [24]. Позже краниотомию в сознании широко использовали Penfield, Ojemann. В нашей стране одними из первых, кто применил данную методику, стали В. А. Лошаков, А. Ю. Лубнин, Г. А. Щекутьев на рубеже XX–XXI веков [22].

Показаниями к использованию технологии операций с интраоперационным пробуждением и определением речевых зон являются объемные образования, локализующиеся в проекции или в непосредственной близости от корковых центров речи (включая опухоли, артериовенозные мальформации), а также хирургия эпилепсии, например височная лобэктомия в доминантном полушарии [25]. Ограничениями (противопоказаниями) для данной технологии являются главным образом невозможность выполнения пациентом необходимых тестов вследствие грубых речевых нарушений или других причин — страха перед пробуждением во время операции, выраженных психических нарушений, не позволяющих осуществить необходимое взаимодействие в ходе операции [26].

Методика выглядит следующим образом. На основном этапе операции пациента пробуждают (с позиции анестезиологии существует несколько подходов к данным операциям: *asleep-awake-asleep*, *asleep-awake*) [25, 27]. С пациентом устанавливается контакт, оцениваются высшие корковые функции, неврологический статус. Затем выполняется электрическая стимуляция коры головного мозга (также

может быть вариабельна: моно- и биполярная, по методике Penfield или Tanaguchi) [22]. Сила тока подбирается индивидуально для каждого пациента. Пациента не информируют о том, когда происходит стимуляция. Один и тот же участок не стимулируется 2 раза подряд, одновременно оценивается неврологический статус, высшие корковые функции [21]. Электрическая стимуляция моторных зон под общей анестезией вызывает неконтролируемые движения, а при операциях в сознании — нарушение движений, соматосенсорных зон — появление дизестезий, описываемых самим пациентом [22, 26]. При стимуляции зрительных зон возникает дефицит поля зрения, речевых зон — появление афазии, дизартрии, персевераций. Таким образом, интраоперационное электростимуляционное картирование выявляет в текущем времени расположение функционально важных зон до начала операции и помогает определить наилучшую хирургическую тактику резекции опухоли в пределах этих зон [15, 28].

Некоторые авторы подчеркивают роль «негативного картирования» (без идентификации функционально важных зон) [15, 23]. Такой подход приемлем в отношении глиом высокой степени злокачественности (целью хирургического вмешательства является удаление объемной части опухоли), однако при операциях на диффузных глиомах низкой степени злокачественности, особенно в неспециализированных учреждениях, «негативное картирование» может быть опасным. Поскольку глиомы низкой степени злокачественности часто не имеют четкой границы, объем резекции во многом зависит от функциональных критериев. Кроме того, метод «негативного картирования» может дать ложноотрицательный результат, следовательно, не гарантирует вполне отсутствие функционально важных зон [14, 21].

Метаанализ операций с применением интраоперационного картирования коры головного мозга показал на 58% снижение заболеваемости и улучшение степени резекции опухоли в сравнении с операциями где не проводилось картирование [28].

Несмотря на то что методика широко известна, краниотомии в сознании применяются менее чем в 22% в хирургии глиом. Это, возможно, связано со сложностью процедуры, критериями отбора пациентов, индуцированными стимуляцией судорогами. Примерно в 6,4% наблюдений процедура прерывается из-за тех или иных осложнений. Частота интраоперационных стимул-индуцированных судорог варьирует по данным разных авторов от 2,2 до 21,5% [10, 28].

Заключение

Таким образом, ИОМ является неотъемлемой частью нейрохирургии. ИОМ также приобретает все большее значение в ортопедии и полостной хирургии, где существует риск повреждения нервных структур. В настоящее время большое число научных работ посвящено оценке эффективности ИОМ при определенных видах операций, определенной патологии. Все больший ин-

терес приобретают операции с пробуждением. В Ханты-Мансийском автономном округе, в частности в Сургутской клинической травматологической больнице, эти операции выполняются с 2013 г., и уже на сегодняшний день выполнено 14 операций, с использованием ИОМ — 85.

По мнению ведущих нейрохирургов, ИОМ должен стать рутинной процедурой при операциях на головном и спинном мозге [6, 16].

Вклад авторов

Мурунов В. Ю.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант

Подготовка визуализации данных.

Коваленко Л. В.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Подготовка визуализации данных.

Author contributions

V. Yu. Murunov

Concept development — definition and development of key aims and objectives.

Conducting research — analysis and interpretation of the obtained data.

Manuscript preparation and editing — drafting of the manuscript, critical revision of the draft manuscript for important intellectual content; participation in scientific design.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

Preparation of data visualisation.

L. V. Kovalenko

Concept development — idea development; definition and development of key aims and objectives.

Conducting research — analysis and interpretation of the obtained data.

Manuscript preparation and editing — drafting of the manuscript, critical revision of the draft manuscript for important intellectual content; participation in scientific design.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

Preparation of data visualisation.

Список литературы

1. Лумента Х., Ди Россо К., Хаасе Й., Мозей Я. *Нейрохирургия. Европейское руководство: в 2-х томах*. Гуляев Д.А., редактор. М.: Издательство Панфилова. Бином. Лаборатория знаний; 2013. Т. 1. 392 с.
2. Карташев А.В., Виноградов В.М., Киселева Л.Н. *Злокачественные глиомы головного мозга*. Lambert Academic Published: 2011. 292 с.
3. Hayat M.A. *Tumors of the central nervous system*. New York: Springer; 2013. V. 1. 434 p.
4. Benet A., Harvey-Jumper S.L., Gonzalez Sanchez J.J., Lawton M.T., Berger M.S. Surgical assessment of the insula. Part 1: surgical anatomy and morphometric analysis of the transylvian and transcortical approaches to the insula. *Neurosurgery*. 2016; 124(2): 469–481. DOI: 10.3171/2014.12.JNS142182
5. Thomas N. *Champney Essential clinical neuroanatomy*. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2015. 320 p.
6. Duffau H. *Diffuse low grade gliomas in adults*. New York: Springer; 2017. 739 p.

7. Moller A.R. *Intraoperative Neurophysiological monitoring*. 2nd ed. Dallas, TX: Humana Press Inc.; 2014. 356 p.
8. Gravesteyn B.Y., Keizer M.E., Vincent A.J.P.E., Schouten J.W., Stolker R.J., Klimek M. Awake craniotomy versus craniotomy under general anesthesia for the surgical treatment of insular glioma: choices and outcomes. *Neurological Research*. 2018; 40(2): 87–96. DOI: 10.1080/01616412.2017.1402147
9. Зенков Л.Р. *Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии). Руководство для врачей*. 8-е издание. М.: МЕДпресс-информ; 2017. 360 с.
10. Kileny P.R. *Intraoperative neurophysiological monitoring*. 1st ed. San Diego, CA: Plural Publishing, Inc.; 2018. 195 p.
11. Гринберг М.С. *Нейрохирургия*. М.: МЕДпресс-информ; 2010. 1008 с.
12. Щекутев Г.А., Анзимиров В.Л., Архипова Н.А., Болдырева Г.Н., Гасанов Я.К., Романова Н.В., Сазонова О.Б., Трошина Е.М. *Нейрофизиологические исследования в клинике*. М.: Антидор; 2019. 231 с.
13. Raynor B.L., Bright J.D., Lenke L.G., Rahman R.K., Bridwell K.H., Riew K.D., Buchowski J.M., Luchman J.S., Padberg A.M. Significant change or loss of intraoperative monitoring data: A 25-year experience in 12,375 spinal surgeries. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013; 38(2): 101–108. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31827aafb9
14. Sacko O., Lauwers-Cances V., Brauge D., Sesay M., Brenner A., Roux F. E. Awake craniotomy vs surgery under general anesthesia for resection of supratentorial lesions. *Neurosurgery*. 2011; 68(5): 1192–1199. DOI: 10.1227/NEU.0b013e31820c02a3
15. Husain A. M. *A Practical approach to Neurophysiologic intraoperative monitoring*. 2nd ed. New York: Demos Medical Publishing; 2008. 316 p.
16. Kayama T. The guidelines for awake neurosurgery. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. 2012; 52(3): 119–141.
17. Taplin A.M., Pestes A., Brunner P., Hermes D., Dalfino J.C., Adamo M.A., Ritaccio A.L., Schalk G. Intraoperative mapping of expressive language cortex using passive real-time electrocorticography. *Epilepsy Behav. Case Rep*. 2016; 5: 46–51. DOI: 10.1016/j.ebcr.2016.03.003
18. Nakai Y., Jeong J., Brown E.C., Rothermel R., Kojima K., Kambara T., Shah A., Mittal S. Three- and four-dimensional mapping of speech and language in patients with epilepsy. *Brain. J. Neurosurg*. 2017; 140(5): 1351–1370. DOI: 10.1093/brain/awx051
19. Риццоллати Д., Синигалья К. *Зеркала в мозге: о механизмах совместного действия и сопереживания*. Пер. с англ. О.А. Куракова, М.В. Фаликман. М.: Языки славянских культур; 2012. 208 с.
20. Потапов А.А., Горяйнов С.А., Жуков В.Ю., Пицхелаури Д.И., Кобяков Г.Л., Пронин И.Н., Захарова Н.Е., Таноян А.А., Огурцова А.А., Буклинова С.Б., Меликян З.А. Длинные ассоциативные пути белого вещества головного мозга: современный взгляд с позиции нейронаук. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2014; 78(5): 66–77.
21. Кобяков Г.Л., Лубнин А.Ю., Куликов А.С., Гаврилов А.Г., Горяйнов С.А., Поддубский А.А., Лодыгина К.С. Краниотомия в сознании. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2016; 80(1): 107–116. DOI: 10.17116/neiro2016801107-116
22. De Witt Hamer P.C., Robles S.G., Zwinderman A.H., Duffau H., Berger M.S. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *J. Clin. Oncol*. 2012; 30(20): 2559–2565. DOI: 10.1200/jco.2011.38.4818
23. Powell M.P. Sir Victor Horsley at the birth of neurosurgery. *Brain*. 2016; 139(2): 631–634. DOI: 10.1093/brain/awv345
24. Duffau H. Awake surgery for nonlanguage mapping. *Nerosurgeon*. 2010; 66: 523–528. DOI: 10.1227/01.NEU.0000364996.97762.73
25. Taylor M.D., Bernstein M. Awake craniotomy with brain mapping as a routine surgical approach to treating patients with supratentorial tumors. *J. Neurosurg*. 1999; 90(1): 35–41.
26. Kim S.S., McCutcheon I.E., Suki D., Weinberg J.S., Sawaya R., Lang F.F., Ferson D., Heimberger A.B., DeMonte F., Prabhu S.S. Awake craniotomy for brain tumors near eloquent cortex: correlation of intraoperative cortical mapping with neurological outcomes in 309 consecutive patients. *Neurosurgery*. 2009; 64(5): 836–846. DOI: 10.1227/01.neu.0000342405.80881.81
27. Hervey-Jumper S.L., Li J., Lau D., Molinaro A.M., Perry D.W., Meng L., Berger M.S. Awake craniotomy to maximize glioma resection: methods and technical nuances over a 27-year period. *J. Neurosurg*. 2015; 123(2): 325–339. DOI: 10.3171/2014.10.jns141520

References

1. Lumenta Kh., Di Rosso K., Khaase I., Moei Ya. *Neirokhirurgiya. Evropeiskoe rukovodstvo: v 2-kh tomakh [Neurosurgery. European guide: in 2 volumes]*. Gulyaev D.A., editor. Moscow: Izdatel'stvo Panfilova. Binom. Laboratoriya znaniy; 2013. T.1. 392 p. (In Russ.).
2. Kartashev A.V., Vinogradov V.M., Kiseleva L.N. *Zlo-kachestvennye gliomy golovnogo mozga [Malignant gliomas of the brain]*. Lambert Academic Published: 2011. 292 p. (In Russ.).
3. Hayat M. A. *Tumors of the central nervous system*. New York: Springer; 2013. V. 1. 434 p.

4. Benet A., Harvey-Jumper S.L., Gonzalez Sanchez J.J., Lawton M.T., Berger M.S. Surgical assessment of the insula. Part 1: surgical anatomy and morphometric analysis of the transylvian and transcortical approaches to the insula. *Neurosurgery*. 2016; 124(2): 469–481. DOI: 10.3171/2014.12.JNS142182
5. Thomas N. Champney *Essential clinical neuroanatomy*. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2015. 320 p.
6. Duffau H. *Diffuse low grade gliomas in adults*. New York: Springer; 2017. 739 p.
7. Moller A.R. *Intraoperative Neurophysiological monitoring*. 2nd ed. Dallas, TX: Humana Press Inc.; 2014. 356 p.
8. Gravesteyn B.Y., Keizer M.E., Vincent A.J.P.E., Schouten J.W., Stolker R.J., Klimek M. Awake craniotomy versus craniotomy under general anesthesia for the surgical treatment of insular glioma: choices and outcomes. *Neurological Research*. 2018; 40(2): 87–96. DOI: 10.1080/01616412.2017.1402147
9. Zenkov L.R. *Klinicheskaya elektroentsefalografiya (s elementami epileptologii). Rukovodstvo dlya vrachei [Clinical electroencephalography (with elements of epileptology). A guide for doctors]*. 8th edition. Mpscow: MEDpress-inform; 2017. 360 p. (In Russ.).
10. Kileny P.R. *Intraoperative neurophysiological monitoring*. 1st ed. San Diego, CA: Plural Publishing, Inc.; 2018. 195 p.
11. Grinberg M.S. *Neirokhirurgiya [Neurosurgery]*. Moscow: MEDpress-inform; 2010. 1008 p. (In Russ.).
12. Shchekut'ev G.A., Anzimirov V.L., Arkhipova N.A., Boldyreva G.N., Gasanov Ya.K., Romanova N.V., Sazonova O.B., Troshina E.M. *Neirofiziologicheskie issledovaniya v klinike [Neurophysiological studies in the clinic]*. M.: Antidor; 2019. 231 p. (In Russ.).
13. Raynor B.L., Bright J.D., Lenke L.G., Rahman R.K., Bridwell K.H., Riew K.D., Buchowski J.M., Luchman J.S., Padberg A.M. Significant change or loss of intraoperative monitoring data: A 25-year experience in 12,375 spinal surgeries. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013; 38(2): 101–108. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31827aafb9
14. Sacko O., Lauwers-Cances V., Brauge D., Sesay M., Brenner A., Roux F.E. Awake craniotomy vs surgery under general anesthesia for resection of supratentorial lesions. *Neurosurgery*. 2011; 68(5): 1192–1199. DOI: 10.1227/NEU.0b013e31820c02a3
15. Husain A.M. *A Practical approach to Neurophysiologic intraoperative monitoring*. 2nd ed. New York: Demos Medical Publishing; 2008. 316 p.
16. Kayama T. The guidelines for awake neurosurgery. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. 2012; 52(3): 119–141.
17. Taplin A.M., Pesterev A., Brunner P., Hermes D., Dalfino J.C., Adamo M.A., Ritaccio A.L., Schalk G. Intraoperative mapping of expressive language cortex using passive real-time electrocorticography. *Epilepsy Behav. Case Rep*. 2016; 5: 46–51. DOI: 10.1016/j.ebcr.2016.03.003
18. Nakai Y., Jeong J., Brown E.C., Rothermel R., Kojima K., Kambara T., Shah A., Mittal S. Three- and four-dimensional mapping of speech and language in patients with epilepsy. *Brain. J. Neurosurg*. 2017; 140(5): 1351–1370. DOI: 10.1093/brain/awx051
19. Ritstsolatti D., Sinigal'ya K. *Zerkala v mozge: o mekhanizmax sovместного deistviya i soperezhivaniya [Mirrors in the brain: the mechanisms of joint action and empathy]*. Transl. from Engl. O.A. Kurakova, M.V. Falikman. M.: Yazyki slavyanskikh kul'tur; 2012. 208 p. (In Russ.).
20. Potapov A.A., Goryainov S.A., Zhukov V.Yu., Pitskhe-lauri D.I., Kobayakov G.L., Pronin I.N., Zakharova N.E., Tanoyan A.A., Ogurtsova A.A., Buklinova S.B., Melik-yan Z.A. The Long-associative pathways of the white matter: modern view from the perspective of neuroscience. *Voprosy Neirokhirurgii im. N.N. Burdenko*. 2014; 78(5): 66–77. (In Russ., English abstract).
21. Kobayakov G.L., Lubnin A.Yu., Kulikov A.S., Gavrilov A.G., Goryainov S.A., Poddubskii A.A., Lodygina K.S. Awake craniotomy. *Voprosy Neirokhirurgii im. N.N. Burdenko*. 2016; 80(1): 107–116. (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/neiro2016801107-116
22. De Witt Hamer P.C., Robles S.G., Zwinderman A.H., Duffau H., Berger M.S. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *J. Clin. Oncol*. 2012; 30(20): 2559–2565. DOI: 10.1200/jco.2011.38.4818
23. Powell M.P. Sir Victor Horsley at the birth of neurosurgery. *Brain*. 2016; 139(2): 631–634. DOI: 10.1093/brain/awv345
24. Duffau H. Awake surgery for nonlanguage mapping. *Nerosurgeon*. 2010; 66: 523–528. DOI: 10.1227/01.NEU.0000364996.97762.73
25. Taylor M.D., Bernstein M. Awake craniotomy with brain mapping as a routine surgical approach to treating patients with supratentorial tumors. *J. Neurosurg*. 1999; 90(1): 35–41.
26. Kim S.S., McCutcheon I.E., Suki D., Weinberg J.S., Sawaya R., Lang F.F., Ferson D., Heimberger A.B., DeMonte F., Prabhu S.S. Awake craniotomy for brain tumors near eloquent cortex: correlation of intraoperative cortical mapping with neurological outcomes in 309 consecutive patients. *Neurosurgery*. 2009; 64(5): 836–846. DOI: 10.1227/01.neu.0000342405.80881.81
27. Harvey-Jumper S.L., Li J., Lau D., Molinaro A.M., Perry D.W., Meng L., Berger M.S. Awake craniotomy to maximize glioma resection: methods and technical nuances over a 27-year period. *J. Neurosurg*. 2015; 123(2): 325–339. DOI: 10.3171/2014.10.jns141520

Сведения об авторах / Information about the authors

Мурунов Владислав Юрьевич* — аспирант кафедры патологической физиологии и общей патологии медицинского института бюджетного учреждения высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа Югры «Сургутский государственный университет».

Контактная информация: e-mail: murunov8@gmail.com, тел.: +7 (922) 797-67-65;

пр. Ленина, д. 54, кв. 95, г. Сургут, 628400, Россия.

Коваленко Людмила Васильевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической физиологии и общей патологии медицинского института бюджетного учреждения высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа Югры «Сургутский государственный университет».

Vladislav Yu. Murunov* — Postgraduate Researcher, Department of Pathophysiology and General Pathology, Medical Institute, Surgut State University.

Contact information: e-mail: murunov8@gmail.com, tel.: +7 (922) 797-67-65;

Lenina ave., 54-95, Surgut, 628400, Russia.

Lyudmila V. Kovalenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pathophysiology and General Pathology, Medical Institute, Surgut State University.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ЭЛЕКТРОГИДРАВЛИЧЕСКАЯ ЛИТОТРИПСИЯ В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА МИРИЗЗИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

С. А. Габриэль^{1,2,*}, А. Я. Гучетль^{1,2}, В. М. Дурлештер^{1,2}, В. Ю. Дынько²,
Р. М. Тлехурай^{1,2}, М. В. Беспечный², А. К. Мамишев²

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

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

Аннотация

Цель исследования: продемонстрировать интересный клинический случай лечения желчнокаменной болезни, осложнившийся синдромом Мириizzi.

Материалы и методы. В настоящей работе представлен клинический случай. Пациентка А., 62 года, поступила с диагнозом: желчнокаменная болезнь, холецисто-хоledохолитиаз, механическая желтуха. По результатам жалоб, сбора анамнеза, данных физикального, лабораторного, инструментального и предварительного обследования был выставлен диагноз: холедохолитиаз, осложненный синдромом Мириizzi. Назначена ретроградная холангиопанкреатография (РХПГ). РХПГ выполнялась в 4 этапа, в результате 1-го этапа было выполнено: типичная эндоскопическая папиллотомия, ретроградная холангиография, попытка эндоскопической механической литоэкстракции, извлечь конкремент не удалось. Во время второго этапа удалось визуально определить, на каком уровне находится конкремент и каких он размеров. 3-й этап заключался в проведении электрогидравлической литотрипсии и механической литоэкстракции фрагментов конкрементов. 4-й этап был завершающим, при контрольной прямой холангиоскопии общий желчный проток проходим, конкрементов нет.

Результаты. Электрогидравлическая литотрипсия — высокотехнологичный метод дробления конкрементов, позволяющий провести малоинвазивное лечение у пациентов с «трудным» холедохолитиазом, когда стандартные методы механической литоэкстракции неэффективны.

Ключевые слова: синдром Мириizzi, желчнокаменная болезнь, механическая желтуха, холедохолитиаз, ретроградная холангиопанкреатография

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Габриэль С.А., Гучетль А.Я., Дурлештер В.М., Дынько В.Ю., Тлехурай Р.М., Беспечный М.В., Мамишев А.К. Электрогидравлическая литотрипсия в лечении синдрома Мириizzi. Клинический случай. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(5): 116–124. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-116-124>

Поступила 16.05.2019

Принята после доработки 15.08.2019

Опубликована 25.10.2019

ELECTROHYDRAULIC LITHOTRIPSY IN THE TREATMENT OF THE MIRIZZI SYNDROME. A CLINICAL CASE

Sergei A. Gabriel^{1,2,*}, Aleksandr Y. Guchetl^{1,2}, Vladimir M. Durleshter^{1,2},
Viktor Yu. Dynko², Ruslan M. Tlekhuray^{1,2}, Mikhail V. Bespechnyi², Adam K. Mamishev²

¹Kuban State Medical University,
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

²Region Clinic Hospital No 2,
Krasnykh partizan str., 6/2, Krasnodar, 350012, Russia

Abstract

Aim. To present an interesting case of treating cholelithiasis in the setting of the Mirizzi syndrome.

Materials and methods. This paper presents a clinical case of patient A. (62 years old) who was admitted to hospital with the following diagnosis: cholelithiasis, cholecysto-choledocholithiasis, obstructive jaundice. Drawing on the medical history and complaints of the patient, as well as on the results of physical, laboratory, instrumental and preliminary examination, the patient was diagnosed with choledocholithiasis in the setting of the Mirizzi syndrome. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) was prescribed. The ERCP was performed in four stages. The first stage included a typical endoscopic papillotomy, a retrograde cholangiopancreatography, as well as an attempt at endoscopic mechanical lithoextraction; however, the calculus could not be removed. During the second stage, the calculus was visually localized, and its size was determined. The third stage consisted in performing electrohydraulic lithotripsy (EHL) and mechanical lithoextraction of calculus fragments. The final, fourth stage involved follow-up direct cholangioscopy, which revealed that the common bile duct was patent and there were no calculi.

Results. EHL constitutes a high-tech method of crushing calculi, which provides an opportunity to carry out minimally invasive treatment in patients with complicated cases of choledocholithiasis, when standard methods of mechanical lithoextraction are not effective.

Keywords: Mirizzi syndrome, cholelithiasis, obstructive jaundice, choledocholithiasis, retrograde cholangiopancreatography

Conflict of interest: the authors declared no conflict of interest.

For citation: Gabriel S.A., Guchetl A.Ya., Durleshter V.M., Dynko V.Yu., Tlekhuray R.M., Bespechnyi M.V., Mamishev A.K. Electrohydraulic Lithotripsy in the Treatment of the Mirizzi Syndrome. A Clinical Case. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(5): 116–124. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-116-124>

Submitted 16.05.2019

Revised 15.08.2019

Published 25.10.2019

Введение

Синдром Мириizzi является редким и трудно диагностируемым осложнением желчнокаменной болезни. По данным литературы, он встречается в среднем у 0,25–6% больных с разными формами желчнокаменной болезни [1, 3–6]. До оперативного вмешательства он верно диагностируется, с использованием всего комплекса передовых методов, только в 12,5–22% случаев [1–7].

Первичный морфологический элемент синдрома представлен сдавлением гепатикохо-

ледоха конкрементом, в итоге которого образуется пролежень. Последующее развитие патологического процесса приводит к формированию стриктуры или же формированию холецисто-билиарного свища. [2, 3]. Синдром Мириizzi был назван в честь аргентинского хирурга Pablo Mirizzi, который описал его в 1948 году. Главным признаком считается механическая желтуха, уровень которой зависит от степени выраженности сдавления общего желчного протока и встречается в 16–48% случаев [1, 5, 9, 10].

В медицинской практике предложены и используются всевозможные классификации синдрома Мириizzi, и, по существу, все они отображают различные варианты формирования патологического холецисто-билиарного свища и уровень разрушения внепеченочных желчных протоков [1, 4, 6–8]. Задача диагностирования этого синдрома на ранних этапах остается одной из сложных в билиарной хирургии и представляет широкий ареал для дальнейших научных изысканий и дискуссий.

Представляем интересный клинический случай пациента с синдромом Мириizzi и вариант его малоинвазивного лечения.

Материалы и методы

Пациентка А., 62 года, поступила в ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края 06.04.2017 года с диагнозом: Желчнокаменная болезнь. Хронический калькулезный холецистит. Холедохолитиаз. Механическая желтуха. Сопутствующий диагноз: Сахарный диабет.

Жалобы при поступлении на выраженную желтушность кожных покровов и склер, боли в правом подреберье, тошноту, периодическую рвоту, потемнение мочи, ахоличный кал.

Из анамнеза: впервые холецистолитиаз при трансабдоминальном ультразвуковом исследовании (УЗИ) выявлен 24 года назад. От оперативного вмешательства отказалась. Периодически отмечала выраженные боли в правом подреберье. Неоднократно проходила курсы консервативной терапии в условиях стационара. Настоящее обострение началось 3 недели назад, когда появились вышеуказанные жалобы. Самостоятельно принимала анальгетики и спазмолитики.

Результаты предварительного обследования: при трансабдоминальном УЗИ визуализируется общий желчный проток, диаметр которого 17 мм в проксимальном отделе, ретродуоденальная и ретропанкреатическая части не определяются. Четкой границы между выводным отделом желчного пузыря и стенкой верхней трети общего желчного протока не определяется, в их проекции конкремент 36 мм. Заключение: Желчнокаменная болезнь. Холедохолитиаз. Синдром Мириizzi (?).

В биохимическом анализе крови выявлено повышение показателей: АЛТ — 215 Ед/л, АСТ 159 — Ед/л, общего билирубина — 310,2 мкмоль/л, прямого билирубина — 235,5 мкмоль/л, щелочной фосфатазы — 1237 Ед/л, амилазы — 34 Ед/л.

На основании жалоб, анамнеза заболевания, данных физикального, лабораторного, инструментальных методов обследования был выставлен диагноз «Желчнокаменная болезнь. Холедохолитиаз. Синдром Мириizzi». В качестве оперативного лечения решено было выполнить эндоскопическую папиллотомию (ЭПТ) с попыткой ретроградной механической литоэкстракции.

Результаты

07.04.2017 выполнена типичная ЭПТ с ретроградной холангиографией. При этом выявлено: общий желчный проток в диаметре до 4,5 см, внутрипеченочные протоки дилатированы. На уровне впадения пузырного протока определяется конкремент до 4,0 см в диаметре. Многочисленные попытки захватить его корзинчатым зондом типа Dormia не увенчались успехом (рис. 1).

В связи с крупными размерами конкремента и невозможностью его механической литоэкстракции решено было предпринять попытку прямой ретроградной холангиоскопии педиатрическим трансазальным гастроскопом с электрогидравлической литотрипсией конкремента.

09.04.2017 выполнена прямая ретроградная холангиоскопия. В средней трети общего желчного протока визуализируется крупный конкремент до 4,0 см в диаметре, перекрывающий весь просвет общего желчного протока (рис. 2).

Через инструментальный канал эндоскопа проведен зонд для выполнения электрогидравлической литотрипсии, и, при постоянном введении физиологического раствора в просвет общего желчного протока, подачей электрических разрядов через зонд конкремент был разрушен. Фрагменты разрушенного конкремента корзинчатым зондом Dormia были извлечены в просвет двенадцатиперстной кишки (рис. 3).

При контрольной прямой холангиоскопии (11.04.2017) общий желчный проток чистый, конкрементов нет (рис. 4).

Пациентка провела в стационаре 8 койко-дней и была выписана в удовлетворительном состоянии.

По истечении полугода пациентка проходила обследование в ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, жалоб не предъявляла, по данным трансабдоминального УЗИ определялся спавшийся гомогенный желчный пузырь.

Лабораторно со стороны общего и биохимического анализа крови изменений не выявлено.

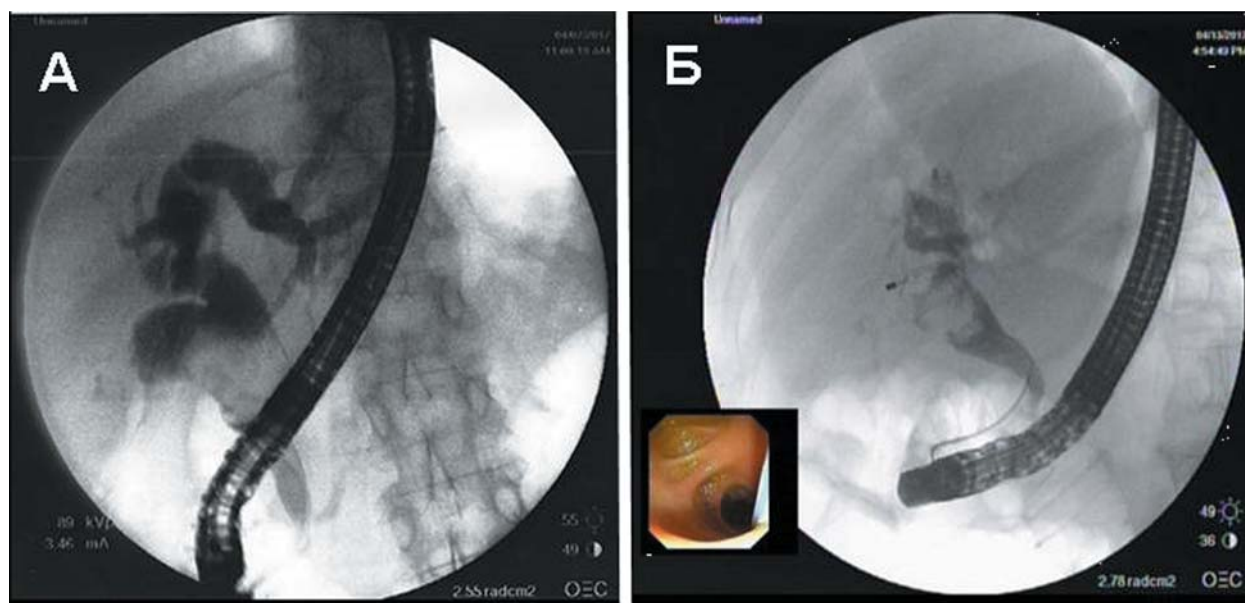


Рис. 1. А — ретроградная холангиография; Б — попытка эндоскопической механической литоэкстракции.
Fig. 1. А — retrograde cholangiography; Б — an attempt of endoscopic mechanical lithoextraction.

Как правило, редкие клинические случаи требуют индивидуального рассмотрения и тактики ведения. В данном случае с учетом отсутствия жалоб, рецидива холецистохоледохолитиаза и нормальных лабораторных показателей было принято решение о динамическом наблюдении пациента.

Заключение

Лечение синдрома Мириizzi является сложным и при выполнении традиционных хирургических вмешательств.

Электрогидравлическая литотрипсия — высокотехнологичный метод дробления конкрементов, позволяющий провести малоинвазивное лечение у пациентов с «трудным» холедохолитиазом, когда стандартные методы механической литоэкстракции не эффективны.

Для проведения данного вмешательства необходимо дорогостоящее оборудование: современная эндоскопическая видеостойка, блок для проведения электрогидравлической литотрипсии, зонды (от 3 до 8 шт. в зависимости от плотности конкремента), а также необходимы два врача-эндоскописта с большим опытом работы в данной области, медсестра и анестезиологическая бригада. Длительность данной процедуры может варьировать от двух до трех часов. Поэтому этот метод не является методом лечения холедохолитиаза первой линии, а должен применяться только при неудачах стандартной литоэкстракции и литотрипсии.



Рис. 2. Эндофото. Конкремент средней трети общего желчного протока.

Fig. 2. Endophoto. A calculus in the middle third of the common bile duct.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki). От пациентки получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов.

Compliance with the principles of ethics

The study complies with the standards set in the Helsinki Declaration. The examined patient gave her written voluntary informed consent to the publication of the clinical case description and publication of photo materials.

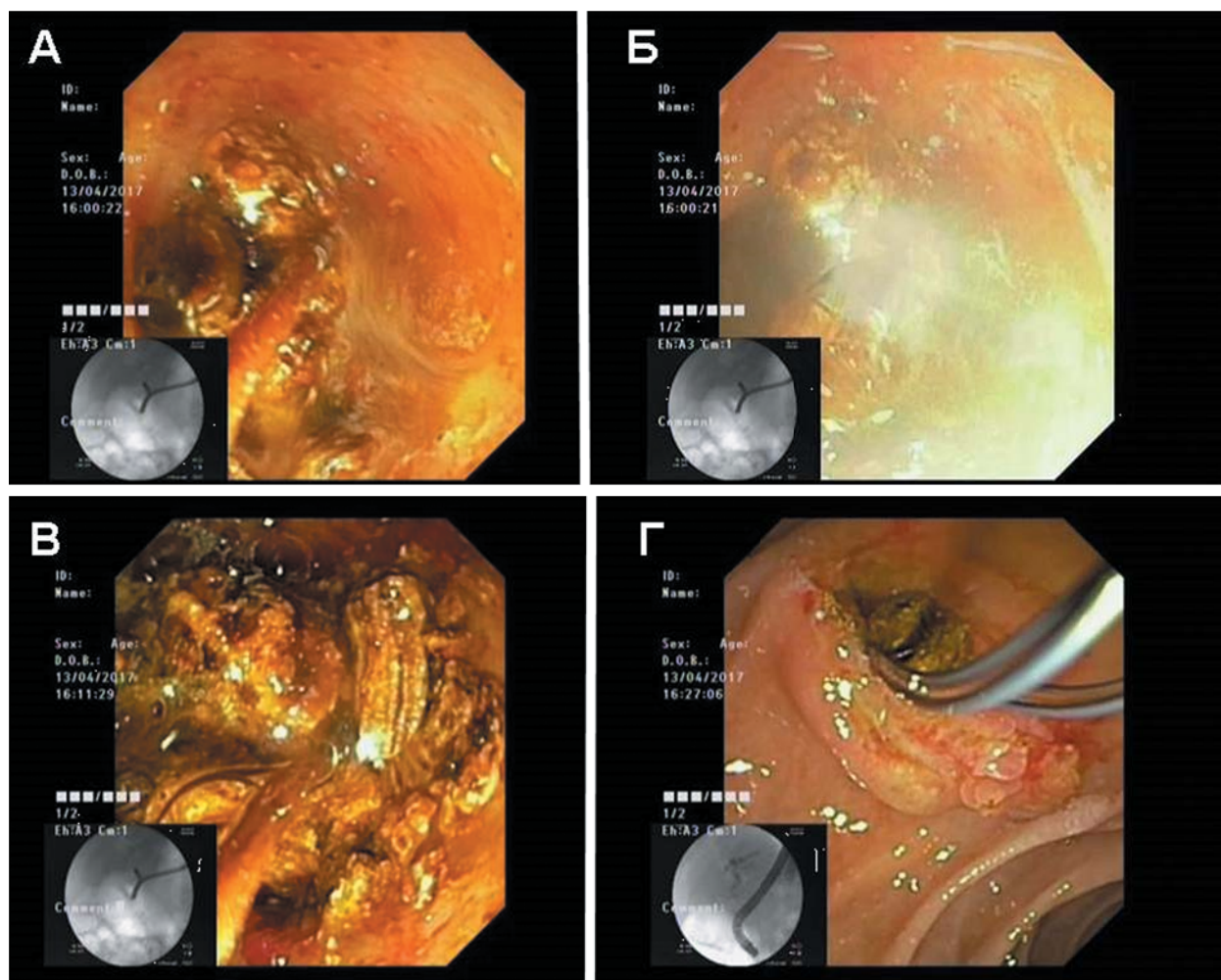


Рис. 3. А — подведение зонда к конкременту; Б — момент подачи электрического разряда; В — фрагменты разрушенного конкремента; Г — извлечение фрагментов конкремента.

Fig. 3. А — positioning the probe near the calculus; Б — the moment of transmitting an electrical discharge; В — fragments of the destroyed calculus; Г — extraction of the calculus fragments.

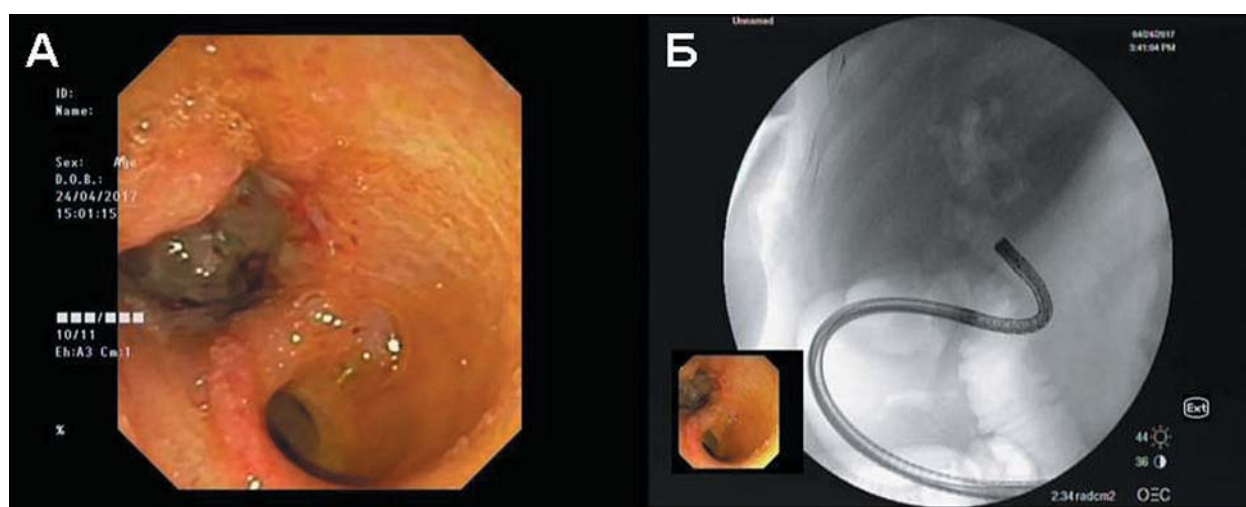


Рис. 4. А — эндофото. Общий желчный проток, при контрольном осмотре; Б — R-графия общего желчного протока.

Fig. 4. А — endophoto. The common bile duct during follow-up examination; Б — radiography of the common bile duct.

Вклад авторов

Габриэль С. А.

Разработка концепции — формирование идеи.
Проведение исследования — сбор данных.
Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи.
Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы.

Гучетль А. Я.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.
Проведение исследования — сбор данных.
Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.
Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы.

Дурлештер В. М.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.
Проведение исследования — сбор данных.
Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.
Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Дынько В. Ю.

Разработка концепции — формирование идеи.
Проведение исследования — сбор данных.
Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне.
Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Тлехурай Р. М.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.
Проведение исследования — проведение анализа.
Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.
Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы.
Ресурсное обеспечение исследования — предоставление пациентов для анализа.

Беспечный М. В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.
Проведение исследования — интерпретация полученных данных.
Подготовка и редактирование текста — интерпретация полученных данных.
Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.
Визуализация — подготовка отображенных данных.

Мамишев А. К.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.
Проведение исследования — интерпретация полученных данных.
Подготовка и редактирование текста — интерпретация полученных данных.
Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.
Визуализация — подготовка отображенных данных.

Author contributions

S. A. Gabriel

Concept development — idea development.
Conducting research — data collection.
Manuscript preparation and editing — drafting of the manuscript.
Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work.

A. Ya. Guchetl

Concept development — development of key aims and objectives.
Conducting research — data collection.

Manuscript preparation and editing — critical revision of the draft manuscript for important intellectual content.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work.

V. M. Durlshter

Concept development — development of key aims and objectives.
Conducting research — data collection.
Manuscript preparation and editing — critical revision of the draft manuscript for important intellectual content.
Approval of the final manuscript — accountability the integrity of all parts of the article and its final version.

V. Yu. Dynko

Concept development — idea development.

Conducting research — data collection.

Manuscript preparation and editing — participation in scientific design.

Approval of the final manuscript — accountability the integrity of all parts of the article and its final version.

R. M. Tlekhuray

Concept development — development of key aims and objectives.

Conducting research — analysis.

Manuscript preparation and editing — critical revision of the draft manuscript for important intellectual content.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work.

Resource support — provision of patients for analysis.

M. V. Bespechnyi

Concept development — development of key aims and objectives.

Conducting research — interpretation of the obtained data.

Manuscript preparation and editing — interpretation of the obtained data.

Approval of the final manuscript — accountability for the integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — preparation of displayed data.

A. K. Mamishev

Concept development — development of key aims and objectives.

Conducting research — interpretation of the obtained data.

Manuscript preparation and editing — interpretation of the obtained data.

Approval of the final manuscript — accountability for the integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation of displayed data.

Список литературы

1. Курбаниязов З.Б., Махмудов Т.Б., Сулаймонов С.У., Давлатов С.С. Хирургическое лечение больных с синдромом Мириizzi. *Врач-аспирант*. 2012; 51(2.1): 135–138.
2. Алиджанов Ф.Б., Хаджибаев Ф.А., Гуломов Ф.К. Дискуссионные вопросы синдрома Мириizzi. *Вестник неотложной и восстановительной хирургии*. 2018; 3(3): 218–225.
3. Borz-Baba C., Levy D.A., Cohen M.E. Post-cholecystectomy Mirizzi syndrome: a case report and review of the literature. *Am. J. Case Rep.* 2019; 20: 1290–1298. DOI: 10.12659/AJCR.916364
4. Chen H., Siwo E.A., Khu M., Tian Y. Current trends in the management of Mirizzi Syndrome: A review of literature. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(4): e9691. DOI: 10.1097/MD.00000000000009691
5. Майстренко Н.А., Шейко С.Б., Стукалов В.В., Ратников В.А., Басос С.Ф., Казакевич Г.Г., Лыткин М.В. Современные возможности диагностики синдрома Мириizzi (сообщение 1). *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2009; 168(2); 27–33.
6. Коханенко Н.Ю., Глебова А.В. Диагностика и лечение синдрома Мириizzi. *Фундаментальные исследования*. 2013; 12-3: 573–576.
7. Назиров Ф.Г., Туракулов У.Н., Акбаров М.М., Саатов Р.Р. Использование малоинвазивных методов коррекции ятрогенных повреждений внепеченочных желчных протоков и наружных желчных свищей. *Эндоскопическая хирургия*. 2018; 24(5); 7–9. DOI: 10.17116/endoskop2018240517
8. Shirah B.H., Shirah H.A., Albeladi K.B. Mirizzi syndrome: necessity for safe approach in dealing with diagnostic and treatment challenges. *Ann. Hepatobiliary. Pancreat. Surg.* 2017; 21(3): 122–130. DOI: 10.14701/ahbps.2017.21.3.122
9. Шейко С.Б., Майстренко Н.А., Стукалов В.В., Прядко А.С., Басос С.Ф., Казакевич Г.Г. Тактические и технические аспекты современного лечения больных с синдромом Мириizzi. Сообщение 2. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2009; 168(4): 2529.
10. Дряженков Г.И., Дряженков И.Г. *Хирургия печеночных протоков*. М.: Авторский тираж; 2009. 232 с.

References

1. Kurbaniyazov Z.B., Mahmudov T.B., Sulaymonov S.U., Davlatov S.S. Surgical treatment of patients with a syndrome of Mirizzi. *Vrach-Aspirant*. 2012; 51(2.1); 135–138 (In Russ., English abstract).
2. Alidzhanov F.B., Khadzhibaev F.A., Gulomov F.K. Controversial issues of the Mirizzi syndrome. *Vestnik Neotlozhnoi i Vosstanovitel'noi Khirurgii*. 2018; 3(3): 218–225 (In Russ., English abstract).
3. Borz-Baba C., Levy D.A., Cohen M.E. Post-cholecystectomy Mirizzi syndrome: a case report and review of the literature. *Am. J. Case Rep.* 2019; 20: 1290–1298. DOI: 10.12659/AJCR.916364
4. Chen H., Siwo E.A., Khu M., Tian Y. Current trends in the management of Mirizzi Syndrome: A review of literature. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(4): e9691. DOI: 10.1097/MD.00000000000009691

5. Maistrenko N.A., Sheiko S.B., Stukalov V.V., Ratnikov V.A., Basos S.F., Kazakevich G.G., Lytkin M.V. Modern possibilities to diagnose the Mirizzi syndrome (communication 1). *Vestnik Khirurgii im. I.I. Grekova*. 2009; 168(2); 27–33 (In Russ., English abstract).
6. Kokhanenko N.Y., Glebova A.V. Diagnosis and treatment of Mirizzi syndrome. *Fundamental'nye Issledovaniya*. 2013; 12-3; 573–576 (In Russ., English abstract).
7. Nazirov F.G., Turakulov U.N., Akbarov M.M., Saatov R.R. Application of minimally invasive techniques in the management of iatrogenic extrahepatic duct injuries and external biliary fistulas. *Endoskopicheskaya Khirurgiya*. 2018; 24(5); 7–9 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/endoskop2018240517
8. Shirah B.H., Shirah H.A., Albeladi K.B. Mirizzi syndrome: necessity for safe approach in dealing with diagnostic and treatment challenges. *Ann. Hepatobiliary. Pancreat. Surg.* 2017; 21(3): 122–130. DOI: 10.14701/ahbps.2017.21.3.122
9. Sheiko S.B., Majstrenko N.A., Stukalov V.V., Pryadko A.S., Basos S.F., Kazakevich G.G. Tactical and technical aspects of current treatment of patients with Mirizzi syndrome. Communication 2. *Vestnik Khirurgii im. I.I. Grekova*. 2009; 168(4): 25–29 (In Russ., English abstract).
10. Dryazhenkov G.I., Dryazhenkov I.G. *Khirurgiya pechenochnykh protokov [Surgery of the hepatic ducts]*. Moscow: Avtorskii tirazh; 2009. 232 p. (In Russ.).

Сведения об авторах / Information about the authors

Габриэль Сергей Александрович* — доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры хирургии № 3 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, исполняющий обязанности главного врача государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Контактная информация: e-mail: Gabriel-sa@rambler.ru, тел.: +7 (988) 242-65-17;

ул. Школьная, д. 15/5, г. Краснодар, 350059, Россия.

Гучетль Александр Якубович — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры хирургии № 3 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель центра малоинвазивных хирургических вмешательств государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Дурлештер Владимир Моисеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии № 3 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель главного врача по хирургии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Sergey A. Gabriel* — Dr. Sci. (Med.), Ass. Prof., Surgery Department No. 3, Faculty of Advanced Training and Occupational Retraining, Kuban State Medical University; Acting Chief Physician, Region Clinic Hospital No 2.

Contact information: e-mail: Gabriel-sa@rambler.ru, tel.: +7 (988) 242-65-17;

Shkolnaya str., 15/5, Krasnodar, 350059, Russia.

Aleksandr Ya. Guchetl — Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., Surgery Department No. 3, Faculty of Advanced Training and Occupational Retraining, Kuban State Medical University; Head of the Centre for Minimally Invasive Surgical Interventions, Region Clinic Hospital No 2.

Vladimir M. Durlsheter — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Surgery Department No. 3, Faculty of Advanced Training and Occupational Retraining, Kuban State Medical University; Deputy Chief Surgeon, Region Clinic Hospital No 2.

Дынько Виктор Юрьевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением эндоскопии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Тлехурай Руслан Махмудович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургии № 3 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-эндоскопист отделения эндоскопии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Беспечный Михаил Васильевич — врач-эндоскопист отделения эндоскопии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Мамишев Адам Казбекович — врач-эндоскопист отделения эндоскопии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Viktor Yu. Dynko — Cand. Sci. (Med.), Head of the Endoscopy Department, Region Clinic Hospital No 2.

Ruslan M. Tlekhuray — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Surgery Department No. 3, Faculty of Advanced Training and Occupational Retraining, Kuban State Medical University; endoscopist, Endoscopy Department, Region Clinic Hospital No 2.

Mikhail V. Bespechnyi — Endoscopist, Endoscopy Department, Region Clinic Hospital No 2.

Adam K. Mamishev — Endoscopist, Endoscopy Department, Region Clinic Hospital No 2.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ПОЛИМОРБИДНОСТЬ: ВЗГЛЯД НА СОЧЕТАННУЮ ПАТОЛОГИЮ

М. М. Тлиш, Т. Г. Кузнецова*, Ж. Ю. Наатыж, Р. М. Тикеева

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. Рассмотрение клинических случаев с редким сочетанием дерматозов у одного больного с целью предотвращения ятрогенных ошибок.

Результаты. В статье описываются клинические случаи пациентов с полиморбидной патологией, которая является одной из современных междисциплинарных проблем здравоохранения. Описанные клинические примеры указывают на сосуществование и взаимное влияние заболеваний, которые усложняют постановку окончательного диагноза. Полиморбидность современного пациента делает процесс диагностики поисковым, при котором оптимальное решение не всегда находится в сфере стандартных путей. «Смешанная» клиническая картина приводит к ятрогенным ошибкам. В статье акцентируется внимание на необходимость тщательного углубленного дифференциально-диагностического поиска при установлении окончательного клинического диагноза, что позволит снизить частоту допускаемых врачами лечебно-диагностических и тактических ошибок. В связи с этим пролонгирование диагностического маршрута также способствует своевременному выявлению взаимообусловленных патологий. Анализ клинических случаев ведения пациентов с полиморбидной патологией способствует не только предотвращению прогрессирования каждого из заболеваний, но и определению прогностических аспектов.

Заключение. В условиях узкой специализации лечебных учреждений ведение данного контингента больных затруднительно, так как требует соблюдения четкого клинко-диагностического алгоритма и мультидисциплинарного подхода, который позволяет избежать диагностических ошибок, осложнений медикаментозной терапии, а следовательно, способствует улучшению качества оказания медицинской помощи. Полиморбидная патология является междисциплинарной проблемой, требующей разработки единого алгоритма ведения пациентов, направленного на раннее выявление сочетанной патологии, исключение полипрагмазии, снижение суммарного риска заболеваний, повышение качества жизни больных в социуме.

Ключевые слова: полиморбидность, ятрогения, междисциплинарная проблема, герпетиформный дерматит Дюринга, псориаз, витилиго

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Тлиш М.М., Кузнецова Т.Г., Наатыж Ж.Ю., Тикеева Р.М. Полиморбидность: взгляд на сочетанную патологию. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(5): 125–134. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-125-134>

Поступила 18.06.2019

Принята после доработки 20.08.2019

Опубликована 25.10.2019

POLYMORBIDITY: A VIEW ON COMBINED PATHOLOGY

Marina M. Tlish, Taisiya G. Kuznetsova*, Zhanna Yu. Naatyzh, Ruzana M. Tikeeva

Kuban State Medical University,
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Aim. To describe clinical cases exhibiting a rare combination of dermatoses in one patient in order to prevent iatrogenic errors.

Results. The present article describes clinical cases of patients with polymorbid pathologies, which constitutes one of the current interdisciplinary healthcare problems. The described clinical cases indicate the co-occurrence and overlap of various diseases, which complicates the final diagnosis. Polymorbidity in modern patients turns the diagnostic process into a search for an optimal solution, which frequently requires innovative approaches. A mixed clinical picture leads to iatrogenic errors. A detailed differential diagnostics should be performed when establishing the final clinical diagnosis, which could reduce the frequency of medical-diagnostic and tactical errors. In this connection, a prolonged diagnostic route contributes to the timely detection of interdependent pathologies. The analysis of clinical cases related to managing patients with polymorbid pathologies facilitates the prevention of the progression of each disease, as well as the determination of prognostic aspects.

Conclusion. Considering the narrow specialisation of medical institutions, the management of patients with polymorbid pathologies is a challenging problem. The management of such patients requires adherence to a clear clinical diagnostic algorithm and a multidisciplinary approach, which allows diagnostic errors and complications associated with drug therapy to be avoided, thus improving the quality of healthcare services. Polymorbid pathology constitutes an interdisciplinary problem requiring the development of a unified procedure for the management of patients, which should be aimed at the early detection of combined pathology, eliminating polypharmacy, reducing the overall risk of diseases and improving the life quality of patients.

Keywords: polymorbidity, iatrogenesis, interdisciplinary problem, Duhring's disease, psoriasis, vitiligo

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

For citation: Tlish M.M., Kuznetsova T.G., Naatyzh Zh.Yu., Tikeeva R.M. Polymorbidity: a View on Combined Pathology. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(5): 125–134. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-125-134>

Submitted 18.06.2019

Revised 20.08.2019

Published 25.10.2019

Введение

В последние годы в дерматологической практике широко обсуждается проблема полиморбидности. Распространенность сочетанной патологии у больных молодого возраста (18–44 лет) составляет до 69%, среднего возраста (45–64 лет) — до 93%, старшей возрастной группы (старше 65 лет) — до 98%. Почти половина больных псориазом в возрасте старше 65 лет имеет три полиморбидности, а у двух третей — две и более [1]. Описаны случаи сочетания псориаза с сахарным диабетом, метаболическим синдромом, сердечно-сосудистыми забо-

леваниями, депрессией, красной волчанкой, генерализованной миастенией, склеродермией [2–5], витилиго [6]. Также приведены данные сочетания красной волчанки, гипертрофического красного плоского лишая и дерматита Дюринга у одной больной. В таких случаях «смешанная» клиническая картина значительно затрудняет диагностику и приводит к ятрогенным ошибкам [7, 8]. Поэтому данная ситуация диктует необходимость проведения целенаправленных междисциплинарных лечебно-диагностических мероприятий для улучшения качества выполнения терапии [9].

Цель: рассмотрение клинических случаев с редким сочетанием дерматозов у одного больного с целью предотвращения ятрогенных ошибок.

В связи с вышесказанным приводим собственные наблюдения.

Результаты

Клинический случай № 1

Пациент К., 56 лет, поступил в стационарное отделение государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клинический кожно-венерологический диспансер» министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «ККВД» МЗ КК) в конце ноября 2018 г. с жалобами на высыпания на коже волосистой части головы, туловища, конечностей, интенсивный зуд, сухость, чувство стягивания кожи.

Анамнез заболевания: с 1995 г. находится на диспансерном учете у дерматолога по месту жительства с диагнозом «Псориаз». С 1995 по 2018 г. обострения носили сезонный характер (в зимний период), а кожный патологический процесс был локализован на коже верхних конечностей. В августе 2019 г. во время очередного обострения псориаза появились «пузырные» высыпания на коже левой кисти. Обратился к дерматологу по месту жительства, где был установлен диагноз «Контактный аллергический дерматит» и назначена наружная терапия 1% водным раствором метиленовой сини. Регресса высыпаний не отмечал, зуд и «пузырные» высыпания распространялись по всему кожному покрову. Неоднократно обращался к дерматологу в различные медицинские учреждения по месту жительства, где ставились диагнозы «Фотодерматоз», «Токсикодермия, буллезная форма», «Многоформная экссудативная эритема». Проводилось амбулаторное лечение: гипосенсибилизирующая терапия, сорбенты, системные глюкокортикостероиды — с кратковременным улучшением.

Аллергологический и наследственный анамнез: не отягощены.

Вредные привычки: отрицает. Соматически на момент поступления не обследован.

При поступлении в стационар общее состояние средней степени тяжести по основному заболеванию. Масса — 150 кг, рост — 162 см.

Кожные покровы свободные от основного патологического процесса, влажные, розовые. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений (ЧДД) — 18 уд. в мин.

Тоны сердца приглушены, ритмичные. Пульс (Ps) — 76 уд. в мин. АД — 160/100 мм рт. ст. Язык влажный, по спинке обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Физиологические отправления в норме.

Status specialis: кожный патологический процесс носит распространенный, симметричный характер. Располагается на коже волосистой части головы, туловища, конечностей.

На коже волосистой части головы, выполняя всю анатомическую область, располагается бляшка, с четкими границами, с выраженной инфильтрацией при пальпации (симптом Картамышева), покрытая сплошным пластом, плотного наслоения чешуек серовато-белого цвета. По линии роста волос с переходом на кожу лба, на фоне эритематозных отечных пятен, визуализируются эрозии, покрытые геморрагическими корками (рис. 1).

На коже туловища (в области груди, живота, на боковых поверхностях туловища, спины с переходами на крестец и ягодичную область, на верхних и нижних конечностях) на фоне несколько отечной эритемы синюшно-красного цвета, с четкими границами, располагаются множественные милиарные, лентикулярные островоспалительные папулы, покрытые чешуйками, сгруппированные везикулы, пузыри от 1,0 до 1,5 см с серозным содержимым и плотной покрывкой, множественные мелкие эрозии с наличием на поверхности геморрагических корочек. Симптомы Никольского, Асбо-Хансена и Шеклакова — отрицательные (рис. 2).



Рис. 1. Пациент К. Клинические проявления дерматологического процесса на коже волосистой части головы.

Fig. 1. Patient K. Clinical manifestations of the dermatological process on the scalp.

На коже разгибательных поверхностей локтевых суставов, пальцев кистей, боковых поверхностей бедер, голеней, крестцовой области располагаются умеренно инфильтрированные, четко ограниченные бляшки размером от 5 до 15 см, покрытые плотными серебристо-белыми чешуйками. В окружности бляшек располагаются единичные лентикулярные, нуммулярные папулы, покрытые серебристо-белыми чешуйками. Псориазическая триада — положительная (рис. 3).

Кожа ладонной поверхности кистей инфильтрирована, розово-красного цвета, с признаками выраженного гиперкератоза и наличием трещин (рис. 4).

На коже тыльной поверхности кистей на фоне инфильтрации красно-синюшного цвета располагаются множественные пузырьки, пузыри с плотной покрывкой, серозным содержимым, эрозии, серозно-геморрагические корки.

Кожа разгибательной поверхности пальцев кистей гиперемирована, ярко-розового цвета, с умеренно выраженной инфильтрацией, покрыта серебристо-белыми чешуйками, с наличием местами единичных трещин (рис. 5).

Ногтевые пластинки кистей и стоп с признаками онихолизиса, желтовато-серого цвета, тусклые.

По данным дополнительных методов исследования получены следующие результаты:

1. Общий анализ крови (ОАК): гемоглобин — 146 г/л, тромбоциты — 320×10^9 /л, эритроциты — $4,3 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $7,8 \times 10^9$ /л, лимфоциты — 15%, моноциты — 5%, палочкоядерные — 2%, сегментоядерные — 57%, эозинофилы — 21%, СОЭ — 15 мм/ч.

2. Общий анализ мочи (ОАМ): PRO — 30, удельный вес — 1030, слизь+++, pH 6,0, уробилиноген — 2 мг/дл, лейкоциты — 4–6, эпителий переходный — 2–3, эпителий плоский — 5–6.

3. Биохимический анализ крови: аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 36 Е/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 30 Е/л, альбумин — 46 г/л, альфа-амилаза — 28 Е/л, билирубин общий — 12,7 мкмоль/л, билирубин прямой — 2,2 мкмоль/л, гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) — 18 Е/л, глюкоза — 8,3 ммоль/л, креатинин — 95,20 мкмоль/л, мочевая кислота — 413 мкмоль/л, общий белок — 68 г/л, триглицериды — 1,55 ммоль/л, холестерин — 7,2 ммоль/л, щелочная фосфатаза — 67 Е/л.

4. Мазок-отечаток на эозинофилы и акантолитические клетки — эозинофилы 50:100, акантолитические клетки — отсутствуют.

5. Иммуноферментный анализ (ИФА) крови на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) — антиген (АГ)/антитела (АТ) ВИЧ не обнаружены.

6. Кровь на сифилис: реакция микропреципитации (РМП) — отрицательная; иммуноферментный анализ (ИФА) — отрицательный.

7. Кровь в ИФА на вирусные гепатиты В и С: HbsAg — не обнаружен, HCV — не обнаружен.

8. Антитела к деамидиновым пептидам глина на иммуноглобулина А (IgA) — 77,43 Ед/мл.

9. Антитела к деамидированным пептидам глина на иммуноглобулина G (IgG) — 11,32 Ед/мл.

10. Соскоб с языка на *Candida*: обнаружен псевдомикелий дрожжевого гриба.

11. Консультация терапевта: Гипертоническая болезнь II стадии, II степени, риск 3. Морбидное ожирение. Стеатогепатоз. Гиперхолестеринемия. Двусторонний нефроптоз. ХБП С2 (СКФ — 78 мл мин/1,73 М2 СКД-EPI).

12. Проведено ультразвуковое исследование органов гепатобилиарной системы. УЗ-признаки гепатомегалии, диффузных изменений печени (стеатоза), поджелудочной железы. Проведено УЗИ органов мочеполовой системы. УЗ-признаки нефроптоза, диффузных изменений синуса обеих почек.

13. Консультация гастроэнтеролога: Глютеновая чувствительная целиакия.

14. Консультация эндокринолога: сахарный диабет впервые выявленный, 2-го типа.

Установлен окончательный диагноз: Герпетиформный дерматит Дюринга. Псориаз вульгарный, распространенный, прогрессирующая стадия, зимняя форма. Кандидозный глоссит.

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по ведению пациентов с герпетиформным дерматитом Дюринга и псориазом, больному проведено комплексное лечение, на фоне которого отмечался выраженный регресс высыпаний.

Обсуждение

Анализируя данное клиническое наблюдение необходимо отметить наличие сопутствующих заболеваний, среди которых наиболее важное значение имеют: метаболический синдром, сахарный диабет, гипертоническая болезнь. Отмечаются диагностические и тактические ошибки в амбулаторном ведении пациента, которые привели к несвоевременному установлению окончательного диагноза:

- при проведении дифференциального диагноза на амбулаторном этапе клинические проявле-



Рис. 2. Пациент К. Распространенные симметричные высыпания на коже груди, живота, боковых поверхностях туловища.
Fig. 2. Patient K. Widespread, symmetrical rashes on the chest, abdomen, lateral surfaces of the torso.



Рис. 3. Пациент К. Клинические проявления кожного патологического процесса на коже нижних конечностей.
Fig. 3. Patient K. Clinical manifestations of the skin pathological process on lower extremities.



Рис. 4. Пациент К. Проявления дерматоза на коже ладонной поверхности кистей.
Fig. 4. Patient K. Manifestations of dermatosis on the palmar surface of the hands.



Рис. 5. Пациент К. Полиморфные высыпания на коже тыльной поверхности кистей.
Fig. 5. Patient K. Polymorphic rashes on the dorsal surface of the hands.

ния во время дебюта и разгара герпетиформного дерматита Дюринга были расценены как симптомы фотоаллергических и токсикоаллергических реакций;

- не был выдержан алгоритм клиничко-лабораторных исследований (общий анализ крови

с лейкоформулой, мазок-отпечаток на акантолитические клетки и эозинофилы отсутствовали на поликлиническом этапе);

- несвоевременно установленный диагноз отсрочил назначение патогенетической терапии на 3 месяца.

Данный клинический случай представляет практический интерес в связи:

- с редким сочетанием дерматозов у одного пациента;
- с множественной полиморбидной соматической патологией со стороны эндокринной, сердечно-сосудистой систем и желудочно-кишечного тракта.

Следует отметить, что формируется мнение об ассоциации дерматологических проявлений псориаза с поражением других органов и систем, следствием чего стало появление и частое использование в научной литературе термина «псориазная болезнь».

Выводы

Таким образом, следует отметить, что в условиях узкой специализации лечебных учреждений ведение пациентов с полиморбидной патологией затруднительно, так как требует соблюдения четкого клинико-диагностического алгоритма и проведения дифференциально-диагностического анализа, адекватного комбинированного назначения лекарственных средств не только с целью предотвращения прогрессирования каждого из заболеваний, но и улучшения отдаленного прогноза.

Результаты

Клинический случай № 2

Пациентка Л., 63 лет, обратилась с жалобами на наличие высыпаний на коже туловища, конечностей, интенсивный зуд. Со стороны других органов и систем отмечает склонность к жидкому стулу, вздутие живота периодического характера. При сборе анамнеза выяснилось, что витилиго болеет с 17 лет, когда на коже подмышечных складок появились высыпания в виде белых пятен. К врачу не обращалась, не лечилась. В 2019 г. впервые на коже туловища, конечностей появились «пузырные» высыпания. Обратилась к дерматологу по месту жительства, где был установлен диагноз: Герпетический дерматит Дюринга. С 2017 по 2019 г. периодически получала курсовую терапию препаратами сульфонового ряда, антигистаминными средствами, топическими кортикостероидами, анилиновыми красителями — с улучшением. Необходимо отметить, что с 2018 г. пациентка стала отмечать усиление выраженности зуда, который сохранялся даже на фоне приема диаминодифенилсульфона. Обострения кожного патологического процесса стали упорными, частыми, относительно резистентными к проводимой терапии.

Из анамнеза жизни известно:

- перенесенные заболевания: в детском возрасте — ветряная оспа, краснуха. В январе 2019 г.

в ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» министерства здравоохранения Краснодарского края проведена тиреоидотомия с паратрахеальной лимфаденэктомией справа по поводу рака щитовидной железы pT1mpNoMo, I st., III кл. p;

- наследственный анамнез: у матери — диагноз: рак легкого;
- аллергологический анамнез: не отягощен;
- вредные привычки: курит.

Объективный статус: общее состояние средней степени тяжести. Рост 159 см, масса 101 кг. В легких дыхание везикулярное. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Границы сердца в пределах нормы, тоны приглушены, ритмичные. Артериальное давление — 140/100 мм рт. ст. Ps — 78 уд. в мин. Кожные покровы, свободные от основного патологического процесса, влажные, розовые. Язык влажный. Живот мягкий, при пальпации болезненный в околопупочной области.

Status specialis: Кожный патологический процесс носит распространенный, симметричный характер. Располагается на коже туловища, конечностей.

На коже подмышечных впадин с переходом на боковые поверхности груди, под молочными железами визуализируются депигментированные пятна молочно-белого цвета, с четкими границами, неправильной формы, фестончатыми очертаниями, диаметром от 1 до 17 см (рис. 6).

На коже туловища (в области груди, живота, спины с переходами на боковые поверхности туловища), верхних и нижних конечностей на фоне гиперемии визуализируются множественные везикулы и пузыри диаметром до 1,5 см, с плотной покрывкой, серозным содержимым, эрозии, покрытые серозно-геморрагическими корками. Симптомы Никольского, Асбо-Хансена, Шеклакова — отрицательные (рис. 7, 8).

Результаты клинико-лабораторных методов исследования:

1. ОАК: гемоглобин — 100 г/л, тромбоциты — 319×10^9 /л, эритроциты — $3,9 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $7,8 \times 10^9$ /л, лимфоциты — 15%, моноциты — 1%, палочкоядерные — 1%, сегментоядерные — 50%, эозинофилы — 33%, СОЭ — 13 мм/ч.

2. ОАМ: PRO — 30, удельный вес — 1030, слизь+++, pH 6.0, уробилиноген — 2 мг/дл, лейкоциты — 4–6, эпителий переходный — 2–3, эпителий плоский — 5–6.

3. Биохимический анализ крови: АЛТ — 136 Е/л, АСТ — 101 Е/л, альбумин — 33 г/л, альфа-амилаза — 28 Е/л, билирубин общий — 12,7 мкмоль/л, билирубин прямой — 2,2 мкмоль/л, ГГТ — 18 Е/л, глюкоза — 6,9 ммоль/л, креатинин — 95,20 мкмоль/л, мочевая кислота — 413 мкмоль/л, общий белок — 56 г/л, триглицериды — 1,55 ммоль/л, холестерин — 6,0 ммоль/л, щелочная фосфатаза — 267 Е/л.

4. Мазок-отпечаток на акантолитические клетки и эозинофилы — эозинофилы 35:100, акантолитические клетки — отсутствуют.

5. ИФА крови на ВИЧ — АГ/АТ ВИЧ не обнаружены.

6. Кровь на сифилис: РМП — отрицательно; ИФА — отрицательно.

7. Кровь в ИФА на вирусные гепатиты В и С: HbsAg — не обнаружен, HCV — не обнаружен.

8. Антитела к тканевой трансклутаминазе, IgA — 9,49 КП.

9. Антитела к тканевой трансклутаминазе, IgG — 0,39 КП.

10. Антитела к эндомиозию, IgA — 1:640.

11. Фиброгастродуоденоскопия: поверхностный гастрит, дуоденит. Морфологическое исследование биоптата из постбульбарного отдела 12-перстной кишки: увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов, атрофия ворсинок и гиперплазия крипт.

12. Проведено УЗИ органов гепатобилиарной системы: гепатомегалия, диффузные изменения печени и поджелудочной железы.

13. Консультация гастроэнтеролога: глютенная энтеропатия, типичное течение. Реактивный гепатит С с явлениями внутрипеченочного холестаза. Хронический гастрит, дуоденит.

14. Консультация эндокринолога: сахарный диабет II типа, средней степени, субкомпенсированный.

Выставлен окончательный диагноз: герпетический дерматит Дюринга, витилиго.

Обсуждение

Анализ развития и течения дерматоза у данной пациентки подтверждает ассоциацию герпетического дерматоза Дюринга с другими неопластическими процессами.

Данное клиническое наблюдение приведено как пример сочетания различных видов полиморбидности: причинной, случайной, неутонченной.



Рис. 6. Пациентка Л. Клинические проявления дерматологического процесса на коже туловища.
Fig. 6. Patient L. Clinical manifestations of the dermatological process on the torso.



Рис. 7. Пациентка Л. Распространенные симметричные везикуло-буллезные высыпания на коже туловища.
Fig. 7. Patient L. Widespread, symmetrical vesicle-bullous rashes on the torso.



Рис. 8. Пациентка Л. Клинические проявления дерматоза на коже нижних конечностей.
Fig. 8. Patient L. Clinical manifestations of dermatosis on the lower extremities.

Выводы

Полиморбидная патология является междисциплинарной проблемой, требующей разработки единого алгоритма ведения пациентов, направленного на раннее выявление сочетанной патологии, исключение полипрагмазии, снижение суммарного риска заболеваний, повышение качества жизни больных.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Dec-

laration Helsinki). От всех пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов.

Compliance with the principles of ethics

The study complies with the standards set in the Helsinki Declaration. All examined patients provided their written voluntary informed consent to the description of the clinical case and the publication of photographs.

Вклад авторов**Тлиш М. М.**

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Подготовка визуализации данных.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление инструментов, материалов для проведения анализа.

Кузнецова Т. Г.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление пациентов, лабораторных образцов для анализа.

Наатыж Ж. Ю.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление пациентов, лабораторных образцов для анализа.

Тикеева Р. М.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных; участие в научном дизайне.

Подготовка и редактирование текста — подготовка и создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Подготовка, создание опубликованной работы в части визуализации и отображении данных.

Author contributions**M. M. Tlish**

Concept development — idea development; definition and development of key aims and objectives.

Conducting research — analysis and interpretation of the obtained data.

Manuscript preparation and editing — drafting of the manuscript, critical revision of the draft manuscript for important intellectual content; participation in scientific design.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

Preparation of data visualisation.

Resource support — provision of instruments and materials for analysis.

T. G. Kuznetsova

Concept development — development of key aims and objectives.

Conducting research — data collection.

Manuscript preparation and editing — critical revision of the draft manuscript for important intellectual content.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support — provision of patients and laboratory samples for analysis.

Zh. Yu. Naatyzh

Concept development — development of key aims and objectives.

Conducting research — data collection.

Manuscript preparation and editing — critical revision of the draft manuscript for important intellectual content.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support — provision of patients and laboratory samples for analysis.

R. M. Tikeeva

Concept development — development of key aims and objectives.

Conducting research — data collection, analysis and interpretation of the obtained data; participation in scientific design.

Manuscript preparation and editing — preparation and creation of the published work.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

Preparation and creation of the published work in terms of visualisation and data display.

Список литературы

1. Вёрткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность в клинической практике. Часть 1. *Архивъ внутренней медицины*. 2011; 1: 16–20.
2. Кочергин Н., Смирнова Л., Билалова У., Потекаев Н. Псориаз: коморбидности и комедикации. *Врач*. 2009; 5: 15–20.
3. Лыкова С.Г., Спицына А.В., Моржанаева М.А. Метаболический синдром и псориаз как коморбидные состояния. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2017; 1: 93–98.
4. Донцова Е.В. Психонейроэндокринные особенности у больных псориазом. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015; 18(5): 34–38.
5. Гюльалиев Д.М. Сочетание склеродермии и псориаза. *Клиническая дерматология и венерология*. 2015; 14(4): 20–22. DOI: 10.17116/klinderma201514420-22
6. Тлиш М.М., Поповская Е.Б., Кузнецова Т.Г., Сычева Н.Л., Наатыж Ж.Ю. Клинические проявления полиморбидности у больных витилиго. *Лечащий врач*. 2018; 4: 70–74.
7. Тлиш М.М., Кузнецова Т.Г., Наатыж Ж.Ю. Клинический анализ ятрогенной патологии при оказании медицинской помощи больным псориазом. *Врач*. 2018; 29 (11): 82–88. DOI: 10.29296/25877305-2018-11-19
8. Александрова А.К., Смольяникова В.А. Болезнь Хейли-Хейли и множественный себорейный кератоз на фоне инсулинорезистентности: клинический случай. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016; (5): 158–161. DOI: 10.25207/1608-6228-2016-5-158-161
9. Тлиш М.М., Кузнецова Т.Г., Наатыж Ж.Ю. Особенности клинического течения псориаза у больных хроническими вирусными гепатитами и ВИЧ-инфекцией. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2018; 14(4): 765–769.

References

1. Vertkin A.L., Rumyantsev M.A., Skotnikov A.S. Comorbidity in clinical practice. Part 1. *Arkhir' Vnutrennei Meditsiny*. 2011; 1: 16–20 (In Russ., English abstract).
2. Kochergin N., Smirnova L., Potekayev N., Bilalova U. Psoriasis: comorbidity and comedication. *Vrach*. 2009; 5: 15–20 (In Russ., English abstract).
3. Lykova S.G., Spitsyna A.V., Morzhanaeva M.A. Metabolic syndrome and psoriasis are as comorbidity states. *Dal'nevostochnyi Meditsinskii Zhurnal*. 2017; 1: 93–98 (In Russ., English abstract).
4. Dontsova E.V. Psychoneurological characteristics of psoriasis patients. *Rossiyskiy Zhurnal Kozhnykh i Venicheskikh Bolezney*. 2015; 18(5): 34–38 (In Russ., English abstract).
5. Gyl'aliev D.M. Concomitant sclerosis and psoriasis. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2015; 14(4): 20–22 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/klinderma201514420-22
6. Tlish M.M., Popovskaya E.B., Kuznetsova T.G., Sycheva N.L., Naatyzh Zh.Yu. Clinical manifestations of polymorbidity in patients with vitiligo. *Lechashchii Vrach*. 2018; 4: 70–74 (In Russ.).
7. Tlish M., Kuznetsova T., Naatyzh Zh. Clinical analysis of iatrogenic diseases in the provision of medical care to patients with psoriasis. *Vrach*. 2018; 29 (11): 82–88

(In Russ., English abstract). DOI: 10.29296/25877305-2018-11-19

8. Aleksandrova A.K., Smolynnikova V.A. Hailey-Hailey disease and multiple seborrheic keratoses associated with insulin resistance: a case report. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2016; (5): 158–161 (In Russ.,

English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2016-5-158-161

9. Tlish M.M., Kuznetsova T.G., Naatyzh Zh.Yu. Clinical features of psoriasis in patients with chronic viral hepatitis and HIV infection. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2018; 14(4): 765–769.

Сведения об авторах / Information about the authors

Тлиш Марина Мосовна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Кузнецова Таисия Георгиевна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: taya1504@mail.ru, тел.: + 7 (918) 412-28-10;

пер. Ишунина, д. 7, г. Краснодар, 350063, Россия.

Наатых Жанна Юрьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Тикеева Рузана Муратовна — ординатор кафедры дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Marina M. Tlish — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department for Dermatovenereology, Kuban State Medical University.

Taisiya G. Kuznetsova* — Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department for Dermatovenereology, Kuban State Medical University.

Contact information: e-mail: taya1504@mail.ru, tel.: + 7 (918) 412-28-10;

Ishunina per., 7, Krasnodar, 350063, Russia.

Zhanna Yu. Naatyzh — Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department for Dermatovenereology, Kuban State Medical University.

Ruzana M. Tikeeva — Resident, Department for Dermatovenereology, Kuban State Medical University.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-135-142>

© Коллектив авторов, 2019

СОЧЕТАННОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЙ СТРОМАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ ТОНКОЙ КИШКИ

Н. А. Трифанов^{1,*}, А. Я. Коровин¹, А. Н. Манжос¹, А. В. Барсук²

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

²Государственное 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, 350901, Россия

Аннотация

Цель. Рассмотрение возможностей диагностики редко встречающейся опухоли тонкой кишки, осложненной обтурационной тонкокишечной непроходимостью и тонкокишечным кровотечением, хирургического лечения патологии с использованием мини-инвазивного операционного доступа.

Результаты и обсуждение. Представлен клинический случай сочетанного осложнения гастроинтестинальной стромальной опухоли (GIST) тонкой кишки у пациентки 48 лет. Больная поступила в хирургическую клинику с явлениями тонкокишечной непроходимости и эпизодами кишечного кровотечения, анемией. Методом выбора диагностики явилась КТ-энтерография. Согласно современным тенденциям мини-инвазивной хирургии, применен мини-инвазивный лапаротомный доступ, картированный на переднюю брюшную стенку по данным компьютерной томографии (КТ). Стандартом последней ступени морфологической верификации GIST является иммуногистохимическое исследование, которое выявило злокачественную GIST, веретенноклеточный вариант. Верифицированный гистотип опухоли тонкой кишки позволяет избрать показанный вариант адъювантной химиотерапии и улучшить общую и безрецидивную выживаемость.

Заключение. Биологические свойства GIST (отсутствие лимфогенного метастазирования и инфильтративного роста) позволяют применять мини-инвазивные операции при осложненном течении патологии без ухудшения показателя пятилетней выживаемости. Использование КТ позволяет установить топический диагноз и спланировать тактику лечения с применением мини-инвазивных оперативных доступов.

Ключевые слова: GIST, обтурационная тонкокишечная непроходимость, тонкокишечное кровотечение, диагностика, мини-инвазивный операционный доступ

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Трифанов Н.А., Коровин А.Я., Манжос А.Н., Барсук А.В. Сочетанное осложнение гастроинтестинальной опухоли тонкой кишки. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(5): 135–142. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-135-142>

Поступила 09.06.2019

Принята после доработки 20.08.2019

Опубликована 25.10.2019

ASSOCIATED COMPLICATION OF GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOURS OF THE SMALL INTESTINE

Nikolay A. Trifanov^{1,*}, Alexander Ya. Korovin¹, Alexander N. Manzhos¹, Alexey V. Barsuk²

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

² 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

Abstract

Aim. To consider the possibility of the diagnosis of a rare small bowel tumour complicated by small bowel obstruction and small bowel bleeding, as well as the surgical treatment of this pathology using a minimally invasive surgical approach.

Results and discussion. The authors present a clinical case of associated complication of a gastrointestinal stromal tumour (GIST) of the small intestine in a 48-year-old patient. The patient was admitted to a surgical clinic with small bowel obstruction, episodes of intestinal bleeding and anaemia. The diagnosis was determined using CT enterography. In line with the current trends for minimally invasive surgery, minimally invasive laparotomy was performed drawing on the CT mapping of the anterior abdominal wall. The last stage involved in the morphological verification of GIST, which employs a standard procedure of IHC testing, revealed a malignant GIST, spindle cell variant. The verified histotype of a small intestinal tumour provides the opportunity to choose the necessary variant of adjuvant chemotherapy, as well as to improve general and relapse-free survival.

Conclusion. Minimally invasive operations can be performed in the complicated course of GIST due to the biological properties of this pathology (absence of lymphogenic metastasis and infiltrative growth) without decreasing five-year survival rate. The use of CT helps make a topical diagnosis and plan minimally invasive surgical treatment.

Keywords: GIST, small bowel obstruction, small bowel bleeding, diagnosis, minimally invasive surgical approach

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

For citation: Trifanov N.A., Korovin A.Ya., Manzhos A.N., Barsuk A.V. Associated Complication of Gastrointestinal Stromal Tumours of the Small Intestine. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(5): 135–142. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-135-142>

Submitted 09.06.2019

Revised 20.08.2019

Published 25.10.2019

Введение

Опухоли тонкой кишки относятся к относительно редкой патологии. Неэпителиальные злокачественные и доброкачественные новообразования (саркома, лейомиома, фиброма) встречаются чаще, чем эпителиальные (рак, полипы). Опухоли могут исходить из любой ткани стенки тонкой кишки. Отдельную группу опухолей составляют GIST (Gastrointestinal Stromal Tumors), гастроинтестинальные стромальные

опухоли — злокачественные мезенхимальные опухоли, исходящие предположительно из клеток Кахала, являющихся пейсмейкерными клетками, регулирующими автономную перистальтическую активность кишки. Термин GIST впервые был предложен в 1983 году М. Mazur и Н. Clark для описания гастроинтестинальных неэпителиальных опухолей, которые отличаются по своим иммуногистохимическим и ультраструктурным характеристикам от опухолей с истинной ней-

рогенной и гладкомышечной дифференцировкой [1]. GIST составляют по разным данным от 0,1 до 3% от всех злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и принадлежат к наиболее часто встречающимся мезенхимальным опухолям данной локализации [2]. Средний показатель заболеваемости в мире составляет 1–1,5 случая на 100 тысяч человек в год. Заболеваемость в России неизвестна [2]. Диагноз чаще устанавливается после иммуногистохимического исследования удаленных препаратов (резецированной тонкой кишки) во время экстренной операции, предпринятой по поводу острой кишечной непроходимости, кишечного кровотечения или перитонита вследствие перфорации опухоли.

Цель. Рассмотрение возможностей диагностики редко встречающейся опухоли тонкой кишки, осложненной обтурационной тонкокишечной непроходимостью и тонкокишечным кровотечением, хирургического лечения патологии с использованием мини-инвазивного операционного доступа.

Результаты

Пациентка 48 лет поступила в отделение экстренной хирургии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая больница скорой медицинской помощи города Краснодара» Министерства здравоохранения Краснодарского края 16.05.2012 с предварительным диагнозом: острая кишечная непроходимость, кишечное кровотечение, анемия тяжелой степени. При поступлении жалобы на периодическую боль в животе, вздутие живота, тошноту, многократную рвоту, слабость. Указанные симптомы заболевания появились около 3 дней назад, появление которых ни с чем не связывает. В течение последних двух месяцев пациентка периодически отмечала примесь темной крови в кале. Последний стул 15.05.2012 также с примесью крови. Объективно: состояние пациентки средней тяжести, кожные покровы бледные, пониженного питания, частота дыхания — 22 в минуту, дыхание везикулярное, частота сердечных сокращений — 100 ударов в минуту, артериальное давление — 110/60 мм рт. ст., язык сухой, обложен белым налетом, живот симметрично вздут, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах, перитонеальные симптомы отрицательные, шум плеска не определяется, печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется, ректально — на перчатке следы кала коричневого цвета с примесью вишневой крови. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости при поступлении: признаки гастростаза, энтеростаза (петли тонкой кишки расширены

до 25 мм с маятникообразной перистальтикой), диффузных изменений печени и поджелудочной железы. Обзорная рентгенография органов брюшной полости при поступлении: единичные тонкокишечные чаши Клойбера. Общий анализ крови: гемоглобин 62 г/л, эритроциты $2,9 \times 10^{12}/л$; общий анализ мочи, биохимический анализ крови и коагулограмма в пределах физиологической нормы. Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) при поступлении: хронический смешанный гастрит, источника кровотечения в верхних отделах ЖКТ нет. Пациентка госпитализирована в блок интенсивной терапии, проведена комплексная консервативная терапия кишечной непроходимости, достигнут положительный клинический эффект. С учетом уровня тонкокишечной непроходимости и неустановленного источника кровотечения 18.05.2012 выполнена КТ энтерография с двойным контрастированием (внутривенным и пероральным). Заключение: новообразование тонкой кишки, тонкокишечная непроходимость, лимфоузлы брыжейки и забрюшинного пространства не увеличены, киста правой почки (рис. 1).

С целью дооперационной морфологической верификации опухолевидного образования тонкой кишки 20.05.2012 под ультразвуковой навигацией выполнена чрескожная тонкоигольная пункция опухолевидного образования, цитоло-

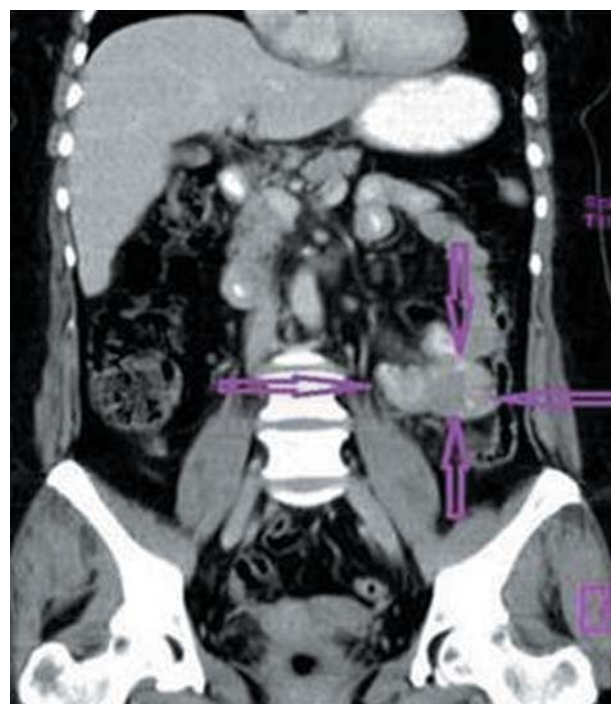


Рис. 1. КТ-энтерография, продольный скан (стрелками обозначена опухоль тонкой кишки).
Fig. 1. CT enterography, longitudinal scan (arrows indicate a tumour of the small intestine).

гическое исследование пунктата. Заключение: аденокарцинома.

На основании анамнеза, клинической картины, ЭГДС, результатов КТ-энтерографии и цитологической верификации установлен клинический диагноз: опухоль тонкой кишки, осложненная тонкокишечной непроходимостью и тонкокишечным кровотечением, анемия тяжелой степени. После предоперационной подготовки (трансфузия эритроцитарной массы в объеме 869 мл) 22.05.2012 выполнена операция: мини-лапаротомия, резекция участка тонкой кишки с анастомозом «конец в конец». Выдержка из протокола операции: в левом мезогастрии выполнена мини-лапаротомия 5 см, наложен аппарат мини-ассистент, в рану выведена петля тонкой кишки с опухолью 3×3 см, имеющая экзоэндофитный характер роста (рис. 2).

Приводящие отделы расширены до 2–2,5 см, в отводящих петлях темное содержимое (кровь). Лимфоузлы брыжейки тонкой кишки не изменены. Выполнена резекция тонкой кишки, наложен однорядный анастомоз «конец в конец». Окно в брыжейке ушито. Операция закончена послойным зашиванием операционной раны. Послеоперационный диагноз: Опухоль тонкой кишки $T_3N_0M_0$. Острая тонкокишечная обтурационная непроходимость. Тонкокишечное кровотечение.

Протокол (№ 218 от 14.06.2012) патоморфологического исследования препарата после

иммуногистохимического исследования (ИГХ исследование): опухоль состоит из вытянутых клеток с различной эозинофилией цитоплазмы, часто со слабо различимыми границами. Ядра сигарообразные, расположены центрально, содержат мелкодисперсный или мелкопузырчатый хроматин. Расположение клеток в виде пучков различной длины, коротких вихреобразных структур или палисадообразное. За счет этого структура опухоли имитирует нейральные опухоли. Опухолевая строма в виде полей гиалиноза, особенно периваскулярно, очаговые миксоидные изменения, кровоизлияния. Митотическая активность менее 5 на 50 полей зрения. Определяется экспрессия CD117 клоном p145 (c-Kit) (производитель DAKO Citomation). Заключение: злокачественная GIST тонкой кишки, веретенноклеточный вариант (рис. 3).

Заключительный диагноз: GIST тонкой кишки $T_3N_0M_0$. Осложнения: Обтурационная тонкокишечная непроходимость. Тонкокишечное кровотечение. Постгеморрагическая анемия тяжелой степени. Послеоперационный период протекал удовлетворительно, заживление раны первичным натяжением. Пациентка выписана из стационара на 8 сутки под наблюдение хирурга и онколога по месту жительства. Повторно осмотрена через год: жалоб нет, уровень гемоглобина 110 г/л, получала адъювантную химиотерапию, регулярно наблюдается у онколога.



Рис. 2. Интраоперационная картина опухоли тонкой кишки.

Fig. 2. Intraoperative picture of the tumour of the small intestine.

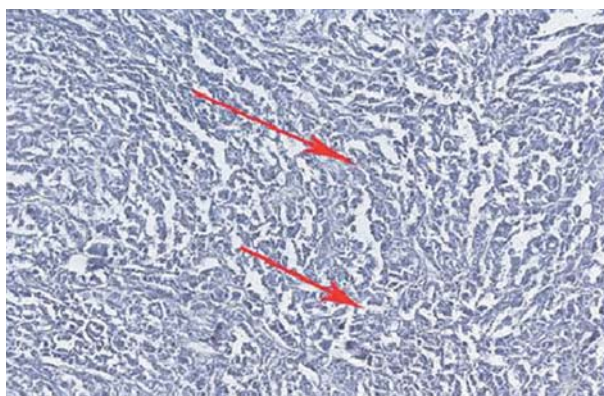


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование. GIST, веретенноклеточный вариант. Экспрессия CD117. Расположение клеток в виде пучков различной длины, коротких вихреобразных или палисадообразных структур (обозначено стрелками), увеличение ×100.

Fig. 3. Immunohistochemical study. GIST, spindle cell variant. Expression of CD117. The arrangement of cells in the form of bundles varying in length, short vortex- or palisade-like structures (indicated by arrows), at a magnification of ×100.

Обсуждение

GIST встречаются в любом отделе ЖКТ, но наиболее часто поражаются желудок (60–70%) и тонкая кишка (25–35%), реже случаются в прямой, толстой кишке и пищеводе, описаны опухоли забрюшинного пространства, сальника, брыжейки [1, 3]. Основной механизм, ответственный за развитие данного новообразования, — гиперэкспрессия клетками GIST тирозинкиназного рецептора фактора стволовых клеток c-Kit (CD117) и его гиперактивация [1, 3]. Согласно Международной гистологической классификации GIST (2010) выделяют: веретенноклеточный тип, встречается чаще всего (70%), ассоциирован с c-Kit мутациями и лучше отвечает на терапию; эпителиоидноклеточный тип, встречается реже (20%), ассоциирован с WT и PDGFRA мутациями; 3-смешанный тип (10%). Диагноз опухоли тонкой кишки чаще всего устанавливается на экстренной операции, предпринятой по поводу тонкокишечной непроходимости, перитонита или профузного кишечного кровотечения. В нашем случае также первыми симптомами были эпизоды кишечного кровотечения, в течение 2 месяцев приведшие к тяжелой анемии у пациентки. Диагностика источника кишечных кровотечений достаточно сложна. Из доступных методов имеется КТ-энтерография, колоноскопия, интестиноскопия, капсульная энтероскопия. Методом выбора диагностики при осложненном течении опухолей тонкой кишки является КТ-энтерография [4]. Сочетание кровотечения и тонкокишечной непроходимости позволило предположить опухоль тонкой кишки, которая в нашем случае подтверждена с помощью именно КТ-энтерографии. Заключительный метод верификации диагноза — иммуногистохимическое исследование удаленных препаратов или биопсийного материала. Результат цитологического исследования при тонкоигольной трансабдоминальной аспирационной биопсии должен считаться только предварительным, однако важным для определения показаний и планирования оперативного лечения. Стоит заметить, что трансабдоминальная пункция образования не всегда выполнима и чревата развитием осложнений, что определяет строго дифференцированный подход к данному методу дооперационной морфологической диагностики. Основным маркером GIST является CD117, также используются вспомогательные маркеры CD34, реакция на виментин, S-100, SMA, десмин. В настоящее время обнаружен новый маркер — DOG1, который определяется в 98% случаев, в том числе при отрицательной реакции на c-Kit, функция этого белка неизвестна [5]. Не менее важной является оценка степени риска рецидива и метастазирования опухоли с целью определения показаний к адъювантной таргетной терапии. С целью прогнозирования используются две схемы: схема Н. Joensuu (2008) или М. Miettinen и J. Lasota, предложенная

в 2006 году. Риски определяются четырьмя факторами: размер опухоли, митотический индекс, локализация и разрыв капсулы опухоли [3]. Установление диагноза GIST определяет показание к хирургическому методу лечения с последующей, по показаниям, адъювантной терапией. Основной доступ — лапаротомия. Однако в последние годы намечается тенденция к переходу на мини-инвазивные операционные методики и fast-track технологии, что способствует уменьшению операционной травмы и длительности пребывания пациентов в стационаре [3, 6]. Особенности биологических свойств данных опухолей, заключающиеся в отсутствии лимфогенного метастазирования, крайне низкой частоты инфильтративного роста, на сегодняшний день позволяют производить экономные резекции без лимфодиссекции, что позволяет, в свою очередь, внедрять мини-инвазивные оперативные вмешательства, не ухудшая общую и безрецидивную выживаемость. В литературе приводятся случаи лапароскопических и роботических операций при неосложненном течении заболевания, но в основном при GIST желудка, мини-инвазивные операции при опухолях тонкой кишки носят единичный характер [7, 8]. А случаев использования мини-инвазивных вмешательств при осложнениях GIST тонкой кишки в доступной нам литературе мы не обнаружили.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует редкую опухоль тонкой кишки (GIST) с сочетанным осложнением в виде кишечного кровотечения и тонкокишечной непроходимости. Основным методом диагностики при осложненном течении патологии является КТ-энтерография, позволяющая установить диагноз до операции, спланировать тактику лечения и картировать мини-инвазивный оперативный доступ на переднюю брюшную стенку. Иммуногистохимическая верификация GIST позволяет избрать показанный вариант адъювантной химиотерапии и улучшить показатели общей и безрецидивной выживаемости.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki). От пациентки получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов.

Compliance with ethical standards

The research was conducted in compliance with the standards defined by the Helsinki Declaration. The patient gave her written voluntary informed consent to the publication of the clinical case and publication of photo materials.

Вклад авторов

Трифанов Н. А.

Разработка концепции — формировании идеи.

Проведение исследования — непосредственное проведение исследования (обследование, ведение и оперативное лечение пациента), анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; подготовка к опубликованию работы.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Коровин А. Я.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Манжос А. Н.

Разработка концепции — формирование идеи.

Проведение исследования — непосредственное проведение исследования (обследование, ведение и оперативное лечение пациента), анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Барсук А. В.

Разработка концепции — формирование идеи.

Проведение исследования — проведение исследований, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление реагентов, материалов и проведение иммуногистохимического исследования.

Author contribution

N. A. Trifanov

Concept development — idea development.

Conducting research — conducting research (examination, management and surgical treatment of the patient), analysis and interpretation of the obtained data.

Manuscript preparation and editing — drafting of the manuscript, critical revision of the draft manuscript for important intellectual content; participation in scientific design; preparation of the published work.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

A. Ya. Korovin

Concept development — definition and development of key aims and objectives.

Conducting research — analysis and interpretation of the obtained data.

Manuscript preparation and editing — critical revision of the draft manuscript for important intellectual content.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

A. N. Manzhos

Concept development — idea development.

Conducting research — conducting research (examination, management and surgical treatment of the patient), analysis and interpretation of the obtained data.

Manuscript preparation and editing — critical revision of the draft manuscript for important intellectual content.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

A. V. Barsuk

Concept development — idea development.

Conducting research — conducting research, analysis and interpretation of the obtained data.

Manuscript preparation and editing — critical revision of the draft manuscript for important intellectual content.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support — provision of reagents and materials; immunohistological analysis.

Список литературы

1. Юричев И.Н., Бурдюков М.С., Нечипай А.М., Чистякова О.В. Гастроинтестинальные стромальные опухоли: проблемы диагностики и лечения (обзор литературы). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012; 9: 60–66.
2. Прохоров А.В., Гладышев А.О., Курсакова Л.А., Zubovich В.П. Гастроинтестинальные стромальные опухоли: патогенез, клиника, диагностика, лечение. *Онкологический журнал*. 2011; 5 (2(18)): 22–28.
3. Demetri G.D., von Mehren M., Antonescu C.R., DeMatteo R.P., Ganjoo K.N., Maki R.G., Pisters P.W., Raut C.P., Riedel R.F., Schuetz S., Sundar H.M., Trent J.C., Wayne J.D. J. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *Natl. Compr. Canc. Netw.* 2010; 8 Suppl 2:S1–41; quiz S42–4. DOI: 10.6004/jnccn.2010.0116
4. Земляной В.П., Сигуа Б.В., Сингаевский А.Б., Никифорова А.В., Бурлаченко Е.П., Гуржий Д.В., Котков П.А. Случай успешного лечения пациента с гастроинтестинальной стромальной опухолью подвздошной кишки, осложненной рецидивирующими кровотечениями с тяжелой степенью кровопотери. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2014; 6(2): 110–112.
5. Корнилова А.Г., Когония Л.М., Мазурин В.С., Морданов С.В., Оксенюк О.С. Гастроинтестинальные стромальные опухоли: что нового в терапии? *Сибирский онкологический журнал*. 2015; 2: 81–87.
6. Роман Л.Д., Шостка К.Г., Довгалюк А.З., Лукьянчук Р.М., Сахаров А.А., Федотов Б.Л., Антон В.Г., Градусов А.А. Гастроинтестинальная стромальная опухоль подвздошной кишки (случай из практики). *Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия*. 2017; 3–4; 68–74.
7. Берелавичус С.В., Кригер А.Г., Калдаров А.Р., Калинин Д.В. Мини-инвазивное хирургическое лечение гастроинтестинальных стромальных опухолей. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2015; 3: 38–41. DOI: 10.17116/hirurgia2015338-41
8. Кащенко В.А., Карачун А.М., Орлова Р.В., Пелипас Ю.В., Петрова В.В., Непомнящая С.Л., Глузман М.И., Бескровный Е.Г. Особенности хирургического подхода в лечении гастроинтестинальных стромальных опухолей. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2017; 176(2): 22–27.

References

1. Yurichev I.N., Burdyukov M.S., Nechai A.M., Chistyakova O.V. Gastrointestinal stromal tumors: problems of diagnosis and treatment (review). *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2012; 9: 60–66 (In Russ., English abstract).
2. Prohorov A.V., Gladyshev A.O., Kursakova L.A., Zubovich V.P. Astrointestinal stromal tumor: pathogenesis, clinics, diagnostics, treatment. *Onkologicheskii Zhurnal*. 2011; 5 (2(18)): 22–28 (In Russ., English abstract).
3. Demetri G.D., von Mehren M., Antonescu C.R., DeMatteo R.P., Ganjoo K.N., Maki R.G., Pisters P.W., Raut C.P., Riedel R.F., Schuetz S., Sundar H.M., Trent J.C., Wayne J.D. J. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *Natl. Compr. Canc. Netw.* 2010; 8 Suppl 2:S1–41; quiz S42–4. DOI: 10.6004/jnccn.2010.0116
4. Zemlyanoi V.P., Sigua B.V., Singayevskii A.B., Nikiforenko A.V., Burlachenko E.P., Gurzhii D.V., Kotkov P.A. The case of successful treatment of the patient with gastrointestinal stromal tumor, located in the ileum, complicated with recurrent gastrointestinal bleeding, accompanied by the hemorrhage of moderate severity. *Vestnik Severo-Zapadnogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2014; 6(2): 110–112 (In Russ., English abstract).
5. Kornilova A.G., Kogoniya L.M., Mazurin V.S., Mordanov S.V., Oksenyuk O.S. Gastrointestinal stromal tumors: what's new in therapy? *Sibirskii Onkologicheskii Zhurnal*. 2015; 2: 81–87 (In Russ., English abstract).
6. Roman L.D., Shostka K.G., Dovgaluk A.Z., Sakharov A.A., Lukyanchuk R.M., Fedotov B.L., Anton V.G., Gradusov A.A. Stromal gastrointestinal tumor of ileum (clinical case). *Statsionarozameshchayushchie Tekhnologii: Ambulatornaya Khirurgiya*. 2017; 3–4; 68–74 (In Russ., English abstract).
7. Berelavichus S.V., Kriger A.G., Kaldarov A.R., Kalinin D.V. Minimally invasive surgical treatment of gastrointestinal stromal tumor. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2015; 3: 38–41 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/hirurgia2015338-41
8. Kashchenko V.A., Karachun A.M., Orlova R.V., Pelipas' Yu. V., Petrova V.V., Nepomnyashchaya S.L., Gluzman M.I., Beskrovnyi E.G. Peculiarities of surgical approach in treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Vestnik Khirurgii im. I.I. Grekova*. 2017; 176(2): 22–27 (In Russ., English abstract).

Сведения об авторах / Information about the authors

Трифанов Николай Александрович* — аспирант кафедры факультетской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: nikolaysv26@mail.ru, тел.: +7 (961) 581-25-23;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия.

Коровин Александр Яковлевич — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Манжос Александр Николаевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Барсук Алексей Вячеславович — врач-патологоанатом государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского».

Nikolay A. Trifanov* — Postgraduate Researcher, Department for Intermediate Surgery with a course in Anesthesiology and Intensive Care, Kuban State Medical University.

Contact information: e-mail: nikolaysv26@mail.ru, tel.: +7 (961) 581-25-23;

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

Alexander Ya. Korovin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department for Intermediate Surgery with a course in Anesthesiology and Intensive Care, Kuban State Medical University.

Alexander N. Manzhos — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department for Advanced Surgery, Kuban State Medical University.

Alexey V. Barsuk — Pathologist, Research Institute — Regional Clinical Hospital 1 n.a. Prof. S.V. Ochapovsky.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-143-152>

© Коллектив авторов, 2019

НИКОЛАЙ НИКОЛАЕВИЧ ПЕТРОВ: ЭТОС УЧЕНОГО И ВРАЧА

А. Н. Редько, Т. А. Ковелина, Е. Л. Никулина, Д. В. Веселова*, М. С. Кузьменко

*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: осуществить исторический анализ жизненного пути и научного творчества Н. Н. Петрова, раскрыть значение кубанского периода в становлении его как личности и ученого, основоположника отечественной медицинской деонтологии.

Материалы и методы: при работе над темой были использованы архивные документы, труды самого Н. Н. Петрова, а также историко-описательный, сравнительно-исторический, проблемно-хронологический, биографический методы и метод монографического описания.

Результаты: Жизненный и профессиональный путь Н. Н. Петрова условно можно подразделить на несколько периодов, каждый из которых важен в становлении личности ученого. 1-й, «санкт-петербургский», — период получения блестящего воспитания в семье и образования в Военно-медицинской академии Санкт-Петербурга, работы в качестве ординатора на хирургической кафедре Академии, выхода первых научных трудов и защиты диссертации доктора медицины. 2-й этап — «зарубежный», связан с повышением квалификации в Пастеровском университете и работой в клиниках Швейцарии, Австрии и Германии. 3-й этап — «преподавательской деятельности», в это время Н. Н. Петров одновременно работает и практикующим хирургом, и преподавателем в Военно-медицинской академии, издает фундаментальные труды по хирургии и онкологии. 4-й период — «военный», он приходится на годы Первой мировой войны, когда Н. Н. Петров служит хирургом в госпиталях Российского общества Красного Креста, при этом не оставляя научную деятельность. 5-й период — «кубанский», он приходится на годы революционных потрясений, Гражданской войны и переезда на Кубань. Годы с 1917 по 1922 были для Н. Н. Петрова годами выбора между эмиграцией и Родиной. Он остается верным как своей профессии врача, так и России и посвящает себя служению «новой» стране, активно участвует в организации на Кубани медицинского университета, пишет ряд трудов по хирургии и первую в стране работу по медицинской деонтологии. 6-й период — «возвращение в Петроград», где с 1925 года Н. Н. Петров организует онкологическое отделение при больнице имени И. И. Мечникова, которое под его руководством станет первым в стране Научно-практическим онкологическим институтом. Это период общественного и государственного признания таланта врача и ученого.

Заключение: этос ученого и врача Н. Н. Петрова формировался под влиянием его непростого жизненного пути, а кубанский период можно считать поворотным в его творческой судьбе.

Ключевые слова: Николай Николаевич Петров, медицинская наука Кубани, врачебная мораль, медицинская деонтология, этос ученого, Кубанский медицинский университет

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке проекта РФФИ № 19-411-230017\19 и Администрации Краснодарского края.

Для цитирования: Редько А.Н., Ковелина Т.А., Никулина Е.Л., Веселова Д.В., Кузьменко М.С. Николай Николаевич Петров: этос ученого и врача. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(5): 143–152. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-143-152>

Поступила 09.08.2019

Принята после доработки 20.08.2019

Опубликована 25.10.2019

NIKOLAY N. PETROV: ETHOS OF A SCIENTIST AND A DOCTOR

Andrey N. Redko, Tatyana A. Kovelina, Ekaterina L. Nikulina, Darya V. Veselova*, Mariya S. Kuzmenko

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

Annotation

Aim. In this work, the authors set out to perform a historical analysis of Nikolay Petrov's life journey and scientific work, as well as to demonstrate the importance of the Kuban period in his formation as an individual, a scientist and as a founder of domestic medical deontology.

Materials and methods. In this study, the authors used archival documents; works of Nikolay Petrov; as well as the following methods: historical-descriptive, comparative-historical, problem-chronological, biographical along with the method of monographic description.

Results. The life and professional journey of Nikolay Petrov can be divided into several periods, each of them playing an important role in his formation as an individual and as a scientist. The first period ('St Petersburg period') covers his brilliant upbringing, education at the Military Medical Academy in Saint Petersburg, work as a medical resident at the Surgery Department of the Academy, as well as the publication of his first scientific works and the defence of the doctoral thesis in medicine. During the second period ('abroad period'), Nikolay Petrov completed advanced training at the Pasteur Institute and worked at the clinics of Switzerland, Austria and Germany. The third period ('teaching period') covers the time when Nikolay Petrov was simultaneously working as a surgeon and a teacher at the Military Medical Academy; his fundamental works on surgery and oncology were published. The fourth 'military period' coincided with the years of the First World War when Nikolay Petrov worked as a surgeon at the hospitals of the Russian Red Cross Society while continuing his research. The fifth period ('Kuban period') coincided with the years of revolutionary upheavals, civil war and moving to Kuban. In 1917–1922 Nikolay Petrov had to choose between emigration and his motherland. He stayed true to his profession and his homeland. Nikolay Petrov devoted himself to serving the 'new' country, actively participated in the organisation of the Kuban Medical University and wrote a number of works on surgery, including the first work on medical deontology in the country. The sixth period is called 'return to St Petersburg' where in 1925 Nikolay Petrov organised the Oncology Department at the Mechnikov hospital, which under his guidance became the first research institute for oncology in our country. This period was marked by the recognition of his talent as a doctor and a scientist by the public and government.

Conclusion. Nikolay Petrov's ethos as a scientist and a doctor was formed under the influence of his challenging life journey, with the Kuban period being a turning point in his life.

Keywords: Nikolay Nikolayevich Petrov, Kuban medical science, medical ethics, medical deontology, scientist's ethos, Kuban Medical University.

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

Funding. This work was financially supported by the RFBR project No. 19-411-230017/19 and the Administration of the Krasnodar Territory.

For citation: Redko A.N., Kovelina T.A., Nikulina E.L., Veselova D.V., Kuzmenko M.S. Nikolay N. Petrov: Ethos of a Scientist and a Doctor. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2019; 26(5): 143–152. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-143-152>

Submitted 09.08.2019

Revised 20.08.2019

Published 25.10.2019

Введение

Обращение к жизни и творчеству талантливых людей в современном глобализирующемся мире представляет собой особо важную научно-исследовательскую задачу, которая позволяет раскрыть и понять ценность их вклада в ту, региональную культуру, в которой они творили, создавая фундаментальные основы этой культуры. Культура региона, как и любая другая локальная культура, всегда наполняется личностными смыслами, но, с другой стороны, она воздействует на человека, стимулируя его к творческой активности. Иллюстрацией взаимопроникновения личностного и регионально-культурного может служить жизнь и творчество известного врача, ученого-хирурга, прошедшего долгий и тернистый путь профессионального становления, — Н. Н. Петрова.

Невольный переезд из Петербурга на Кубань не только не стал для самого Николая Николаевича драматичным, напротив, именно здесь он свободно работает как профессионал, пишет и публикует в «Кубанском научно-медицинском вестнике» в 1921 году свою первую работу по медицинской этике — «Попытка физико-биологического обоснования морали», заложившую основу отечественной медицинской деонтологии. Здесь же, в Краснодаре, он создает в только что открывшемся (1920) Кубанском медицинском институте кафедру госпитальной хирургии [1, 2].

Известно, что в 1920–1930-е годы, годы строительства социалистического государства, развернулась активная борьба со «старым миром». Сторонники пролеткульта призвали признать профессиональную этику, в том числе и медицинскую, буржуазной, подлежащей запрету. А первый нарком здравоохранения РСФСР Н. А. Семашко пафосно заявлял, что «этика советского врача — это этика советской социалистической Родины, это этика строителя коммунистического общества, это коммунистическая мораль» [3]. В этих непростых условиях жесткой идеализации нужно было сохранить все самое ценное, что было накоплено передовыми врачами в нравственной культуре врачевания: требования высокого долга перед профессией и больными, чувства милосердия и сопереживания, чести и достоинства.

Цель работы: используя биографический и исторический методы исследования, авторы

поставили перед собой цель — проанализировать жизненный путь этого выдающегося человека, врача, ученого.

Материалы и методы: историко-описательный, сравнительно-исторический, проблемно-хронологический, биографический методы и метод монографического описания.

Н. Н. Петров родился 14 декабря 1876 года в Санкт-Петербурге в интеллигентной дворянской семье. Его отец, Николай Павлович Петров был инженер-генералом, членом Государственного совета Российской империи (1900), лауреатом Ломоносовской премии, стоял у истоков строительства железных дорог в России. Детям, Михаилу и Николаю, были предоставлены возможности для получения блестящего образования, тем более что они отличались прекрасными способностями к учебе.



Рис. 1. Николай Николаевич Петров — студент Военно-медицинской академии (1894).

Fig. 1. Nikolay N. Petrov as a student of the Military Medical Academy (1894).

В 1894 г. Николай Николаевич с золотой медалью окончил 1-ю Санкт-Петербургскую гимназию и поступил в Военно-медицинскую академию (ВМА). Изучая медицинские науки со свойственным ему энтузиазмом и вдумчивостью, еще в студенческие годы он опубликовал свой первый научный труд «Новый способ изолированной окраски красных кровяных телец в срезах». В следующем году вышла его работа «Цинга в этиологии плеврита», за которую Н.Н. Петров получил серебряную медаль Военно-медицинской академии [4].

В 1899 г., по окончании обучения, Н.Н. Петров был оставлен ординатором при Академии в хирургической клинике профессора М.С. Субботина, где в 1902 г. успешно защитил диссертацию на степень доктора медицины «Туберкулез суставов в связи с травмой». После этого успешного молодого доктора руководство ВМА направило для усовершенствования знаний и практических навыков в длительную командировку за границу. С 1903 по 1905 г. Н.Н. Петров стажировался в Пастеровском институте в лаборатории И.И. Мечникова, а также работал в хирургических клиниках Швейцарии, Австрии, Германии, перенимая зарубежный опыт хирургической техники и организации работы стационара [4, 5].

В 1905 г. он вернулся в Россию и успешно выдержал экзамен на звание приват-доцента ВМА, а в 1908-м стал приват-доцентом и в Женском медицинском институте в Санкт-Петербурге.

С 1908 по 1912 г., одновременно с преподавательской деятельностью, Николай Николаевич работал ассистентом в хирургической клинике профессора В.А. Оппеля. Именно здесь он впервые начал серьезно интересоваться происхождением злокачественных опухолей и возможностями их лечения. Этот плодотворный период деятельности доктора Петрова как ученого и практикующего хирурга ознаменовался публикацией десятков его научных трудов по различным направлениям хирургии, в том числе фундаментальной монографии «Общее учение об опухолях (патология и клиника)» (1910), за которую молодой ученый получил премию Военно-медицинской академии. Эта книга, в последующем дополняемая автором и переиздаваемая неоднократно, послужила основой для создания российской онкологии как науки и практической медицинской отрасли.

В 1912 г. выходит еще одна значимая монография «Свободная пластика костей», результат впервые проведенных экспериментальных работ по пересадке костей. В том же году Н.Н. Петров



Рис. 2. Н.Н. Петров в лазарете Его Императорского Высочества наследника цесаревича и великого князя Алексея Николаевича в Зимнем дворце.

Fig. 2. N.N. Petrov in the Infirmary of His Imperial Highness Tsesarevich and Grand Duke Alexey Nikolaevich in the Winter Palace.

избирается профессором хирургической кафедры Варшавского университета, а в 1913 г. — профессором и заведующим кафедрой хирургии клинического Института Великой княгини Елены Павловны в Санкт-Петербурге (ныне СПб Медицинская академия последипломного образования), где и работает до начала Первой мировой войны. К этому времени Николай Николаевич уже семейный человек, отец троих детей (двух дочерей и сына). Жена его, Любовь Владимировна Грамолина, была выпускницей Смольного института, прекрасной матерью и хозяйкой, верной спутницей всей его жизни.

В 1914 г. Н.Н. Петров был призван в армию, служил хирургом-консультантом в госпиталях Российского общества Красного Креста на Западном фронте. Помимо лечения раненых продолжал вести научную работу, посвященную теперь уже вопросам военно-полевой хирургии, и организовал занятия с военврачами, делаясь с коллегами своими обширными знаниями и опытом. В 1915 г. была опубликована монография Николая Николаевича «Лечение инфицированных ран на войне», которая оставалась актуальной много лет, вплоть до появления антибиотико-терапии, и стала в последующем руководством для советских хирургов на фронтах Великой Отечественной войны [6].

В 1915 г., в разгар военных действий, в Петрограде в Зимнем дворце под непосредственным патронатом царской семьи открылся госпиталь для солдат на 1000 мест, получивший официальное название «Лазарет Его Императорского Высочества Наследника Цесаревича и Великого князя Алексея Николаевича в Зимнем дворце». Главным врачом лазарета император назначил А.В. Рутковского, который прежде был амбулаторным врачом больницы Общины Святой Евгении и Канцелярии военного министра и занимался в основном административными и хозяйственными делами [7].

Его заместителем по медицинской части и главным хирургом с одобрения императрицы был назначен отозванный с фронта профессор Н.Н. Петров, фактически и ставший руководителем госпиталя. Лазарет работал два года, здесь врачи, сестры милосердия и раненые встретили Октябрьскую революцию. Во время штурма Зимнего дворца никто из раненых не пострадал, очевидно, потому, что госпиталь был солдатским. 27 октября 1917 года раненых начали отправлять в другие лазареты. 28 октября госпиталь был расформирован, так как новая власть отвергала все, что имело отношение к царской семье.

В этот период революционного хаоса семья Петровых, Николай Николаевич и Любовь Вла-



Рис. 3. Николай Николаевич Петров — консультирующий хирург Красного Креста Западного фронта (1915).

Fig. 3. Nikolai N. Petrov — a consulting surgeon of the Red Cross on the Western Front (1915).

димировна с детьми, была вынуждена отправиться на юг, в район города Туапсе.

Там, в поселке Шепси, находилась семейная летняя дача, где с лета 1917 г. жил отец Николая Николаевича — Николай Павлович, уже пожилой человек, страдавший хронической пневмонией. Туапсе был первым городом Черноморской губернии, где была провозглашена советская власть в ноябре 1917 г. Однако город еще несколько раз переходил из рук в руки в то страшное военное и голодное время. Долго оставаться на даче, стоявшей особняком, не представлялось возможным, особенно учитывая состояние здоровья Петрова-старшего, Николая Павловича. Поэтому семья переехала в Туапсе, и какое-то время Николай Николаевич работал в местной городской больнице рядовым врачом.

С приходом в город белой армии Н.Н. Петров снова становится хирургом-консультантом в госпиталях миссии Красного Креста, лечит бойцов и офицеров Добровольческой армии, но сам в нее не вступает. Так продолжается в течение всего 1919 года. К концу года болезнь 84-летнего отца, Николая Павловича, усугубленная



Рис. 4. Николай Николаевич и его супруга Любовь Владимировна с дочерью Анной.
Fig. 4. Nikolay Nikolaevich and his wife Lyubov Vladimirovna with their daughter Anna.

тяжелыми условиями и недостатком питания и медикаментов, обострилась, и он скончался в первых числах января 1920 года.

Вскоре началось наступление красной армии, и 25–26 марта 1920 г. в Туапсе снова установилась советская власть. Многие представители интеллигенции отступали с Добровольческой армией и впоследствии эмигрировали. Вероятно, такая возможность была и у Н. Н. Петрова с его научным именем и высоким авторитетом среди дворянства (офицерства). Тем более что он уже не был обременен долгом по уходу за отцом. Но также очевидно, что своей миссией Николай Николаевич считал не только служение медицине, но прежде всего служение России. Он остался в Туапсе и вступил в ряды 9-й Кубанской красной армии военврачом-хирургом и консультантом госпиталей.

9-я красная армия принимала самое непосредственное участие в создании первого на Кубани университета, особенно в организации медицинского факультета, многие ее врачи стали впоследствии сотрудниками Кубанского медицинского института, выдающимися учеными. В их числе — Н. Н. Петров [1].

Поскольку на медицинском факультете открылся параллельно набор на 1-й и 5-й курсы (для недоучившихся студентов и зауряд-врачей), то необходимы были клинические кафедры. Николай Николаевич Петров организовал и возглавил кафедру госпитальной хирургии, заложив на долгие годы вперед научные, педагогические и морально-этические принципы ра-

боты кафедры. Здесь он активно включился еще и в общественную и санитарно-просветительскую деятельность.

В первом же номере (1920) созданного руководством медицинского факультета и 9-й красной армии Военно-медицинского журнала (с 1921 г. — Кубанский научно-медицинский вестник) вышла статья Н. Н. Петрова «Лечение незаживающих культей стоп после отморожения». Последующие, в 1921 г., публикации работ Николая Николаевича в том же Кубанском научно-медицинском вестнике, их обширная тематика говорят о возвращении к мирной жизни и глубокому изучению тех аспектов медицины, которые всегда находились в сфере научных интересов профессора Петрова. В этот период опубликованы следующие работы: «К диагностике и лечению ранений кровеносных сосудов и ложных аневризм», «Демонстрация больного с карциномой мочевого пузыря», «Значение Вирхова для клинической медицины», «Лечение обширных сужений и свищей уретры по способу Г. Мариона», «К казуистике хирургического лечения почечной гематурии», «Основы борьбы с раковыми заболеваниями», «Попытка физико-биологического обоснования морали» [2, 5].

Крайне интересна последняя из перечисленных публикаций, речь Н. Н. Петрова на открытии научной части 2-го Кубанского медико-санитарного съезда в 1921 году. Поражает глубина мышления, масштаб поднятых проблем и, главное, смелость автора, находившегося в условиях

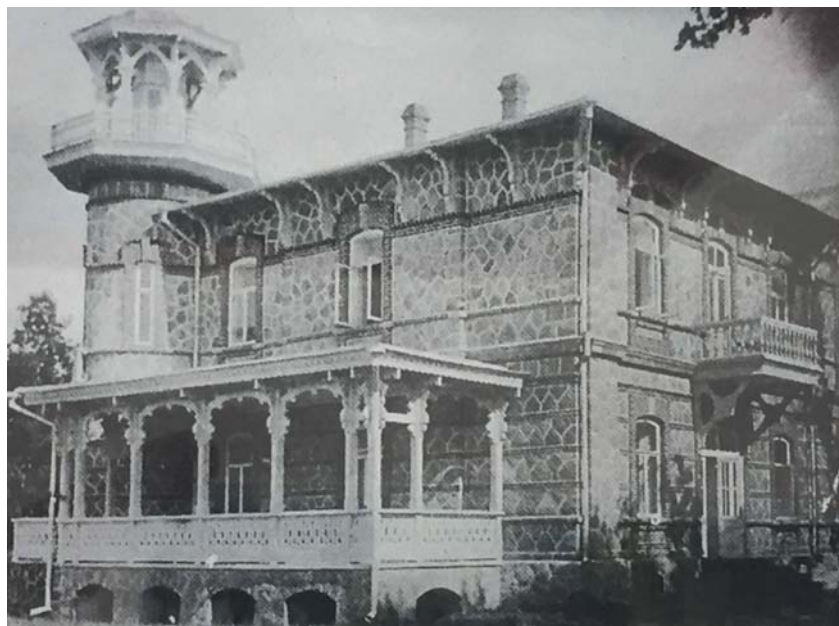


Рис. 5. Дом Николая Павловича Петрова в пос. Шепси, под Туапсе.
Fig. 5. House of Nikolay Pavlovich Petrov in the village of Shepsi, near Tuapse.

становления диктатуры пролетариата и воинствующего атеизма. Профессор Петров писал: «...любовь — это высшее совершенство, это Бог, Бог вездесущий, всесозидающий... Весь мир, космос, в своей гармонической целостности — это результат работы вселенского притяжения, говоря другими словами, весь мир — это материализовавшаяся любовь... Нравственность тем выше, чем больше человек умеет сближать себя с другими, проникать в них, поглощая в себя и излучая из себя воспринятую им энергию мировой любви». Эти высокие принципы морали и послужили в дальнейшем основой при создании Н. Н. Петровым трудов по деонтологии, ими он сам руководствовался в своем отношении к пациентам, этому он учил студентов и молодых сотрудников созданной им кафедры.

Во многом благодаря Николаю Николаевичу Петрову успешно состоялся в 1921 г. 1-й выпуск студентов Кубанского медицинского института, набранных на 5-й курс в 1920 году, регион получил около двух десятков дипломированных молодых специалистов, что в тяжелый послевоенный период было особенно актуально.

Кроме того, со дня основания ежемесячно выходящего Кубанского научно-медицинского вестника Н. Н. Петров занимал должность редактора клинического отдела журнала (до 1922 г.), находя время для этой работы после трудов в хирургической клинике и на кафедре.

В конце 1921 г. Николай Николаевич получил предложение от петроградских коллег вернуть-

ся домой и снова преподавать хирургию в Институте усовершенствования врачей (ныне СПб МАПО), из которого он был призван на фронт, а также в Женском медицинском институте Петрограда (ныне 1-й Санкт-Петербургский медицинский государственный университет имени академика И. П. Павлова).

Вывод. Таким образом, особенностью Николая Николаевича как ученого и педагога была честность во всем, он всегда говорил своим ученикам: «Для науки имеют значение не только положительные, но и отрицательные данные. ...не стремитесь подстраивать результаты ваших наблюдений под ваши мысли. Наоборот. Ваши мысли развивайте на основании полученных вами несомненных данных». Его девизом было: если чем-то заниматься, нужно делать это на высоком уровне. Все принципы научно-исследовательской и клинической деятельности врача, заложенные профессором Н. Н. Петровым в первые годы работы Кубанского медицинского института, его клинических кафедр, актуальны и в настоящее время.

Источник финансирования

Работа выполнена при финансовой поддержке проекта РФФИ №19-411-230017/19 и Администрации Краснодарского края.

Funding

This work was financially supported by the RFBR project No. 19-411-230017/ 19 and the Administration of the Krasnodar Territory.

Вклад авторов

Редько А. Н.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ковелина Т. А.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Никулина Е. Л.

Разработка концепции — формулировка ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор и анализ данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр

с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты и целостность работы.

Подготовка, создание опубликованной работы в части визуализации и отображении данных.

Веселова Д. В.

Разработка концепции — формулировка ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор и анализ данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты и целостность работы.

Подготовка, создание опубликованной работы в части визуализации и отображении данных.

Кузьменко М. С.

Разработка концепции — формулировка ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор, анализ и интерпретация данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты и целостность работы.

Author contributions

A. N. Redko

Concept development — idea development; definition and development of key aims and objectives.

Conducting research — analysis and interpretation of the obtained data.

Manuscript preparation and editing — drafting of the manuscript, critical revision of the draft manuscript for important intellectual content; participation in scientific design.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

T. A. Kovelina

Concept development — idea development; definition and development of key aims and objectives.

Conducting research — analysis and interpretation of the obtained data.

Manuscript preparation and editing — drafting of the manuscript, critical revision of the draft manuscript for important intellectual content; participation in scientific design.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

E. L. Nikulina

Concept development — definition of key aims and objectives.

Conducting research — collection and analysis of data.

Manuscript preparation and editing — drafting of the manuscript, critical revision of the draft manuscript for important intellectual content; participation in scientific design.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article.

Preparation and creation of the published work in terms of visualisation and data display.

D. V. Veselova

Concept development — definition of key aims and objectives.

Conducting research — collection and analysis of data.

Manuscript preparation and editing — drafting of the manuscript, critical revision of the draft manuscript for important intellectual content; participation in scientific design.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article.

Preparation and creation of the published work in terms of visualisation and data display.

M. S. Kuzmenko

Concept development — definition of key aims and objectives.

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data.

Manuscript preparation and editing — drafting of the manuscript, critical revision of the draft manuscript for important intellectual content; participation in scientific design.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article.

Список литературы

1. Государственный архив Краснодарского края (ГАКК). Ф. Р-1629. *Кубанская государственная медицинская академия министерства здравоохранения и медицинской промышленности Российской Федерации*.
2. Петров Н.Н. Попытка физико-биологического обоснования морали. *Кубанский научно-медицинский вестник*. 1921; 1: 1–17.
3. Ковелина Т.А. Врач между правом и моралью. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2006; S1: 14–17.
4. Плис Г.Б. Николай Николаевич Петров: этапы становления отечественной онкологии. *Вопросы онкологии*. 2012; 58(1): 119–125.
5. Дедков И.П. Николай Николаевич Петров (к 100-летию со дня рождения). *Клиническая хирургия*. 1976; 12: 67–68.
6. Демин В.Н. Н.Н. Петров — основоположник первой кафедры онкологии в СССР. *Вопросы онкологии*. 1975; 9: 9–12.
7. Петров Н.Н. *Вопросы хирургической деонтологии*. Изд. 5-е. Л.: Медгиз, 1956.

References

1. Gosudarstvennyj arhiv Krasnodarskogo kraya (GAKK). F. R-1629. *Kubanskaya gosudarstvennaya medicinskaya akademiya ministerstva zdavoohraneniya i medicinskoj promyshlennosti Rossijskoj Federacii [Kuban State Medical Academy of the Ministry of Health and Medical Industry of the Russian Federation]*.
2. Petrov N.H. Popytka fiziko-biologicheskogo obosnovaniya morali [An attempt at a physical and biological substantiation of morality]. *Kubanskii nauchno-meditsinskii vestnik*. 1921; 1: 1–17 (In Russ.).
3. Kovelina T.A. Legal and moral issues in the work of a doctor. *Vestnik Volgogradskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*. 2006; S1: 14–17 (In Russ., English abstract).
4. Plis G.B. Nikolai Nikolaevich Petrov: etapy stanovleniya otechestvennoi onkologii [Nikolai Nikolaevich Petrov: the stages of the development of domestic oncology]. *Voprosy Onkologii*. 2012; 58(1): 119–125 (In Russ.).
5. Dedkov I.P. Nikolai Nikolaevich Petrov (k 100-letiyu so dnya rozhdeniya) [Nikolai Nikolaevich Petrov (on the occasion of the 100th birthday)]. *Klinicheskaya Khirurgiya*. 1976; 12: 67–68 (In Russ.).
6. Demin V.N. N.N. Petrov — osnovopolozhnik pervoi kafedry onkologii v SSSR [N.N. Petrov — founder of the first department of oncology in the USSR]. *Voprosy Onkologii*. 1975; 9: 9–12 (In Russ.).
7. Petrov N.H. *Voprosy khirurgicheskoi deontologii [Questions of surgical deontology]*. Izd. 5-e. Leningrad: Medgiz; 1956 (In Russ.).

Сведения об авторах / Information about the authors

Редько Андрей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, проректор по научно-исследовательской работе, заведующий кафедрой общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ковелина Татьяна Афанасьевна — доктор философских наук, профессор, заведующий кафедрой философии, психологии и педагогики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Никулина Екатерина Леонидовна — заведующая музеем федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Веселова Дарья Валерьевна* — ассистент кафедры общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: VeselovaDV@ksma.ru, тел.: +7 (918) 957-06-70;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия.

Кузьменко Мария Сергеевна — студентка 3-го курса лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Andrey N. Redko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Vice-Rector for Research, Head of the Department for Public Health, Healthcare and History of Medicine, Kuban State Medical University.

Tatyana A. Kovelina — Dr. Sci. (Philosophy), Prof., Head of the Department for Philosophy, Psychology and Pedagogy, Kuban State Medical University.

Ekaterina L. Nikulina — Head of the Kuban State Medical University Museum, Kuban State Medical University.

Darya V. Veselova* — Research Assistant, Department for Public Health, Healthcare and History of Medicine, Kuban State Medical University.

Contact information: e-mail: VeselovaDV@ksma.ru, tel.: +7 (918) 957-06-70;

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

Mariya S. Kuzmenko — 3rd-year student, Faculty of Medicine, Kuban State Medical University.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

