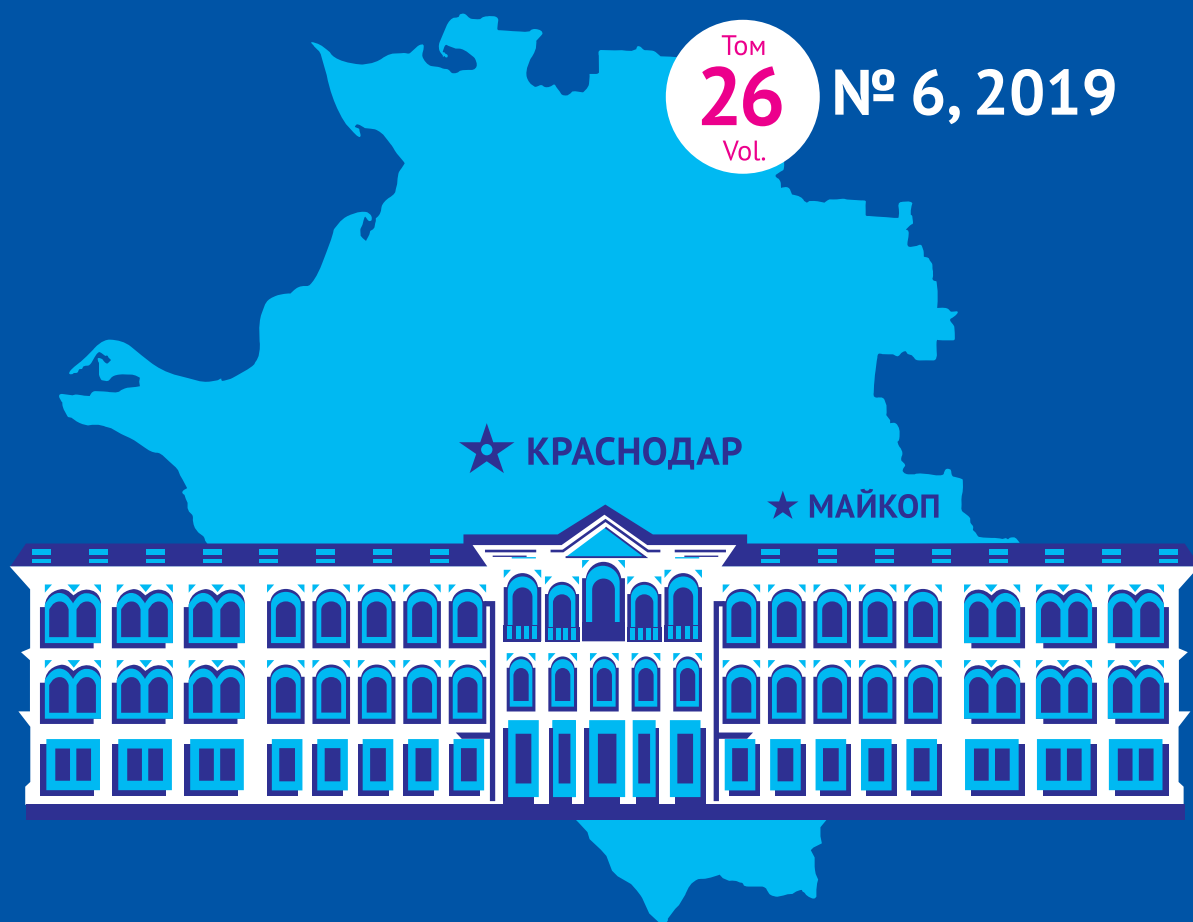


ISSN 1608-6228 (Print)
ISSN 2541-9544 (Online)

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Том
26
Vol.

№ 6, 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, №6, 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, #6, 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 и борьбы с инфекциями» 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);

Червенак Франк — профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии в колледже Уэилл 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:	17.12.2019

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:	17 December 2019

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Аюпова Ф.С., Гайворонская Т.В., Алексеенко С.Н.

Анатомо-функциональные разновидности уздечек губ у детей
в период сменного прикуса 18

Гаязова А.Ф., Болотнова Т.В.

Выявление пациентов с высоким риском развития предраковых заболеваний
толстой кишки на амбулаторном этапе 28

Голубинская Е.П., Филоненко Т.Г., Гришин М.Н., Кубышкин А.В., Ермола Ю.А.,
Моцарь В.В., Кальфа М.А.

Электронно-микроскопические характеристики интерстиция аэрогематического барьера
при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких в сопоставлении с хроническими
неспецифическими заболеваниями легких 37

Мошкова Д.Ю., Авдеева М.Г., Блажняя Л.П.

Иксодовый клещевой боррелиоз в Краснодарском крае 49

Плеханов А.Н., Беженарь В.Ф., Елифанова Т.А., Беженарь Ф.В.

Сравнительная характеристика методов гемостаза при влажной гистерэктомии 61

Редько Н.А., Дробышев А.Ю., Лежнев Д.А.

Презервация лунки зуба в предимплантационном периоде: оценка эффективности
применения костнопластических материалов с использованием данных конусно-лучевой
компьютерной томографии 70

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ**Агаркова А.А., Покровский М.В., Колесниченко П.Д**

Исследование поведенческой активности и когнитивных нарушений у крыс при моделировании пневмококкового менингита ····· 80

**Колесниченко П.Д., Похвощева Е.Г., Чакина Е.С., Резников К.М.,
Попова И.А., Должикова И.Н.**

Кардиопротекторная эффективность комбинации энантиомеров 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина с розувастатином в модели доксорубициновой кардиомиопатии ····· 93

Максимов А.В., Клевно В.А.

Многофакторный клинико-анатомический анализ летального исхода ····· 107

Мартусевич А.К., Костяев А.А., Ковалева Л.К

Экспериментальная оценка системных эффектов некоторых криопротекторов ····· 117

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

Амиодарон-индуцированный гипотиреоз ····· 127

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

CLINICAL MEDICINE

Farida S. Ayupova, Tatyana V. Gayvoronskaya, Sergey N. Alekseenko

Anatomic and Functional Varieties of Labial Frenum in Children During the Mixed Dentition Period · 18

Anastasiia F. Gayazova, Tatyana V. Bolotnova

Identification of Patients with a High Risk of Developing Precancerous Colon Diseases at the Outpatient Stage ······ 28

Elena P. Golubinskaya, Tatyana G. Filonenko, Michael N. Grishin,

Anatoly V. Kubyshkin, Yulianna A. Yermola, Valeria V. Motsar, Margarita A. Kalfa

Electron Microscopic Characteristics of The Blood-Air Barrier Interstitium in Fibrous Cavernous Pulmonary Tuberculosis in Comparison with Chronic Nonspecific Lung Diseases ······ 37

Darya Yu. Moshkova, Marina G. Avdeeva, Ludmila P. Blazhnyaya

Ixodic Tick-Borne Borreliosis in the Krasnodar Krai ······ 49

Andrei N. Plekhanov, Vitalii F. Bezhenar, Tat'yana A. Epifanova, Fedor V. Bezhenar

Comparative Characteristics of Hemostasis During Vaginal Hysterectomy ······ 61

Nikolay A. Red'ko, Aleksey Yu. Drobyshev, Dmitry A. Lezhnev

Socket Preservation During Preimplantation Period: Efficacy of Osteoplastic Material Application Using Cone Beam Computed Tomography ······ 70

MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES**Alina A. Agarkova, Mikhail V. Pokrovsky, Pavel D. Kolesnichenko**Study of Behavioural Activity and Cognitive Impairment in Rats in the Simulation of
Pneumococcal Meningitis ····· 80**Pavel D. Kolesnichenko, Ekaterina G. Pokhvoshcheva, Ekaterina S. Chakina,
Konstantin M. Reznikov, Irina A. Popova, Irina N. Dolzhikova**Cardioprotective Effectiveness of a Combination of 2-Ethyl-6-Methyl-3-Hydroxypyridine
Enantiomers and Rosuvastatin in a Model of Doxorubicin Cardiomyopathy ····· 93**Aleksandr V. Maksimov, Vladimir A. Klevno**

Multifactorial Clinical and Anatomical Analysis of Lethal Outcome ····· 107

Andrei K. Martusevich, Andrei A. Kostyaev, Lida K. Kovaleva

Experimental Evaluation of Cryoprotector Systemic Effects ····· 117

CLINICAL CASE**Svetlana A. Chepurnenko, Galina V. Shavkuta, Alina D. Nasytko**

Amiodarone-Induced Hypothyroidism ····· 127

АНАТОМО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАЗНОВИДНОСТИ УЗДЕЧЕК ГУБ У ДЕТЕЙ В ПЕРИОД СМЕННОГО ПРИКУСА

Ф.С. Аюпова*, Т.В. Гайворонская, С.Н. Алексеенко

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

Аннотация

Цель: изучить анатомо-функциональные разновидности уздечек губ и их распространенность у детей в возрасте 6–11 лет в территориях Краснодарского края.

Материалы и методы. Изучили распространенность разновидностей аномалий уздечек губ у 120 детей в начальный и конечный периоды сменного прикуса. Провели профилактический осмотр 60 детей (1-я группа наблюдения) и обследовали 60 детей, получающих ортодонтическое лечение (2-я группа наблюдения) в детском стоматологическом отделении Стоматологической поликлиники ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Критерии включения в группы наблюдения — соматически здоровые дети, проживающие в г. Краснодаре, городах и районах Краснодарского края. Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Качественные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для выявления различий в частоте встречаемости признака между рассматриваемыми группами использовали точный критерий Фишера в связи с тем, что ожидаемое число наблюдений в ячейках четырехпольной таблицы было менее пяти. Полученное значение точного критерия Фишера $p < 0,05$ свидетельствовало об отсутствии статистически значимых различий.

Результаты. Распространенность аномалий уздечек верхней губы достигала 15 % по данным профилактического осмотра (1-я группа наблюдения) и 20 % — у детей с зубочелюстными аномалиями, обратившихся за ортодонтическим лечением (2-я группа наблюдения). Между группами девочек и мальчиков по распространенности разновидностей аномальных уздечек губ статистически значимых различий не было выявлено ($p > 0,05$).

Во 2-й группе наблюдения аномальные уздечки выявляли в 2 и более раз чаще ($p < 0,05$) у детей, проживающих в городах (44,44 %) и районах Краснодарского края, чем у детей, проживающих в г. Краснодаре (21,43 %).

Заключение. Анатомо-функциональная классификация отражает основные разновидности уздечек губы и позволяет уточнить показания к хирургическому вмешательству. Выявлена тенденция к изменению места прикрепления уздечек губ к десне вследствие физиологического увеличения зубоальвеолярной высоты в передних отделах челюстей в период прорезывания постоянных зубов и формирования их корней. В этой связи целесообразно планировать хирургическое вмешательство в период позднего сменного прикуса с учетом анатомо-функциональной разновидности уздечки губы.

Ключевые слова: уздечка губы, разновидности, сменный прикус, дети

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Аюпова Ф.С., Гайворонская Т.В., Алексеенко С.Н. Анатомо-функциональные разновидности уздечек губ у детей в период сменного прикуса. *Кубанский на-*

учный медицинский вестник. 2019; 26(6): 18–27. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-6-18-27>

Поступила 12.10.2019

Принята после доработки 19.11.2019

Опубликована 20.12.2019

ANATOMIC AND FUNCTIONAL VARIETIES OF LABIAL FRENUM IN CHILDREN DURING THE MIXED DENTITION PERIOD

Farida S. Ayupova*, Tatyana V. Gayvoronskaya, Sergey N. Alekseenko

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

Abstract

Aim. To study the anatomical and functional varieties of labial frenum and their prevalence in children aged 6–11 years in the territories of the Krasnodar Krai.

Materials and methods. We have studied the prevalence of varieties of labial frenum anomalies in 120 children at the initial and final periods of mixed dentition. A preventive examination of 60 children (1st observation group) and 60 children receiving orthodontic treatment (2nd observation group) at the children's dental department of the Dental Clinic of the Kuban State Medical University was carried out. The criteria for inclusion in the observation groups were somatically healthy children, living in the city of Krasnodar, and the cities and areas of the Krasnodar Krai. Statistical analysis was performed using the Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA) software. Qualitative data were described using absolute values and percentages. To identify differences in the sign occurrence frequency between the groups under consideration, Fisher's exact test was used due to the fact that the expected number of observations in the cells of the four-field table was less than five. The obtained value of the exact Fisher's test $p < 0.05$ testified to the absence of statistically significant differences.

Results. The prevalence of labial frenum anomalies reached 15% according to routine examination (1st observation group) and 20% — in children with dentoalveolar anomalies who applied for orthodontic treatment (2 observation group). No statistically significant differences were observed between the groups of girls and boys by the prevalence of varieties of labial frenum anomalies ($p > 0.05$). In the 2nd observation group, labial frenum anomalies were detected 2 or more times more often ($p < 0.05$) in children living in cities (44.44%) and in the regions of the Krasnodar Krai, than in children living in the city of Krasnodar (21.43%).

Conclusions. Anatomical and functional classification reflects the main varieties of the labial frenum and allows the indications for surgical intervention to be clarified. An alteration trend of the attachment location of labial frenum to the gingiva was found due to the physiological increase in the dentoalveolar height in the jaw anterior parts during the eruption period of permanent teeth and the formation of their roots. In this regard, it is advisable to plan surgical intervention in the period of late mixed dentition taking into account the anatomical and functional variety of the labial frenum.

Keywords: labial frenum, variety, mixed dentition, children

Conflict of Interest: The authors declare no conflict of interest.

For citation: Ayupova F.S., Gayvoronskaya T.V., Alekseenko S.N. Anatomical and functional varieties of labial frenum in children during the mixed dentition period. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(6): 18–27. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-6-18-27>

Submitted 12.10.2019

Revised 19.11.2019

Published 20.12.2019

Введение

Распространенность аномалий уздечек губ по данным авторов вариабельна. По данным исследований последних лет аномальные уздечки верхней губы выявлены у $18,4 \pm 3,7$ %, нижней губы — у 3,7 % из 2126 детей в возрасте 3–8 лет [1]. Аномальные уздечки считают одним из факторов риска рецессии десны. При обследовании 3076 детей 6–16 лет рецессию десны определяли у 8,3 %, из которых у 62 ± 6 % выявляли короткие уздечки верхней, нижней губ и языка [2].

Физиологичным считают прикрепление уздечки губы к альвеолярному отростку на расстоянии 4–6 мм от межрезцового сосочка. Уздечку верхней губы, прикрепленную к межрезцовому сосочку, считают одной из причин диастемы и показанием к хирургическому вмешательству. При выявлении аномальной уздечки губы в план комплексной реабилитации детей с зубочелюстными аномалиями включают лечебно-консультативную помощь хирурга-стоматолога [3]. Эффективность сотрудничества ортодонта и хирурга-стоматолога зависит от согласованности тактики и методики проведения лечебно-профилактических вмешательств [4–9].

Обращает на себя внимание, что при описании анатомо-функциональных особенностей уздечек губ авторы не уточняют их взаимосвязь с периодами формирования прикуса у детей. Многолетний наш клинический опыт указывает на необходимость систематизации встречающихся в практике вариантов формирования уздечки, изучения распространенности патологии у детей и уточнения показаний к их хирургической коррекции в плане комплексной вторичной профилактики зубочелюстных аномалий.

Цель исследования: изучить анатомо-функциональные разновидности уздечек губ и их распространенность у детей в возрасте 6–11 лет в территориях Краснодарского края.

Материал и методы

Провели профилактический осмотр 60 детей (1-я группа наблюдения) и обследовали 60 детей, получающих ортодонтическое лечение (2-я группа наблюдения) в детском стоматологическом отделении Стоматологической поликлиники ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Критерии включения в группы наблюдения — соматически здоровые дети, проживающие в г. Краснодаре, городах и районах Краснодарского края, отличающихся уровнем медико-социальной и ресурсной эффективности здравоохранения [10]. От официальных представителей

детей получили добровольное информированное согласие.

Стоматологическое обследование детей проводили в условиях стоматологического кабинета. Уздечки губ характеризовали в соответствии с анатомо-функциональной классификацией разновидностей уздечек губ (рис. 1). Полученные сведения вносили в карту стоматологического больного.

Накопление, корректировку и систематизацию исходной информации осуществляли в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2007. Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Качественные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей [11]. Для выявления различий в частоте встречаемости признака между рассматриваемыми группами использовали точный критерий Фишера в связи с тем, что ожидаемое число наблюдений в ячейках четырехпольной таблицы было менее пяти. Полученное значение точного критерия Фишера $p < 0,05$ свидетельствовало об отсутствии статистически значимых различий.

Результаты исследования

Разработанная нами анатомо-функциональная классификация характеризует разновидности уздечек губ по толщине, протяженности, месту прикрепления к десне и внутренней поверхности губы (рис. 1).

За норму приняты следующие характеристики уздечек губ:

- I А — уздечка тонкая (до 1 мм);
- II А — уздечка достаточной протяженности;
- III А — уздечка прикреплена к десне на расстоянии 4–6 мм от основания межзубного сосочка;
- IV А — уздечка прикреплена к внутренней поверхности губы близко к переходной складке (рис. 2).

За патологию приняты следующие характеристики уздечек губ:

- I В — уздечка утолщена (более 2 мм);
- II В — уздечка короткая, ограничивает подвижность губы;
- III В — уздечка вплетена в межрезцовый сосочек;
- IV В — уздечка прикреплена близко к красной кайме губы.

Наиболее тяжелыми считали случаи сочетаний признаков I–IV В.



Рис. 1. Анатомо-функциональная классификация разновидностей уздечек верхней и нижней губ.
Fig.1. Anatomical and functional variety of the labial frenum of upper and lower lips.

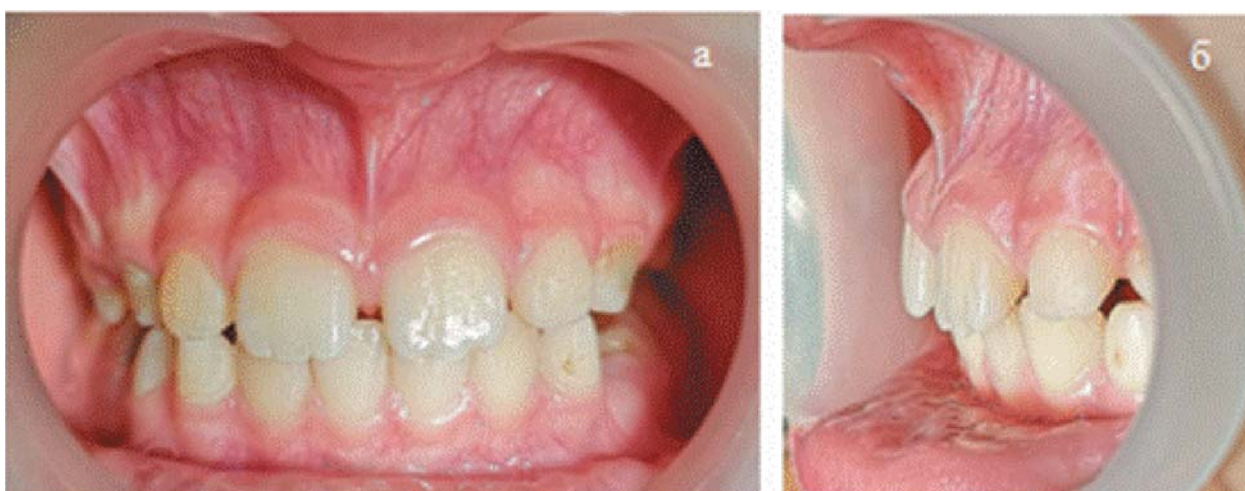


Рис. 2. Уздечка верхней губы тонкая (I А), достаточной протяженности (II А), к десне прикреплена на расстоянии 4 мм от основания межзубного сосочка (III А), к внутренней поверхности губы прикреплена близко к переходной складке (IV А): а — вид спереди, б — вид слева.

Fig. 2. The labial frenum of upper lip is thin (I A), has sufficient extension (II A) and is attached to the gingiva at a distance of 4 mm from the base of interdental papilla (III A) and to the inner lip surface close to the transitory fold (IV A): a — frontal view, б — view from the left.

Присутствие одного из признаков II В и/или III В рассматривали как абсолютное показание к хирургической коррекции уздечки губы.

Наличие признаков I В и/или IV В считали относительным показанием к хирургическому вмешательству.

Между группами девочек и мальчиков по распространенности разновидностей аномальных уздечек губ статистически значимых различий не было выявлено ($p > 0,05$). В этой связи анализ результатов исследования проводили без учета половой принадлежности детей.

При профилактическом осмотре детей (табл. 1) аномалии уздечек губ выявили у 15 % детей, в том числе — у 20 % в период раннего сменного прикуса и у 10 % в периоде позднего сменного прикуса. Полученный результат указал на статистически значимое ($p < 0,05$), в 2 раза, уменьшение показателя у детей этой группы наблюдения в периоде позднего сменного прикуса в сравнении с ранним периодом сменного прикуса.

У 20 % детей, получающих ортодонтическое лечение, выявили аномалии уздечек губ, в том числе в период начального сменного прикуса у 25 % детей и в период позднего сменного прикуса у 16,67 % детей. Полученный результат указал на статистически значимое ($p < 0,05$), в 1,5 раза, уменьшение показателя у детей этой группы наблюдения в периоде позднего сменного прикуса в сравнении с периодом раннего сменного прикуса.

У детей 2-й группы наблюдения (табл. 2), проживающих в городах (44,44 %) и районах (100 %) Краснодарского края, аномальные уздечки губ выявляли, в 2 и более раз чаще ($p < 0,05$), чем у детей, проживающих в г. Краснодаре (21,43 %).

По нашим наблюдениям, активная гимнастика для мышц, окружающих зубные ряды, в ранний период сменного прикуса приводила к удлинению уздечки разновидности II Б и улучшению прикрепления уздечки разновидности IV Б. По мере увеличения зубоальвеолярной высоты, место прикрепления уздечки (разновидность III Б) отдалялось от основания межзубного сосочка.

Выявлено снижение распространенности аномалий уздечки верхней губы у детей в конечный период сменного прикуса.

Следует отметить, что в случае прикрепления уздечки к вершине межзубного сосочка (рис. 3 и 4) патология сохранялась.

По нашим наблюдениям уздечка, прикрепленная в области межрезцового сосочка (III В), не всегда становится причиной диастемы (рис. 5а). Многообразие разновидностей уздечек верхней губы не позволяет отразить все из них в классификации (рис. 5б).

При профилактическом осмотре (1-я группа наблюдения) у 15 % детей выявлены аномалии уздечки верхней губы. У детей с зубочелюстными аномалиями, обратившихся за ортодонтическим лечением (2-я группа наблюдения), распространенность аномалий уздечек губ была выше ($p < 0,05$) и составляла 20 %. У детей обеих групп аномалии уздечек губ выявляли чаще в начальный период сменного прикуса, чем в конечный период сменного прикуса.

В начальный период сменного прикуса выявляли уздечки верхней губы разновидностей I–IV Б и I–IV В, которые характеризовались большей толщиной и меньшей протяженностью. Прикре-

Таблица 1. Выявленные аномалии уздечек губ при профилактическом осмотре (1-я группа наблюдения)
Table 1. Labial frenum anomalies revealed during the preventive examination (1st observation group)

Начальный период сменного прикуса (30 детей)			Конечный период сменного прикуса (30 детей)		
г. Краснодар (n = 10)	Города края (n = 10)	Районы края (n = 10)	г. Краснодар (n = 10)	Города края (n = 10)	Районы края (n = 10)
2	1	3	2	2	0

Таблица 2. Выявленные аномалии уздечек губ у детей с зубочелюстными аномалиями (2-я группа наблюдения)
Table 2. Observed labial frenum anomalies in children with dentoalveolar anomalies (2nd observation group)

Начальный период сменного прикуса (24 детей)			Конечный период сменного прикуса (36 детей)		
г. Краснодар (n = 14)	Города края (n = 9)	Районы края (n = 1)	г. Краснодар (n = 18)	Города края (n = 14)	Районы края (n = 4)
3	2	1	2	3	1



Рис. 3. Уздечки верхней губы: а — уздечка умеренно утолщенная (1–2 мм) (I Б), укорочена (II Б), прикреплена к десне у основания межзубного сосочка (III Б), прикреплена к внутренней поверхности губы на середине от красной каймы до переходной складки (IV Б); б — уздечка утолщенная (более 2 мм) (I Б), короткая (II Б), вплетена в межрезцовый сосочек (III Б), прикреплена к внутренней поверхности губы близко к краю красной каймы (IV Б).

Fig. 3. The labial frenum of upper lip: а — moderately thickened frenum (1–2 mm) (I Б), shortened (II Б), is attached to the gingiva at the base of interdental papilla (III Б) and to the inner lip surface at the middle between the vermilion border and the transitory fold (IV Б); б — thickened frenum (more than 2 mm) (I Б), short (II Б), weaved into interdental papilla (III Б), attached to the inner lip surface close to the vermilion border (IV Б).

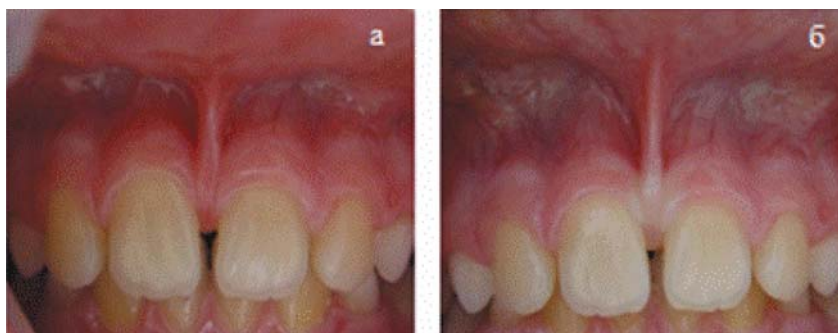


Рис. 4. Уздечка верхней губы утолщенная (более 2 мм) (I Б), короткая (II Б), прикреплена к десне у основания межрезцового сосочка (III Б), прикреплена к внутренней поверхности губы близко к краю красной каймы (IV Б): а — в покое; б — при натяжении ишемия в области межзубного сосочка.

Fig. 4. Thickened upper lip labial frenum (more than 2 mm) (I Б), short (II Б), is attached to the gingiva at the base of interdental papilla (III Б), attached to the inner lip surface close to the vermilion border (IV Б): а — undisturbed; б — ischemia at the tension in the area of interdental papilla.

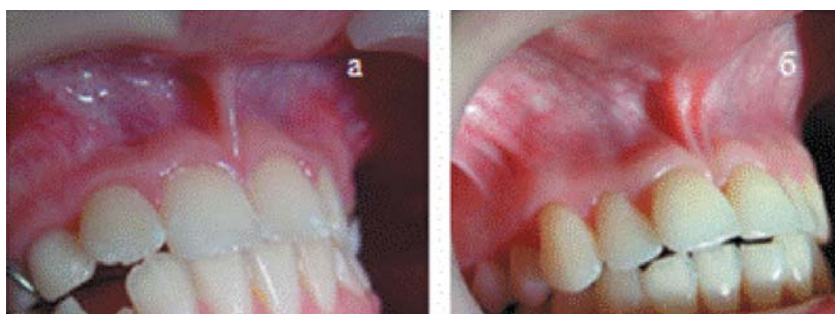


Рис. 5. Характеристика уздечки верхней губы: а — уздечка умеренно утолщенная (1–2 мм) (I Б), короткая (II Б), прикреплена к десне у основания межрезцового сосочка (III Б), (IV Б); б — уздечка умеренно утолщенная (1–2 мм) (I Б), короткая (II Б), вплетена в межрезцовый сосочек (III Б), прикреплена к внутренней поверхности губы на середине от красной каймы до переходной складки (IV Б), уздечка раздваивается в месте прикрепления к внутренней поверхности губы.

Fig. 5. The characteristics of upper lip labial frenum: а — moderately thickened frenum (1–2 mm) (I Б), short (II Б), is attached to the gingiva at the base of interdental papilla (III Б), (IV Б); б — moderately thickened frenum (1–2 mm) (I Б), short (II Б), weaved into interdental papilla (III Б), attached to the inner lip surface at the middle between the vermilion border and the transitory fold (IV Б); the frenum splits into two at the place of attachment to the inner lip surface.

пление уздечки к межрезцовому сосочку сопровождалось рецессией десны

Уздечки губ (разновидностей I–IV А и I–IV Б) в конечный период сменного прикуса имели большую протяженность, не ограничивали подвижность губы, были прикреплены у основания межрезцового сосочка либо на расстоянии 4–6 мм от него. Это позволяет предположить возможность изменения места прикрепления уздечек губ к десне вследствие физиологического увеличения зубоальвеолярной высоты в передних отделах челюстей в период прорезывания постоянных зубов и формирования их корней.

По нашим наблюдениям, увеличению протяженности уздечек губ способствовала активная миотерапия, направленная на нормализацию смыкания губ. В этой связи дети с уздечками губы разновидностей II Б, III Б и IV Б до завершения периода зубоальвеолярного роста в области передней группы зубов подлежали диспансерному наблюдению.

Уздечка разновидности III В являлась абсолютным показанием к френулэктомии, которую считаем рациональным проводить в период позднего сменного прикуса.

Заключение

Распространенность аномалий уздечки верхней губы оказалась значительной и достигала 15 % по данным профилактического осмотра и 20 % — у детей с зубочелюстными аномалиями, обратившихся за ортодонтическим лечением. Гендерные различия распространенности разновидностей уздечек губ нами не обнаружены. Обращает внимание, что у детей, проживающих в городах (44,44 %) и районах (100 %) Краснодарского края, обратившихся за ортодонтической помощью в детское стоматологическое отделение Стоматологической поликли-

ники ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, аномальные уздечки губ выявляли статистически значимо ($p < 0,05$), в 2 и более раз чаще, чем у детей, проживающих в г. Краснодаре (21,43 %).

Разработанная нами анатомо-функциональная классификация позволила более точно характеризовать аномальные уздечки губ. Выявлена изменчивость анатомо-функциональной характеристики и выраженности патологии уздечек губ в периоды сменного прикуса. Дети с уздечками губы разновидностей II Б, III Б и IV Б до завершения периода зубоальвеолярного роста в области передней группы зубов подлежат диспансерному наблюдению. Уздечку разновидности III В считаем абсолютным показанием к френулэктомии, предпочтительно — в период позднего сменного прикуса.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Funding

The authors declare that no funding was received during the research.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki). От официальных представителей пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании и публикацию фотоматериалов.

Compliance with ethical principles

The study was conducted in compliance with the standards of the Declaration of Helsinki. All patients' representatives gave their informed consent to participate in the research and to publish photo materials.

Литература

1. Телебаева Г.Т., Шарипова С.К. Аномальные уздечки губ и языка: классификация, терминология с подходом диагностики. *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2014; 2: 115–119.
2. Модина Т.Н., Салехов Л.И. Факторы риска развития рецессии десны у детей и подростков. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2012; 11(3(42)): 14–18.
3. Восканян А.Р., Аюпова Ф.С., Алексеенко С.Н. Зубочелюстные аномалии у детей: комплексная реабилитация. Алексеенко С.Н., редактор. Краснодар; 2018. 160 с.
4. Локтионова А.Ю., Лазарев А.И., Хлобыстова Т.В. Влияние хирургического лечения укороченных уздечек верхней губы и языка на состояние имунитета в ротовой полости у детей. *Курский научно-практический вестник. Человек и его здоровье*. 2012; 4: 65–69.
5. Аюпова Ф.С., Алексеенко С.Н., Восканян А.Р. Комплексная реабилитация детей с зубочелюстными аномалиями в условиях муниципальных образований Краснодарского края. *Клиническая стоматология*. 2016; 4(80): 64–67.
6. Зудилин А.Ю., Тугарин В.А., Ерохин А.И., Персин Л.С. Составление индивидуального плана лечения для комплексной реабилитации пациен-

- тов с дистальной окклюзией зубных рядов и патологией мягких тканей полости рта. *Пародонтология*. 2012; 17(3(64): 27–34.
7. Драган Ж.В., Ширяева О.В., Васяева Л.Е. Пластика уздечки верхней губы и языка с учетом возрастных особенностей строения челюстно-лицевой области у детей по данным КГБУЗ «Детская стоматологическая поликлиника № 22». *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2018; 4(78): 33–35.
 8. Одолский А.В. Сравнительный анализ методик иссечения уздечки верхней и нижней губы, языка, тяжей слизистой хирургическим скальпелем и диодным лазером. *Медицинский вестник МВД*. 2013; 3(64): 78–79.
 9. Воробьева Е.И., Петрина Е.С. Применение диодного лазера в лечении патологии уздечек полости рта. *Dental Forum*. 2010; 3: 57–60.
 10. Алексеенко С.Н., Аюпова Ф.С., Восканян А.Р. Обоснование выбора муниципальных образований и методики проведения профилактических осмотров ортодонтом детей Краснодарского края. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2013; 6(141): 27–32.
 11. Унгуряну Т.Н., Гржибовский Т.Н. Краткие рекомендации по описанию, статистическому анализу и представлению данных в научных публикациях. *Экология человека*. 2011; 5: 55–60.

References

1. Telebaeva G.T., Sharipova S.K. Abnormal lip and tongue frenulum: classification, terminology approach to diagnostic. *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo Meditsinskogo Universiteta*. 2014; 2: 115–119 (In Russ., English abstract).
2. Modina T.N., Salekhov L.I. Risk factors for gingival recession in children and adolescents. *Stomatologiya Detskogo Vozrasta i Profilaktika*. 2012; 11(3(42): 14–18 (In Russ., English abstract).
3. Voskanyan A.R., Ayupova F.S., Alekseenko S.N. *Zubochelyustnye anomalii u detei: kompleksnaya rehabilitatsiya [Dental anomalies in children: comprehensive rehabilitation]*. Alekseenko S.N., editor. Krasnodar; 2018. 160 p (In Russ.).
4. Loktionova A.Yu., Lazarev A.I., Khlobystova T.V. The influence of surgical treatment of shortened frenulum of upper lip and tongue on the immunity status in children's oral cavity. *Kurskii Nauchno-Prakticheskii Vestnik. Chelovek i ego Zdorov'e*. 2012; 4: 65–69 (In Russ., English abstract).
5. Ayupova F.S., Alekseenko S.N., Voskanyan A.R. Comprehensive rehabilitation for children with malocclusion in terms of the municipal formations of the Krasnodar region. *Klinicheskaya Stomatologiya*. 2016; 4(80): 64–67 (In Russ., English abstract).
6. Zudilin A.Yu., Tugarin V.A., Erokhin A.I., Persin L.S. Making an individual plan of treatment for the complex rehabilitation of the patients with the distal occlusion. *Parodontologiya*. 2012; 17(3(64): 27–34 (In Russ., English abstract).
7. Dragan Zh.V., Shiryayeva O.V., Vasyayeva L.E. Plastic surgery of frenulum of upper lip and tongue taking into account the age characteristics of maxilla-facial area in children according to the Children's Dental Clinic No. 22. *Zdravookhranenie Dal'nego Vostoka*. 2018; 4(78): 33–35 (In Russ., English abstract).
8. Odol'skii A.V. Comparative analysis of excision techniques of labial and tongue frenulums, mucous membrane bands using a surgical scalpel and a diode laser. *Meditsinskii Vestnik MVD*. 2013; 3(64): 78–79 (In Russ., English abstract).
9. Vorob'eva E.I., Petrina E.S. Diode laser application in treatment of oral frenulum pathology. *Dental Forum*. 2010; 3: 57–60 (In Russ., English abstract).
10. Alekseenko S.N., Ayupova F.S., Voskanyan A.R. Justification of the choice of municipalities and methods of holding orthodontic preventing controls in Krasnodar region. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2013; 6(141): 27–32 (In Russ., English abstract).
11. Unguryanu T.N., Grzhibovskii A.M. Brief recommendations on description, analysis and presentation of data in scientific papers. *Ekologiya Cheloveka*. 2011; 5: 55–60 (In Russ., English abstract).

Вклад авторов

Аюпова Ф.С.

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

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

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, участие в научном дизайне; подготовка работы к публикации.

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

Статистическая обработка результатов.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление, материалов, пациентов, измерительных приборов для анализа.

Гайворонская Т.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, редактирование текста.

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

Алексеев С. Н.

Разработка концепции — развитие и 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, редактирование текста.

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

Contribution of the authors

Ayupova F.S.

Conceptualisation — concept formation; formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, data collection, analysis and interpretation.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript, participation in scientific design; preparation of published work.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Statistical processing of the data.

Resource support of the research — the provision of materials, patients and measuring instruments for analysis.

Gayvoronskaya T.V.

Conceptualisation — formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Alekseenko S.N.

Conceptualisation — formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Сведения об авторах / Information about the authors

Аюпова Фарида Сагитовна* — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры детской стоматологии, ортодонтии и челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия.

ORCID iD 0000-0002-4194-664X

Контактная информация: Аюпова Фарида Сагитовна; e-mail: farida.sag@mail.ru; тел.: +7 (918) 4581025;

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

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

ORCID iD 0000-0002-8509-2156

Farida S. Ayupova* — Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department of Pediatric Dentistry, Orthodontics and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

ORCID iD 0000-0002-4194-664X

Contact information: Farida S. Ayupova; e-mail: farida.sag@mail.ru; тел.: +7 (918) 4581025;

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

Tatyana V. Gayvoronskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Surgical Dentistry and Oral and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University.

ORCID iD 0000-0002-8509-2156

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, Краснодар, Россия.

ORCID iD0000-0002-7136-5571

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

ORCID iD0000-0002-7136-5571

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ВЫЯВЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ

А.Ф. Гаязова*, Т.В. Болотнова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Одесская, д. 54, г. Тюмень, 625023, Россия

Аннотация

Цель. Выявить пациентов с высоким риском развития предраковых заболеваний колоно-ректальной области в практике участкового врача-терапевта для отбора на колоноскопию.

Материалы и методы. Обследованы 122 пациента, которым выполнена колоноскопия по направлению участкового врача-терапевта ГАУЗ ТО «Городская поликлиника № 3», г. Тюмень. Все обследованные пациенты разделены на две группы по данным колоноскопии: с полипами толстой кишки — 64 человека (52,5 %) и без полипов толстой кишки — 58 человек (47,5 %).

Результаты. Средний возраст пациентов в группе с полипами толстой кишки составил $59,8 \pm 4,7$ года, в противопоставленной группе — $58,2 \pm 4,8$ года. В группе с полипами толстой кишки больше пациентов, чем в группе без полипов толстой кишки, имели низкую физическую активность и нерациональное питание. Эрозивный гастрит и ожирение преобладали у пациентов в группе с полипами толстой кишки, в отличие от противопоставленной группы. Количество курящих и употребляющих спиртные напитки пациентов преобладало в группе с полипами толстой кишки в сравнении с противоположной группой. Пациенты с полипами толстой кишки в два раза чаще имели отягощенный наследственный анамнез по раку толстой кишки, чем в группе без полипов толстой кишки.

Заключение. Таким образом, в группу высокого риска развития полипов толстой кишки отнесем пациентов с факторами риска: курение, низкая физическая активность и отягощенный наследственный анамнез по раку толстой кишки. Также в группу высокого риска развития полипов толстой кишки отнесем пациентов с эрозивным гастритом в анамнезе.

Ключевые слова: толстая кишка, полипы, факторы риска

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Гаязова А.Ф., Болотнова Т.В. Выявление пациентов с высоким риском развития предраковых заболеваний толстой кишки на амбулаторном этапе. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(6): 28–36. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-6-28-36>

Поступила 25.06.2019

Принята после доработки 15.10.2019

Опубликована 20.12.2019

IDENTIFICATION OF PATIENTS WITH A HIGH RISK OF DEVELOPING PRECANCEROUS COLON DISEASES AT THE OUTPATIENT STAGE

Anastasiia F. Gayazova*, Tatyana V. Bolotnova

Tyumen State Medical University,
Odesskaya str., 54, Tyumen, 625023, Russia

Abstract

Aim. To identify patients with a high risk of precancerous diseases of the colorectal region for colonoscopy assignment in the practice of a district physician.

Materials and methods. 122 patients were surveyed who underwent colonoscopy by the appointment of a district physician at the Municipal Polyclinic No. 3 in Tyumen. All examined patients were divided into two groups according to colonoscopy: with colon polyps — 64 (52.5 %) and without colon polyps — 58 patients (47.5 %).

Results. The mean age of patients in the group with colon polyps was 59.8 ± 4.7 years, in the second group — 58.2 ± 4.8 years. In the group with colon polyps, more patients exhibited a low physical activity and poor nutrition compared to the group without colon polyps. Erosive gastritis and obesity prevailed in patients of the group with colon polyps as compared to the second group. The number of patients who smoked and drank alcohol prevailed in the group with colon polyps, in comparison with the second group. Patients with colon polyps were twice as likely to have a burdened hereditary history of colorectal cancer as those without colon polyps.

Conclusion. Thus, the group of high risk of colon polyps included patients with risk factors: smoking, low physical activity and burdened hereditary history of colon cancer, as well as erosive gastritis in the history.

Keywords: colon, polyps, risk factor

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest

For citation: Gayazova A.F., Bolotnova T.V. Identification of patients with a high risk of developing precancerous colon diseases at the outpatient stage. *Kubanskiy Nauchniy Meditsinskiy Vestnik*. 2019; 26(6): 28–36. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-6-28-36>

Submitted 25.06.2019

Revised 15.10.2019

Published 20.12.2019

Введение

Смертность от злокачественных новообразований занимает второе место в структуре смертности населения России после болезней системы кровообращения [1]. Часто в структуре смертности населения России встречаются злокачественные новообразования ободочной и прямой кишки [1, 2].

В России в последние годы растет заболеваемость раком ободочной кишки [3]. В 2017 году в России впервые выявленные злокачественные новообразования ободочной кишки составили 28,66 на 100 000 населения, впервые выявленные злокачественные новообразования прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса составили 20,37 на 100 000 населения. В России среднегодовой темп прироста рака ободочной кишки составляет 2,68%, за последние 10 лет

развитие злокачественных новообразований данной локализации выросло на 31,37%. Среднегодовой темп прироста рака прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса составил 1,91%, за последние 10 лет развитие злокачественных новообразований данной локализации выросло на 21,31% [2].

Чаще всего злокачественные новообразования толстой кишки возникают в результате малигнизации аденом, риск озлокачествления которых возрастает по мере увеличения размера и преобладания ворсинчатого компонента в их морфологической структуре [4]. Полипы колоректальной области часто склонны к малигнизации [5], при этом своевременная диагностика и лечение предраковых заболеваний толстой кишки снижает риск развития рака колоректальной области [6]. Предопухолевые заболевания толстой

кишки встречаются в каждой возрастной группе, но пик заболеваемости приходится на возраст 50–70 лет [7].

Важную роль в развитии предраковых заболеваний толстой кишки играют факторы риска развития злокачественных новообразований [8]. Нерациональное питание, низкая физическая активность, употребление в пищу продуктов, содержащих большое количество животных белков, рафинированных продуктов [8], и ограничение количества клетчатки признаны факторами риска образования полипов и рака колоректальной области [9]. Доказана связь между избыточной массой тела, ожирением [10] и высоким риском возникновения полипов толстой кишки и, как следствие, колоректального рака [11]. Высокий уровень провоспалительных адипокинов, продуцируемых жировой тканью, провоцирует развитие канцерогенеза [12]. Не должна оставаться без внимания роль заболеваний билиарной системы и нарушения продукции желчных кислот в развитии рака толстой кишки [13]. Современное положение о диспансеризации актуализирует онкологическую настороженность врачей амбулаторно-поликлинической помощи [14]. Вопрос ранней диагностики предраковых заболеваний толстой кишки на этапе амбулаторно-поликлинической помощи требует изучения. Отбор пациентов для направления на эндоскопическое обследование толстой кишки на амбулаторном этапе играет важную роль в ранней диагностике предраковых заболеваний колоректальной области.

Цель исследования. Выявить пациентов с высоким риском развития предраковых заболеваний колоректальной области в практике участкового врача-терапевта для направления на эндоскопическое обследование толстой кишки.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 122 пациента, из которых лиц женского пола было 104 человека (85,2 %), лиц мужского пола 18 человек (14,8 %). Всем пациентам выполнено эндоскопическое обследование толстой кишки по направлению участкового врача-терапевта государственного автономного учреждения здравоохранения Тюменской области «Городская поликлиника № 3» в рамках второго этапа диспансеризации, при наличии образований слизистой оболочки толстой кишки был забран биопсийный материал и проведено гистологическое исследование. Протокол обследования включал комплексные клинико-лабораторные, функциональные, инструментальные методы

исследования, физикальное обследование, анкетирование, объективный осмотр с учетом антропометрии (рост, вес, индекс массы тела, окружность талии), согласно приказу Минздрава России от 13.03.2019 № 124 н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения» [15]. Обследование желудка проводилось методом эзофагогастродуоденоскопии. Признаки неалкогольной жировой болезни печени и заболевания желчных протоков выявлялись на основании биохимических методов исследования (глюкоза плазмы крови, общий холестерин, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды высокой плотности, триглицериды, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, амилаза, общий (свободный и связанный) билирубин, гамма-глутамилтрансфераза) и ультразвукового исследования органов брюшной полости согласно клиническим рекомендациям [16, 17]. В исследование были включены пациенты в возрасте 45–75 лет, подписавшие информированное добровольное согласие, не имеющие противопоказаний для проведения эндоскопических методов обследования, не проходившие эндоскопическое обследование толстой кишки ранее. Все пациенты разделены на две группы по данным колоноскопии: с полипами толстой кишки — 64 человека (52,5 %) и без полипов толстой кишки — 58 человек (47,5 %). Средний возраст пациентов в группе с полипами толстой кишки составил $59,8 \pm 4,7$, в группе без полипов толстой кишки — $58,2 \pm 4,8$. Группу с полипами толстой кишки составили 11 (17,2 %) мужчин и 53 (82,8 %) женщины, группу без полипов толстой кишки составили 7 (12,1 %) мужчин и 51 (87,9 %) женщина, статистически значимых различий в группах нет, $p = 0,425$. Результаты исследований обработаны с помощью программ Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 10.0 (производитель StatSoftInc, США), для расчета статистически значимых различий в группах использовали непараметрический критерий χ^2 Пирсона для двух независимых групп. Для описания количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовались среднее и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), нормальное распределение проверялось методом Шапиро — Уилка. Для сравнения средних значений в двух независимых группах, при подчинении данных закону нормального распределения, использовался двухвыборочный (непарный) критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [18].

Результаты и обсуждение

По результатам гистологического исследования в структуре предраковых заболеваний толстой кишки 50,0 % новообразований составили тубулярные полипы, 26,6 % новообразований — тубуло-ворсинчатые полипы. Остальную часть составили гиперпластические, ворсинчатые и зубчатые полипы (табл. 1).

При сравнительном анализе частоты употребления пациентами в группах круп, мяса, колбасных изделий, копченых продуктов, продуктов, приготовленных на пару или в жареном виде, статистически значимых различий не найдено. Количество пациентов, которые предпочитают употреблять в пищу супы более одного раза в неделю, статистически значимо преобладало в группе без полипов толстой кишки (табл. 2).

Нерациональным питанием считали, если при анкетировании пациент отвечал, что не употребляет в пищу 400–600 граммов овощей и фруктов ежедневно. В группе с полипами толстой кишки преобладало количество пациентов с нерациональным питанием в сравнении с противоположенной группой (табл. 3), различия статистически значимы, что сопоставимо с данными литературных источников [9].

В группе с полипами толстой кишки курильщики в два раза больше, чем в противоположной

группе (табл. 3), что сопоставимо с данными литературных источников [19]. Количество курильщиков как мужского, так и женского пола в группе с полипами толстой кишки было больше, чем в противоположенной группе. Количество пациентов, употребляющих спиртные напитки, преобладало в группе с полипами толстой кишки, в сравнении с группой без полипов толстой кишки, различия статистически значимы (табл. 3).

Некоторые авторы считают, что низкая физическая активность играет важную роль в формировании рака колоректальной области [20]. Низкая физическая активность у пациентов в группе с полипами толстой кишки встречалась чаще, чем у пациентов группы без полипов толстой кишки. Пациенты с полипами толстой кишки почти в два раза чаще имели отягощенный наследственный анамнез по раку толстой кишки, чем в группе без полипов толстой кишки, различия статистически значимы (табл. 3).

По данным литературы, заболевания билиарного тракта играют роль в развитии полипов толстой кишки [13]. Желчнокаменная болезнь у пациентов в группах встречалась примерно в равных соотношениях. Количество пациентов с признаками неалкогольной жировой болезни печени в группе с полипами толстой кишки и в группе без полипов толстой кишки не имело статистически значимых различий (табл. 4). По данным эзофагодуодено-

Таблица 1. Структура видов полипов толстой кишки пациентов по результатам гистологического исследования

Table 1. Structure of types of colon polyps of patients according to the results of histological examination

Полипы	n (%)
Тубулярные	32 (50,0)
Тубуло-ворсинчатые	17 (26,6)
Гиперпластические	8 (12,5)
Ворсинчатые	5 (7,8)
Зубчатые	2 (3,1)

Таблица 2. Количество и доли пациентов в исследуемых группах, которые употребляли различные продукты питания более одного раза в неделю

Table 2. The number and proportion of patients in the study groups who consumed different foods more than once a week

Показатель	Употребление продуктов пациентами более одного раза в неделю в группах		p
	без полипов толстой кишки (n = 58)	с полипами толстой кишки (n = 64)	
Крупы	46 (79,3%)	49 (76,6%)	0,715
Мясо (говядина, свинина)	47 (81,0%)	48 (75,0%)	0,422
Колбасные изделия	19 (32,8%)	26 (40,6%)	0,368
Продукты в жареном виде	22 (37,9%)	29 (45,3%)	0,409
Копченые продукты	8 (13,8%)	15 (23,4%)	0,173
Супы	52 (89,7%)	48 (75,0%)	0,035
Продукты, приготовленные на пару	37 (63,8%)	30 (46,9%)	0,060

скопии эрозивный гастрит почти в два раза чаще встречался у пациентов в группе с полипами толстой кишки, чем в противопоставленной группе, различия статистически значимы, $p = 0,042$. Статистически значимых различий при анализе гиперхолестеринемии у пациентов в группах нет (табл. 4). Больные группы с полипами толстой кишки чаще страдают ожирением, чем пациенты группы без полипов толстой кишки (табл. 4), разница статистически значима, $p = 0,035$, показатели сопоставимы с данными литературных источников [10].

При анализе жалоб пациентов в группах по результатам анкетирования статистически значимых различий не было (табл. 5).

Заключение

Таким образом, в группу высокого риска развития полипов толстой кишки отнесем пациентов с факторами риска: курение, низкая физическая активность и отягощенный наследственный анамнез по раку толстой кишки. Также в группу высокого риска развития полипов толстой кишки

Таблица 3. Количество и доли пациентов в исследуемых группах, которые имели различные факторы риска
Table 3. Number and proportion of patients in the study groups who had different risk factors

Показатель	Группы пациентов				p
	без полипов толстой кишки (n = 58)		с полипами толстой кишки (n = 64)		
	есть фактор риска	нет фактора риска	есть фактор риска	нет фактора риска	
Нерациональное питание	6 (10,3%)	52 (89,7%)	18 (28,1%)	46 (71,9%)	0,013
Курение	6 (10,3%)	52 (89,7%)	17 (26,5%)	47 (73,5%)	0,026
Употребление спиртных напитков	43(74,1%)	15 (25,9%)	58 (90,6%)	6 (9,4%)	0,015
Низкая физическая активность	17 (29,3%)	41 (70,7%)	32 (50,0%)	32 (50,0%)	0,019
Отягощенный наследственный анамнез по раку толстой кишки	12 (20,6%)	46 (79,4%)	25 (39,1%)	39 (60,9%)	0,027

Таблица 4. Количество и доли пациентов в исследуемых группах, которые имели различные сопутствующие заболевания
Table 4. Number and proportion of patients in the study groups who had various comorbidities

Показатель	Сопутствующие заболевания у пациентов в группах					
	без полипов толстой кишки ($n = 58$)			с полипами толстой кишки ($n = 64$)		
	всего	у женщин	у мужчин	всего	у женщин	у мужчин
Желчнокаменная болезнь	26 (44,8%)	21 (80,8%)	5 (19,2%)	29 (45,3%)	24 (82,8%)	5 (17,2%)
Признаки неалкогольной жировой болезни печени	25 (43,1%)	21 (84,0%)	4 (16,0%)	30 (46,9%)	24 (80,0%)	6 (20,0%)
Атрофический гастрит	28 (48,3%)	24 (85,7%)	4 (14,3%)	19 (29,7%)	16 (84,2%)	3 (15,8%)
Эрозивный гастрит	12 (20,7%)	10 (83,3%)	2 (16,7%)	24 (37,5%)	21 (87,5%)	3 (12,5%)
Гиперхолестеринемия	37 (63,8%)	32 (86,5%)	5 (13,5%)	37 (57,8%)	28 (75,7%)	9 (24,3%)
Ожирение	14 (24,1%)	14 (100%)	-	27 (42,2%)	22 (81,5%)	5 (18,5%)

Таблица 5. Количество и доли пациентов в исследуемых группах, которые указали на различные виды жалоб
Table 5. Number and proportion of patients in study groups who indicated different types of complaints

Показатель	Жалобы у пациентов в группах				p
	без полипов толстой кишки (n = 58)		с полипами толстой кишки (n = 64)		
	предъявляют	не предъ- являют	предъявляют	не предъ- являют	
Боли в правой или левой полови- не живота	22 (37,9%)	36 (62,1%)	27 (42,1%)	37 (57,9%)	0,631
Вздутие живота	19 (32,7%)	39 (67,3%)	29 (45,3%)	35 (54,7%)	0,156
Запоры, сменяющиеся поносами	12 (20,7%)	46 (79,3%)	18 (28,1%)	46 (71,9%)	0,340
Стул лентовидный или типа «ове- чьего кала»	12 (20,7%)	46 (79,3%)	13 (20,3%)	51 (79,7%)	0,958
Боли в области заднепроходного отверстия	12 (20,7%)	46 (79,3%)	12 (18,7%)	52 (81,3%)	0,787

отнесем пациентов с эрозивным гастритом в анамнезе.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Funding

The authors declare that no funding was received during the research.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), одобрено комитетом по этике федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего обра-

зования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Одесская, д. 54, г. Тюмень, Россия), протокол № 78 от 17.03.2018 г. От всех обследованных получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with ethical principles

The study was conducted in compliance with the standards of the Declaration of Helsinki and approved by the ethics committee of the Tyumen State Medical University (54 Odesskaya str., Tyumen, Russia), protocol No. 78 of 03/17/2018). All patients gave their free written informed consent to participate in the research.

Литература

1. Заридзе Д.Г., Каприн А.Д., Стилиди И.С. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них в России. *Вопросы онкологии*. 2018; (64)5: 578–591.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. 250 с.
3. Рыбина В.А., Мильчаков Д.Е. Анализ заболеваемости и смертности населения раком ободочной кишки на территории отдельных областей Приволжского федерального округа с одинаковой численностью населения с 2006 по 2016 год. *Colloquium Journal*. 2018; 5-1(16): 42–54.
4. Хрусталева М.В., Ходаловская Ю.А., Годжелло Э.А., Дехтяр М.А., Булганина Н.А., Гришина Е.А., Титова И.В., Федоров Д.Н., Морозова М.М. Технология спектрального цветового выделения в оценке морфологической структуры полипов толстой кишки. *Медицинский совет*. 2018; 3: 90–96. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-3-90-96
5. Наврузов С.Н., Сапаев Д.А., Маматкулов Ш.М., Наврузов Б.С., Мирзахмедов М.М. К вопросу дифференцированной хирургической тактики при полипах и полипозах толстой кишки. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2017; 4: 25–25а.
6. Кашин С.В., Завьялов Д.В., Нехайкова Н.В., Сорогин С.А., Белова А.Н. Актуальные вопросы повышения качества колоноскопии, выполняемой с целью скрининга полипов и колоректального рака. *Клиническая эндоскопия*. 2016; 1(47): 3–18.
7. Wronecki J., Blaszkiewicz A., Swatek J., Skrzydło-Radomańska B. Inflammatory fibroid polyp in the antrum co-occurring with adenomatous polyp in the ascending colon. *Gastroenterology Review*. 2018; 13(4): 340–342.
8. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., редакторы. *Руководство по гастроэнтерологии*. М.: МИА; 2010. 864 с.
9. Леванович В.В., Коханенко Н.Ю. *Избранные лекции по факультетской хирургии*. СПб.: Издательство «Н-Л»; 2011. 661 с.
10. Ma Y., Yang Y., Wang F., Zhang P., Shi C., Zou Y., Qin H. Obesity and risk of colorectal cancer: A systematic review of prospective studies. *PLoS One*. 2013; 8(1): e53916. DOI: 10.1371/journal.pone.0053916
11. Милица К.Н., Маслов А.И. Абдоминальное ожирение как фактор риска развития колоректальных аденом. *Запорожский медицинский журнал*. 2016; 5(98): 53–57.
12. Coussens L.M., Zitvogel L., Palucka A.K. Neutralizing tumor-promoting chronic inflammation: a magic bullet? *Science*. 2013; 339(6117): 286–291. DOI: 10.1126/science.1232227
13. Лаптева Е.А., Козлова И.В., Мясина Ю.Н., Пахомова А.Л. Полипы толстой кишки: эпидемиология, факторы риска, критерии диагностики, тактики ведения (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2013; 9(2): 252–259.
14. Бойцов С.А., Ипатов П.В., Калинина А.М., Андреев Е.Ю., Сердюк С.Е., Колос И.П., Дудинская Е.Н., Творогова Т.В., Пулин А.А., Биличенко Т.Н., Шилов Е.М., Бобкова И.Н., Швецов М.Ю., Амелина Е.Л. *Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития: методические рекомендации*. Бойцов С.А., Чучалин А.Г., редакторы. М.; 2014. 112 с.
15. *Приказ Минздрава России от 13.03.2019 № 124н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения»*. Электронный фонд правовой нор-

мативно-технической документации; 2019. URL: <http://docs.cntd.ru/document/554018402>

16. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Шульпекова Ю.О., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Лапина Т.Л. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016; 26(3): 64–80.
17. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буеверов А.О., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О., Цуканов В.В., Маммаев С.Н., Маев И.В., Пальгова Л.К. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский*

журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 26(2): 24–42.

18. Унгурияну Т.Н., Гржибовский А.М. Краткие рекомендации по описанию, статистическому анализу и представлению данных в научных публикациях. *Экология человека*. 2011; 5: 55–60.
19. *Специальная тема: здравоохранение и цели устойчивого развития*. Всемирная организация здравоохранения; 2018. Бюллетень Всемирной организации здравоохранения. 2018; 96(9): 589–664. URL: <https://www.who.int/bulletin/volumes/96/9/ru/>
20. Мулендеев С.В., Соловьев И.А., Шостка К.Г., Арутюнян К.В., Сахаров А.А., Роман Л.Д. Современное представление о факторах риска развития колоректального рака. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2017; 12(3): 86–91.

References

1. Zaridze D.G., Kaprin A.D., Stilidi I.S. Dynamics of morbidity and mortality from malignant tumors in Russia. *Voprosy Onkologii*. 2018; (64)5: 578–591 (In Russ., English abstract).
2. Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. *Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality)*. Moscow: MNIIO im. P.A. Gertsena — filial FGBU «NMTs radiologii» Minzdrava Rossii; 2018. 250 p. (In Russ.).
3. Rybina V.A., Mil'chakov D.E. The analysis of morbidity and mortality of the population with colon cancer on the territory of certain regions of the Volga federal district with the same population number from 2006 to 2016. *Colloquium Journal*. 2018; 5-1(16): 42–54 (In Russ., English abstract).
4. Khrustaleva M.V., Khodakovskaya Yu.A., Godzhel'lo E.A., Dekhtyar M.A., Bulganina N.A., Grishina E.A., Titova I.V., Fedorov D.N., Morozova M.M. Morphological assessment of colon polyp using flexible spectral imaging color enhancement. *Meditinskii Sovet*. 2018; 3: 90–96 (In Russ., English abstract).
5. Navruzov S.N., Sapaev D.A., Mamatkulov Sh.M., Navruzov B.S., Mirzakhmedov M.M. On the issue of differentiated surgical tactics in polyps and polyposes of the colon. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2017; 4: 25–25a (In Russ.).
6. Kashin S.V., Zav'yalov D.V., Nekhaikova N.V., Sorogin S.A., Belova A.N. Topical issues of improving the quality of colonoscopy in screening for polyps and colorectal cancer. *Klinicheskaya Endoskopiya*. 2016; 1(47): 3–18 (In Russ.).
7. Wronecki J., Blaszkiewicz A., Swatek J., Skrzydło-Radomska B. Inflammatory fibroid polyp in the antrum co-occurring with adenomatous polyp in the ascending colon. *Gastroenterology Review*. 2018; 13(4): 340–342.
8. Komarov F.I., Rapoport S.I., editors. *Guide to gastroenterology*. Moscow: MIA; 2010. 864 p. (In Russ.).
9. Levanovich V.V., Kokhanenko N.Yu. *Selected lectures on faculty surgery*. Saint Petersburg: Izdatel'stvo "N-L"; 2011. 661 p. (In Russ.).
10. Ma Y., Yang Y., Wang F., Zhang P., Shi C., Zou Y., Qin H. Obesity and risk of colorectal cancer: A systematic review of prospective studies. *PLoS One*. 2013; 8(1): e53916. DOI: 10.1371/journal.pone.0053916
11. Militsa K.N., Maslov A.I. Abdominal obesity as the colorectal adenomas risk factor. *Zaporozhskii Meditsinskii Zhurnal*. 2016; 5(98): 53–57 (In Russ., English abstract).
12. Coussens L.M., Zitvogel L., Palucka A.K. Neutralizing tumor-promoting chronic inflammation: a magic bullet? *Science*. 2013; 339(6117): 286–291. DOI: 10.1126/science.1232227
13. Lapteva E.A., Kozlova I.V., Myalina Yu.N., Pakhomova A.L. Colon polyps: epidemiology, risk factors, diagnostic criteria and courses of treatment (review). *Saratovskii Nauchno-Meditsinskii Zhurnal*. 2013; 9(2): 252–259 (In Russ., English abstract).
14. Boitsov S.A., Ipatov P.V., Kalinina A.M., Andreenko E.Yu., Serdyuk S.E., Kolos I.P., Dudinskaya E.N., Tvorogova T.V., Pulin A.A., Bilichenko T.N., Shilov E.M., Bobkova I.N., Shvetsov M.Yu., Amelina E.L. *Dispensary observation of patients with chronic noncommunicable diseases and patients with high risk of their development: guidelines*. Boitsov S.A., Chuchalin A.G., editors. Moscow; 2014. 112 p. (In Russ.).
15. *Order of the Ministry of health of the Russian Federation of 13.03.2019 No. 124n "On approval of the procedure for preventive medical examination and medical examination of certain groups of the adult population"*. Elektronnyi fond pravovoi normativno-tekhnicheskoi dokumentatsii; 2019. Available mode: <http://docs.cntd.ru/document/554018402> (In Russ.).
16. Ivashkin V.T., Maev I.V., Baranskaya E.K., Okhlobystin A.V., Shul'pekova Yu.O., Trukhmanov A.S., Shep-

- tulin A.A., Lapina T.L. Gallstone disease diagnosis and treatment: guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2016; 26(3): 64–80 (In Russ.).
17. Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Tikhonov I.N., Shirokova E.N., Bueverov A.O., Drapkina O.M., Shul'pekova Yu.O., Tsukanov V.V., Mammaev S.N., Maev I.V., Pal'gova L.K. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2016; 26(2): 24–42 (In Russ.).
18. Unguryanu T.N., Grzhibovskii A.M. Brief recommendations on description, analysis and presentation of data in scientific papers. *Ekologiya Cheloveka*. 2011; 5: 55–60 (In Russ., English abstract).
19. *Special theme: health and sustainable development goals*. *Byulleten' Vsemirnoi Organizatsii Zdravookhraneniya*. 2018; 96(9): 589–664. Available mode: <https://www.who.int/bulletin/volumes/96/9/ru/> (In Russ.).
20. Mulendeev S.V., Solovjov I.A., Shostka K.G., Arutjunjan K.V., Saharov A.A., Roman L.D. The current understanding of the risk factors of colorectal cancer. *Vestnik Natsional'nogo Mediko-Khirurgicheskogo Tsentra im. N.I. Pirogova*. 2017; 12(3): 86–91.

Вклад авторов

Гаязова А.Ф.

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

Проведение исследования — проведение исследований, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, участие в научном дизайне.

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

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление пациентов для анализа.

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

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислитель-

ных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Болотнова Т.В.

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

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

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи и его критический пересмотр 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, материалов и оборудования для исследования.

Authors' contribution

Gayazova A.F.

Conceptualisation — concept formation; formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript, participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of the research — the provision of patients

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

Statistical processing — the application of statistic, mathematical, calculation or other formal methods for the analysis and synthesis of the research data.

Bolotnova T.V.

Conceptualisation — concept formation; formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection, analysis and interpretation.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of the research — the provision of patients, materials and instrumentation for the research.

Сведения об авторах / Information about the authors

Гаязова Анастасия Федоровна* — аспирант кафедры внутренних болезней, поликлинической терапии и семейной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID iD 0000-0001-7045-0320

Контактная информация: e-mail: anast_fed@mail.ru, тел.: +79088750577;

ул. Дружбы, д. 73/1, кв. 53, г. Тюмень, 625023, Россия.

Болотнова Татьяна Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней, поликлинической терапии и семейной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: bolotnova@tyumsmu.ru, тел.: +79088747197;

ул. Одесская, д. 54, г. Тюмень, 625023, Россия.

Anastasiia F. Gayazova* — Postgraduate Student of the Department of Internal Diseases, Polyclinic Therapy and Family Medicine, Tyumen State Medical University.

ORCID iD 0000-0001-7045-0320

Contact information: e-mail: anast_fed@mail.ru, tel.: +79088750577;

Druzhby str., 73/1-53, Tyumen, 625023, Russia.

Tatyana V. Bolotnova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Internal Medicine, Polyclinic Therapy and Family Medicine, Tyumen State Medical University.

Contact information: e-mail: bolotnova@tyumsmu.ru, tel.: +79088747197;

Odesskaya str., 54, Tyumen, 625023, Russia.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ЭЛЕКТРОННО-МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИНТЕРСТИЦИЯ АЭРОГЕМАТИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ПРИ ФИБРОЗНО-КАВЕРНОЗНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ В СОПОСТАВЛЕНИИ С ХРОНИЧЕСКИМИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

Е. П. Голубинская*, Т. Г. Филоненко, М. Н. Гришин, А. В. Кубышкин,
Ю. А. Ермола, В. В. Моцарь, М. А. Кальфа

*Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»,
пр-т Академика Вернадского, д. 4, г. Симферополь, 295007, Россия*

Аннотация

Цель. Описать ультраструктурные характеристики интерстиция аэрогематического барьера при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких в сопоставлении с хроническими неспецифическими заболеваниями легких.

Материалы и методы. Для исследования были взяты фрагменты перикавернозной зоны и легочной ткани на границе резекции умерших либо прооперированных по поводу хронических неспецифических заболеваний (ХНЗЛ) легких ($n = 163$) и периферической и пограничной зоны легочной ткани. 116 пациентов с ХНЗЛ, распределенных в 3 подгруппы:

1. хронический абсцесс легкого ($n = 42$);
2. бронхоэктатическая болезнь ($n = 44$);
3. киста легкого ($n = 30$).

В качестве контрольной группы для сравнения морфологических показателей были использованы фрагменты легких 30 больных, умерших от патологии, не связанной с заболеваниями легких (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения).

Критерии включения пациентов в исследование: возраст от 18 до 65 лет, отрицательные клинико-лабораторные данные наличия коморбидной патологии (вирусных гепатитов В, С и ВИЧ).

Для электронной микроскопии (ТЭМ) вырезали фрагменты легких размерами $1 \times 1 \times 1$ мм и фиксировали в 2,5% растворе глutarальдегида на фосфатном буфере ($pH = 7,2-7,4$). Промывали в 0,1-М фосфатном буфере ($pH = 7,4$) с последующим обезвоживанием в спиртах восходящей концентрации и помещением в смесь смол Эпона и Аралдита по схеме. Изготавливали ультратонкие срезы с окрашиванием по Рейнольдсу. Просмотр и фотографирование препаратов проводили на трансмиссионном электронном микроскопе ПЭМ-100 (Украина) (диапазон увеличения — от $\times 1000$ до $\times 30\,000$).

Результаты. Установлено, что изменения компонентов аэрогематического барьера во всех группах имели схожие черты в виде выраженного интерстициального фиброза, признаков дистрофии и деструкции эндотелиоцитов различной степени выраженности, а также неоднородности эндотелиальной и эпителиальной базальных мембран.

Заключение. Ультраструктурные изменения компонентов аэрогематического барьера удаленной части легкого у пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких и хроническими неспецифическими заболеваниями легких характеризуются полиморфизмом с превалированием в перифокальной зоне воспаления дистрофических и деструктивных изменений, а на периферии, особенно на границе резекции, — процессов компенсаторно-приспособительного характера.

Ключевые слова: фиброзно-кавернозный туберкулез легких, хронические неспецифические заболевания легких, аэрогематический барьер

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Голубинская Е.П., Филоненко Т.Г., Гришин М.Н., Кубышкин А.В., Ермола Ю.А., Моцарь В.В., Кальфа М.А. Электронно-микроскопические характеристики интерстиция аэрогематического барьера при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких в сопоставлении с хроническими неспецифическими заболеваниями легких. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(6): 37–48. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-6-37-48>

Поступила 18.10.2019

Принята после доработки 21.10.2019

Опубликована 20.12.2019

ELECTRON MICROSCOPIC CHARACTERISTICS OF THE BLOOD-AIR BARRIER INTERSTITIUM IN FIBROUS CAVERNOUS PULMONARY TUBERCULOSIS IN COMPARISON WITH CHRONIC NONSPECIFIC LUNG DISEASES

Elena P. Golubinskaya*, Tatyana G. Filonenko, Michael N. Grishin, Anatoly V. Kubyshkin, Yulianna A. Yermola, Valeria V. Motsar, Margarita A. Kalfa

*Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky,
4 Academician Vernadsky ave., Simferopol, 295007, Russia*

Abstract

Aim. To describe the ultrastructural characteristics of the blood-air barrier (BAB) interstitium in fibrous cavernous pulmonary tuberculosis (FCT) in comparison with chronic nonspecific lung diseases (CNSLD).

Materials and methods. The fragments of the pericavernous zone and lung tissue were taken for the study at the resection border from the dead or operated for CNSLD persons ($n = 163$), and the perifocal and boundary zone of lung tissue. 116 CNSLD patients were divided into 3 subgroups:

- 1) chronic lung abscess ($n = 42$);
- 2) bronchiectasis ($n = 44$);
- 3) lung cyst ($n = 30$).

The lung fragments of 30 patients who died from pathology not associated with lung diseases (myocardial infarction, acute cerebrovascular accident) were used as a control group to compare the morphological parameters.

The criteria for inclusion of patients in the study: age from 18 to 65 years, negative clinical and laboratory data on the presence of comorbid pathology (viral hepatitis B, C and HIV).

For TEM, lung fragments 1×1×1 mm in size were cut out and fixed in a 2.5% glutaraldehyde solution in phosphate buffer (pH = 7.2–7.4) and washed in 0.1 M phosphate buffer (pH = 7.4), followed by dehydration in alcohols of an ascending concentration and placing in a mixture of Epon and Araldite resins according to the scheme. Ultrathin sections were made with Reynolds staining. Viewing and photographing preparations was carried out on a PEM-100 transmission electron microscope (Ukraine) (magnification range from ×1000 to ×30 000).

Results. It was established that changes in BAB components in all groups had similar features in the form of severe interstitial fibrosis, the signs of endothelial cell degeneration and destruction of varying degrees of severity, as well as the heterogeneity of the endothelial and epithelial basement membranes.

Conclusion. Ultrastructural changes in the BAB components of the removed lung part in patients with FCT and chronic nonspecific lung diseases are characterised by a polymorphism with prevailing dystrophic and destructive changes in the perifocal zone of inflammation, and compensatory-adaptive processes on the peripheral, especially at the resection border.

Keywords: fibrous cavernous pulmonary tuberculosis, chronic nonspecific lung diseases, blood-air barrier

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

For citation: Golubinskaya E.P., Filonenko T.G., Grishin M.N., Kubyshev A.V., Yermola Yu.A., Motsar V.V., Kalfa M.A. Electron microscopic characteristics of the blood-air barrier interstitium in fibrous cavernous pulmonary tuberculosis in comparison with chronic nonspecific lung diseases. 2019; 26(6): 37–48. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-6-37-48>

Submitted 18.10.2019

Revised 21.10.2019

Published 27.12.2019

Введение

Система местной защиты легких представляет собой комплекс сложных биохимических, иммунологических и биологических процессов, находящихся в тесной взаимосвязи и динамически изменяющихся в условиях различной патологии. Структурной основой локального иммунитета являются клеточные компоненты аэрогематического барьера (АГБ) [1].

Установлено, что между морфологическими (в том числе ультраструктурными) изменениями компонентов АГБ и состоянием функции внешнего дыхания существует тесная структурно-функциональная взаимосвязь. Иницирующее повреждение и/или дискоординация межклеточных взаимодействий запускает каскад морфогенетических реакций воспалительного процесса в бронхолегочной системе со специфическими или неспецифическими характеристиками [2, 3].

Ярким представителем специфического патологического процесса в легких является туберкулез (ТБ). Разнообразные научно-исследовательские работы в этом направлении детально описывают патогенез заболевания, однако не объясняют, почему иммунная система не в состоянии самостоятельно справиться с легочной инфекцией и тем самым остановить

развитие заболевания [4, 5]. При этом следует учитывать, что по данным ВОЗ в мире инфицировано ТБ более 1,7 млрд человек, но пациентов с клинко-морфологическими проявлениями насчитывается около 60 млн. Такие статистические данные подтверждают многокомпонентность условий, необходимых для реактивации первичных очагов инфекции в организме: социальная среда, привычные интоксикации, тяжелые сопутствующие заболевания, в том числе коморбидная патология [6, 7]. Немаловажным аспектом, существенно осложняющим течение всех форм легочного ТБ, является снижение качества жизни и инвалидизация за счет легочной недостаточности, формирующейся из-за прогрессирующего пневмофиброза локального и диффузного характера [8–10]. Локальное образование грубоволокнистой соединительной ткани характерно в большей степени для кавернозных форм ТБ, в частности фиброзно-кавернозного (ФКТ), и направлено прежде всего на отграничение очага специфической деструкции. При этом диффузное фиброзное ремоделирование легочной паренхимы является неспецифической реакцией и представляет одну из главных морфологических характеристик еще одной большой группы респираторных болезней — хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) [11–13].

Общность клинического течения этих этиологически различных групп заболеваний заключается не только в органической перестройке легочной ткани, но и в развитии схожих, зачастую летальных осложнений, среди которых легочное кровоотечение, пневмоторакс, кровохарканье, пиоторакс и т.д. Выявление схожих патогенетических звеньев развития ТБ и ХНЗЛ позволит оптимизировать оценку эффективности способов лечения, прогноза течения и планирования лечебной тактики в послеоперационном периоде.

Цель исследования: описать ультраструктурные характеристики интерстиция азрогематического барьера при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких в сопоставлении с хроническими неспецифическими заболеваниями легких.

Материалы и методы

Материалом для исследования явились фрагменты перикавернозной зоны и легочной ткани на границе резекции умерших либо прооперированных по поводу ФКТ легких ($n = 163$) и перифокальной и пограничной зоны легочной ткани 116 пациентов с ХНЗЛ, распределенных в 3 подгруппы:

1. хронический абсцесс легкого — $n = 42$;
2. бронхоэктатическая болезнь — $n = 44$;
3. киста легкого — $n = 30$.

В качестве контрольной группы для сравнения морфологических показателей были использованы фрагменты легких 30 больных, умерших от патологии, не связанной с заболеваниями легких (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения).

Критерии включения пациентов в исследование: возраст от 18 до 65 лет, отрицательные кли-

нико-лабораторные данные наличия коморбидной патологии (вирусных гепатитов В, С и ВИЧ).

Для ТЭМ вырезали фрагменты легких размерами $1 \times 1 \times 1$ мм и фиксировали в 2,5 % растворе глутаральдегида на фосфатном буфере ($pH = 7,2-7,4$). Промывали в 0,1-М фосфатном буфере ($pH = 7,4$) с последующим обезвоживанием в спиртах восходящей концентрации и помещением в смесь смол Эпона и Аралдита по схеме. Изготавливали ультратонкие срезы с окрашиванием по Рейнольдсу. Просмотр и фотографирование препаратов проводили на трансмиссионном электронном микроскопе ПЭМ-100 (Украина) (диапазон увеличения — от $\times 1000$ до $\times 30\,000$).

Результаты исследования и обсуждение

Фиброзно-кавернозный туберкулез

Наиболее частым спутником ФКТ при длительном течении является, по нашим наблюдениям, фиброз компонентов АГБ как следствие прогрессирующей хронической гипоксии, возникновение которой связано с постепенно нарастающими признаками дистрофии и деструкции эндотелиоцитов.

Эндотелиоциты характеризуются просветленным матриксом, неправильной формой ядра из-за разрежения ядерного хроматина с его преимущественной конденсацией в виде глыбок по периферии кариолеммы, что сопровождается нарушением целостности ядерной мембраны. Митохондрии округлой формы с просветленным матриксом, а их кристы выглядят дисконкомплексированными и дезориентированными. Такие проявления внутриклеточного отека в комплексе со скоплением отечной жидкости между базальной плазмалеммой и базальной эндотелиальной мембраной приводят к деструкции эндотелиоцитов и десквамации их

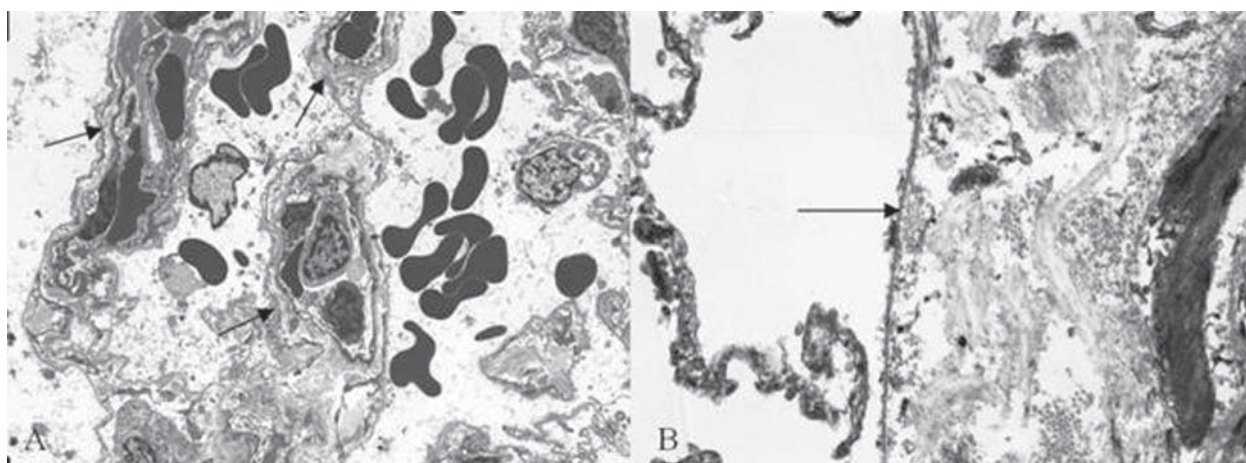


Рис. 1. ФКТ. ТЭМ. А — полнокровие капилляров межальвеолярной перегородки (стрелка). Эритроциты в просвете альвеолы. $\times 1500$; В — отек и разволокнение интерстиция (стрелка). $\times 2500$.

Fig. 1. FCT. TEM. A — plethora of capillaries of the interalveolar septum (arrow). Red blood cells in the lumen of the alveoli. $\times 1500$; B — edema and eruption of interstitium (arrow). $\times 2500$.

с базальной мембраны. Наблюдалось полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, нередко сопровождавшееся паралитическим расширением сосудов, а также очаговые явления стаза и сладж-синдрома с образованием тромбов. Просвет капилляров был заполнен плотно прилегающими друг к другу эритроцитами, нейтрофилами, лимфоцитами и тромбоцитами (рис. 1 А). В таких сосудах отмечались явления повышенной проницаемости их стенок вследствие прежде всего разрыхления межклеточных контактов между эндотелиоцитами, которые начинают приобретать вид извитых канальцев.

Такие изменения, по-нашему мнению, приводят к выходу жидкой части крови из просвета сосуда и проникновению плазмы, содержащей белки крови, сначала под базальную эндотелиальную мембрану, затем в интерстиций и наконец в просвет альвеолы. Данный факт подтверждался обнаружением явлений выраженного в различной степени отека: от слабовыраженного интерстициального до преобладающего внутриклеточного отека эндотелиоцитов, сопровождающегося очаговыми разрыхлениями цитоплазмы, разрежением ее электронно-оптической плотности и формированием различных по размерам и форме вакуолей и сливающихся между собой микропиноцитозных везикул, расширением профилей цистерн цитоплазматической сети, набуханием митохондрий и специфических внутриклеточных включений.

Сами базальные мембраны и интерстиции также претерпевали ряд характерных изменений. Характерным было определение эндотелиальных и эпителиальных базальных мембран с сохранной четкостью своих контуров. Однако встречались и набухшие без четких границ, располагающиеся на отдалении друг от друга даже в так называемых «рабочих» частях АГБ. Интерстициальное пространство практически всегда являлось местом скопления отечной жидкости как следствие повышенной сосудистой проницаемости (рис. 1 В). В таких случаях мы наблюдали его расширение и просветление, и тогда интерстиций приобретал вид более или менее широкой гомогенной ленты низкой электронно-оптической плотности.

Вместе с тем выявлялось разрастание в интерстиции коллагеновых и эластических волокон, которые в некоторых случаях располагались параллельно друг другу, формируя правильные пучки, в других, наоборот, располагались хаотично и теряли четкость своих фибриллярных структур. Эти разрастания коллагена обнаруживались как в виде островков, так и занимая обширную часть интерстициального пространства на боль-

шом протяжении АГБ, приводя к его утолщению и в конечном счете формированию альвеоло-капиллярного блока. Среди коллагеновых волокон обнаруживались фибробласты с признаками высокой функциональной активности, макрофаги, лаброциты и другие клеточные элементы.

Хронический абсцесс легкого

В зонах, расположенных в непосредственной близости от стенки абсцесса, характерными были явления фиброателектаза и дистелектаза преимущественно компрессионного характера с массивными внутриальвеолярными кровоизлияниями и наличием большого количества альвеолярных макрофагов (АМ). Здесь же отмечались явления хронического воспаления в виде расширения межальвеолярных перегородок за счет инфильтрации лимфогистиоцитарными элементами и пролиферирующими фибробластами, активно участвующими в фибрилогенезе. Это сопровождалось развитием выраженного интерстициального фиброза, фиксацией участков карнификации, перибронхиального и периваскулярного фиброза (рис. 2 А).

В этих участках фиксировались дистрофические и деструктивные изменения в виде снижения электронно-оптической плотности цитоплазмы эндотелиальных клеток капилляров межальвеолярных перегородок. Интересно отметить, что АМ в таких участках были в основном представлены нефункционирующими формами со сморщенным ядром, сглаженной поверхностью без микроворсин и плотной цитоплазмой без лизосом и с единичными фагосомами.

В перифокальных зонах отмечалось резкое расширение интерстиция за счет массивных разрастаний коллагеновых волокон с большим количеством фибробластов с признаками высокой функциональной активности (изменение формы ядра с образованием глубоких инвагинаций и выростов кариоплазмы, конденсация части хроматина в виде гетероформы вблизи ядерной мембраны, плотная, гомогенная, содержащая мелкие с плотно упакованными кристами митохондрии, а также пучки коллагеновых волокон, направленные за пределы клетки). Местами такие фибробласты обнаруживались в просвете резко суженных, ателектазированных альвеол, что приводило к прорастанию просвета альвеол коллагеновыми волокнами. Пул АМ в описываемых участках также отличался неоднородностью. В них встречались юные макрофаги, располагающиеся в альвеолярных «нишах», и зрелые, активные в функциональном отношении клетки, локализующиеся в просвете альвеол (рис. 2 В).

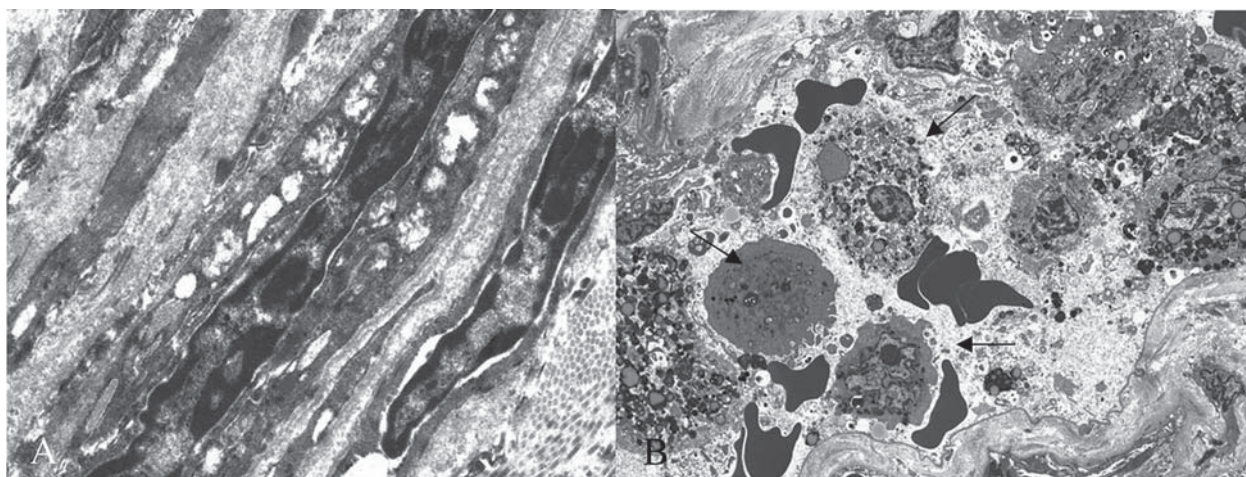


Рис. 2. ХНЗЛ. Хронический абсцесс легкого. ТЭМ. А — зона фиброателектаза. $\times 5000$; В — просвет альвеолы с юными и зрелыми макрофагами (стрелка). $\times 1500$.

Fig. 2. CNSLD. Chronic lung abscess. TEM. A — fibroatelectasis zone. $\times 5000$; B — lumen of the alveoli with young and mature macrophages (arrow). $\times 1500$.

Бронхоэктатическая болезнь и киста легкого

Анализ ультраструктурных изменений резецированных участков легких пациентов данной группы позволил установить полиморфизм изменений, имеющих как дистрофически-деструктивную, так и компенсаторную направленность.

Так, со стороны капилляров межальвеолярных перегородок отмечались явления гиперемии, а иногда и стаза эритроцитов. При этом просвет многих сосудов выглядел расширенным. Однако в ряде случаев паралитически расширенные капилляры характеризовались резко выраженным набуханием эндотелиальных клеток. Ядра последних имели овальную или округлую форму с неравномерно распределенным по кариоплазме хроматином, который в виде гетероформы конденсировался вблизи ядерной мембраны. Цитоплазма эндотелиоцитов имела неравномерную электронно-оптическую плотность за счет появления очаговых просветлений. Повсеместно наряду с микропиноцетозными везикулами в цитоплазме отмечалось появление различных по размерам и форме вакуолей, немногочисленных органелл, среди которых преобладали митохондрии, располагавшиеся перинуклеарно. Многие митохондрии были набухшими с просветленным матриксом и дезориентацией крист, что указывало на наличие интрацеллюлярного отека. Явления отека в эндотелиоцитах были выражены настолько сильно, что цитоплазматические отростки клеток образовывали парусообразные выросты и выпячивания в просвет капилляров, что иногда сопровождалось разрывами апикальной плазмалеммы и микроклаз-

матозом. Базальная эндотелиальная мембрана на значительном протяжении АГБ не имела четких контуров и выглядела разрыхленной. Интерстиций практически повсеместно расширен с обширными участками разрастания коллагеновых волокон, что свидетельствовало о наличии интерстициального фиброза (рис. 3).

В то же время в просветах дистелектазированных альвеол обнаруживалось большое количество клеточных отломков, отдельные полуразрушенные органеллы и немногочисленные неразвернутые ОПТ. Определялись также

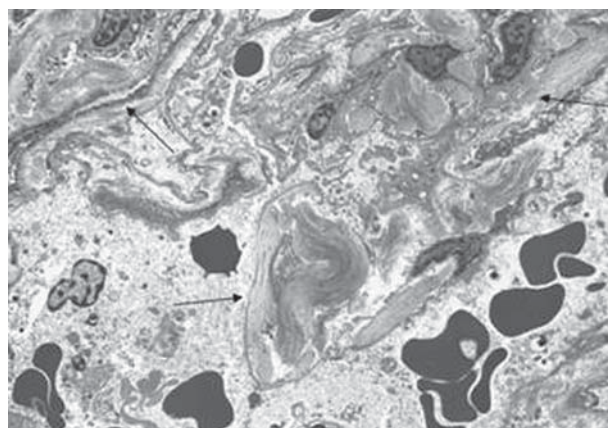


Рис. 3. ХНЗЛ. Бронхоэктатическая болезнь легкого. ТЭМ. Расширение интерстиция за счет обширных участков разрастания коллагеновых волокон (стрелка). Эритроциты в просвете альвеолы. $\times 1500$.

Fig. 3. CNSLD. Bronchiectasis. TEM. Expansion of interstitium due to extensive areas of collagen fibers proliferation (arrow). Red blood cells in the lumen of the alveoli. $\times 1500$.

эритроциты и другие форменные элементы крови. АМ, число которых было невелико, были представлены зрелыми, уже осуществившими свою фагоцитарную функцию формами. Лишь кое-где отмечались скопления активно функционирующих АМ с мощным лизосомальным аппаратом и выраженными микроворсинками и наличием вторичных фагосом, содержащие пластинчатый или гомогенный осmioфильный материал.

При изучении ультраструктурных характеристик АГБ у пациентов с кистой легкого определено, что дистрофические и деструктивные изменения компонентов АГБ имели небольшую распространенность и носили мелкоочаговый характер. На границе резекции изменения имели компенсаторно-приспособительный характер либо соответствовали норме. В участках, максимально приближенных к патологическому очагу, имели место явления компрессионного ателектаза с признаками интрацеллюлярного отека клеточных элементов АГБ и интраальвеолярного отека с увеличенным содержанием в просвете альвеол активно функционирующих АМ, а также плазматических клеток. В просвете альвеол, помимо серозной жидкости с примесью эритроцитов, обнаруживались АМ с признаками функциональной активности, на что указывали следующие изменения: неправильная форма ядра с выростами и инвагинациями кариоплазмы, конденсация гетерохроматина вблизи ядерной мембраны, большое количество лизосом и вторичных фагосом, а также множество хорошо выраженных микроворсин на поверхности клеток. Кроме того, у таких пациентов имелись более или менее распространенные очаги компенсаторной гипертрофии легочной паренхимы по типу эмфизематозных изменений. Для последних было характерно истончение интерстиция с уплощением цитоплазматических отростков как эндотелиальных, так и эпителиальных клеток, с обеднением их микропиноцитозными везикулами, а также наличием в интерстиции деструктурированных эластических волокон.

Список литературы

1. Васильева Н.Р., Вязовая А.А., Журавлев В.Ю., Соловьева Н.С., Мокроусов И.В., Нарвская О.В. Генотипы штаммов *Mycobacterium tuberculosis* с широкой лекарственной устойчивостью и клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза легких. *Инфекция и иммунитет*. 2016; 6(2): 179–183. DOI: 10.15789/2220-7619-2016-2-179-183
2. Scordo J.M., Knoell D.L., Torrelles J.B. Alveolar epithelial cells in mycobacterium tuberculosis infection: active players or innocent bystanders? *J. Innate Immun.* 2016; 8(1): 3–14. DOI: 10.1159/000439275
3. Cronan M.R., Beerman R.W., Rosenberg A.F., Saelens J.W., Johnson M.G., Oehlers S.H., Sisk D.M., Jurcic Smith K.L., Medvitz N.A., Miller S.E., Trinh L.A., Fraser S.E., Madden J.F., Turner J., Stout J.E., Lee S., Tobin D.M. Macrophage epithelial reprogramming underlies mycobacterial granuloma formation and promotes infection. *Immunity*. 2016; 45(4): 861–876. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.09.014
4. Ahluwalia P.K., Pandey R.K., Sehajpal P.K., Prajapati V.K. Perturbed microRNA Expression by *Mycobacterium tuberculosis* promotes macrophage polariza-

Заключение

Ультраструктурные изменения компонентов АГБ удаленной части легкого у пациентов с ФКТ и ХНЗЛ характеризуются полиморфизмом, с превалированием в перифокальной зоне воспаления дистрофических и деструктивных изменений, а на периферии, особенно на границе резекции, — процессов компенсаторно-приспособительного характера.

С целью стимуляции и интенсификации компенсаторных процессов легочной ткани пациентам с ФКТ в послеоперационном периоде необходимо проведение консервативной комплексной терапии согласно протоколам ведения больных с ХНЗЛ.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Funding

The authors declare that no funding was received during the research.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), одобрено комитетом по этике федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (пр. Академика Вернадского, д. 4, г. Симферополь), протокол № 5 от 07.05.2019.

Compliance with ethical principles

The study was conducted in full compliance with the standards of the Declaration of Helsinki, approved by the ethics committee of the "Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky" (pr. Academician Vernadsky, d. 4, Simferopol), protocol No. 5 of 05/07/2019.

- tion leading to pro-survival foam cell. *Front. Immunol.* 2017; 8: 107. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00107
5. Shouxiong H. Targeting innate-like T-cells in tuberculosis. *Front. Immunol.* 2016; 7: 594. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00594
 6. Голубинская Е.П., Филоненко Т.Г., Кубышкин А.В., Ермола Ю.А., Кальфа М.А., Геращенко А.В., Крамарь Т.В. Иммунофенотип макрофагальной популяции при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких. *Бюллетень сибирской медицины.* 2019; 18(1): 190–200. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-1-190-200
 7. Яблонский П.К., Вишневский Б.И., Соловьева Н.С., Маничева О.А., Догондзе М.З., Мельникова Н.Н., Журавлев В.Ю. Лекарственная устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* при различных локализациях заболевания. *Инфекция и иммунитет.* 2016; 6(2): 133–140. DOI: 10.15789/2220-7619-2016-2-133-140
 8. Coppola M., van den Eeden S.J., Wilson L., Franken K.L., Ottenhoff T.H., Geluk A. Synthetic long peptide derived from *Mycobacterium tuberculosis* latency antigen Rv1733c protects against tuberculosis. *Clin. Vaccine. Immunol.* 2015; 22(9): 1060–1069. DOI: 10.1128/CVI.00271-15
 9. Ince L.M. Lung Physiology and Defense. *Current Opinion in Physiology.* 2018; 2: 346–467.
 10. Байке Е.Е. Генетический полиморфизм про- и противовоспалительных цитокинов у больных туберкулезом. *Смоленский медицинский альманах.* 2015; 3: 169–173.
 11. Каштальян О.А., Ушакова Л.Ю. Цитокины как универсальная система регуляции. *Медицинские новости.* 2017; 9: 3–7.
 12. Коваленко Е.И., Стрельцова М.А. Адаптивные свойства натуральных киллеров — лимфоцитов врожденного иммунитета. *Биоорганическая химия.* 2016; 42(6): 649–667. DOI: 10.7868/S0132342316060063
 13. Голубинская Е. П., Филоненко Т. Г., Ермола Ю. А., Кубышкин А. В., Кальфа М. А., Геращенко А. В., Крамарь Т. В., Агеева Е. С. Ультраструктурные особенности компонентов аэрогематического барьера легких при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2019; 14(1.2): 180–185. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14010

References

1. Vasilieva N.R., Vyazovaya A.A., Zhuravlev V.Y., Solovieva N.S., Mokrousov I.V., Narvskaya O.V. Genotypes of extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains: clinical and epidemiological features of pulmonary tuberculosis. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2016; 6(2): 179–183 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15789/2220-7619-2016-2-179-183
2. Scordo J.M., Knoell D.L., Torrelles J.B. Alveolar epithelial cells in *Mycobacterium tuberculosis* infection: active players or innocent bystanders? *J. Innate. Immun.* 2016; 8(1): 3–14. DOI: 10.1159/000439275
3. Cronan M.R., Beerman R.W., Rosenberg A.F., Saelens J.W., Johnson M.G., Oehlers S.H., Sisk D.M., Jurcic Smith K.L., Medvitz N.A., Miller S.E., Trinh L.A., Fraser S.E., Madden J.F., Turner J., Stout J.E., Lee S., Tobin D.M. Macrophage epithelial reprogramming underlies mycobacterial granuloma formation and promotes infection. *Immunity.* 2016; 45(4): 861–876. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.09.014
4. Ahluwalia P.K., Pandey R.K., Sehajpal P.K., Prajapati V.K. Perturbed microRNA Expression by *Mycobacterium tuberculosis* promotes macrophage polarization leading to pro-survival foam cell. *Front. Immunol.* 2017; 8: 107. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00107
5. Shouxiong H. Targeting innate-like T-cells in tuberculosis. *Front. Immunol.* 2016; 7: 594. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00594
6. Golubinskaya E.P., Filonenko T.G., Kubyshevskiy A.V., Yermola Y.A., Kalfa M.A., Gerashchenko A.V., Kramar T.V. Immunophenotype of the macrophage population in fibrous, cavernous pulmonary tuberculosis. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2019; 18(1): 190–200 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20538/1682-0363-2019-1-190-200
7. Yablonskii P.K., Vishnevskiy B.I., Solovyeva N.S., Manicheva O.A., Dogonadze M.Z., Melnikova N.N., Zhuravlev V.Y. Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in different localizations of the disease. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2016; 6(2): 133–140 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15789/2220-7619-2016-2-133-140
8. Coppola M., van den Eeden S.J., Wilson L., Franken K.L., Ottenhoff T.H., Geluk A. Synthetic long peptide derived from *Mycobacterium tuberculosis* latency antigen Rv1733c protects against tuberculosis. *Clin. Vaccine. Immunol.* 2015; 22(9): 1060–1069. DOI: 10.1128/CVI.00271-15
9. Ince L.M. Lung Physiology and Defense. *Current Opinion in Physiology.* 2018; 2: 346–467.
10. Bayke E.E., Bogoduhova, E.S., Bayke E.V. Genetic polymorphism of pro — and antiinflammatory cytokines in patients with tuberculosis. *Smolenskii Meditsinskii Al'manakh.* 2015; 3: 169–173 (In Russ., English abstract).
11. Kashtalyan O.A., Ushakova L.Yu. Cytokines as universal regulation system. *Meditsinskii Novosti.* 2017; 9: 3–7 (In Russ., English abstract).
12. Kovalenko E.I., Streltsova M.A. Adaptive Features of Natural Killer Cells — Lymphocytes of Innate Immunity. *Bioorganicheskaya Khimiya.* 2016; 42(6): 649–667.

649–667 (In Russ., English abstract). DOI: 10.7868/S0132342316060063

13. Golubinskaya E.P., Filonenko T.G., Ermola Yu.A., Kubyshekin A.V., Kalfa M.A., Gerashchenko A.V., Kra-

mar T.V., Ageeva E.S. Ultrastructural features of the components of aerogematic lung barrier at fibro-cavernous tuberculosis. *Medical News of North Caucasus*. 2019; 14(1.2): 180–185 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14300/mnnc.2019.14010

Вклад авторов

Голубинская Е.П.

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.

Филоненко Т.Г.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач

Проведение исследования — проведение исследований, в частности 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.

Гришин М.Н.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности 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.

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

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление реагентов, измерительных приборов.

Ермола Ю.А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности, 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.

Моцарь В.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности 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 пациентов, лабораторных образцов для анализа

Кальфа М.А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности, 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.

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

Contribution of the authors

Golubinskaya E.P.

Conceptualisation — concept formation; formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — preparation of data visualisation.

Resource support of the research — the provision of reagents, measuring instruments.

Filonenko T.G.

Conceptualisation — formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, in particular data collection.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

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

Grishin M.N.

Conceptualisation — formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, in particular data collection.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

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

Kubyskin A.V.

Conceptualisation — formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of the research — the provision of reagents, measuring instruments.

Yermola Yu.A.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

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

Text preparation and editing — participation in scientific design; preparation, creation of published work.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

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

Motsar V.V.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

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

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

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

Kalfa M.A.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

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

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work,

the integrity of all parts of the article and its final version.

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

Сведения об авторах / Information about the authors

Голубинская Елена Петровна* — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патологической анатомии с секционным курсом федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

ORCID iD 0000-0003-3917-924X

Контактная информация: e-mail: missive@mail.ru, тел.: +7 (978)718-25-51;

ул. Ленина, д. 5/7, г. Симферополь, 295000, Россия

Филоненко Татьяна Григорьевна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патологической анатомии с секционным курсом федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

ORCID iD 0000-0002-4674-7391

Гришин Михаил Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

ORCID iD 0000-0002-0257-1857

Кубышкин Анатолий Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры общей и клинической патофизиологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

ORCID iD 0000-0002-1309-4005

Ермола Юлианна Аркадьевна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патологической анатомии с секционным курсом федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

ORCID iD 0000-0003-4474-3714

Elena P. Golubinskaya* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pathological Anatomy with a Section Course, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky.

ORCID iD 0000-0003-3917-924X

Contact information: e-mail: missive@mail.ru, Tel.: +7 (978)718-25-51;

5/7 Lenina str., Simferopol, 295000, Russia

Tatyana G. Filonenko — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pathological Anatomy with a Section Course, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky.

ORCID iD 0000-0002-4674-7391

Mikhail N. Grishin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Phthisiology and Pulmonology, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky.

ORCID iD 0000-0002-0257-1857

Anatoly V. Kubyshkin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of General and Clinical Pathophysiology, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky.

ORCID iD 0000-0002-1309-4005

Yulianna A. Yermola — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pathological Anatomy with the Section Course, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky.

ORCID iD 0000-0003-4474-3714

Моцарь Валерия Валентиновна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры педиатрии с курсом детских инфекций федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

ORCID iD 0000-0001-7458-7121

Кальфа Маргарита Алексеевна — ассистент кафедры патологической анатомии с секционным курсом федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

ORCID iD 0000-0002-7179-3402

Valeria V. Motsar — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pediatrics with the Pediatric Infections Course, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky.

ORCID iD 0000-0001-7458-7121

Margarita A. Kalfa — Research Assistant, Department of Pathological Anatomy with a Section Course, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky.

ORCID iD 0000-0002-7179-3402

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ИКСОДОВЫЙ КЛЕЩЕВОЙ БОРРЕЛИОЗ В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ

Д. Ю. Мошкова, М. Г. Авдеева*, Л. П. Блажняя

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. Клинико-эпидемическая и лабораторная характеристика иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ) для совершенствования ранней диагностики заболевания и этиотропной терапии.

Материалы и методы. Группу исследования составили 257 больных ИКБ, проходивших лечение в краевой инфекционной больнице г. Краснодара в период с 2004 по 2018 г. Проанализированы данные эпиданамнеза, клинические проявления заболевания, результаты лабораторного и инструментального исследования, принципы терапии.

Результаты. Заболеваемость ИКБ в Краснодарском крае характеризуется весенне-летней сезонностью, преобладанием среди заболевших женщин в возрасте старше 45 лет, городских жителей. Заболевание имеет острое течение (85,9 %) и протекает в основном в эритемной форме с маловыраженными симптомами интоксикации, типичной кольцевидной эритемой, большие размеры которой дольше сохраняются у женщин. При безэритемной форме отмечено развитие серозных менингитов и менингоэнцефалита с нарушением мозгового кровотока, изменением корково-подкорковых отношений. При подостром течении регистрировались радикулопатии, полинейропатии, нарушения проводимости и атриовентрикулярной блокады, артралгии, артриты/артрозы. При всех формах встречалось повышение лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы, аминотрансфераз.

Заключение. В связи с формированием на территории Краснодарского края природного очага ИКБ необходимо у больных с признаками повышения температуры, слабости, эритемы в месте присасывания клеща исключать данное заболевание. Склонность ИКБ к длительному течению с развитием полиорганной патологии вызывает необходимость диспансерного наблюдения за переболевшими лицами у инфекциониста и узких специалистов (невролога, ревматолога или кардиолога).

Ключевые слова: боррелиоз, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Мошкова Д. Ю., Авдеева М. Г., Блажняя Л. П. Иксодовый клещевой боррелиоз в Краснодарском крае. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(6): 49–60. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-6-49-60>

Поступила 24.10.2019

Принята после доработки 13.11.2019

Опубликована 20.12.2019

IXODIC TICK-BORNE BORRELIOSIS IN THE KRASNODAR KRAI

Darya Yu. Moshkova, Marina G. Avdeeva*, Ludmila P. Blazhnyaya

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

Abstract

Aim. Clinical, epidemic and laboratory characterisation of ixodic tick-borne borreliosis in order to improve the early diagnosis of the disease and the timely etiotropic therapy.

Materials and methods. The medical histories of 257 patients with ixodic tick-borne borreliosis treated in the regional infectious diseases hospital in Krasnodar from 2004 to 2018 were analysed. The data of the epidemiological history, the clinical manifestations of the disease, the results of laboratory and instrumental studies, as well as the principles of therapy were analysed.

Results. The incidence of ixodic tick-borne borreliosis in the Krasnodar Krai is characterised by spring-summer seasonality, the predominance among women over 45, and urban residents. The disease has an acute course (85.9%), occurs mainly in the erythema form with little pronounced symptoms of intoxication, a typical ring-shaped erythema, which large dimensions remain longer in women. During the non-erythemic form of the disease, the development of serous meningitis and encephalomeningitis with impaired cerebral blood flow as well as the changes in corticocortical relationships were observed. During the sub-acute course, radiculopathy and polyneuropathy, as well as diffuse changes of the myocardium with conduction disturbance and the development of atrioventricular block, arthralgia and arthritis/arthrosis were registered. The increase in LDH, CPK and transaminase was observed for all forms of the disease.

Conclusion. In connection with the formation of a natural ixodic tick-borne borreliosis focus on the territory of the Krasnodar Krai, it is necessary to exclude this disease in patients with the signs of fever, weakness, and erythema at the site of tick suction. The tendency of ixodic tick-borne borreliosis to the long course with the development of multiorgan pathology causes the need for follow-up observation of recovered patients both by an infectious disease specialist and narrow specialists (a neurologist, rheumatologist or cardiologist).

Keywords: borreliosis, epidemiology, clinic, diagnosis, treatment

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest

For citation: Moshkova D.Yu., Avdeeva M.G., Blazhnyaya L.P. Ixodic tick-borne borreliosis in the Krasnodar Krai. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(6): 49–60. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-6-49-60>

Submitted 24.10.2019

Revised 13.11.2019

Published 20.12.2019

Введение

Иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) — облигатный трансмиссивный природно-очаговый зооноз — во многих субъектах Российской Федерации является самой распространенной природно-очаговой патологией. В Южном федеральном округе по заболеваемости ИКБ лидирует Краснодарский край, составляя половину (47,9 %) всех зарегистрированных случаев [1]. Официально ИКБ в Краснодарском крае регистрируется с 2003 года, при этом с 2010 года он стал самым распространенным природно-

очаговым заболеванием, существенно опередив уровень заболеваемости такими типичными для края природно-очаговыми инфекциями, как лептоспироз и геморрагическая лихорадка с почечным синдромом [2]. В последние годы в крае отмечается отчетливый рост случаев нападения клещей на человека: в 2016 году этот показатель составил 75,01 на 100 тыс. населения, в 2018-м — 87,96. Показатель заболеваемости ИКБ в эти же годы в крае составил 1,78 и 2,03 на 100 тыс. чел., а среди жителей города Краснодара — 8,39 и 7,61 на 100 тыс. чел.

соответственно [3]. Более высокую заболеваемость среди жителей краевого центра отчасти можно объяснить лучшей осведомленностью врачей и возможностями диагностики.

Возбудителем ИКБ являются бактерии *Borrelia burgdorferi sensu lato*, относящиеся к спирохетам, включающие более 18 видов, неравномерно распространенных по земному шару. Для человека доказана патогенность 3 видов: *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii*. Кроме наиболее распространенных в РФ и Краснодарском крае *B. garinii* и *B. Afzelii* в районе Сочи циркулируют и другие виды боррелий: *B. valaisiana*, *B. lusitanae*, *B. burgdorferi sensu stricto*. В 1995 году в Японии и в 2003 году в России выделен новый вид боррелий *B. Miamatoi*, вызывающих заболевание, клинически сходное с возвратными лихорадками [4, 5].

Источником инфекции при ИКБ являются более 200 видов диких позвоночных, в том числе около 130 видов мелких млекопитающих, 100 видов птиц, домашний скот, собаки и кошки. Заболевание передается при присасывании иксодовых клещей, в слюне которых содержится возбудитель. Не исключена передача боррелий при употреблении некипяченого козьего молока, а также заражение плода от инфицированной беременной женщины [6].

Климат и ландшафт Краснодарского края оказались благоприятными для природных очагов ряда клещевых инфекций. Так, иксодовые клещи представлены в крае 24 видами. Возбудителя ИКБ — *B. burgdorferi s. l.* выделяют от клещей *I. ricinus* в 36 районах края, при этом инфицированность клещей боррелиями варьирует от 18–33 до 35–57 %. В последние годы растет иммунная прослойка среди населения: увеличивается число доноров, имеющих высокий уровень антител к боррелиям [2, 3].

Единой клинической классификации ИКБ нет. Согласно классификации Ю. В. Лобзина, различают острое (до 3 месяцев), подострое (до 6 месяцев) и хроническое (свыше 6 месяцев) течение ИКБ, выделяя 2 формы: эритемную и безэритемную. А. С. Steer выделяет 3 стадии: раннюю локализованную инфекцию, раннюю диссеминированную инфекцию, хроническую инфекцию (персистирующая стадия).

Клинические проявления клещевого боррелиоза характеризуются полиморфизмом и сопровождаются патологией со стороны кожи, сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, периферической и центральной нервной системы [7–10]. При этом *B. burgdorferi sensu stricto* ассоциируют с Лайм-артритом, *B. garinii* —

с поражением нервной системы, *B. afzelii*, обладающие низкой иммуногенностью, чаще вызывают эритемную форму клещевого боррелиоза.

Симптомы, характерные для ИКБ в остром периоде, могут сохраняться и в период реконвалесценции и при хроническом течении заболевания. Так, по данным голландских исследователей, снижение качества жизни реконвалесцентов ИКБ из-за сохраняющейся слабости, когнитивных расстройств по потерянным годам полноценной жизни (DALVs) составляет 1,8 года на 1 больного. У 40 % переболевших ИКБ сохраняется астения, наджелудочковые экстрасистолы, у 38 % наблюдается диастолическая дисфункция [11]. Известно также, что боррелии способны вызывать аутоиммунные, дегенеративные и воспалительные процессы, приводящие к развитию вторичных тяжелых поражений нервной ткани [12].

Сформировавшийся в Краснодарском крае природный очаг клещевого боррелиоза с тенденцией к росту заболеваемости, увеличение числа жителей края, отметивших присасывание клеща, рост «проэпидемичивания» населения, многообразная клиническая картина с вовлечением в инфекционный процесс различных органов и систем, а также возможный переход в хроническую форму определяют актуальность изучения ИКБ.

Цель исследования: клинико-эпидемиологическая и лабораторная характеристика иксодового ИКБ для совершенствования ранней диагностики заболевания и этиотропной терапии.

Материал и методы

Группу исследования составили 257 больных ИКБ, проходивших лечение в ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения (г. Краснодар) в период с 2004 по 2018 г.

У 63 больных диагноз установлен на основании типичных клинико-эпидемиологических данных в соответствии с европейскими рекомендациями по диагностике клещевых инфекций. У 194 больных диагноз подтвержден серологически методом ИФА с определением антител класса IgM и IgG к *B. Burgdorferi s. l.*, АО «Вектор Бест», Новосибирск (коэффициент серопозитивности >1,1) и РИФ в титре >1:80 в крови и ликворе, определением РНК методом ПЦР в ликворе или крови. Исследование методом РНИФ проводили в ФГУЗ «Причерноморская противочумная станция» Роспотребнадзора (г. Новороссийск).

В динамике заболевания проанализированы результаты общеклинических методов обследования: общий анализ крови, общий анализ мочи,

биохимические показатели крови (общий и прямой билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, общий белок, альбумин, креатинин, мочевина, лактатдегидрогеназа, креатининфосфокиназа, С-реактивный белок, ревмофактор, серомукоиды), общеклиническое, биохимическое и микробиологическое исследование ликвора. Инструментальное обследование пациентов включало: УЗИ органов желудочно-кишечного тракта (аппарат Toshiba Aplio 500); ЭКГ, нейрофизиологические исследования (аппарат Энцефалан) методом рентгеновской компьютерной томографии головного и спинного мозга.

Анализ данных проводили с использованием статистических методов исследования, оценку достоверности различий осуществляли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона и критерия Стьюдента, различия считались достоверными при $p < 0,05$ [13].

Результаты и обсуждение

Несмотря на кажущуюся простоту клинико-эпидемиологической диагностики эритемных форм ИКБ, в первые годы его регистрации (2004–2011 гг.) у каждого пятого больного на догоспитальном этапе заболевание не диагностировалось. Наиболее частым ошибочным диагнозом при эритемной форме был у каждого третьего больного укус насекомого, у каждого пятого — рожа. В 2017 году большинству заболевших (98,8 %) диагноз «клещевой боррелиоз» поставлен уже на догоспитальном этапе, при этом только у 1,2 % больных на догоспитальном этапе ошибочно диагностирована рожа, что связано с наличием атипичной формы эритемы.

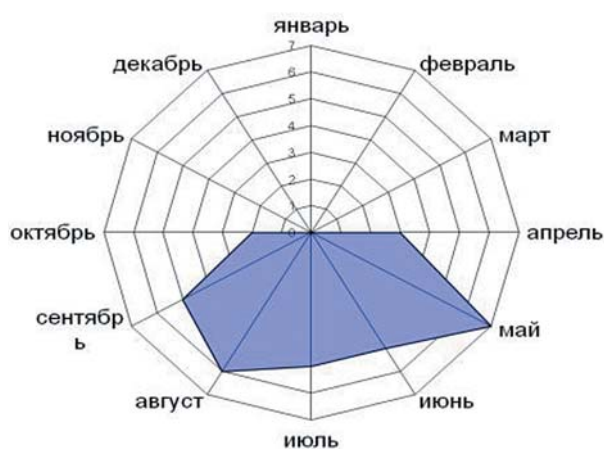


Рис. 1. Сезонность заболеваемости иксодовым клещевым боррелиозом в Краснодарском крае.
Fig. 1. Seasonality of the incidence of ixodid tick-borne borreliosis in the Krasnodar Krai.

Данные эпиданамнеза у 257 обследованных больных свидетельствуют о весенне-летней сезонности заболеваемости ИКБ, что соответствует активности клещей, начинающейся в конце марта (1,8 %), достигающей пика в мае — 47,3 % и в июне — 22,7 % и заканчивающейся в ноябре. Первые заболевшие пациенты обращаются за медицинской помощью уже в апреле (5,5 %) (рис. 1). При этом подавляющее большинство обследованных больных инфицировалось не выезжая за пределы города.

Анализ 194 случаев, подтвержденных серологическим методом (ИФА), показал, что в Краснодарском крае ИКБ проявляется преимущественно острым течением (85,1 %), эритемной формой (75,2 %) с маловыраженным синдромом интоксикации. Подострое течение ИКБ диагностировано при первом обращении у 10,8 % больных, хроническое — у 4,1 %.

Инкубационный период при эритемной форме ИКБ колебался в пределах от 1 до 30 суток, в единичных случаях — до 60 и 90 дней, в среднем составлял $8,58 \pm 1,1$ дня. Клинически ранний период локализованной эритемной формы ИКБ у 90,3 % больных характеризовался астено-вегетативным синдромом, и только у половины больных (48,4 %) наблюдалось повышение температуры тела в основном до субфебрильных цифр. В общих анализах крови и мочи патология не регистрировалась, при биохимическом исследовании крови у части больных выявлялось повышение уровня лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы, реже — аминотрансфераз.

У всех больных на коже имелась типичная кольцевидная эритема, локализовавшаяся чаще на нижних конечностях (58,3 %) (рис. 2). Эритема сохранялась в среднем $26,4 \pm 2,43$ дня, имела размер от 5 до 40 см, в среднем — $13,6 \pm 0,6$ см (рис. 2). В единичных случаях кроме типичной кольцевидной эритемы у больных наблюдались и атипичные формы: множественная кольцевидная и гомогенная (рис. 3 и 4).

По данным Н.Г. Гузнищевой и И.Г. Закирова (2011), размер эритемы зависит от возраста заболевших: большие размеры эритемы чаще наблюдаются у людей пожилого возраста [14].

Проведенное исследование позволило установить наличие у большинства обследованных больных эритемы небольших размеров — до 13 см (табл. 1), только у одной трети больных размер эритемы превышал средние показатели (табл. 2). Размеры эритемы не зависели от возраста: и у молодых, и у пожилых больных с одинаковой частотой наблюдались как небольшие, так и большие размеры эритемы ($\chi^2 = 0,33$, $p > 0,5$).

Локализация эритемы



Рис. 2. Частота локализации эритемы у обследованных больных в %.
Fig. 2. The frequency of erythema localisation in the examined patients in %.



Рис.3. А — множественная кольцевидная эритема на голени; Б — однородная эритема на голени.
Fig. 3. А — multiple annular erythema on the lower leg; Б — homogeneous erythema on the lower leg.

Таблица 1. Характеристика эритемы небольших размеров у больных разного пола и возраста
Table 1. Characteristics of small erythema in patients of different gender and age

Показатель	Размеры эритемы до 13 см					
	Возраст, лет					
	18–42 (31,0 ± 1,2)			47–70 (60,2 ± 1,2)		
	всего	мужчин	женщин	всего	мужчин	женщин
Число наблюдений	62	26	36	62	21	42
Возраст, годы	31,0 ± 1,2	28,0 ± 1,4	31,0 ± 1,2	60,2 ± 1,2	57,7 ± 1,6	61,5 ± 1,56
Размер эритемы, см	10,6 ± 0,4	9,8 ± 0,70	11,5 ± 0,7	11,1 ± 0,41 $p > 0,5$	11,5 ± 0,8	11,0 ± 0,50
Длительность эритемы, дни	19,5 ± 1,9	19,0 ± 3,28	19,9 ± 2,2	19,2 ± 1,81 $p > 0,5$	17,2 ± 2,7 $p > 0,5$	20,1 ± 2,4 $p > 0,5$

Таблица 2. Характеристика эритемы больших размеров у больных разного пола и возраста
Table 2. Characteristics of large erythema in patients of different gender and age

Показатель	Размеры эритемы больше 13 см					
	Возраст, лет					
	18–42 (31,0 ± 1,2)			47–70 (60,2 ± 1,2)		
	всего	мужчин	женщин	всего	мужчин	женщин
Число наблюдений	26	12	14	29	6	23
Возраст, лет	28,4 ± 1,4	27,5 ± 2,0	29,7 ± 2,3	58,2 ± 1,5	60,3 ± 3,7	57,7 ± 1,61
Размер эритемы, см	22,9 ± 1,26	22,3 ± 1,92	24,3 ± 1,84	23,8 ± 0,97	25,8 ± 3,27	23,3 ± 0,91
Длительность эритемы, дни	24,5 ± 3,7	17,2 ± 2,9	33,2 ± 6,7*	34,6 ± 4,96**	24,2 ± 9,7	37,3 ± 5,7**

Примечание: * — достоверность различий $p < 0,05$; ** — достоверность различий $p < 0,01$.

Note: * — statistical significance of differences $p < 0,05$; ** — statistical significance of differences $p < 0,01$.

Длительность эритемы небольших размеров не зависела от пола и возраста заболевших (табл. 1). Различия касались длительности и пола пациентов, имевших большие размеры эритемы: эритема дольше сохранялась у пожилых больных ($p < 0,01$) и у пациентов женского пола ($\chi^2 = 5,030$, $p < 0,05$) (табл. 2).

У каждого четвертого из 41 больного с безэритемной формой ИКБ в месте присасывания клеща выявлен первичный аффект в виде гиперемии и отека кожи от 0,5 до 1,5 см в диаметре. Инкубационный период составлял 14,4 ± 2,9 дня.

В отличие от эритемной формы при безэритемной форме ИКБ наблюдался более выраженный интоксикационный синдром с повышением температуры до фебрильных цифр у 65% больных, повышение температуры тела сохранялось в течение 10–12 дней, 70,7% больных беспокоила головная боль, головокружение. Кроме того, несмотря на отсутствие жалоб на кардиальную патологию у большинства больных, имели место изменения ЭКГ в виде нарушения проводимости с развитием атриовентрикулярной блокады (18,5%).

Неврологическая симптоматика выявлена у 30 больных безэритемной формой (73,2%).

Характеризовалась поражением периферической нервной системы (у 7–23,3%) с развитием радикулопатий и полинейропатий и центральной нервной системы (у 23–76,7%) в виде серозных менингитов. В 5 случаях (16,7%) наблюдалось развитие менингоэнцефалита с выраженной общемозговой и очаговой симптоматикой, нарушением сознания разной степени выраженности от оглушения и нарушения ориентации до комы I–II ст., хоботковым симптомом, гиперрефлексией. Заболевание сопровождалось головной болью, рвотой, нарушением речи, шаткостью походки. В спинномозговой жидкости определялся лимфоцитарный плеоцитоз.

У 19 больных с поражением нервной системы изучены электрическая активность головного мозга, состояние мозгового кровотока с помощью неинвазивных методов исследования (ЭЭГ, РЭГ, КТ, МРТ). У 3 из 5 больных нейроборрелиозом с поражением периферической нервной системы на РЭГ наблюдались изменения кровотока головного мозга, на ЭЭГ — умеренные диффузные изменения у 2 больных. У одной больной на КТ головного мозга выявлены аденома гипофиза и признаки демиелинизирующего процесса. У большинства больных ($n = 8$) с серозным менингитом отмечен преимущественно гипотонический тип кривой, у 5 из них имело ме-

сто нарушение венозного оттока. Изучение электрической активности головного мозга выявило умеренные диффузные изменения у большинства из обследованных больных.

Таким образом, у большинства обследованных больных с патологией нервной системы при остром течении ИКБ наблюдались нарушение мозгового кровотока и изменение корково-подкорковых отношений, более выраженные у больных с поражением центральной нервной системы.

При подостром течении ИКБ (21 пациент) больные поступали на $78,6 \pm 9,66$ дня заболевания с жалобами на слабость, недомогание (90,5 %) в течение всего периода после присасывания клеща, 33,3 % больных беспокоили артралгии, 38,1 % — головная боль, 80,9 % отмечали сохраняющуюся эритему, в единичных случаях — сонливость. У 4 (19 %) больных имелась клиника реактивного артрита. У 58,8 % обследованных определены патологические отклонения ЭКГ в виде диффузных изменений миокарда, блокада проводящих путей сердца выявлялась у трети больных.

Типичным для подострого течения ИКБ являлась патология нервной системы, присутствовавшая у 10 (47,6 %) больных. В пяти случаях (50 %) диагностирована сочетанная патология периферической нервной системы в виде болевого синдрома с цефалгией в сочетании с пароксизмальной вестибулопатией на фоне астеновегетативного синдрома (2 пациента), радикулопатии с умеренно выраженным болевым синдромом (2 пациента), псевдокорешковый синдром, левосторонняя торакоалгия, сенсорная вегетативная полинейропатия (1 пациент). В другой половине случаев наблюдалось поражение центральной нервной системы в виде серозного менингита (3 пациента), менингизма (1 пациент), у одной больной выявлены очаги демиелинизации головного мозга. В спинномозговой жидкости определялся лимфоцитарный плеоцитоз (цитоз — $92,5 \pm 29,8$ клетки в 1 мл, $92,3 \pm 3,0$ % — лимфоциты), при нормальном уровне белка ($0,24 \pm 0,09$ г/л) и глюкозы ($2,8 \pm 0,40$ ммоль/л).

Таким образом, подострое течение ИКБ характеризовалось длительным сохранением общей слабости и эритемы, в половине случаев имелась различная патология нервной системы, серозные менингиты, изменения на ЭКГ, каждый пятый больной отмечал поражение опорно-двигательной системы в виде артритов.

Основными жалобами больных хронической формой ИКБ (8 пациентов), обращавшихся в период от 7 месяцев до 4 лет после присасывания

клеща, были слабость, периодическое повышение температуры тела, боли в суставах и мышцах, головокружение, в анамнезе — наличие эритемы. В половине случаев присутствовала различная патология периферической нервной системы: сенсорная полинейропатия, люмбоишалгия, нейросенсорная тугоухость. У одного больного наблюдался демиелинизирующий процесс головного мозга. Во всех случаях присутствовали изменения на ЭКГ в виде диффузных изменений миокарда или нарушения проводимости.

Независимо от наличия или отсутствия жалоб у большинства больных, в том числе и у молодых пациентов без сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы, выявлены патологические отклонения на ЭКГ. Причем нарушение проводимости и атриовентрикулярная блокада чаще наблюдались при подостром и хроническом течении.

Поражение центральной нервной системы в виде менингитов/менингоэнцефалитов наблюдалось у половины больных безэритемной формой острого и у трети больных подострого течения ИКБ. При подостром и хроническом течении выявлялся демиелинизирующий процесс головного мозга. Радикулопатии и полинейропатии чаще встречались при хроническом течении заболевания.

На боли в суставах жаловались больные в раннем периоде заболевания, артриты и артроз отмечались при подостром и хроническом течении ИКБ.

При типичной эритематозной форме диагноз острого ИКБ может быть установлен на основании клинико-эпидемиологических данных. Однако в большинстве случаев при безэритемных формах, поражении нервной системы, атипичных формах, подостром и хроническом течении лабораторная верификация диагноза ИКБ является обязательной.

Требовательность боррелий к питательным средам, длительный и непостоянный период их роста на обогащенных средах в анаэробных условиях существенно затрудняет использование бактериологического метода в клинической практике. «Золотым стандартом» специфической диагностики ИКБ в настоящее время являются серологические методы: ИФА, иммуноблот, РНИФ. Недостатками серологического метода диагностики ИКБ являются наличие ложноотрицательных результатов в связи с антигенной неоднородностью боррелий и ложноположительных результатов исследования у больных с артритами другой этиологии из-за

перекрестной реактивности между боррелиями и другими возбудителями. В этих случаях рекомендуются двухступенчатые исследования ИФА с иммуноблотом.

На ранних стадиях инфекционного процесса, когда серологический метод малоинформативен, применяют метод ПЦР, позволяющий диагностировать ИКБ в течение первых 4 недель после присасывания клеща [15]. ПЦР-диагностика также может приводить к ложноотрицательным результатам в случаях, если концентрация боррелий в клиническом материале ниже порога чувствительности стандартных систем ПЦР-диагностики (менее 50 клеток/мл).

У наблюдаемых нами больных при эритемной форме острого боррелиоза в ИФА положительные IgM выявлены у 28,9 % на $25,5 \pm 4,1$ дня болезни, положительные IgM и положительные IgG — у 11,1 % на $21,3 \pm 5,4$ дня, сомнительные IgM и положительные IgG — у 23,2 % больных на $35 \pm 5,4$ суток, в остальных случаях диагноз верифицирован методом РНИФ. При безэритемной форме острого ИКБ у 19 больных методом РНИФ установлены диагностические титры 1:80 и выше, у 22 пациентов — методом ИФА: иммуноглобулины класса IgM получены у 14 (63,6 %) больных на $19,1 \pm 3,43$ дня болезни, положительные IgM + IgG — у 8 (36,4 %) на $22,7 \pm 3,8$ суток.

Таким образом, при остром ИКБ IgM к боррелиям появлялись на 3–4-й неделе, IgG — на 4–5-й неделе заболевания, что не позволяет отнести ИФА к ранним методам диагностики ИКБ.

Серологически диагноз подострого течения ИКБ подтвержден методом РНИФ в титре 1:160 и ИФА с определением иммуноглобулинов класса М и G у 100 % наблюдаемых пациентов. Диагноз хронического ИКБ подтвержден серологически у всех пациентов: методом РНИФ у 2 больных в титре 1:80 и 1:160. Иммуноглобулины класса IgM и IgG к боррелиям методом ИФА определялись у 6 больных, из них IgM сомнительны — у 50 %, положительны — у 16,7 % пациентов, IgG к боррелиям положительны у 100 % больных.

Больные получали антибактериальную терапию доксициклином в течение 10 дней при локализованной форме, при патологии нервной системы — курс лечения цефтриаксоном внутримышечно или внутривенно в дозе 2–4 г в сутки в течение 21–28 дней.

Значение своевременной диагностики и лечения иллюстрирует следующий клинический пример.

Пациентка С., 30 лет, была госпитализирована в клинику на 110-й день болезни, спустя 4 месяца после обнаружения присасывания клеща. На момент поступления больная жаловалась на общую слабость, бессонницу, онемение кистей и стоп, более выраженное слева, боли в мелких суставах кистей. В первые дни после нападения клеща отметила фебрильную лихорадку до 39°C , на конечностях появилось несколько кольцевидных высыпаний диаметром около 15 см. Обратилась к дерматологу, был поставлен диагноз многоформной экссудативной эритемы, по поводу чего назначено лечение глюкокортикостероидами. Через месяц отметила появление болей в суставах верхних конечностей, онемение кончиков пальцев. Обратилась за помощью в неврологический центр. При МРТ-исследовании выявлена картина, подозрительная на демиелинизирующее заболевание головного мозга и дегенеративно-дистрофические изменения шейного отдела позвоночника. На 4-м месяце наблюдения впервые назначено исследование на боррелиоз и в крови методом ИФА обнаружены IgG к *B. Burgdorferi s.l.* До поступления в стационар этиотропной терапии не получала. При поступлении состояние больной расценено как среднетяжелое, тяжесть обусловлена явлениями интоксикации и неврологической симптоматики. Кожные покровы физиологической окраски, энантемы и экзантемы нет, суставы внешне не изменены. Со стороны внутренних органов патологии не выявлено. Сознание ясное, ориентирована во времени и пространстве. Ригидность затылочных мышц сомнительная, симптом Кернига отрицательный. В общем анализе крови патологии не выявлено: лейкоциты — $6,5 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — 8 мм/час. Общеклинический анализ ликвора в пределах нормы, РНК *Borrelia* в спинномозговой жидкости методом ПЦР не обнаружена. Методом ИФА крови обнаружены антитела к боррелиям — IgM сомнительные, IgG положительные.

Окончательный диагноз: иксодовый клещевой боррелиоз, подострое течение, диссеминированная форма с поражением суставов и центральной нервной системы, средней степени тяжести. Назначен курс лечения цефтриаксоном.

Данный клинический пример свидетельствует об отсутствии настороженности врачей к возможному развитию заболевания после нападения клеща, что ведет к поздней диагностике, несвоевременному назначению этиотропной терапии, что способствует хронизации процесса и развитию демиелинизирующих форм поражения головного и спинного мозга.

Заключение

В связи с формированием на территории Краснодарского края природного очага ИКБ необходимо у больных с признаками повышения температуры, слабости, эритемы в месте присасывания клеща исключать данное заболевание.

Склонность ИКБ к длительному течению с развитием полиорганной патологии вызывает необходимость диспансерного наблюдения за переболевшими у инфекциониста и узких специалистов (невролога, ревматолога или кардиолога).

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Funding

The authors declare that no funding was received during the research.

Соответствие принципам этики

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

Compliance with ethical principles

The study was conducted in compliance with the standards of the Declaration of Helsinki. All patients gave their free written informed consent to participate in the research and to publish photo materials.

Список литературы

- Куличенко А.Н., Малецкая О.В., Прислегина Д.А., Василенко Н.Ф., Таран С.В., Семенко О.В., Манин Е.А., Дубянский В.М. *Эпидемиологическая обстановка по природно-очаговым инфекционным болезням в Южном, Северо-Кавказском и Крымском федеральных округах в 2017 году: аналитический обзор*. Ставрополь: Литера; 2018. 112 с.
- Авдеева М.Г., Мошкова Д.Ю., Блажняя Л.П., Горюшин В.Н., Зотов С.В., Ванюков А.А., Ковалевская О.И. Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого боррелиоза в Краснодарском крае. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2014; 1: 4–11.
- Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь—апрель 2018 г. (по данным формы № 1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»)*. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2018 [обновлено 05.06.2018]. URL: https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=10158
- Платонов А.Е., Карань Л.С., Малеев В.В., Сарксян Д.С., Малинин И.Е., Халитова Л.И., Шахов В.И., Дударев М.В., Малинин О.В. Клинические особенности «нового» клещевого боррелиоза, вызываемого *Borrelia miyamotoi*. *Терапевтический архив*. 2012; 84(11): 34–41.
- Савельева М.В., Краснова Е.И., Хохлова Н.И., Филимонова Е.С., Проворова В.В., Рар В.А., Тикуннова Н.В. Клинико-лабораторная характеристика заболеваний, вызванных боррелиями у жителей Новосибирской области в 2015–2017 гг. *Журнал инфектологии*. 2018; 10(2): 68–75. DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-2-68-75
- Утенкова Е.О. Иксодовый клещевой боррелиоз и беременность. *Журнал инфектологии*. 2016; 8(2): 10–16.
- Конькова-Рейдман А.Б., Барсукова Д.Н. Этиологическая структура и особенности современного течения иксодовых клещевых боррелиозов в Челябинской области. *Инфекционные болезни*. 2019; 17(2): 32–39. DOI: 10.20953/1729-9225-2019-2-32-39
- Chang B.L., Shih C.M., Ro L.S., Huang C.C., Lyu R.K., Chen R.S., Lee J.D., Chao L.L., Kuo H.C.J. Acute neuroborreliosis with involvement of the central nervous system. *J. Neurol. Sci.* 2010; 295(1–2): 10–15. DOI: 10.1016/j.jns.2010.05.004
- Корсунская И.М., Гусева С.Д., Невозинская З.А. Дифференциальная диагностика иксодового клещевого боррелиоза в практике врача-дерматовенеролога. *Клиническая дерматология и венерология*. 2016; 15(4): 80–86. DOI: 10.17116/klinderma201615480-86
- Нафеев А.А., Козлова Т.Г., Коткова Г.П., Тамарова Л.Н., Никонов М.Е. Поражение нервной и сердечно-сосудистой системы на стадии персистирующей инфекции (органных поражений). *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2018; 23(4): 186–189. DOI: 10.18821/1560-9529-2018-23-4-186-189
- Багаутдинова Л.И., Платонов А.Е., Сарксян Д.С., Стуколова О.В., Шипулин Г.А., Малеев В.В., Дударев М.В. Катмез больных иксодовыми клещевыми боррелиозами, вызванными *Borrelia miyamotoi* или *Borrelia burgdorferi sensu lato*. *Терапевтический архив*. 2016; 88(11): 43–54. DOI: 10.17116/terarkh2016881143-54
- Конькова-Рейдман А.Б. Клещевые нейроинфекции: клиническая характеристика, иммунопатогенез и новые фармакотерапевтические стратегии. *Терапевтический архив*. 2016; 88(11): 55–61. DOI: 10.17116/terarkh2016881155-61
- Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. *Прикладная медицинская статистика*. СПб: Фолиант; 2006. 432 с.

14. Гузнищева Н.Г., Закиров И.Г. Возрастные особенности иксодового клещевого боррелиоза в активном природном очаге. *Инфекционные болезни*. 2011; 9(3): 41–44.

15. Фоменко Н.В., Шперлинго М.М., Боргояков В.Ю., Епихина Т.И., Романова Е.В. Сравнительный анализ выявления ДНК боррелий и противоборрелиозных антител. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2012; 111(4): 61–64.

References

- Kulichenko A.N., Maletskaya O.V., Prislegina D.A., Vasilenko N.F., Taran S.V., Semenko O.V., Manin E.A., Dubyanskii V.M. *Epidemiological situation of natural focal infectious diseases in the southern, North Caucasus and Crimean Federal districts in 2017: analytical review*. Stavropol': Litera; 2018. 112 p.
- Avdeeva M.G., Moshkova D.Yu., Blazhnyaya L.P., Gorodin V.N., Zotov S.V., Vanyukov A.A., Kovalevskaya O.I. Clinical and epidemiological characteristics of tick-borne borreliosis in the Krasnodar Krai. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni*. 2014; 1: 4–11 (In Russ., English abstract).
- Infectious morbidity in the Russian Federation in January-April 2018 (according to form No. 1 "Information on infectious and parasitic diseases")*. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel' i blagopoluchiya cheloveka; 2018 [updated 05.06.2018]. Available mode: https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=10158 (In Russ.).
- Platonov A.E., Karan' L.S., Maleev V.V., Sarksyas D.S., Malinin I.E., Khalitova L.I., Shakhov V.I., Dudarev M.V., Malinin O.V. Clinical features of the "new" tick-borne borreliosis caused by *Borrelia miyamotoi*. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2012; 84(11): 34–41 (In Russ., English abstract).
- Savel'eva M.V., Krasnova E.I., Khokhlova N.I., Filimonova E.S., Provorova V.V., Rar V.A., Tikunova N.V. Clinical and laboratory characteristics of diseases caused by *Borrelia spp.* in the inhabitants of the Novosibirsk region in 2015–2017. *Zhurnal Infektologii*. 2018; 10(2): 68–75 (In Russ., English abstract). DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-2-68-75
- Utenkova E.O. Lyme disease and pregnancy. *Zhurnal Infektologii*. 2016; 8(2): 10–16. (In Russ., English abstract).
- Kon'kova-Reidman A.B., Barsukova D.N. The etiological structure and specificities of the current course of Ixodes tick-borne borreliosis in the Chelyabinsk region. *Infektsionnye Bolezni*. 2019; 17(2): 32–39 (In Russ., English abstract). DOI:10.20953/1729-9225-2019-2-32-39
- Chang B.L., Shih C.M., Ro L.S., Huang C.C., Lyu R.K., Chen R.S., Lee J.D., Chao L.L., Kuo H.C.J. Acute neuroborreliosis with involvement of the central nervous system. *J. Neurol. Sci.* 2010; 295(1–2): 10–15. DOI: 10.1016/j.jns.2010.05.004
- Korsunskaya I.M., Guseva S.D., Nevozhinskaya Z.A. Differential diagnosis of lyme borreliosis in dermatological practice. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venereologiya*. 2016; 15(4): 80–86 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/klinderma201615480-86
- Nafeev A.A., Kozlova T.G., Kotkova G.P., Tamarova L.N., Nikonov M.E. Disorders of the nervous and cardiovascular systems at the stage of persistent infection (organic lesions). *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni*. 2018; 23(4): 186–189 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/1560-9529-2018-23-4-186-189
- Bagautdinova L.I., Platonov A.E., Sarksyas D.S., Stukolova O.V., Shipulin G.A., Maleev V.V., Dudarev M.V. Follow-up of patients with Ixodes tick-borne borreliosis caused by *Borrelia miyamotoi* or *Borrelia burgdorferi sensu lato*. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016; 88(11): 43–54 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/terarkh2016881143-54
- Kon'kova-Reidman A.B. Tick-borne neuroinfections: Clinical characteristics, immunopathogenesis, and new pharmacotherapeutic strategies. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016; 88(11): 55–61 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/terarkh2016881155-61
- Zaitsev V.M., Liflyandskii V.G., Marinkin V.I. *Applied medical statistics*. Saint Peterburg: Foliant; 2006. 432 p. (In Russ.).
- Guznischeva N.G., Zakirov I.G. Age-related specificities of Ixodes tick-borne borreliosis in the an active natural focus. *Infektsionnye Bolezni*. 2011; 9(3): 41–44 (In Russ., English abstract).
- Fomenko N.V., Shperlingo M.M., Borgoyakov V.Yu., Epikhina T.I., Romanova E.V. A comparative analysis for identifying DNA and antiborrelia antibodies. *Sibirskii Meditsinskii Zhurnal (Irkutsk)*. 2012; 111(4): 61–64 (In Russ., English abstract).

Вклад авторов

Мошкова Д.Ю.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности, сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, участие в научном дизайне.

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.

Статистическая обработка результатов.

Авдеева М.Г.

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

Статистическая обработка результатов.

Блажняя Л.П.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности, сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

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

Contribution of the authors

Moshkova D.Yu.

Conceptualisation — formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, data collection, analysis and interpretation.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript, participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

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

Statistical processing of results.

Avdeeva M.G.

Conceptualisation — concept formation; formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Statistical processing of results.

Blazhnyaya L.P.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, in particular data collection, analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design; preparation of published work

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — preparation and creation of published article in term of data visualisation and representation.

Сведения об авторах / Information about the authors

Мошкова Дарья Юрьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и фтизиопульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Авдеева Марина Геннадьевна* — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней и фтизиопульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID iD 0000-0002-4979-8768

Контактная информация: Авдеева Марина Геннадьевна; тел.: (861) 255-44-23, +7 (918) 441-26-06; e-mail: avdeevam@mail.ru;

ул. Гагарина, д. 73а, кв. 32, г. Краснодар, 350062, Россия.

Блажняя Людмила Павловна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры инфекционных болезней и фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Daria Yu. Moshkova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Infectious Diseases and Phthisiopulmonology, Kuban State Medical University.

Marina G. Avdeeva* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Infectious Diseases and Phthisiopulmonology, Kuban State Medical University.

ORCID iD 0000-0002-4979-8768

Contact information: Marina G. Avdeeva; ph.: (861) 255-44-23, 7 (918) 441-26-06; e-mail: avdeevam@mail.ru;

Gagarin str., 73a, apt. 32, Krasnodar, 350062, Russia.

Lyudmila P. Blazhnaya — Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department of Infectious Diseases and Phthisiopulmonology, Kuban State Medical University.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ ГЕМОСТАЗА ПРИ ВЛАЖНОЙ ГИСТЕРЭКТОМИИ

А. Н. Плеханов¹, В. Ф. Беженарь¹, Т. А. Епифанова^{1,*}, Ф. В. Беженарь²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Льва Толстого, д. 6–8, г. Санкт-Петербург, 197022, Россия

²Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук»,
проспект Тореза, д. 72, лит. А, г. Санкт-Петербург, 194017, Россия

Аннотация

Цель: сравнить результаты хирургического лечения с использованием биполярного гемостаза и традиционного лигирования связок и сосудов при выполнении влажной гистерэктомии.

Материалы и методы. В исследование были включены 50 пациенток, перенесших влажную гистерэктомию, которые были распределены по двум группам. В группу больных, которым выполнялось электрохирургическое лигирование, были включены 29 пациенток и 21 — в группу, где лигирование сосудов производилось традиционным способом.

Результаты. Послеоперационная боль (особенно в первые сутки) была меньше в группе электрохирургии ($5,50 \pm 1,43$ балла по визуально-аналоговой шкале), чем в группе традиционного гемостаза ($7,64 \pm 0,58$ балла), $p < 0,001$. Интраоперационная кровопотеря была значительно ниже в основной группе ($82,86 \pm 22,58$ мл), чем в контрольной ($226,36 \pm 129,12$ мл), $p < 0,001$. Продолжительность операции была существенно короче в группе биполярного гемостаза, чем в группе традиционного гемостаза ($65,36 \pm 20,9$ минуты в сравнении с $86,59 \pm 40,19$ минуты, $p < 0,05$). В среднем $2,75 \pm 1,11$ упаковки шовного материала было использовано в группе биполярной коагуляции, $6,00 \pm 1,93$ в группе традиционного лигирования ($p < 0,001$). Койко-день был идентичен для обеих групп. Частота осложнений также существенно не отличались.

Заключение. Биполярная коагуляция с помощью зажима TissueSeal Plus оказалась эффективнее либо идентичной традиционному шовному лигированию. Интраоперационная кровопотеря, послеоперационная боль и длительность операции были меньше, в то время как осложнения были идентичны для обеих групп. Кроме того, биполярная коагуляция была удобнее в использовании и экономически эффективна. Данные выводы доказывают целесообразность и эффективность использования электрохирургической техники для выполнения гистерэктомии и необходимость ее дальнейшего изучения.

Ключевые слова: вагинальная гистерэктомия, электрохирургия, биполярная коагуляция, TissueSeal Plus

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Плеханов А.Н., Беженарь В.Ф., Епифанова Т.А., Беженарь Ф.В. Сравнительная характеристика методов гемостаза при влажной гистерэктомии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(6): 61–69. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-6-61-69>

Поступила 24.10.2019

Принята после доработки 13.11.2019

Опубликована 20.12.2019

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF HEMOSTASIS DURING VAGINAL HYSTERECTOMY

Andrei N. Plekhanov¹, Vitalii F. Bezhenar¹, Tat'yana A. Epifanova^{1,*},
Fedor V. Bezhenar²

¹I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University,
6–8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia

²St. Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences,
72-A Toreza ave., St. Petersburg, 194017, Russia

Abstract

Aim. To compare the results of surgical treatment using bipolar hemostasis and traditional ligation of ligaments and blood vessels in vaginal hysterectomy.

Material and methods. Fifty patients with benign uterine disease underwent vaginal hysterectomy using electrosurgery ($n = 29$) or conventional suture ligation ($n = 21$ controls).

Results. Postoperative pain (especially on the first day) was decreased in the electrosurgery group (5.50 ± 1.43 VAS points) as compared to the control group (7.64 ± 0.58 points), $p < 0.001$. Intraoperative blood loss was significantly lower in electrosurgery group (82.86 ± 22.58 ml) than in the control group (226.36 ± 129.12 ml), $p < 0.001$. Operating time was significantly shorter in the main group than in the controls (65.36 ± 20.9 min vs. 86.59 ± 40.19 min, $p < 0.05$). On average, 2.75 ± 1.11 suture packages were used with bipolar coagulation, 6.00 ± 1.93 in the controls ($p < 0.001$). Hospital stay was similar for both groups. Adverse event rates did not differ significantly.

Conclusions. Bipolar coagulation with the TissueSeal Plus proved to be more efficient or identical to traditional suture ligation. Intraoperative blood loss, postoperative pain and the duration of the operation were less, while the complications were identical for both groups. In addition, bipolar coagulation was easier to use and cost effective. These findings prove the feasibility and effectiveness of the use of electrosurgical techniques to perform hysterectomy and its further study.

Keywords: vaginal hysterectomy, electrosurgery, bipolar coagulation, TissueSeal Plus

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

For citation: Plekhanov A.N., Bezhenar V.F., Epifanova T.A., Bezhenar F.V. Comparative characteristics of hemostasis during vaginal hysterectomy. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(6): 61–69 (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-6-61-69>

Submitted 24.10.2019

Revised 13.11.2019

Published 20.12.2019

Введение

Гистерэктомия является наиболее распространенной гинекологической операцией. Частота выполнения гистерэктомий в структуре гинекологических операций, по данным разных авторов, составляет 25–38 %. Ожидается, что каждая третья женщина будет подвергаться гистерэктомии в определенный период своей жизни [1]. Учитывая актуальность и важность данной операции, необходимо, чтобы хирургические доступы и методы продолжали совершенствоваться. В настоящее время гистерэктомии выполняются

с использованием малоинвазивных доступов: лапароскопического (в том числе роботизированного), влагалищного, комбинированного. Лапароскопический и влагалищный доступ сопоставимы по послеоперационной боли, кратчайшим срокам нахождения пациенток в стационаре, быстрому выздоровлению, малым срокам реабилитации. Однако продолжительность работы при использовании эндоскопического оборудования и роботизированного доступа более длительная, чем при влагалищном доступе. Основные трудности при проведении влагалищной

гистерэктомии без пролапса гениталий связаны с лигированием маточных сосудов, а также кардинальных и крестцово-маточных связок, так как наложение зажимов на эти структуры и их лигирование сопровождаются определенными сложностями из-за ограничения пространства для манипулирования [2]. Лигирование связок и сосудов в лапароскопии выполняется с использованием электрохирургии. Повышению интереса к тотальной гистерэктомии влажной доступ способствовало внедрение электрохирургических методов осуществления гемостаза, традиционно применяемых в лапароскопической хирургии, а именно биполярного коагулятора, с помощью которого стал возможным доступ к высоко расположенным придаткам матки, а также облегчилось осуществление гемостаза, так как при этом большая часть лигатур заменяется коагуляцией [3–5]. Применение принципов лапароскопического гемостаза при выполнении влажных операций позволяет значительно улучшить результаты последних [6, 7]. Биполярные технологии не стоят на месте, инструменты непрерывно совершенствуются. Если в конце XX века использовались широкие зажимы с трубчатой структурой, то в XXI веке им на смену пришли модифицированные конструкции электродов, которые минимизируют латеральное повреждение тканей и имеют обратную связь с генератором, которая позволяет активировать функцию «Автостоп» [8, 9]. Функция «Автостоп» автоматически деактивирует систему при достижении оптимального результата коагуляции [10].

Целью данного исследования явилось сравнение результатов хирургического лечения с использованием биполярного гемостаза и традиционного лигирования связок и сосудов при выполнении влажной гистерэктомии.

Материалы и методы

В исследование были включены 50 пациенток, перенесших влажную гистерэктомию, которые были распределены по двум группам. В группу больных, которым выполнялось электрохирургическое лигирование, были включены 29 пациенток и 21 — в группу, где лигирование сосудов производилось традиционными способами. Показаниями к гистерэктомии явились симптомная миома матки размерами до 15 недель, аденомиоз, гиперпластические процессы эндометрия. В исследование не были включены пациентки со злокачественными заболеваниями гениталий, симптомной миомой матки более 15 недель, воспалительными заболеваниями органов ма-

лого таза. В обеих группах основным показанием к операции являлась симптомная миома матки: в группе электрохирургии — 48,43 %, в группе традиционного лигирования — 52,38 %; нарушение менструального цикла: в группе электрохирургии — 28,57 %, в группе традиционного лигирования — 42,86 %; гиперпластический процесс эндометрия: в основной группе — 28,57 %, в контрольной группе — 4,76 %. Также показанием к операции являлись аденомиоз — 17,86 и 14,28 % в основной и в контрольной группах соответственно, элонгация шейки матки — 17,86 и 0 % соответственно. Все пациентки были проинформированы устно и письменно о цели исследования и дали письменное информированное согласие. Участие было добровольным, выход из исследования был возможен в любое время без последствий для дальнейшего лечения. Подходящие пациентки были распределены в две группы случайным образом слепым методом. В нашем исследовании мы использовали биполярный лигирующий инструмент TissueSeal Plus комфорт фирмы BOWA — electronic GmbH & Co KG (Германия). Данный инструмент предназначен для лигирования сосудистых структур и тканей для открытого применения в гинекологии, хирургии, урологии с использованием радиочастотного электрического тока и механического давления. Генератором для биполярных щипцов является BOWA ARC 400 (Германия).

Хирургическая техника

Влажная гистерэктомия состояла из традиционных этапов для обеих групп, единственным различием являлся метод гемостаза. Радиальное рассечение слизистой влагалища на уровне сводов, смещение мочевого пузыря и прямой кишки краниально, вскрытие пузырно-маточной складки, выполнение передней кольпотомии. После выполнения задней кольпотомии поэтапно пересекались либо с использованием электролигирования, либо традиционного лигирования — крестцово-маточные, кардинальные связки, маточные сосуды. Матка выводилась через кольпотомное отверстие после электролигирования либо традиционного гемостаза, пересекались собственные связки яичников, маточные трубы. При необходимости матка фрагментировалась. Для фрагментации миоматозной матки использовали ножевую морцелляцию, биссекцию, коринг. Всем пациенткам выполнялась билатеральная тубэктомия, овариоэктомия производилась по показаниям. Далее осуществлялся контроль гемостаза и ушивание операционной раны.

Послеоперационная боль оценивалась путем учета послеоперационного потребления анальгетиков в течение первых трех суток послеоперационного периода. На основании типа послеоперационного препарата потребление анальгетиков оценивалось от 1 до 6 баллов и делилось на 4 категории: 1 балл — доза для метамизола натрия, 2 балла — доза для любого другого нестероидного противовоспалительного средства (НПВС), 3 балла — доза для опиоидного анальгетика. 1-я категория — без анальгетиков — 0 баллов. 2-я категория — низкая (1, 2 балла). 3-я категория — умеренная (3 и 4 балла) и высокая 4-я — интенсивное использование анальгетиков (5 или 6 баллов). Для оценки болевых ощущений пациентке предлагалась шкала без градуировки. Пациенты отмечали субъективную оценку боли в первые сутки после операции, используя визуально-аналоговую шкалу (ВАШ) от 0 (без боли) до 10 (максимально мыслимая боль). Левый край визуально-аналоговой шкалы соответствует отсутствию боли, правый — максимальной боли, которую можно представить. Пациентка ставила отметку, которая, по ее мнению, наиболее соответствует силе испытываемого ей болевого ощущения. При анализе выраженности боли была принята следующая градация степеней тяжести боли: слабая боль — 1–4 балла (по цифровой оценочной шкале от 0 до 10 баллов), умеренная боль (5–6 баллов), сильная боль (7–10 баллов).

Интраоперационная кровопотеря учитывалась при помощи электроаспиратора. Снижение уровня гемоглобина (Hb, г/л) определяли как разницу между уровнем гемоглобина не более чем за 14 дней до операции и в первые сутки послеоперационного периода.

Продолжительность операции исчислялась в минутах от момента рассечения слизистой на уровне сводов влагалища до окончания ушивания послеоперационной раны.

Пребывание в больнице определялось в койко-днях со дня поступления и до момента выписки.

Экономическая эффективность — учитывалось количество шовного материала (количество упаковок), использованного интраоперационно.

Результаты и обсуждение

В исследование были включены 50 пациенток, которые были рандомизированы в одну из групп лечения. В группу использования электрохирургии были включены 29 пациенток, 21 — в группу традиционного лигирования. Базовые характеристики пациенток представлены в таблице 1.

Самые низкие показатели потребления анальгетиков зарегистрированы в первые сутки послеоперационного периода в группе использования электрохирургии — $2,0 \pm 1,1$, в группе традиционного лигирования — $4,5 \pm 0,9$, $p < 0,05$. Данные потребления анальгетиков представлены в таблице 2.

Послеоперационная боль оценивалась с первых суток послеоперационного периода. В день операции оценка послеоперационной боли необъективна ввиду влияния анестезиологического пособия. В последующие сутки послеоперационного периода данные показатели, как и субъективное восприятие боли, были статистически значимы. Боль по визуально-аналоговой шкале в первые сутки в группе биполярного гемостаза составила $5,50 \pm 1,43$ балла, в группе традиционного лигирования — $7,64 \pm 0,58$ балла. Критерий Манна — Уитни $U = 214$. Данный показатель был статистически значимым, $p \leq 0,001$.

Интраоперационная кровопотеря, оцененная хирургами, была ниже в группе биполярного гемостаза ($82,86 \pm 22,58$ мл), чем в контрольной группе ($226,36 \pm 129,12$ мл). Критерий Манна — Уитни $U = 33$. Различие между группой электрохирургии и традиционного лигирования было статистически значимо, $p \leq 0,001$. Статистическая значимость различных значений для бинарных и номинальных показателей определялась с использованием критерия Манна — Уитни U . Уровень статистической значимости (p) был зафиксирован на уровне вероятности ошибки 0,05. Среднее значение гемоглобина рассчитывали как разницу между предоперационным уровнем и уровнем гемоглобина в первые сутки послеоперационного периода. Статистическая значимость определялась с использованием критерия Уилкоксона T . Соответствующие средние значения для группы электрохирургии — $6,32 \pm 10,40$ г/л, величина $T = 56$, для группы традиционного лигирования — $2,96 \pm 15,13$ г/л, величина $T = 63$, $p \leq 0,01$.

Средняя продолжительность операции при биполярном гемостазе составляла $65,36 \pm 20,9$ минуты, а при традиционном методе $86,59 \pm 40,19$ минут. Критерий Манна — Уитни $U = 235$, $p \leq 0,05$. Клинико-экономическая эффективность — среднее количество шовного материала, в основной группе — $2,75 \pm 1,11$ упаковки, в контрольной — $6,00 \pm 1,93$, величина критерия Манна — Уитни $U = 43$, $p \leq 0,001$. Пребывание в больнице было идентичным для обеих групп исследования. Койко-день в группе электрохирургии составляет $4,54 \pm 1,29$, в группе традиционного лигирования — $4,73 \pm 2,25$. Критерий

Таблица 1. Базовые характеристики пациенток
Table 1. Baseline characteristics of patients

Параметр	Группа электрохирургии	Группа традиционного гемостаза
Количество пациентов, включенных в исследование	29	21
Возраст (лет)	49,36 ± 5,89	50,86 ± 7,97
Вес (кг)	76,93 ± 16,59	77,41 ± 12,65
Рост (см)	168,54 ± 6,08	168,86 ± 6,02
Роды (паритет)	1,43 ± 0,74	1,27 ± 0,7
Длительность менструации (дни)	5,82 ± 2,76	5,68 ± 1,43

Таблица 2. Потребление анальгетиков в баллах
Table 2. The consumption of analgesics (in scores)

Период	Основная группа	Контрольная группа	Уровень p
1-е сутки послеоперационного периода	2,0 ± 1,1	4,5 ± 0,9	< 0,05
2-е сутки послеоперационного периода	1,5 ± 0,8	3,0 ± 0,9	< 0,05
3-е сутки послеоперационного периода	1,5 ± 0,6	2,8 ± 0,8	< 0,05

Манна — Уитни U — 292. Данное различие не являлось статистически значимым ($p = 0,748$).

Хирургические вмешательства должны выполняться в интересах пациента. Стресс от оперативного вмешательства должен быть минимизирован, и прежде всего это касается послеоперационной боли. Как правило, лапароскопические вмешательства характеризуются меньшим болевым синдромом. Приняв основной метод гемостаза, используемый сегодня в лапароскопической доступе, — биполярный гемостаз, мы стремились показать, что коагуляция с использованием щипцов TissueSeal Plus уменьшит послеоперационную боль при влагалищной гистерэктомии. Усиление боли может быть связано с растяжением ткани, созданным лигатурой, а также некрозом культей, который сопровождается воспалением. Кроме того, при выполнении лапароскопической гистерэктомии болевой синдром может также зависеть от наличия разрезов на передней брюшной стенке и раздражения брюшины при выполнении напряженного карбоксиперитонеума, чего нет при использовании влагалищного доступа.

Интерпретация полученных результатов показывает, что использование биполярной коагуляции приводит к снижению кровопотери — $82,86 \pm 22,58$ мл по сравнению с обычным шовным лигированием — $226,36 \pm 129,12$ мл, $p \leq 0,001$. Причинами этого являются предотвращение ретроградного кровотечения и поэтапность коагуляции. Продолжительность операции была значительно ниже в группе использования электрохирургии — $65,36 \pm 20,9$ минуты, в группе традиционного лигирования — $86,59 \pm 40,19$ минуты, $p \leq 0,05$.

Гемостаз при помощи биполярных щипов требует меньше времени, чем традиционное лигирование. Интраоперационная видимость улучшается, поскольку нет ретроградного кровотечения, что облегчает хирургическое вмешательство и сокращает время операции. Биполярные щипцы для коагуляции имеют важные преимущества перед обычным лигированием. Они позволяют выполнять операции даже в узких анатомических пространствах. Коагуляция кровеносных сосудов с помощью биполярной энергии перед разрезанием коагулированной области ножницами требует меньше места и легче выполняется, чем захват, перерезание и лигирование сосудов.

Кроме того, TissueSeal Plus отличается более высокой эргономичностью и хорошей управляемостью, чем традиционные хирургические зажимы, обычно используемые для этих шагов. Электрическое воздействие на ткани возможно только между внутренними поверхностями бранш, остальные части инструмента изолированы, практически не нагреваются и исключают, таким образом, латеральное электрическое и термическое повреждение смежных органов и тканей в зоне выполнения операции. Меньше крови в операционном поле — лучшая видимость для хирурга.

Особые преимущества перед традиционным гемостазом были продемонстрированы для больших или неподвижных маток. В группе использования электрохирургии было однократно зарегистрировано незначительное термическое повреждение вульвы (величина критерия Манна — Уитни U — 294, $p = 0,259$), не оказавшее влияние на исход операции, и один случай

Таблица 3. Осложнения при влагалищной гистерэктомии, выполненной с различными методами гемостаза
Table 3. Complications of a vaginal hysterectomy performed with various methods of hemostasis

Осложнение	Группа электрохирургии <i>n</i> = 29	Традиционная группа <i>n</i> = 21
Гематома	0	1
Термические повреждения кожи	1	0
Температура >38 °C	1	2

послеоперационной лихорадки >38 °C. Термическое поражение были успешно вылечено мазью, а лихорадка прошла с антибиотикотерапией. Мы интерпретировали повышение температуры как асептическую лихорадку, возникшую в результате коагуляции связок во время гистерэктомии. В контрольной группе фебрильная температура >38 °C была зарегистрирована в двух случаях. *U*-критерий — 291, *p* = 0,419. Однократно в контрольной группе была диагностирована гематома, вылеченная консервативно, *U*-критерий Манна — Уитни — 294, *p* = 0,259. Таким образом, можно сказать, что общая частота осложнений при влагалищной гистерэктомии низкая. Осложнения при влагалищной гистерэктомии представлены в таблице 3.

Заключение

Настоящее исследование демонстрирует, что использование электрохирургического гемостаза с помощью биполярных щипцов TissueSeal Plus демонстрирует ряд преимуществ перед традиционным лигированием при влагалищной гистерэктомии. Послеоперационная боль, оцененная по визуально-аналоговой шкале, была меньше в группе электрохирургического гемостаза, чем в группе традиционного шовного лигирования, так же как и послеоперационное потребление анальгетиков. Интраоперационная кровопотеря также была меньше в группе биполярного гемостаза, чем в контрольной группе. Время работы было значительно короче, а экономичность значительно выше,

благодаря снижению количества шовного материала и сокращению койко-дня, с техникой TissueSeal Plus. Оценка простоты использования и общая оценка гемостатических методов показали значительные преимущества для биполярных щипцов. Незначительные, в основном связанные с методом, побочные эффекты, такие как термическое повреждение вульвы и асептическая лихорадка, были более частыми в группе электрохирургии. В целом частота осложнений незначительно различалась между двумя группами.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Funding

The authors declare that no funding was received during the research.

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 ethical principles

The study was conducted in compliance with the standards of the Declaration of Helsinki. All patients gave their free written informed consent to participate in the research.

Список литературы

1. Falcone T., Walters M. Hysterectomy for benign disease. *Obstet. Gynecol.* 2008; 111(3): 753–767. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318165f18c
2. Адамян Л.В., Сухих Г.Т., редакторы. *Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний*. М.: МЕДИ экспо; 2010. 304 с.
3. Zubke W., Hornung R., Wässerer S., Hücke J., Füllers U., Werner Ch., Schmitz P., Lobodasch K., Hammermüller U., Wojdat R., Volz J., De Wilde R.L., Wallwiener D. Bipolar coagulation with the BiClamp® forceps versus conventional suture ligation: a multicenter randomized controlled trial in 175 vaginal hysterectomy patients. *Gynecol. Obstet.* 2009; 280(5): 753–760.
4. Попов А.А., Рамазанов М.Р., Федоров А.А., Слободянюк Б.А. Влагалищная гистерэктомия с использованием электролигирования биполярным зажимом Biclamp. *Онкогинекология*. 2012; 3: 17–21.
5. Zubke W., Krämer B., Hornung R., Wallwiener D. Use of the BiClamp (a bipolar coagulation forceps) in gynecological surgery. *Gynecol. Surg.* 2007; 4(1): 9–16. DOI: 10.1007/s10397-006-0262-5
6. Hefermehl L.J., Largo R.A., Hermanns T., Poyet C., Sulser T., Eberli D. Lateral temperature spread of

- monopolar, bipolar and ultrasonic instruments for robot-assisted laparoscopic surgery. *BJU Int.* 2014; 114(2): 245–252. DOI: 10.1111/bju.12498
7. Pogorelic Z., Katic J., Mrklic I., Jeroncic A., Šušnjar T., Jukić M., Vilović K., Perko Z. Lateral thermal damage of mesoappendix and appendiceal base during laparoscopic appendectomy in children: comparison of the harmonic scalpel (Ultracision), bipolar coagulation (LigaSure), and thermal fusion technology (MiSeal). *J. Surg. Res.* 2017; 212: 101–107. DOI: 10.1016/j.jss.2017.01.014
8. Jaiswal A., Huang K.-G. Energy devices in gynecological laparoscopy — archaic to modern era. *Gynecol. Min. Inv. Ther.* 2017; 6(4): 147–151. DOI: 10.1016/j.gmit.2017.08.002
9. Liang J., Xing H., Chang Y. Thermal damage width and hemostatic effect of bipolar electrocoagulation, LigaSure, and Ultracision techniques on goat mesenteric vessels and optimal power for bipolar electrocoagulation. *BMC Surg.* 2019; Article number: 147. DOI: 10.1186/s12893-019-0615-4
10. Zhu Q., Ruan J., Zhang L., Jiang W., Liu H., Shi G. The study of laparoscopic electrosurgical instruments on thermal effect of uterine tissues. *Arch. Gynecol.* 2012; 285(6): 1637–1641. DOI: 10.1007/s00404-011-2207-0

References

1. Falcone T., Walters M. Hysterectomy for benign disease. *Obstet. Gynecol.* 2008; 111(3): 753–767. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318165f18c
2. Adamyan L.V., Sukhikh G.T., editors. *New technologies for diagnosis and treatment of gynecologic diseases*. Moscow: MEDI ekspoz; 2010. 304 p. (In Russ.).
3. Zubke W., Hornung R., Wässerer S., Hücke J., Füllers U., Werner Ch., Schmitz P., Lobodasch K., Hammermüller U., Wojdat R., Volz J., De Wilde R.L., Wallwiener D. Bipolar coagulation with the BiClamp® forceps versus conventional suture ligation: a multicenter randomized controlled trial in 175 vaginal hysterectomy patients. *Gynecol. Obstet.* 2009; 280(5): 753–760.
4. Popov A.A., Ramazanov M.R., Fedorov A.A., Slobodanyuk B.A. Vaginal hysterectomy using electrocoagulation with bipolar coagulation forceps BiClamp. *Onkologiya*. 2012; 3: 17–21 (In Russ., English abstract).
5. Zubke W., Krämer B., Hornung R., Wallwiener D. Use of the BiClamp (a bipolar coagulation forceps) in gynecological surgery. *Gynecol. Surg.* 2007; 4(1): 9–16. DOI: 10.1007/s10397-006-0262-5
6. Hefermehl L.J., Largo R.A., Hermanns T., Poyet C., Sulser T., Eberli D. Lateral temperature spread of monopolar, bipolar and ultrasonic instruments for robot-assisted laparoscopic surgery. *BJU Int.* 2014; 114(2): 245–252. DOI: 10.1111/bju.12498
7. Pogorelic Z., Katic J., Mrklic I., Jeroncic A., Šušnjar T., Jukić M., Vilović K., Perko Z. Lateral thermal damage of mesoappendix and appendiceal base during laparoscopic appendectomy in children: comparison of the harmonic scalpel (Ultracision), bipolar coagulation (LigaSure), and thermal fusion technology (MiSeal). *J. Surg. Res.* 2017; 212: 101–107. DOI: 10.1016/j.jss.2017.01.014
8. Jaiswal A., Huang K.-G. Energy devices in gynecological laparoscopy — archaic to modern era. *Gynecol. Min. Inv. Ther.* 2017; 6(4): 147–151. DOI: 10.1016/j.gmit.2017.08.002
9. Liang J., Xing H., Chang Y. Thermal damage width and hemostatic effect of bipolar electrocoagulation, LigaSure, and Ultracision techniques on goat mesenteric vessels and optimal power for bipolar electrocoagulation. *BMC Surg.* 2019; Article number: 147. DOI: 10.1186/s12893-019-0615-4
10. Zhu Q., Ruan J., Zhang L., Jiang W., Liu H., Shi G. The study of laparoscopic electrosurgical instruments on thermal effect of uterine tissues. *Arch. Gynecol.* 2012; 285(6): 1637–1641. DOI: 10.1007/s00404-011-2207-0

Вклад авторов

Плеханов А.Н.

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

Проведение исследования — выполнение влажной гистерэктомии в качестве хирурга, 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.

Беженарь В.Ф.

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

Епифанова Т.А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — выполнение влагалищной гистерэктомии в качестве ассистента, 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.

Статистическая обработка результатов исследования.

Беженарь Ф.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности, 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.

Contribution of the authors

Plekhanov A.N.

Conceptualisation — formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting vaginal hysterectomy as a surgeon, data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — preparation of data visualisation.

Resource support of the research.

Bezhenar V.F.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Epifanova T.A.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting vaginal hysterectomy as an assistant, data collection.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Statistical processing of results.

Bezhenar F.V.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection, analysis and interpretation.

Text preparation and editing — participation in scientific design; preparation of published work.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — preparation and creation of published article in terms of data visualisation and representation.

Сведения об авторах / Information about the authors

Плеханов Андрей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия.

ORCID iD 0000-0002-5876-6119.

Беженарь Виталий Федорович* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии, заведующий кафедрой акушерства гинекологии и неонатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия.

ORCID iD 0000-0001-5515-8321.

Епифанова Татьяна Алексеевна — заочный аспирант кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия.

ORCID iD 0000-0003-1572-1719.

Контактная информация: Епифанова Татьяна Алексеевна; e-mail: epifanova-tatiana@mail.ru; тел.: +7-962-703-39-69;

ул. Льва Толстого д. 6–8, г. Санкт-Петербург, 197022, Россия.

Беженарь Федор Витальевич — врач — акушер-гинеколог хирургического отделения Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук», Санкт-Петербург, Россия.

ORCID iD 0000-0002-5515-8321.

Andrey N. Plekhanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Obstetrics, Gynaecology and Neonatology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia.

ORCID iD 0000-0002-5876-6119.

Vitaly F. Bezhenar* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynaecology and Neonatology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia.

ORCID iD 0000-0001-5515-8321.

Tatyana A. Epifanova — Postgraduate Researcher, Department of Obstetrics, Gynaecology and Neonatology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia.

ORCID iD 0000-0003-1572-1719.

Corresponding author: Tat'yana A. Epifanova; e-mail: epifanova-tatiana@mail.ru; тел.: +7-962-703-39-69;

Lev Tolstoy str., 6–8, St. Petersburg, 197022, Russia.

Fedor V. Bezhenar — Obstetrician-Gynecologist, Surgical Department, St. Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia.

ORCID iD 0000-0002-5515-8321.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ПРЕЗЕРВАЦИЯ ЛУНКИ ЗУБА В ПРЕДИМПЛАНТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ: ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОСТНОПЛАСТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДАННЫХ КОНУСНО-ЛУЧЕВОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

Н.А. Редько*, А.Ю. Дробышев, Д.А. Лежнев

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Делегатская, д. 20/1, г. Москва, 127473, Россия

Аннотация

Цель: анализ эффективности использования костнопластических материалов для снижения уровня резорбции после удаления зуба в предимплантационном периоде по данным конусно-лучевой компьютерной томографии.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 80 пациентов, которые были распределены на 4 равные группы в зависимости от используемого презервационного материала. В первой группе использовался ксеноматериал на основе натуральной бычьей кости Cerabone (Botiss, Германия). Во второй группе применяли плазму, обогащенную факторами роста (PRGF) и полученную по технологии BTI Endoret (Испания). Третью группу составили пациенты, которым проведена презервация лунки удаленного зуба измельченным аутологичным дентинным матриксом (АДМ), полученным из собственного зуба. В четвертой группе для профилактики резорбции лунки использовался костнопластический материал на основе гидроксиапатита с гидрохлоридом линкомицина Коллапан-Л («Интермедапатит», Россия). Всем пациентам до удаления и через 3 месяца после презервации проводилась конусно-лучевая компьютерная томография челюстно-лицевой области для оценки уровня резорбции костной ткани. После установки дентальных имплантатов проводилась сравнительная оценка уровня резорбции костной ткани до удаления зуба и в предимплантационном периоде в вертикальном и горизонтальном направлениях.

Результаты. Наименьший уровень вертикальной резорбции костной ткани после проведения презервации лунки отмечается в группе 1 (Cerabone) и группе 3 (АДМ). Медианное значение уровня резорбции стенки лунки в группе 1 оказалось на уровне 0,7 мм (8,54 %) в вертикальном направлении и 0,5 мм (9,45 %) в горизонтальном измерении по сравнению с уровнем костной ткани до удаления зуба. Схожие показатели отмечаются и в группе с применением аутологичного дентинного матрикса. Вертикальная убыль костной ткани лунки зуба составила 0,61 мм (7,75 %), горизонтальная — 0,51 мм (6,2 %). При использовании двух других материалов уровень резорбции костной ткани был существенно выше.

Заключение. Использование трехмерных лучевых методов исследования позволяет провести комплексную оценку объема костной ткани, что, в свою очередь, обуславливает выбор размера дентального имплантата, необходимость дальнейших костнопластических операций по увеличению ширины/высоты альвеолярного гребня. Использование конусно-лучевой компьютерной томографии показало, что оптималь-

ные результаты возможно получить при внесении в лунку удаленного зуба материала Cerabone, а также при использовании инновационного метода презервации с применением собственного измельченного зуба пациента (АДМ).

Ключевые слова: презервация лунки, ксеноматериал, аутологичный дентинный матрикс удаленного зуба, конусно-лучевая компьютерная томография, плазма, обогащенная факторами роста

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Редько Н.А., Дробышев А.Ю., Лежнев Д.А. Презервация лунки зуба в предимплантационном периоде: оценка эффективности применения костно-пластических материалов с использованием данных конусно-лучевой компьютерной томографии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(6): 70–79. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-6-70-79>

Поступила 24.10.2019

Принята после доработки 06.11.2019

Опубликована 20.12.2019

SOCKET PRESERVATION DURING PREIMPLANTATION PERIOD: EFFICACY OF OSTEOPLASTIC MATERIAL APPLICATION USING CONE BEAM COMPUTED TOMOGRAPHY

Nikolay A. Red'ko*, Aleksey Yu. Drobyshev, Dmitry A. Lezhnev

*Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov,
127473, Delegatskaya str., 20/1, Moscow, Russia*

Abstract

Aim. To analyse the efficiency of osteoplastic material application in order to reduce the resorption level after tooth extraction in the preimplantation period according to the data of cone beam computed tomography.

Materials and methods. The study involved 80 patients who were divided into 4 equal groups depending on the preservation material used. The first group was treated with Cerabone (Botiss, Germany) xenomaterial based on natural bovine bone. Plasma enriched with PRGF growth factors obtained by the BTI Endoret (Spain) technology was used for the patients of the second group. The third group consisted of patients who underwent a socket preservation of the extracted tooth with a powdered autologous dentin matrix (ADM) obtained from their own tooth. In the fourth group, bone-plastic material based on hydroxyapatite with Collapan-L lincomycin hydrochloride (Intermedapatit, Russia) was used to prevent socket resorption. All patients had a cone beam computed tomography of the maxillofacial region before the extraction and 3 months after the preservation in order to evaluate the level of bone resorption. After the installation of dental implants, a comparative assessment of the bone resorption level in the vertical and horizontal directions before tooth extraction and in the preimplantation period was carried out.

Results. The smallest level of vertical bone resorption after socket preservation was observed in group 1 (Cerabone) and group 3 (ADM). The median value of the socket resorption level in group 1 was 0.7 mm (8.54 %) in the vertical direction and 0.5 mm (9.45 %) in horizontal measurement as compared to the level of bone tissue before tooth extraction. Similar indicators were observed in the group using an autologous dentin matrix. The vertical decrease in the socket bone tissue was 0.61 mm (7.75 %), horizontal — 0.51 mm (6.2 %). The level of bone resorption was significantly higher using two other materials.

Conclusions. The use of three-dimensional radiation research methods allows a comprehensive assessment of the bone tissue volume to be carried out, which in turn determines the choice of the dental implant size, the need for further bone-plastic surgery to increase the width/height of the alveolar ridge. The use of cone beam computed tomography showed that the most optimal results can be obtained by introducing Cerabone material into the socket of the extracted tooth, as well as using the innovative method of preservation with the patient's own powdered tooth (ADM).

Keywords: socket preservation, xenomaterial, autologous dentin matrix of the extracted tooth, cone beam computed tomography, plasma enriched with growth factors.

Conflicts of interest: The authors declare no conflict of interest.

For citation: N.A. Red'ko, A.Yu. Drobyshev, D.A. Lezhnev. Socket preservation during preimplantation period: the effectiveness evaluation of osteoplastic material application using cone beam computed tomography. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(6): 70–79. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-6-70-79>

Submitted 24.10.2019

Revised 06.11.2019

Published 20.12.2019

Введение

Заболевания зубочелюстной системы и потеря зубов как следствие кариозных и некариозных поражений остаются важной проблемой здоровья населения во всем мире длительное время [1–3]. Заболевания пародонтального комплекса, особенно воспалительно-деструктивные формы, наряду с осложнениями кариеса зубов приводят к значительному ухудшению анатомо-функциональных характеристик зубочелюстной системы [4]. В последние годы использование остеинтегрированных дентальных имплантатов стало стандартом полноценной реабилитации зубочелюстной системы пациентов с полной и частичной адентией. Более 15 миллионов дентальных имплантатов ежегодно устанавливается в мире для восстановления жевательной функции у пациентов [5–7].

После удаления зуба строение и объем альвеолярной части челюсти претерпевают значительные изменения, которые достаточно освещены как в доклинических исследованиях, так и на клинических моделях [8, 9]. Презервация лунки альвеолярного отростка с целью дальнейшего проведения операции дентальной имплантации является одним из способов профилактики постэкстракционного изменения размеров величины и объема альвеолярного гребня [10, 11]. Несмотря на высокую частоту встречаемости данной патологии среди пациентов и значительное количество проведенных исследований по этой проблематике, на данный момент не существует единого стандарта для профилактики уменьшения размеров альвеолярного гребня в послеоперационном периоде. Также остаются актуальными вопросы разработки показаний

для применения различных костнопластических материалов и ведения пациентов в постэкстракционном периоде [12, 13].

Цель исследования: анализ эффективности использования костнопластических материалов для снижения уровня резорбции после удаления зуба в предимплантационном периоде по данным конусно-лучевой компьютерной томографии.

Материалы и методы

На базе кафедры челюстно-лицевой и пластической хирургии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России с 2017 по 2019 г. проводилось клиническое рандомизированное исследование.

В исследовании приняли участие 80 пациентов, которые были распределены на 4 группы в зависимости от презервационного материала. В первой группе ($n = 20$) у пациентов после удаления зуба использовался ксеногенный костнопластический материал Cerabone (Botiss, Германия). Данный материал производится на основе натуральной бычьей кости, забор которой происходит в Новой Зеландии по сертифицированной технологии. Во второй группе ($n = 20$) после удаления использовалась аутологичная плазма, обогащенная факторами роста и полученная из собственной венозной крови пациента с применением технологии PRGF (Plasma Rich Growth Factors), производитель BTI Endoret (Испания). В третьей группе ($n = 20$) в качестве презервационного материала применялся измельченный аутологичный дентинный матрикс (АДМ), полученный из зуба пациента после удаления. В чет-

вертой группе ($n = 20$) использовался костнопластический материал на основе гидроксиапатита с гидрохлоридом линкомицина — Коллапан-Л («Интермедапатит», Россия). После установки дентальных имплантатов проводилась сравнительная оценка уровня резорбции костной ткани до удаления зуба и в предимплантационном периоде в вертикальном и горизонтальном направлениях.

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные показатели описаны с использованием медианы и нижнего и верхнего квартилей. Результаты представлены в виде Me [Q1; Q3].

При сравнении четырех независимых выборок по количественному признаку использовался критерий Краскала — Уоллиса. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$. При обнаружении статистически значимых различий между группами в целом проводились попарные сравнения групп с использованием критерия Манна — Уитни с применением поправки Бонферрони при оценке значения p . Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,0125$. При сравнении двух зависимых выборок (оценка параметров зуба до удаления и в предимплантационном периоде) использовался критерий Уилкоксона.

Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Пациентам перед удалением зуба и перед дентальной имплантацией проводилась конусно-лучевая компьютерная томография на аппарате I-Cat (Imaging Sciences International, США) по стандартному протоколу на базе кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Выбор данного аппарата был обусловлен возможностью получения диагностических изображений с толщиной среза 0,3 мм и построения мультипланарных и трехмерных изображений высокого качества в сочетании с минимальной лучевой нагрузкой на пациента. Обработка полученных исследований проводилась совместно с врачами-рентгенологами на программном комплексе iCATVision, специально предназначенном для решения задач челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, на котором имеется возможность построения панорамного изображения и кросс-сканов гребня альвеолярного отростка челюстей (рис. 1).

До экстракции зуба пациентам проводилась оценка параметров альвеолярного гребня в области удаляемого зуба. Проводилось измерение высоты щечной/вестибулярной стенки лунки (линия 1), язычной/небной стенки (линия 2),

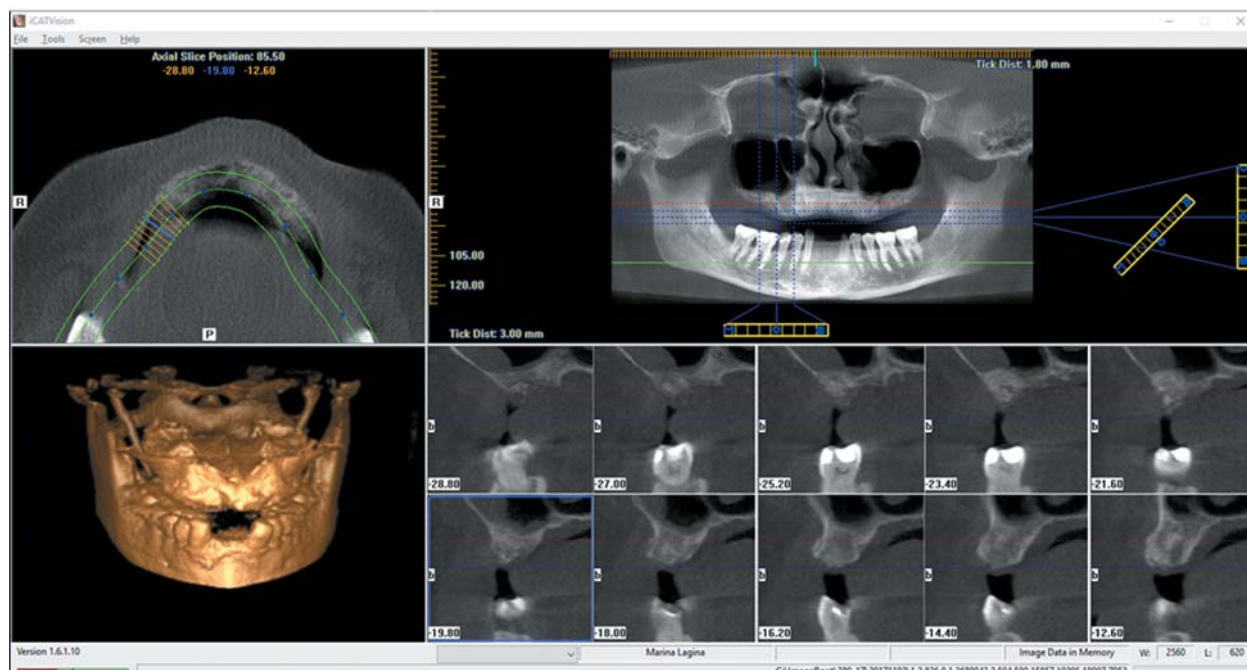


Рис. 1. Фото стандартного рабочего окна компьютерной программы iCATVision с одномоментным представлением базового аксиального изображения, панорамной реконструкции, 3D-реформата и кросс-секций зоны интереса.

Fig. 1. A screenshot of an iCATVision software window with the simultaneous view of basic axial image, panoramic reconstruction, 3D re-format and the cross-sections of studied zone.

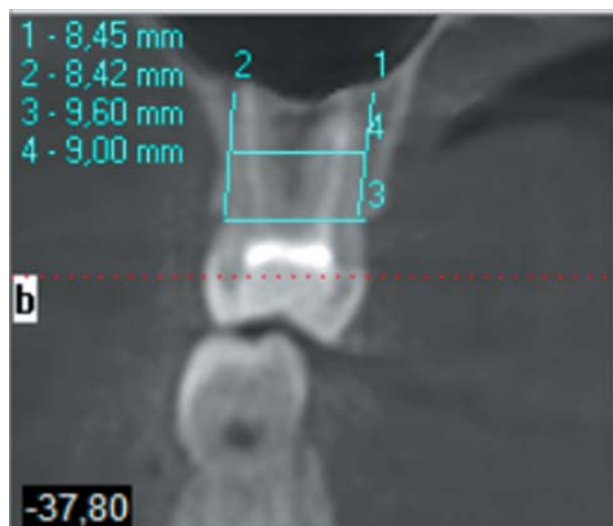


Рис. 2. Фото стандартного рабочего окна компьютерной программы iCATVision (кросс-секция зоны интереса) с измерениями.

Fig. 2. A screenshot of an iCATVision software window with the cross-sections of studied zone and measurements.

а также ширины и в области вершины альвеолярного гребня (линия 3) и лунки в центральной части (линия 4) (рис. 2). Статистически значимых различий между 4 группами, распределенными в зависимости от презервационного материала,

по высоте щечной/вестибулярной стенки лунки ($p = 0,1084$) и язычной/небной стенки ($p = 0,0753$) не было выявлено. Результаты измерений до удаления зуба представлены в таблице 1. Результаты измерений параметров лунки после внесения костнопластических материалов в предимплантационном периоде представлены в таблице 2.

Анализ представленных данных показал, что произошло статистически значимое ($p < 0,001$) относительно равномерное снижение параметров вне зависимости от групп сравнения (рис. 3).

На основании полученных данных проведено сравнение результатов всех четырех групп по уровню резорбции костной ткани после проведения презервации лунки в предимплантационном периоде, которые представлены в таблице 3 и на рисунке 4.

Как следует из представленных данных, наименьший уровень вертикальной резорбции костной ткани после проведения презервации лунки отмечается в группе 1 (Cerabone) и группе 3 (АДМ). Медианное значение вертикальной потери вестибулярной стенки лунки в группе 1 оказалось на уровне 0,7 мм, что составило 8,54% от первоначального значения. Схожие показатели отмечаются и в группе с примени-

Таблица 1. Результаты измерения параметров лунки зуба до удаления (Me [Q1; Q3])

Table 1. Socket parameters before the tooth extraction (Me [Q1; Q3])

Вид костнопластического материала	Кол-во зубов	Показатель до удаления зуба			
		h щечная / вестибулярная, мм	h небная / язычная, мм	ширина центр, мм	ширина устье, мм
Cerabone	20	8,2 [7,05; 9,55]	7,3 [6,73; 9,9]	4,4 [3,85; 5,2]	5,3 [5,15; 6,35]
PRGF	20	8,79 [7,85; 9,64]	8,14 [7,1; 9,38]	4,5 [4,21; 5,3]	5,3 [5,04; 6,62]
АДМ	20	7,86 [7,31; 9,43]	7,97 [6,4; 8,56]	6,37 [5,64; 7,08]	8,2 [6,36; 8,64]
Коллапан-Л	20	9,15 [8,05; 11,35]	9,15 [7,4; 11,3]	5,05 [4,55; 5,85]	7,8 [6,15; 8,85]

Таблица 2. Результаты измерения параметров лунки в предимплантационном периоде (Me [Q1; Q3])

Table 2. Socket parameters during preimplantation period (Me [Q1; Q3])

Вид костнопластического материала	Кол-во зубов	Показатель перед имплантацией			
		h щечная / вестибулярная, мм	h небная / язычная, мм	ширина центр, мм	ширина устье, мм
Cerabone	20	7,65 [6,35; 9,0]	6,58 [6,13; 8,95]	4,05 [3,55; 4,8]	4,95 [4,7; 5,75]
PRGF	20	6,32 [5,8; 6,93]	6,02 [5,38; 6,67]	3,2 [3,11; 3,55]	3,94 [3,65; 4,75]
АДМ	20	7,45 [6,79; 8,4]	7,65 [5,89; 8,05]	6,12 [5,15; 7,0]	7,3 [5,85; 8,05]
Коллапан-Л	20	7,55 [6,5; 9,85]	7,6 [6,05; 9,4]	3,95 [3,25; 5,1]	6,25 [4,75; 6,9]

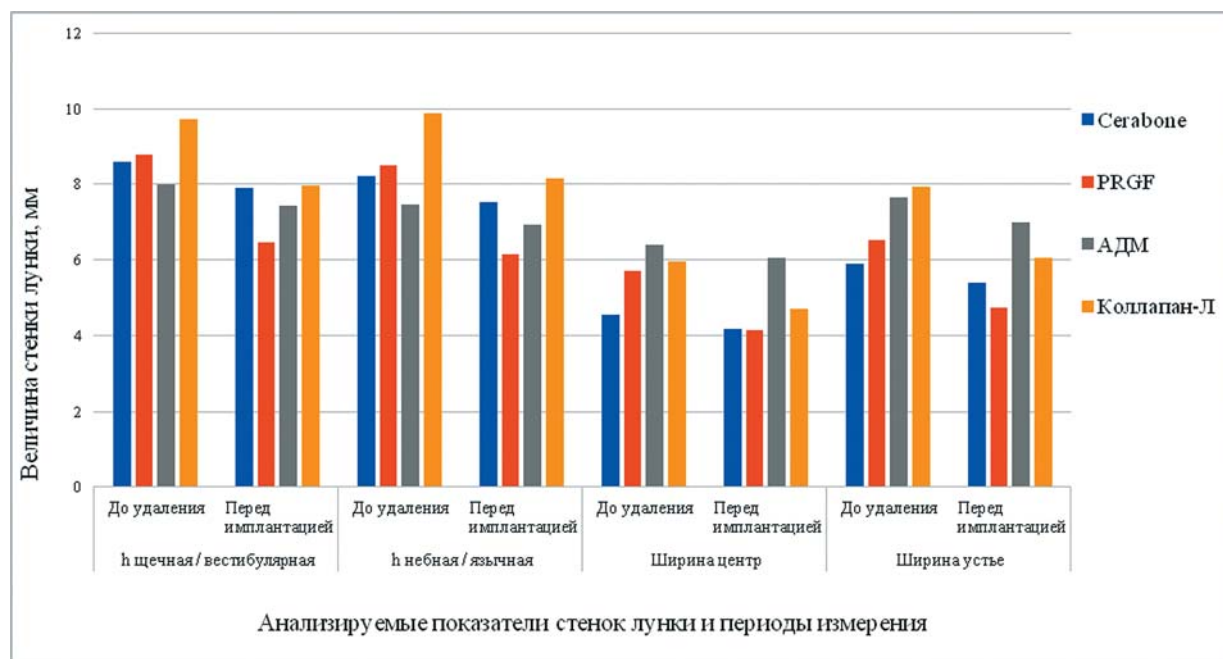


Рис. 3. Сравнительный анализ медианных значений показателей до удаления и в предимплантационном периоде.

Fig. 3. Comparative analysis of parameter median values before extraction and during preimplantation period.

Таблица 3. Уровень резорбции костной ткани после проведения презервации лунки в предимплантационном периоде

Table 3. Bone tissue resorption level after the socket preservation during preimplantation period

Вид костнопластического материала	Кол-во зубов	Уровень резорбции, мм			
		h щечная / вестибулярная, мм	h небная / язычная, мм	ширина центр, мм	ширина устье, мм
Cerabone	20	0,7 [0,5; 0,8]	0,63 [0,5; 0,8]	0,35 [0,3; 0,4]	0,5 [0,4; 0,6]
PRGF	20	2,38 [1,89; 2,71]	2,09 [1,85; 2,66]	1,35 [1,08; 1,61]	1,55 [1,37; 1,83]
АДМ	20	0,61 [0,33; 0,87]	0,46 [0,35; 0,58]	0,4 [0,23; 0,6]	0,51 [0,35; 0,9]
Коллапан-Л	20	1,75 [1,25; 2,2]	1,6 [1,3; 1,85]	1,1 [0,95; 1,45]	1,5 [1,4; 2,05]
p^*	20	$p_{1,3} = 0,35$; $p_{1,2}; p_{1,4}; p_{2,3}; p_{3,4}$; $p_{2,4} < 0,001^*$	$p_{1,3} = 0,7$; $p_{1,2}; p_{1,4}; p_{2,3}$; $p_{3,4} < 0,001^*$; $p_{2,4} < 0,14$	$p_{1,3} = 0,013$; $p_{1,2}; p_{1,4}; p_{2,3}; p_{3,4}$; $< 0,001^*$; $p_{2,4} = 0,002^*$	$p_{1,3} = 0,051$; $p_{1,2}; p_{1,4}; p_{2,3}$; $p_{3,4} < 0,001^*$; $p_{2,4} = 0,81$

Примечание: p — достигнутый уровень статистической значимости.

Note: p — obtained significance level.

ем аутологичного дентинного матрикса, 0,61 мм или 7,75% соответственно. Наибольший уровень вертикальной резорбции зафиксирован в группе с применением ПОФР (плазмы, обогащенной факторами роста). В данной группе убыль вестибулярной стенки составила 2,38 мм (27,13%), а язычной стенки 2,09 мм (25,7%). Такой уровень резорбции кости неблагоприятно влияет на дальнейшую возможность установки дентального имплантата без дополнительного хирургического вмешательства.

Что же касается уровня резорбции по ширине лунки, то тут снова в лидерах группы 1 и 3. В группе с использованием ксеноматериала уровень горизонтальной резорбции составил 0,5 мм в области устья лунки, что составляет 9,45% от первоначального значения. При использовании аутологичного дентинного матрикса удаленного зуба потеря костной ткани также оказалась незначительной и составила 0,51 мм (6,2%). В группе с использованием материала на основе гидроксиапатита (Коллапан-Л) горизонтальная

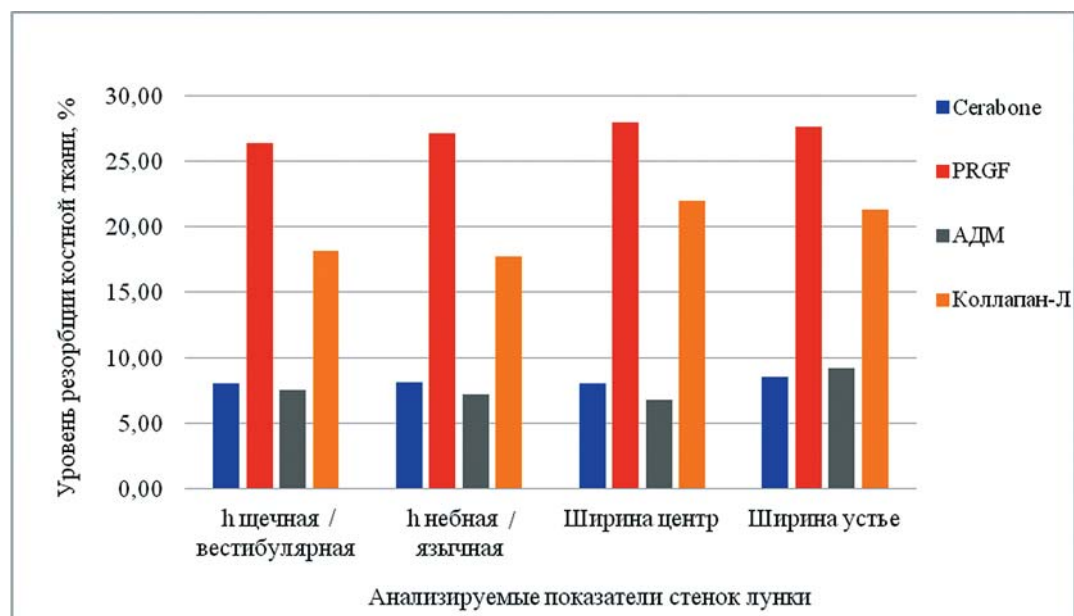


Рис. 4. Уровень резорбции костной ткани в % после проведения презервации лунки в предимплантационном периоде по сравнению с показателями до удаления.

Fig. 4. Bone tissue resorption level (%) after the socket preservation during preimplantation period as compared to the parameters before extraction.

потеря кости составила 1,1 мм (21,78%), а вертикальная резорбция оказалась на уровне 1,75 мм (19,08%) с вестибулярной стороны. Полученные в группе 4 данные свидетельствуют о приемлемом уровне резорбции костной ткани, достаточном для установки дентального имплантата без применения дальнейших костнопластических операций. В группе с использованием ПОФР убыль кости в области устья лунки и центральной ее части составила 1,55 и 1,35 мм, что составляет 29,3 и 29,97% соответственно. Полученные данные свидетельствуют о высокой вероятности необходимости проведения дополнительных оперативных вмешательств, направленных на увеличение ширины и высоты альвеолярного гребня/отростка в предимплантационном периоде.

Заключение

В современной клинической имплантологии невозможно обойтись без проведения конусно-лучевой компьютерной томографии челюстно-лицевой области для всесторонней оценки уровня регенерации костной ткани лунки зуба. Использование трехмерных лучевых методов исследования позволяет провести комплексную оценку объема костной ткани, что, в свою очередь, обуславливает выбор размера дентального имплантата, необходимость дальнейших костнопластических операций по увеличению ширины/высоты альвеолярного гребня. Использование конусно-лучевой компьютерной томографии по-

казало, что оптимальные результаты возможно получить при внесении в лунку удаленного зуба материала Cerabone, а также при использовании инновационного метода презервации с применением собственного измельченного зуба пациента (АДМ).

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Funding

The authors declare that no funding was received during the research.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование одобрено Независимым межвузовским комитетом по этике ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (пер. Гагаринский, д. 37, г. Москва, 119002, Россия), протокол № 04-18 от 19.04.2018. Исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), от всех пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with ethical principles

The study was approved by the Independent inter-university ethics committee of the Moscow State University of Medicine and Dentistry named after

A.I. Evdokimov (127473, Delegatskaya str., 20/1, Moscow, Russia), protocol No. 04–18 of 04/19/2018. The study was conducted in compliance with the

standards of the Declaration of Helsinki. All patients gave their informed consent to participate in the research.

Вклад авторов

Редько Н.А.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

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

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

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

Визуализация — подготовка визуализации данных.

Статистическая обработка полученных результатов.

Дробышев А.Ю.

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

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

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи и его критический пере-

смотр 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, материалов и оборудования для исследования.

Лежнев Д.А.

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

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

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи и его критический пересмотр 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 оборудования для исследования.

Authors' contribution

N.A. Red'ko

Concept development — formulation and development of key goals and objectives.

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

Preparation of the manuscript — drafting a manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content.

Approval of the final version of the manuscript — acceptance of the responsibility for all aspects of the work, the integrity of its parts and the final version.

Visualization — preparation of illustrative materials.

Statistical processing of the results.

A.Yu. Drobyshev

Concept development — idea formulation; formulation and development of key goals and objectives.

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

Preparation and editing of the manuscript — drafting a manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content.

Approval of the final version of the manuscript — acceptance of the responsibility for all aspects of the work, the integrity of its parts and its final version.

Resource support for research — provision of patients, materials and equipment for research.

D.A. Lezhnev

Concept development — idea formulation; formulation and development of key goals and objectives.

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

Preparation and editing of the manuscript — drafting a manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content.

Approval of the final version of the manuscript — acceptance of the responsibility for all aspects of the work, the integrity of all its parts and its final version.

Resource support for research — provision of equipment for research.

Список литературы

1. Бениашвили Р.М., Гурин А.Н., Кулаков А.А. *Десневая и костная пластика в дентальной имплантологии*. Курдюкова И.В., редактор. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 240 с.
2. Янушевич О.О., Максимовский Ю.М., Максимовская Л.Н., Орехова Л.Ю. *Терапевтическая стоматология: учебник*. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 760 с.
3. Редько А.Н., Зобенко А.В. Стоимостные показатели лечения в условиях стационара пациентов с воспалительной патологией челюстно-лицевой области в Краснодарском крае. *Современные проблемы науки и образования*. 2017; 5: 40.
4. Дмитриева Л.А., Тойбахтина А.А., Мазурова В.Н., Яшкова В.В. Роль компьютерной томографии в диагностике и лечении эндодонтопародонтальных поражений. *Эндодонтия Today*. 2015; 1: 58–61.
5. Панин А.М., Зуева А.О., Чувилкина Е.И. Профилактика инфекционных осложнений при использовании кольцевидных костных аутотрансплантатов и дентальной имплантации. *Российская стоматология*. 2016; 9(2): 51–52.
6. Gallone M., Robiony M., Bordonali D., Bruno G., De Stefani A., Gracco A. Multidisciplinary treatment with a customized lingual appliance for an adult patient with severe Class III malocclusion and multiple missing teeth. *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.* 2019; 156(3): 401–411. DOI: 10.1016/j.ajodo.2019.05.004
7. Задеренко И.А., Дробышев А.Ю., Алиева С.Б., Циклаури В.Т., Амаев А.К., Шекиев Р.З. Применение имплантов системы РЕЕК у больных раком полости рта с дефектами зубочелюстной системы. *Сибирский онкологический журнал*. 2016; 15(1): 88–89.
8. Tan W.L., Wong T.L., Wong M.C., Lang N.P. A systematic review of post-extraction alveolar hard and soft tissue dimensional changes in humans. *Clin. Oral. Implants Res.* 2012; 23(Suppl 5): 1–21. DOI: 10.5353/th_b4839545
9. Araujo M.G., Lindhe J. Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. *J. Clin. Periodontol.* 2005; 32(2): 212–218. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2005.00642.x
10. Anitua E., Murias-Freijo A., Alkhraisat M.H., Orive G. Clinical, radiographical, and histological outcomes of plasma rich in growth factors in extraction socket: a randomized controlled clinical trial. *Clin. Oral. Investig.* 2015; 19(3): 589–600. DOI: 10.1007/s00784-014-1278-2
11. Jung R.E., Ioannidis A., Hämmerle C.H.F., Thoma D.S. Alveolar ridge preservation in the esthetic zone. *Periodontol.* 2000. 2018; 77(1): 165–175. DOI: 10.1111/prd.12209
12. Faria-Almeida R., Astramskaite-Januseviciene I., Puisys A., Correia F. Extraction socket preservation with or without membranes, soft tissue influence on post extraction alveolar ridge preservation: a systematic review. *J. Oral Maxillofac. Resh.* 2019; 10(3): e5. DOI: 10.5037/jomr.2019.10305
13. Lim H.C., Shin H.S., Cho I.W., Koo K.T., Park J.C. Ridge preservation in molar extraction sites with an open-healing approach: A randomized controlled clinical trial. *J. Clin. Periodontol.* 2019; 46(11): 1144–1154. DOI: 10.1111/jcpe.13184

References

1. Beniashvili R.M., Gurin A.N., Kulakov A.A. *Gingival and bone grafting in dental implantology*. Kurdykova I.V., editor. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 240 p. (In Russ.).
2. Yanushevich O.O., Maksimovskii Yu.M., Maksimovskaya L.N., Orekhova L.Yu. *Preventive dentistry: a tutorial*. 3rd edition, recycled, augmented. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 760 p. (In Russ.).
3. Redko A.N., Zobenko A.V. Costs of treatment of the inflammatory pathology of the maxillofacial area in a hospital among the population of the Krasnodar territory. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2017; 5: 40 (In Russ., English abstract).
4. Dmitrieva L.A., Toibakhtina A.A., Mazurova V.N., Yashkova V.V. The role of computed tomography in the diagnosis and treatment endodontically lesions. *Endodontiya Today*. 2015; 1: 58–61 (In Russ., English abstract).
5. Panin A.M., Zueva A.O., Chuvilkina E.I. Prevention of infectious complications with the use of ring-shaped bone autotransplants and dental implantation. *Rossiiskaya Stomatologiya*. 2016; 9(2): 51–52 (In Russ.).
6. Gallone M., Robiony M., Bordonali D., Bruno G., De Stefani A., Gracco A. Multidisciplinary treatment with a customized lingual appliance for an adult patient with severe Class III malocclusion and multiple missing teeth. *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.* 2019; 156(3): 401–411. DOI: 10.1016/j.ajodo.2019.05.004
7. Zaderenko I.A., Drobyshev A.Yu., Alieva S.B., Tsiklauri V.T., Amaev A.K., Shekiev R.Z. The use of PEEK implants in patients with oral cancer with defects of the dental system. *Siberian Journal of Oncology*. 2016; 15(1): 88–89 (In Russ.).
8. Tan W.L., Wong T.L., Wong M.C., Lang N.P. A systematic review of post-extraction alveolar hard and soft tissue dimensional changes in humans. *Clin. Oral. Implants Res.* 2012; 23(Suppl 5): 1–21. DOI: 10.5353/th_b4839545
9. Araujo M.G., Lindhe J. Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in

- the dog. *J. Clin. Periodontol.* 2005; 32(2): 212–218. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2005.00642.x
10. Anitua E., Murias-Freijo A., Alkhraisat M.H., Orive G. Clinical, radiographical, and histological outcomes of plasma rich in growth factors in extraction socket: a randomized controlled clinical trial. *Clin. Oral. Investig.* 2015; 19(3): 589–600. DOI: 10.1007/s00784-014-1278-2
 11. Jung R.E., Ioannidis A., Hämmerle C.H.F., Thoma D.S. Alveolar ridge preservation in the esthetic zone. *Periodontol.* 2000. 2018; 77(1): 165–175. DOI: 10.1111/prd.12209
 12. Faria-Almeida R., Astramskaite-Januseviciene I., Puisys A., Correia F. Extraction socket preservation with or without membranes, soft tissue influence on post extraction alveolar ridge preservation: a systematic review. *J. Oral Maxillofac. Resh.* 2019; 10(3): e5. DOI: 10.5037/jomr.2019.10305
 13. Lim H.C., Shin H.S., Cho I.W., Koo K.T., Park J.C. Ridge preservation in molar extraction sites with an open-healing approach: A randomized controlled clinical trial. *J. Clin. Periodontol.* 2019; 46(11): 1144–1154. DOI: 10.1111/jcpe.13184

Сведения об авторах / Information about the authors

Редько Николай Андреевич* — аспирант кафедры челюстно-лицевой и пластической хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: Редько Николай Андреевич; тел.: +7 (495) 611-43-36, +7 (916) 954-44-44; e-mail: dr.redko@mail.ru;

ул. Делегатская, д. 20/1, г. Москва, 127473, Россия.

Дробышев Алексей Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой челюстно-лицевой и пластической хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID iD 0000-0002-1710-6923

Лежнев Дмитрий Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID iD 0000-0002-7163-2553

Nikolay A. Red'ko* — Post-graduate student, Department of Maxillofacial and Plastic Surgery, the Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov.

Corresponding author: Nikolay A. Red'ko; tel.: +7 (495) 611-43-36, +7 (916) 954-44-44; e-mail: dr.redko@mail.ru;

20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia.

Aleksey Yu. Drobyshev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental head, Department of Maxillofacial and Plastic Surgery, the Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov.

ORCID iD 0000-0002-1710-6923

Dmitry A. Lezhnev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental head, Department of Diagnostic Radiology, the Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov.

ORCID iD 0000-0002-7163-2553

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ПНЕВМОКОККОВОГО МЕНИНГИТА

А.А. Агаркова^{1,2,*}, М.В. Покровский¹, П.Д. Колесниченко¹

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия

²Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Инфекционная клиническая больница им. Е.Н. Павловского», ул. Садовая, д. 122, г. Белгород, 308023, Россия

Аннотация

Цель. Изучить неврологические нарушения у крыс при моделировании бактериального гнойного менингита (БГМ), на примере пневмококкового, в условиях эксперимента.

Материалы и методы. Пневмококковый менингит моделировали путем введения суспензии, содержащей *Streptococcus pneumoniae* в концентрации 5×10^9 КОЕ/мл, в субарахноидальное пространство. Степень неврологических нарушений определяли с помощью клинической оценки состояния здоровья крыс, степени неврологического дефицита, удельной силы, тестов «Инфракрасный монитор активности», «Задача распознавания объектов».

Результаты. При моделировании пневмококкового менингита у крыс сумма баллов клинической оценки состояния их здоровья в 1-е сутки после моделирования патологии на 34,2% меньше по сравнению исходной, на 5-е сутки — меньше на 3,4%, на 8-е сутки возвращается к исходному показателю 5 баллов. Максимальная степень выраженности неврологического дефицита по шкале оценки степени неврологического дефицита при менингите, менингоэнцефалите отмечалась в первые четверо суток после моделирования менингита; она была в 1-е сутки на 34% меньше аналогичного показателя в группе интактных животных (21 балл), на 2-е сутки меньше на 32,7%, на 3-и сутки — на 30,7% и на 4-е сутки — на 30,1%. В группе менингита на 10-е сутки распределение неврологического дефицита по степени тяжести среди выживших животных было следующим: легкая — 32% от всех выживших животных, средняя — 20%, тяжелая — 16%, без остаточного неврологического дефицита — 32%. Удельная сила крыс в группе менингита на 1, 5 и 10-е сутки после развития патологии на 51,3, 36 и 32,7% меньше исходных показателей удельной силы. По отношению к интактным животным индекс распознавания кратковременной памяти у крыс группы менингита в 2,3 раза больше, а индекс распознавания долговременной памяти больше в 1,7 раза.

Заключение. Динамику неврологических нарушений у крыс при моделировании БГМ можно определить, используя методы оценки поведенческого и когнитивного статуса. У крыс при моделировании пневмококкового менингита неврологические нарушения максимально выражены в первые сутки заболевания. Затем отмечается отчетливая положительная динамика до 5-х суток заболевания. С 6-х по 10-е сутки положительная динамика присутствует, но незначительная.

Ключевые слова: пневмококковый менингит, неврологический дефицит, крысы

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Агаркова А.А., Покровский М.В., Колесниченко П.Д. Исследование поведенческой активности и неврологических нарушений у крыс при моделировании пневмококкового менингита. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(6): 80–92. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-6-80-92>

Поступила 15.10.2019

Принята после доработки 13.11.2019

Опубликована 20.12.2019

STUDY OF BEHAVIOURAL ACTIVITY AND COGNITIVE IMPAIRMENT IN RATS IN THE SIMULATION OF PNEUMOCOCCAL MENINGITIS

Alina A. Agarkova^{1,2,*}, Mikhail V. Pokrovsky¹, Pavel D. Kolesnichenko¹

¹Belgorod State National Research University,
85, Pobedy str., Belgorod, 308015, Russia

²Infectious Clinical Hospital named after E. N. Pavlovsky,
122 Sadovaya str., Belgorod, 308023, Russia

Abstract

Aim. To study neurological disorders in rats when modeling purulent bacterial meningitis (PBM) on the example of pneumococcal meningitis under experimental conditions.

Materials and methods. Pneumococcal meningitis was modeled by injecting a suspension containing *Streptococcus pneumoniae* at a concentration of 5×10^9 CFU/ml into the subarachnoid space. The degree of neurological disorders was determined by clinical assessment of rat health status, the degree of neurological deficit, specific strength, “Infrared activity monitor”, “Object recognition task” tests.

Results. When modeling pneumococcal meningitis in rats, the sum of points of clinical assessment of their health in the 1st day after modeling the pathology is 34.2 % less than the initial, on the 5th — less than 3.4 %, on the 8th day returns to the primary indicator, 5 points. The maximum degree of severity of neurological deficit was observed in the first four days after meningitis modeling; it was in the 1st day 34 % less than the same indicator in the group of intact animals, on the 2nd day 32.7 % less, on the 3rd day — 30.7 % and on the 4th day — 30.1 %. In the meningitis group on day 10, the distribution of neurological deficit by severity was as follows: mild — 32 %, medium — 20 %, severe — 16 %, without residual neurological deficit — 32 %. The specific strength of rats in the group of meningitis on the 1st, 5th and 10th day after the development of the pathology was 48.7, 64, and 67.4 % of the baseline specific strength. In relation to intact animals, the index of recognition of short-term memory in rats of the meningitis group is 2.3 times greater, and the index of recognition of long-term memory is 1.7 times greater.

Conclusion. The dynamics of neurological disorders in rats in the simulation of PBM can be determined using the methods of assessing behavioural and cognitive status. In rats, when modeling pneumococcal meningitis, neurological disorders are maximally expressed on the 1st day of the disease. Then there is a distinct positive dynamic up to 5 days of the disease. From 6 to 10 days positive dynamics is present, but insignificant.

Keywords: pneumococcal meningitis, neurological deficit, rats

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

For citation: Agarkova A.A., Pokrovsky M.V., Kolesnichenko P.D. Study of behavioural activity and neurological disorders in rats in the simulation of pneumococcal meningitis. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(6): 80–92. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-6-80-92>

Submitted 15.10.2019

Revised 13.11.2019

Published 20.12.2019

Введение

Пневмококковый менингит (ПМ) относится к тяжелым инфекционно-воспалительным заболеваниям центральной нервной системы. Пневмококковый менингит характеризуется высокими показателями летальности, тяжелым течением, частым развитием осложнений и инвалидизацией выживших пациентов [1–5].

Тяжесть течения ПМ обусловлена патогенными свойствами его возбудителя *S. pneumoniae*. Тейхоевая кислота и капсула являются основными факторами патогенности *S. pneumoniae*. Благодаря наличию капсулы процесс фагоцитоза остается незавершенным. Поэтому пневмококк в биологических средах всегда располагается внеклеточно. Тейхоевая кислота вступает во взаимодействие с С-реактивным белком, способствует активации системы комплемента и выбросу медиаторов воспаления. В результате повышения проницаемости сосудистой стенки происходит формирование экссудата, содержащего огромное количество фибриногена, который впоследствии превращается в фибрин. Именно среди сгустков фибрина располагается пневмококк, становясь недоступным для антител против его капсульных антигенов [4–7]. Поскольку фагоцитоз при ПМ имеет незавершенный характер, *S. pneumoniae* легко распространяется по периваскулярным пространствам и проникает в вещество мозга. Формирование воспалительного экссудата, как правило, происходит на поверхности головного мозга. В связи с описанными выше особенностями патогенеза, при ПМ рано развивается менингоэнцефалит, характеризующийся повреждением вещества головного мозга, снижением мозгового кровотока и быстрым появлением отека-набухания головного мозга [5].

Клинически ПМ, как и любой бактериальный гнойный менингит, характеризуется интоксикационным, общемозговым и менингеальным синдромами. Ранее развитие менингоэнцефалита при ПМ проявляется судорожным синдромом и появлением очаговой симптоматики. ПМ отличается от бактериальных гнойных менингитов другой этиологии длительностью общемозгового синдрома и очаговых симптомов. Остаточные явления в виде двигательных и когнитивных дисфункций отмечались у 20,4 % выживших пациентов [7–9].

Основные принципы лечения ПМ направлены на купирование дальнейшего распространения патологического процесса и предотвращение развития осложнений [10]. «Золотым стандартом» лечения при ПМ является назначение эффективной антибактериальной терапии с учетом чувствительности возбудителя.

Важную роль в развитии повреждений головного мозга при ПМ и последующих неблагоприятных исходов играет массивная воспалительная реакция, возникающая в ответ на инвазию пневмококками [11]. Выраженность воспалительной реакции зависит от степени бактериального лизиса. Поэтому чем больше выброс продуктов клеточного распада, тем массивнее область повреждения нейронов [12].

Соответственно терапия ПМ всегда комплексная, включающая, помимо антибактериальной, несколько фармакологических групп препаратов. С целью уменьшения воспалительной реакции, купирования отека мозга назначается адъювантная гормональная терапия дексаметазоном. В схему лечения обязательно входят препараты с церебропротективным действием для защиты и предотвращения гибели нейронов, что позволяет улучшить исход заболевания и уменьшить количество и степень остаточного неврологического дефицита.

Динамику состояния пациента и эффективность проводимого лечения оценивают с помощью ряда признаков: характер температурной кривой, степень нарушения сознания, выраженность менингеального синдрома, степень неврологического дефицита.

При моделировании бактериального гнойного менингита у лабораторных животных степень повреждения мозга оценивают по выраженности неврологических и когнитивных нарушений.

Для оценки неврологического дефицита у крыс, как правило, используют ряд тестов, отражающих поведенческую активность животных. Наиболее часто используемые: «Открытое поле», «Водный лабиринт Морриса», «Приподнятый крестообразный лабиринт», исследование поведения с помощью инфракрасного монитора активности. В нашем исследовании использовался тест «Инфракрасный монитор активности». Данное устройство представляет собой двухмерную квадратную раму и систему инфракрасных лучей, которая детектирует движения животного. С помощью IR Actimeter (Panlab Harvard Apparatus LE 8825, Испания) можно провести тестирование произвольной двигательной активности, числа и продолжительности эпизодов вставания на задние лапы, стереотипных движений, а также исследовательского поведения в модели «перфорированного поля» в условиях дневного и ночного освещения. Программное обеспечение Acti Track позволяет сделать анализ траектории движения животного (расстояния, скорости, времени, проведенного в определенных зонах). Исполь-

зуется для оценки ориентировочно-исследовательского поведения [13].

Существует устройство для оценки мышечной силы конечностей мелких лабораторных животных в эксперименте, с помощью которого также можно оценить степень неврологического дефицита, поскольку очевидно, что чем меньше мышечная сила животного, тем больше степень повреждения головного мозга. Для объективизации результата определяется удельная сила, которая рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{удельная сила} = \frac{\text{сила хвата животного}}{\text{масса животного}}.$$

Данный расчет позволяет не применять абсолютные величины массы тела животного и объективизировать данные даже при сравнении групп животных с различными массами.

Когнитивные способности крыс оценивали с помощью теста «Задача распознавания объектов», который позволяет исследовать кратковременную и долговременную память распознавания объектов у лабораторных животных.

Цель исследования — изучить неврологические нарушения у крыс при моделировании бактериального гнойного менингита, на примере пневмококкового, в условиях эксперимента.

Задача исследования — подобрать адекватные методы, позволяющие достоверно оценить степень неврологических нарушений при моделировании бактериального гнойного менингита.

Материалы и методы

Экспериментальное исследование проводили с участием 20 крыс-самок линии Wistar массой 230–260 г. В каждой группе было по 10 крыс. Первая группа — интактные животные, вторая — контрольная группа с моделированным пневмококковым менингитом, получавшая в качестве лечения антибактериальную терапию цефтриаксоном. Животные содержались в стандартных условиях вивария ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» со свободным доступом к еде и воде. Все манипуляции с животными проводились в условиях наркоза (золетил 60 мг/кг и хлоралгидрат 160 мг/кг внутривенно).

Подготовка культуры микроорганизмов. *Streptococcus pneumoniae* (серотип 3) культивировали в течение ночи в 10 мл бульона Тодда — Хьюита, затем разбавляли свежим раствором и выращивали до логарифмической фазы. Культуру центрифугировали 10 минут со скоростью 5000 оборотов и суспендировали в стерильном физиологическом растворе до концентрации

5×10^9 КОЕ/мл. Размер инокуляции был подтвержден количественными культурами.

Пневмококковый менингит моделировали следующим образом. С зоны доступа удаляли волосную покров с помощью депиляционного крема. Была проведена антисептическая обработка места предполагаемой пункции. Животное располагали в положении лежа и наклоняли голову вниз приблизительно под углом 45° , так чтобы визуализировалась ромбовидная ямка между затылочным бугром и атлантом. Пункцию субарахноидального пространства производили с помощью 23G-иглы, держа крысу одной рукой за тазовый пояс. Для индукции менингита вводили 10 мкл суспензии, содержащей 3 серотип *S. pneumoniae* в концентрации 5×10^9 КОЕ/мл. Затем животных возвращали в свои клетки. Через восемнадцать часов развитие менингита было подтверждено количественной культурой 5 мкл СМЖ, которая была получена путем пункции субарахноидального пространства. Лечение начинали через 18 часов. Животные получали цефтриаксон (100 мг/кг массы тела) внутримышечно в течение 7 дней. Через 10 дней животные были свободны от инфекции. Отсутствие инфекции подтверждали пункцией субарахноидального пространства на 10-е сутки и последующим отрицательным результатом бак посева СМЖ [14, 15].

Перед моделированием менингита всем животным провели балльную клиническую оценку состояния их здоровья, степени неврологического дефицита, определили удельную мышечную силу, исследовали показатели поведенческой активности.

Каждые 24 часа ежедневно в течение десяти суток проводили клиническую оценку состояния здоровья крыс. Крыс взвешивали и тяжесть заболевания оценивали клинически, используя следующую шкалу: 1 = кома; 2 = не поворачивается вертикально при позиционировании на спине; 3 = поворачивается вертикально в течение 30 с; 4 = минимальная амбулаторная активность, поворачивается вертикально в течение <5 с; и 5 = нормально.

Оценку степени неврологического дефицита проводили, используя шкалу оценки неврологического дефицита при менингите, менингоэнцефалите (табл. 1).

Степень неврологического дефицита оценивали по общей сумме баллов ежедневно. При этом 0 баллов свидетельствует о максимальной выраженности нарушений, а 21 балл — об их отсутствии. Степень тяжести неврологического дефицита оценивали следующим образом: 18 баллов

Таблица 1. Шкала оценки неврологического дефицита при менингите, менингоэнцефалите
Table 1. Evaluation scale of neurological deficit in meningitis, meningoencephalitis

Показатель	Баллы			
	0	1	2	3
Спонтанная активность (в пустой клетке 5 минут)	Движения отсутствуют	Вялые движения	Двигается, но не приближается к трем сторонам клетки	Двигается и приближается к трем сторонам клетки
Тремор	—	Резко выражен	Умеренно выражен	Отсутствует
Парез конечностей	4 конечности	2–3	1	0
Паралич конечностей	4 конечности	2–3	1	0
Забирается по сетке	—	Не удается забраться	Забирается на 1/2 сетки	Забирается нормально
Реакция на прикосновение к стороне тела	—	Отсутствует	Слабый ответ	Нормальный ответ
Реакция на прикосновение к вибриссам	—	Отсутствует	Слабый ответ	Нормальный ответ

и менее — легкая, 14–17 баллов — средняя, 13 баллов и более — тяжелая.

С помощью устройства для оценки мышечной силы конечностей мелких лабораторных животных в эксперименте на 1, 5 и 10 сутки определяли удельную силу крыс.

Оценку ориентировочно-исследовательского поведения крыс проводили с помощью «Инфракрасного монитора активности» на 1, 3, 5, 7 и 10-е сутки. Оценивали общую активность, стереотипы движения, максимальную скорость, общую дистанцию, время отдыха в у.е., используя программное обеспечение Acti Track. В эксперименте использовалась установка фирмы Panlab Harvard Apparatus LE 8825.

На 10-е сутки после индукции менингита проводили оценку когнитивных способностей крыс, используя тест «Задача распознавания объектов». Данный тест позволяет оценить пространственную память. Исследование было выполнено в открытом поле размерами 40 на 50 см, окруженном стенами высотой 50 см, изготовленными из фанеры, с передней стеклянной стенкой. Черные линии разделили пол открытого поля на 12 равных прямоугольников. Все животные подвергались сеансу привыкания, в котором им разрешалось свободно исследовать свободное поле в течение 5 минут. Во время этого испытания не было помещено никаких предметов. После сеанса привыкания тренировка проводилась в разные моменты. Крыс по одной помещали на 5 минут в открытое поле, в котором находились 2 одинаковых предмета (объекты А1 и А2, оба куба). Предметы располагали в 2 смежных углах на расстоянии 10 см от стен.

В анализе кратковременной памяти распознавания объектов, который проводился через 1,5 часа после тренировки, крысы исследовали открытое поле в течение 5 минут в присутствии 1 знакомого объекта (А) и 1 нового объекта (В, пирамида с квадратным основанием). Индекс распознавания был рассчитан для каждого животного как отношение $TB/(TA+TB)$; где TA — время, затраченное на изучение знакомого объекта А и TB — время, потраченное на изучение нового объекта В.

Во время теста на долговременную память распознавания объектов, который проводился через 24 часа после тренировки, этим же крысам разрешалось исследовать открытое поле 5 минут в присутствии знакомого объекта А и нового объекта С (шар с квадратным основанием). Память распознавания оценивалась так же, как и в краткосрочном анализе памяти. Исследованием объекта считалось обнюхивание (исследование объекта с расстояния 3–5 см) или касание объекта носом и/или передними лапами. Все объекты, используемые в задаче, имели похожую текстуру (гладкие), цвет (синий) и размеры (вес 150–200 г), но отличались по форме [14].

Все расчеты выполнены с помощью пакета статистических программ Microsoft Excel 16.0. Нормальность распределения оценивали по критерию Шапиро — Уилка и Колмогорова — Смирнова. Межгрупповое статистическое сравнение проводили при помощи критерия Краскела — Уоллиса с подтестом Дана. Для статистического сравнения повторяющихся измерений использовали дисперсионный анализ. Различия были определены при 0,05-уровне значимости (Graph Pad Prism 5.0)

Результаты исследования и их обсуждение

У крыс при моделировании пневмококкового менингита сумма баллов клинической оценки состояния их здоровья в 1-е сутки после моделирования патологии на 34,2 % меньше по сравнению с исходной, на 2-е сутки меньше на 22,8 % от исходной, на 3-и сутки меньше на 17,2 % по сравнению с исходной, на 4-е сутки — на 10 % соответственно (рис. 1). На 5–7-е сутки после моделирования патологии отмечается значительная положительная динамика, клиническая оценка меньше на 3,4 % от исходной. На 8-е сутки по балльной клинической оценке состояние здоровья крыс равно 5 баллам, что соответствует исходному показателю в обеих группах. На 1, 2, 3 и 4-е сутки после моделирования патологии различия в группе менингита по отношению к группе интактных животных статистически значимы ($p < 0,05$).

Максимальная степень выраженности неврологического дефицита относительно здоровых животных (21 балл по шкале оценки степени неврологического дефицита при менингите, менингоэнцефалите) отмечалась в первые четверо суток после моделирования менингита; она была

в 1-е сутки на 34 % меньше аналогичного показателя в группе интактных животных, на 2-е сутки меньше на 32,7 %, на 3-и сутки — на 30,7 % и на 4-е сутки — на 30,1 % (рис. 2). С 5–6-х суток отмечается положительная динамика. На 10-е сутки после моделирования патологии степень неврологического дефицита была на 17,5 % меньше относительно здоровых животных.

На 10-е сутки, когда у животных лабораторно подтверждалось выздоровление от пневмококкового менингита, результат расценивался как показатель остаточного неврологического дефицита, поскольку при дальнейшем наблюдении за животными положительной динамики не отмечалось или она была очень незначительной. В группе менингита на 10-е сутки распределение неврологического дефицита по степени тяжести было следующим: легкая — 32 %, средняя — 20 %, тяжелая — 16 %, без остаточного неврологического дефицита — 32 % (рис. 3).

В группе менингита удельная сила на 1, 5 и 10-е сутки после развития патологии равнялась 48,7, 64 и 67,4 % от исходных показателей удельной силы (рис. 4).

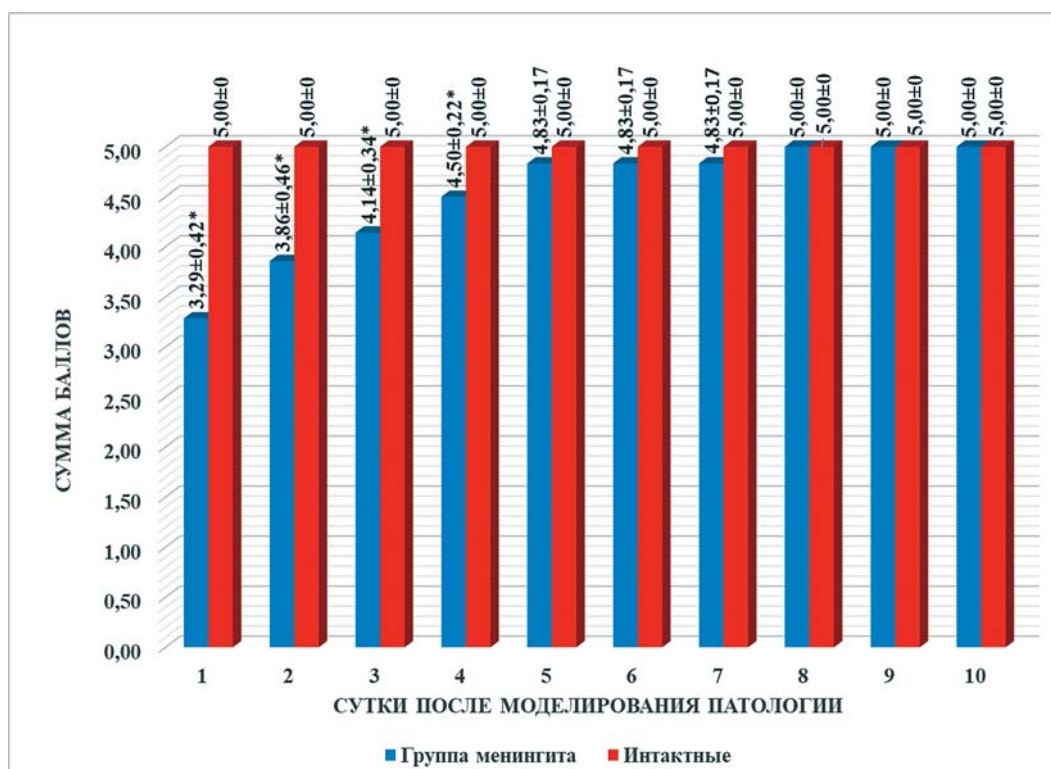


Рис. 1. Клиническая оценка состояния здоровья крыс на 1–10-е сутки после моделирования пневмококкового менингита в условиях эксперимента (по среднему значению балла в группе) ($M \pm m$; $n = 10$).

Примечание: здесь и везде далее * $p < 0,05$ по отношению к группе интактных крыс.

Fig. 1. Clinical assessment of the rat health status on the 1–10 day after the simulation of pneumococcal meningitis under experimental conditions (by the average value of the score in the group) ($M \pm m$; $n = 10$).

Note: here and elsewhere * $p < 0.05$ in relation to the intact rat group.

В тесте актиметрии общая активность крыс в группе менингита в 1-е сутки после моделирования патологии была на 70,6 % меньше исходного показателя, на 3-и сутки — меньше на 62 % (табл. 2). На 5-е сутки отмечалась положительная динамика, общая активность была на 55 % меньше по сравнению с исходными данными. С 5-х по 10-е сутки после моделирования патологии значительного роста общей ак-

тивности выявлено не было, данный показатель на 7-е и 10-е сутки также был на 55,7 и 55,3 % меньше исходного уровня общей активности. Стереотипы движения у крыс группы менингита в 1-е сутки после моделирования заболевания на 72,3 % меньше исходного показателя, на 3-и сутки меньше на 68,7 %, на 5 — на 58,4 %, на 7-е — на 57,8 %, на 10-е — на 49,1 %. Динамика показателей максимальной скорости после

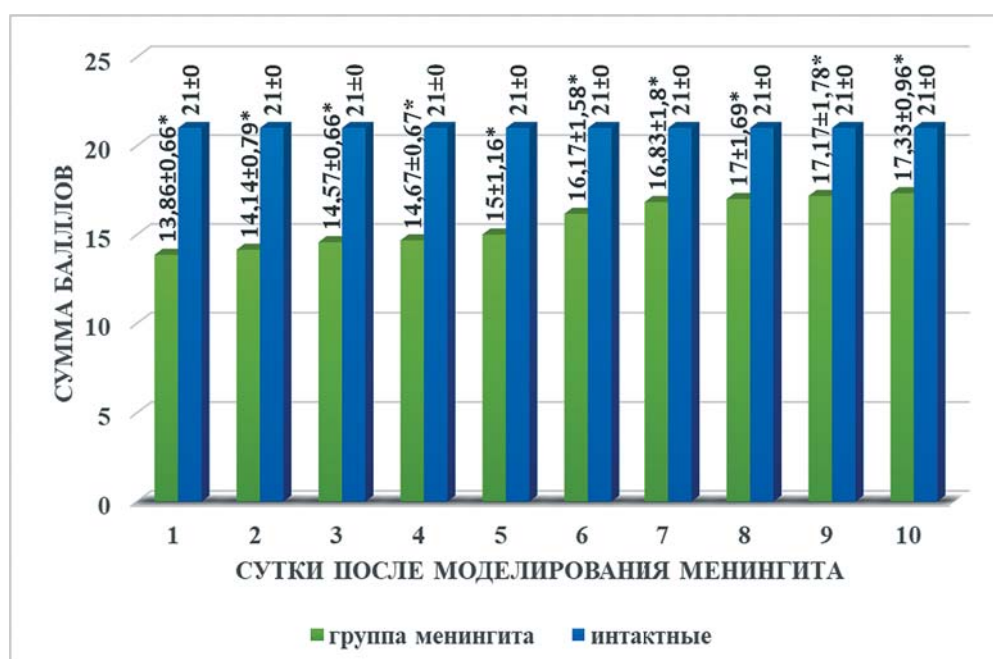


Рис. 2. Тяжесть неврологических повреждений у крыс в исследуемых группах после моделирования пневмококкового менингита в условиях эксперимента (по среднему значению балла в группе) ($M \pm m$; $n = 10$).

Fig. 2. The severity of neurological damage in rats in the study groups after modeling pneumococcal meningitis in experimental conditions (by the average score in the group) ($M \pm m$; $n = 10$).



Рис. 3. Распределение остаточного неврологического дефицита на 10-е сутки после моделирования пневмококкового менингита по степени тяжести (%).

Fig. 3. Distribution of residual neurological deficit on the 10th day after the modeling of pneumococcal meningitis by severity (%)

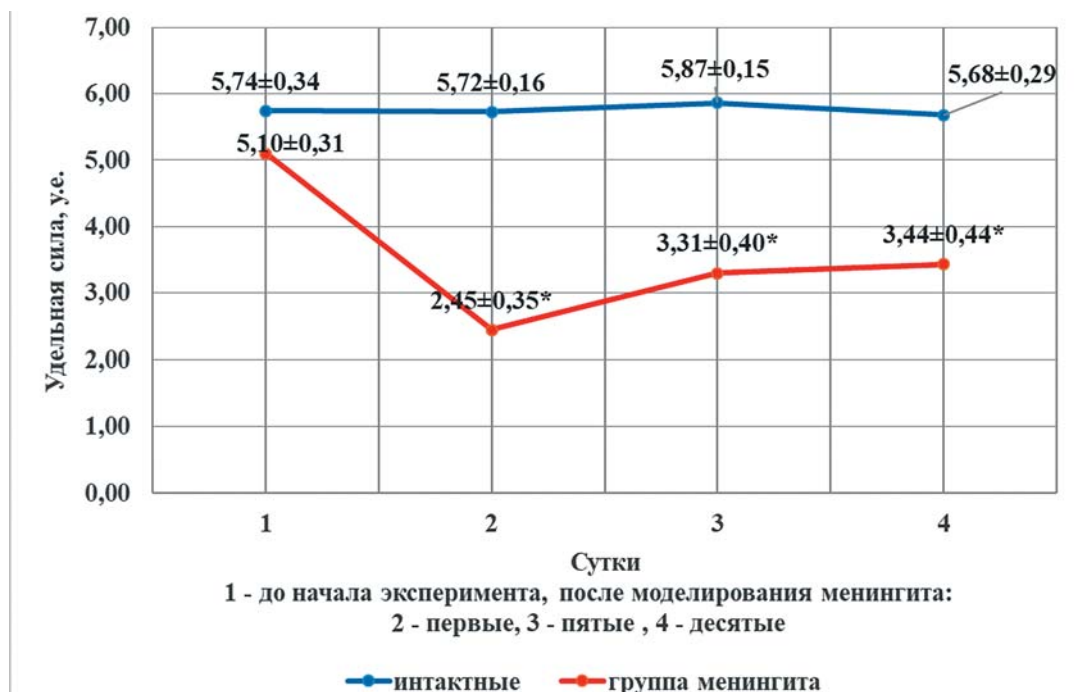


Рис. 4. Показатели удельной силы крыс в исследуемых группах до моделирования патологии и на 1, 5 и 10-е сутки после моделирования пневмококкового менингита в условиях эксперимента (по среднему значению балла в группе) ($M \pm m$; $n = 10$).

Примечание: здесь и везде далее * $p < 0,05$ по отношению к группе интактных крыс.

Fig. 4. Indices of specific strength of rats in the study groups before modeling of pathology and on the 1, 5 and 10 day after the modeling of pneumococcal meningitis under experimental conditions (according to the average value of the score in the group) ($M \pm m$; $n = 10$).

Note: here and elsewhere * $p < 0.05$ in relation to the intact rat group.

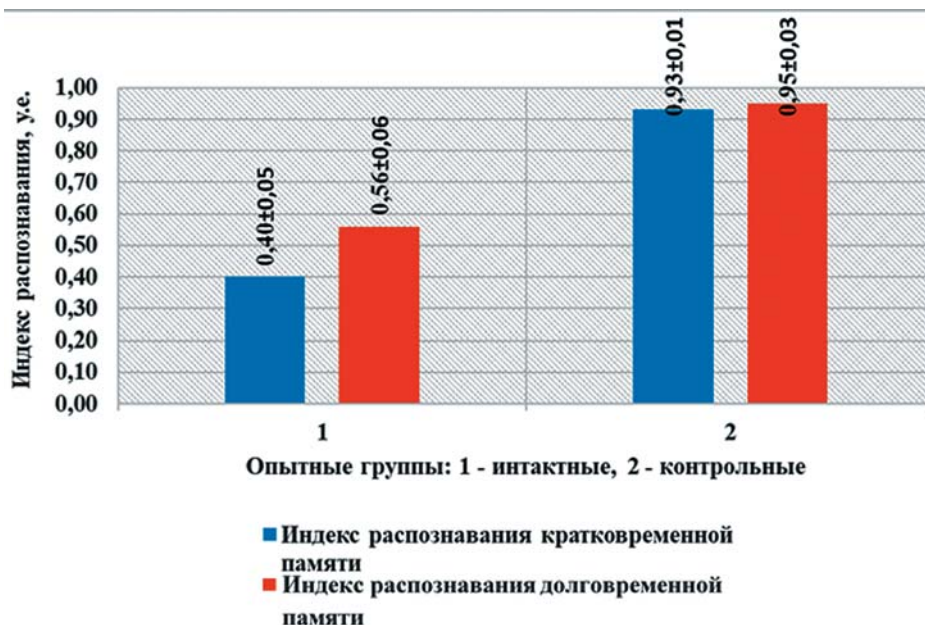


Рис. 5. Кратковременная и долговременная память у крыс на 10-е сутки после моделирования пневмококкового менингита (у. е. — индекс распознавания, рассчитанный по формуле $TB/(TA+TB)$; где TA — время, затраченное на изучение знакомого объекта A и TB — время, потраченное на изучение нового объекта B).

Fig. 5. The short-term and long-term memory in rats on the 10th day after modeling pneumococcal meningitis (y. e. — recognition index, calculated by the formula $TB/(TA + TB)$; where TA — time spent on the study of a familiar object and TB — time spent on the study of a new object B).

Таблица 2. Поведенческая активность животных в тесте актиметрии (у. е. — стандартный универсальный показатель программы «Acti Track» фирмы Panlab Harvard Apparatus LE 8825; $M \pm m$; $n = 10$)

Table 2. The behavioural activity of animals in the actimetry test (y. e. — standard universal indicator of the “ActiTrack” program by Panlab Harvard Apparatus LE 8825; $M \pm m$; $n = 10$)

Период	Группы	
	интактные	контрольные
До начала эксперимента		
Общая активность, у. е.	1278,1 $\pm$ 32,3	1179,3 $\pm$ 71,9
Стереотипы движения, у. е.	117 $\pm$ 3,9	100 $\pm$ 5,6
Максимальная скорость, у. е.	39,1 $\pm$ 2,3	37,3 $\pm$ 1,9
Общая дистанция, у. е.	2901,1 $\pm$ 139,5	2350,4 $\pm$ 162,5
Время отдыха, у. е.	41,1 $\pm$ 3,8	47,8 $\pm$ 4,1
1-е сутки после моделирования менингита		
Общая активность, у. е.	1234,9 $\pm$ 76,4	345,8 $\pm$ 108,5*
Стереотипы движения, у. е.	96,9 $\pm$ 10,3	27,7 $\pm$ 7,2*
Максимальная скорость, у. е.	34,9 $\pm$ 0,6	13,7 $\pm$ 2,7*
Общая дистанция, у. е.	2641,7 $\pm$ 159,6	535,6 $\pm$ 132,8*
Время отдыха, у. е.	49,8 $\pm$ 9,9	207 $\pm$ 28,6*
3-и сутки после моделирования менингита		
Общая активность, у. е.	1337,0 $\pm$ 32,1	447,5 $\pm$ 72,8*
Стереотипы движения, у. е.	104,5 $\pm$ 4,3	31,3 $\pm$ 5,8*
Максимальная скорость, у. е.	40,5 $\pm$ 1,41	21,1 $\pm$ 2,1*
Общая дистанция, у. е.	2901,1 $\pm$ 139,5	776,3 $\pm$ 154,4*
Время отдыха, у. е.	34,2 $\pm$ 3,6	162,3 $\pm$ 21,3*
5-е сутки после моделирования менингита		
Общая активность, у. е.	1146,1 $\pm$ 51,8	533 $\pm$ 90*
Стереотипы движения, у. е.	76,1 $\pm$ 6,8	41,6 $\pm$ 6,6*
Максимальная скорость, у. е.	39,3 $\pm$ 1,7	23,7 $\pm$ 3,9*
Общая дистанция, у. е.	2888,5 $\pm$ 105,3	976,3 $\pm$ 131,8*
Время отдыха, у. е.	39,6 $\pm$ 7,3	171,3 $\pm$ 27,8*
7-е сутки после моделирования менингита		
Общая активность, у. е.	1132,3 $\pm$ 53,2	521,5 $\pm$ 133,7*
Стереотипы движения, у. е.	85,4 $\pm$ 6,57	42,2 $\pm$ 14,9*
Максимальная скорость, у. е.	40,9 $\pm$ 2,1	23,4 $\pm$ 3,1*
Общая дистанция, у. е.	2529,3 $\pm$ 130,6	939,5 $\pm$ 153,1*
Время отдыха, у. е.	43,5 $\pm$ 6,7	153,8 $\pm$ 31,6*
10-е сутки после моделирования менингита		
Общая активность, у. е.	1105 $\pm$ 68,5	522 $\pm$ 81,1*
Стереотипы движения, у. е.	96,1 $\pm$ 7,9	50,2 $\pm$ 9,9*
Максимальная скорость, у. е.	42,9 $\pm$ 5,4	24,9 $\pm$ 0,6*
Общая дистанция, у. е.	2460,6 $\pm$ 173,7	1099,3 $\pm$ 189,2*
Время отдыха, у. е.	45,2 $\pm$ 7,3	147,1 $\pm$ 18,3*

Примечание: здесь и везде далее * $p < 0,05$ по отношению к группе интактных крыс.

Note: here and elsewhere * $p < 0.05$ in relation to the intact rat group.

моделирования менингита была следующей: в 1-е сутки — на 63,3 % меньше относительно исходных данных, на 3-и сутки — меньше на 43,2 %, на 5-е — на 37,5 %, на 7-е — 37,1 % и на 10-е — меньше на 33 %. Общая дистанция в группе менингита в 1-е сутки была на 77,2 % меньше в сравнении с исходными данными, на 3-и сутки — меньше на 66,9 %, на 5-е — на 58,4 %, на 7-е — на 60 %, на 10-е — на 53 %. Время отдыха крыс в группе менингита на 1-е сутки

в 4,3 раза выше относительно исходного показателя, на 3-и сутки — выше в 3,4 раза, на 5-е — в 3,5 раз, на 7-е — в 3,2 раза и на 10-е — в 3 раза.

По итогам проведения теста «Задача распознавания объектов» на 10-е сутки после моделирования патологии было выявлено, что кратковременная и долговременная память у крыс нарушена (рис. 5). По отношению к интактным животным индекс распознавания кратковременной памяти у крыс группы менингита в 2,3 раза

больше, а индекс распознавания долговременной памяти больше в 1,7 раза.

Заключение

При моделировании БГМ в эксперименте оценить степень неврологических повреждений у крыс возможно путем исследования поведенческого и когнитивного статуса, используя клиническую оценку состояния здоровья крыс, определение степени неврологического дефицита, удельной силы, тестов «Инфракрасный монитор активности» и «Задача распознавания объектов». Максимальная выраженность неврологической симптоматики при моделировании пневмококкового менингита в эксперименте отмечается в 1-е сутки заболевания, к 5-м суткам видна отчетливая положительная динамика, с 6-х по 10-е сутки заболевания отмечается незначительная положительная динамика.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Funding

The authors declare that no funding was received during the research.

Соответствие принципам этики

Содержание и уход за животными осуществлялись 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 principles

The keeping and care of animals was carried out in accordance with Article 11 of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association "International Recommendations for Biomedical Research Using Animals", by order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation from August 23, 2010 No. 708 "On approval of the Laboratory Rules practice" and compliance with the norms of the "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals", which are used for experimental and other scientific purposes.

Литература

1. Мартынова А.В., Туркутюков В.Б. Эпидемиологический анализ заболеваемости инвазивными и неинвазивными формами пневмококковых инфекций в различных группах населения. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2007; 9: 12–16.
2. Платонов А.Е., Николаев М.К. Заболеваемость гнойными менингитами у детей в возрасте до 5 лет в регионах России. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2007; 3: 10–18.
3. Thabet F., Tilouche S., Tabarki B., Amri F., Guediche M.N., Sfar M.T., Harbi A., Yacoub M., Essoussi A.S. Pneumococcal meningitis mortality in children. Prognostic factors in a series of 73 cases. *Arch Pediatr*. 2007; 14(4): 334–337. DOI: 10.1016/j.arcped.2006.11.012
4. Scheld W.M., Koedel U., Nathan B., Pfister H.W. Pathophysiology of bacterial meningitis: mechanisms of neuronal injury. *J. Infect. Dis.* 2002; 186(Suppl 2): S225–233. DOI: 10.1086/344939
5. Венгеров Ю.Я., Нагибина М.В., Михалинова Е.П., Раздобарина С.Е., Молотилова Т.Н., Пархоменко Ю.Г., Мозгалева Н.В., Смирнова Т.Ю., Свистунова Т.С. Пневмококковый менингит: проблема высокой летальности. *Лечащий врач*. 2013; 5: 14.
6. Поздеев О.К. *Медицинская микробиология*. М.: ГЭОТАР-Мед; 2004. 768 с.
7. Kaplan S.L. Management of pneumococcal meningitis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2002; 6(21): 589–591. DOI: 10.1097/00006454-200206000-00034
8. Шишов А.С., Григорьевская У.Б., Гурьянов А.В., Данилова Л.В., Саврасова Н.М., Соловьева Л.Я., Куприянова Л.В., Заикин В.Л., Петряев В.Г., Рудометов Ю.П., Русанова С.А., Шуба Г.А., Арсеньева Т.В., Келли Е.И. Некоторые клинические особенности бактериальных инфекций с синдромом гнойного менингита. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011; 4(111): 90–95.
9. Chavez-Bueno S., McCracken G.H. Bacterial meningitis in children. *Pediatr. Clin. North. Am.* 2005; 52(3): 795–810. DOI: 10.1016/j.pcl.2005.02.011
10. Агаркова А.А., Покровский М.В., Корокина Л.В., Землянский О.А. Пневмококковый менингит: современные аспекты диагностики и лечения. *Клиническая фармакология и терапия*. 2019; 28(2): 84–92. DOI: 10.32756/0869-5490-2019-2-84-92
11. Koedel U., Klein M., Pfister H.W. New understandings on the pathophysiology of bacterial meningitis. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2010; 23(3): 217–223. DOI: 10.1097/QCO.0b013e328337f49e
12. Barichello T., Savi G.D., Silva G.Z., Generoso J.S., Belletini G., Vuolo F., Petronilho F., Feier G., Comim C., Quevedo J., Dal-Pizzol F. Antibiotic therapy prevents, in part, the oxidative stress in the rat brain

after meningitis induced by *Streptococcus pneumoniae*. *Neurosci. Lett.* 2010; 478(2): 93–96. DOI: 10.1016/j.neulet.2010.04.072

13. Мартынова О.В., Жилинкова Л.А., Гуреев В.В., Мартынов М.А., Бесхмельницына Е.А., Костина Д.А., Анциферов О.В., Шкилева И.Ю. Исследование поведенческих реакций при моделировании тотальной ишемии головного мозга. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2015; 6: 77–82. DOI: 10.25207/1608-6228-2015-6-77-82
14. Barichello T., Simões L.R., Generoso J.S., Sangiogo G., Danielski L.G., Florentino D., Domingui D.,

Comim C., Petronilho F., Quevedo J. Erythropoietin prevents cognitive impairment and oxidative parameters in Wistar rats subjected to pneumococcal meningitis. *Transl. Res.* 2014; 163(5): 503–513. DOI: 10.1016/j.trsl.2013.12.008

15. Barrichello T., Generoso J.S., Michelin C.M., Shoes L.R., Elias S.G., Volvo F., Comim C., Dal-Pizzol F., Quevedo J. Inhibition of matrix metalloproteinases-2 and -9 prevents cognitive impairment caused by pneumococcal meningitis in Wistar rats. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2014; 239(2): 225–231. DOI: 10.1177 / 1535370213508354

References

1. Martynova A.V., Turkutyukov V.B. Epidemiological analysis of the incidence of invasive and non-invasive pneumococcal infections in different population groups. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2007; 9: 12–16 (In Russ., English abstract).
2. Platonov A.E., Nikolaev M.K. Purulent meningitis morbidity in children under 5 years of age in the Regions of Russia. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni*. 2007; 3: 10–18 (In Russ., English abstract).
3. Thabet F., Tilouche S., Tabarki B., Amri F., Guediche M.N., Sfar M.T., Harbi A., Yacoub M., Essoussi A.S. Pneumococcal meningitis mortality in children. Prognostic factors in a series of 73 cases. *Arch Pediatr*. 2007; 14(4): 334–337. DOI: 10.1016/j.arcped.2006.11.012
4. Scheld W.M., Koedel U., Nathan B., Pfister H.W. Pathophysiology of bacterial meningitis: mechanisms of neuronal injury. *J. Infect. Dis.* 2002; 186(Suppl 2): S225–233. DOI: 10.1086/344939
5. Vengerov Yu.Ya., Nagibina M.V., Mikhlinova E.P., Razdobarina S.E., Molotilova T.N., Parkhomenko Yu.G., Mozgaleva N.V., Smirnova T.Yu., Svis-tunova T.S. Pneumococcal meningitis: the problem of high mortality. *Lechashchii Vrach*. 2013; 5: 14 (In Russ.).
6. Pozdeev O.K. *Medical microbiology*. Moscow: Geotar-Med; 2004. 768 p. (In Russ.).
7. Kaplan S.L. Management of pneumococcal meningitis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2002; 6(21): 589–591. DOI: 10.1097/00006454-200206000-00034
8. Shishov A.S., Grigorevskaya U.B., Gur'yanov A.V., Danilo L.V., Savrasova N.M., Solov'eva L.Ya., Kupriyanova L.V., Zaikin V.L., Petryaev V.G., Rudometov Yu.P., Rusanova S.A., Shuba G.A., Arsen'eva T.V., Kelli E.I. Some clinical feature of bacterial infections with a syndrome of purulent meningitis. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011; 4(111): 90–95 (In Russ., English abstract).
9. Chavez-Bueno S., McCracken G.H. Bacterial meningitis in children. *Pediatr. Clin. North. Am.* 2005; 52(3): 795–810. DOI: 10.1016/j.pcl.2005.02.011
10. Agarkova A.A., Pokrovskii M.V., Korokina L.V., Zemlyanskii O.A. Diagnosis and current treatment of pneumococcal meningitis. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2019; 28(2): 84–92 (In Russ., English abstract). DOI: 10.32756/0869-5490-2019-2-84-92
11. Koedel U., Klein M., Pfister H.W. New understandings on the pathophysiology of bacterial meningitis. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2010; 23(3): 217–223. DOI: 10.1097/QCO.0b013e328337f49e
12. Barichello T., Savi G.D., Silva G.Z., Generoso J.S., Belletini G., Vuolo F., Petronilho F., Feier G., Comim C., Quevedo J., Dal-Pizzol F. Antibiotic therapy prevents, in part, the oxidative stress in the rat brain after meningitis induced by *Streptococcus pneumoniae*. *Neurosci. Lett.* 2010; 478(2): 93–96. DOI: 10.1016/j.neulet.2010.04.072
13. Martynova O.V., Zhilinkova L.A., Gureev V.V., Martynov M.A., Beskhmel'nitsyna E.A., Kostina D.A., Anciferov O.V., Shkileva I.Y. Research of behavioural reactions when modelling the total ischemia of the brain. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2015; 6: 77–82 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2015-6-77-82
14. Barichello T., Simões L.R., Generoso J.S., Sangiogo G., Danielski L.G., Florentino D., Domingui D., Comim C., Petronilho F., Quevedo J. Erythropoietin prevents cognitive impairment and oxidative parameters in Wistar rats subjected to pneumococcal meningitis. *Transl. Res.* 2014; 163(5): 503–513. DOI: 10.1016/j.trsl.2013.12.008
15. Barrichello T., Generoso J.S., Michelin C.M., Shoes L.R., Elias S.G., Volvo F., Comim C., Dal-Pizzol F., Quevedo J. Inhibition of matrix metalloproteinases-2 and -9 prevents cognitive impairment caused by pneumococcal meningitis in Wistar rats. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2014; 239(2): 225–231. DOI: 10.1177 / 1535370213508354

Вклад авторов

Агаркова А.А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности, 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 статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка визуализации данных.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических и вычислительных для анализа и синтеза данных исследования.

Покровский М.В.

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

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

Колесниченко П.Д.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности, 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.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических и вычислительных для анализа и синтеза данных исследования.

Authors' contribution

Agarkova A.A.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript, participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — data visualisation preparation.

Statistical processing — the application of statistic, mathematical, calculation or other formal methods for the analysis and synthesis of the research data.

Pokrovsky M.V.

Conceptualisation — concept formation; formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of the research — the provision of reagents, materials, animals and instrumentation for the research.

Kolesnichenko P.D.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Statistical processing — the application of statistic, mathematical, calculation or other formal methods for the analysis and synthesis of the research data.

Сведения об авторах / Information about the authors

Агаркова Алина Анатольевна* — аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский национальный исследовательский университет»; врач-инфекционист инфекционного отделения № 2 областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Инфекционная клиническая больница им. Е. Н. Павловского».

ORCID iD 0000-0002-2538-2696

Контактная информация: Агаркова Алина Анатольевна; тел.: +7 (904) 535-10-58; e-mail: lina.agarkova@yandex.ru;

ул. Садовая, д. 120в, кв. 59, г. Белгород, 308023, Россия.

Покровский Михаил Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский национальный исследовательский университет»; директор НИИ «Фармакологии живых систем».

ORCID iD 0000-0002-1493-3376

Колесниченко Павел Дмитриевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский национальный исследовательский университет».

ORCID iD 0000-0002-2434-994X

Alina A. Agarkova* — Postgraduate Researcher, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod National Research University; Infectious Disease Specialist, Infectious Disease Department No. 2, Infectious Clinical Hospital named after E. N. Pavlovsky.

ORCID iD 0000-0002-2538-2696

Corresponding author: Alina A. Agarkova; tel.: +7 (904) 535-10-58; e-mail: lina.agarkowa@yandex.ru;

120v, sq. 59. Sadovaya str., Belgorod, 308023, Russia.

Mikhail V. Pokrovsky — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod National Research University; Director of the Research Institute of Pharmacology of Living Systems.

ORCID iD 0000-0002-1493-3376

Pavel D. Kolesnichenko — Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod National Research University.

ORCID iD 0000-0002-2434-994X

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

КАРДИОПРОТЕКТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ ЭНАНТИОМЕРОВ 2-ЭТИЛ-6-МЕТИЛ-3-ГИДРОКСИПИРИДИНА С РОЗУВАСТАТИНОМ В МОДЕЛИ ДОКСОРУБИЦИНОВОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

П. Д. Колесниченко^{1,*}, Е. Г. Похвощева¹, Е. С. Чакина¹, К. М. Резников¹,
И. А. Попова², И. Н. Должикова¹

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Белгородский государственный национальный
исследовательский университет»,
ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет
им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия

Аннотация

Цель: изучить кардиопротекторное действие левовращающего энантиомера этилметилгидроксипиридина малата в комбинации с розувастатином на модели доксорубициновой кардиомиопатии.

Материал и методы. Исследование проведено на 80 сердцах крыс линии Wistar в установке для изолированного по Лангендорфу сердца (ООО «Кардиопротект», Санкт-Петербург) после 3-дневного моделирования доксорубициновой кардиомиопатии. Критериями для оценки кардиопротекторного действия при введении производных этилметилгидроксипиридина и этилметилгидроксипиридина с розувастатином были выбраны показатели сократимости левого желудочка, индекс «напряжения по времени» Tension-TimeIndex (TTI), исследование диаметра кардиомиоцитов.

Результаты. В ходе эксперимента было выявлено, что введение доксорубицина оказывает кардиотоксическое действие, проявляющееся в снижении сократимости левого желудочка на 30–45% и в увеличении индекса TTI в 4 раза («дефект диастолы»). Введение рацемической смеси этилметилгидроксипиридина малата в дозе 93 мг/кг предупреждает снижение сократимости левого желудочка и препятствует развитию «дефекта диастолы», сдерживая увеличение индекса TTI на 32%, при этом энантиомер этилметилгидроксипиридина в дозе 93 мг/кг обладает большей активностью и положительный эффект возрастает при комбинации с розувастатином в дозе 0,4 мг/кг.

Заключение. Использование производных оксипиридина в дозах 50 и 93 мг/кг, а также их комбинации с розувастатином предотвращало развитие «дефекта диастолы». Наиболее эффективной из исследуемых оказалась комбинация левовращающего энантиомера этилметилгидроксипиридина малата в дозе 93 мг/кг с розувастатином в дозе 0,4 мг/кг.

Ключевые слова: рацемическая смесь энантиомеров этилметилгидроксипиридина малата, левовращающий энантиомер этилметилгидроксипиридина малата, доксорубициновая кардиомиопатия, изолированное по Лангендорфу сердце, «дефект диастолы»

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Колесниченко П.Д., Похвощева Е.Г., Чакина Е.С., Резников К.М., Попова И.А., Должикова И.Н. Кардиопротекторная эффективность комбинации энантиомеров 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридинов с розувастатином в модели доксорубициновой кардиомиопатии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(6): 93–106. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-6-93-106>

Поступила 13.10.2019

Принята после доработки 19.11.2019

Опубликована 20.12.2019

CARDIOPROTECTIVE EFFECTIVENESS OF A COMBINATION OF 2-ETHYL-6-METHYL-3-HYDROXYPYRIDINE ENANTIOMERS AND ROSUVASTATIN IN A MODEL OF DOXORUBICIN CARDIOMYOPATHY

Pavel D. Kolesnichenko^{1,*}, Ekaterina G. Pokhvoshcheva¹, Ekaterina S. Chakina¹, Konstantin M. Reznikov¹, Irina A. Popova², Irina N. Dolzhikova¹

¹Belgorod State National Research University,
85 Pobedy str., Belgorod, 308015, Russia

²Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko,
10 Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russia

Abstract

Aim. To study the cardioprotective effect of levorotatory ethylmethylhydroxypyridine malate enantiomer in combination with rosuvastatin on the model of doxorubicin cardiomyopathy.

Material and methods. The research was conducted using 80 Langendorff perfused Wistar rat hearts (ООО “Кardioprotekt”, Saint-Petersburg) after a 3-day simulation of doxorubicin cardiomyopathy. The selection criteria for the evaluation of cardioprotective effect in the administration of ethylmethylhydroxypyridine derivatives and their combination with rosuvastatin were the indicators of left ventricular contractility, Tension-Time Index (τ TTI), the diameter of cardiomyocytes.

Results. During the experiment, it was found that the introduction of doxorubicin has a cardiotoxic effect, manifested through a decrease in the left ventricle contractility by 30–45% and an increase in the τ TTI index by 4 times (“diastolic defect”). The introduction of a racemic mixture of ethylmethylhydroxypyridine malate at a dose of 93 mg/kg prevents the reduction of the left ventricle contractility and prevents the development of a “diastolic defect”, restraining the increase in the τ TTI index by 32%, while the ethylmethylhydroxypyridine enantiomer at a dose of 93 mg/kg is more effective and its positive effect increases in combination with rosuvastatin at a dose of 0.4 mg/kg.

Conclusion. The use of oxypyridine derivatives at doses of 50 mg/kg and 93 mg/kg, as well as their combination with rosuvastatin prevented the development of a “diastolic defect”. The highest efficiency was revealed for the use of a combination of levorotatory ethylmethylhydroxypyridine malate enantiomer at a dose of 93 mg/kg with rosuvastatin at a dose of 0.4 mg/kg.

Keywords: racemic mixture of ethylmethylhydroxypyridine malate enantiomers, levorotatory ethylmethylhydroxypyridine malate enantiomer, doxorubicin cardiomyopathy, Langendorff isolated heart, “diastolic defect”

For citation: Kolesnichenko P.D., Pokhvoshcheva E.G., Chakina E.S., Reznikov K.M., Popova I.A., Dolzhikova I.N. Cardioprotective effectiveness of a combination of 2-ethyl-6-methyl-3-hy-

droxypyridine enantiomers and rosuvastatin in a model of doxorubicin cardiomyopathy. *Kuban-skii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(6): 93–106. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-6-93-106>

Submitted 13.10.2019

Revised 19.11.2019

Published 20.12.2019

Введение

Широкая востребованность доксорубина в медицине обусловлена эффективностью и спектром его противоопухолевого действия. Однако использование препаратов антрациклинового ряда ограничено за счет риска развития тяжелой кардиомиопатии, которая сопровождается прогрессирующей систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), приводящей к необратимой застойной сердечной недостаточности [1, 2].

В настоящее время ведется поиск веществ, обладающих кардиотропным действием. Но самым обсуждаемым механизмом является механизм повышения продукции активных форм кислорода и пероксинитрита, обладающего цитотоксическим действием [3]. Исходя из этого, актуально рассмотреть использование антиоксидантов для кардиопротекции при кардиомиопатии, индуцированной доксорубином. На сегодняшний день известно, что декстразоксан обладает протекторным действием для митохондрий сердца за счет связывания ионов железа и предупреждения образования гидроксильных радикалов, потенцирующих токсическое действие доксорубина на миокард [4, 5]. Флавоноиды снижают кардиотоксичность при использовании доксорубина у мышей. Витамины С и Е, а также некоторые их производные способствовали уменьшению процента смертности животных при применении доксорубина, препятствовали реакциям перекисного окисления липидов [6].

Проводятся исследования субстанций с кардиопротективным эффектом, например карведилола — блокатора адренергических рецепторов с антиоксидантным действием. Также имеется предположение, что коэнзим Q может уменьшить токсическое воздействие доксорубина ввиду того, что митохондрии являются одной из потенциальных мишеней токсического действия данного вещества [7, 8]. При этом используемая на данный момент антиоксидантная терапия требует дальнейшего тщательного изучения антиоксидантов с целью повышения эффективности использования и безопасности при их применении.

Учитывая данную ситуацию, поиск и изучение новых субстанций с кардиопротективным действием, в том числе и среди представителей

группы производных оксипиридина, является перспективным [9–11]. Помимо этого, наиболее фармакологически перспективным решением представляется замена в исследуемом препарате рацемической смеси на левовращающий изомер этилметилгидроксипиридина малата [12, 13]. Известно, что в цикле Кребса фигурирует именно левовращающий изомер яблочной кислоты, т.к. катализ происходит стереоселективно [14–16]. Следовательно, правовращающий изомер не только не повышает, но может даже снижать энергетический потенциал за счет конкурирования с левовращающими формами за фермент. Наличие таких «молекулярных ловушек» может повышать токсичность и уменьшать терапевтическую широту препарата [17, 18].

Материалы и методы

Исследование проводилось на 80 самцах белых крыс линии Wistar. Животные содержались в стандартных условиях вивария, кормление осуществлялось в соответствии с ГОСТ Р 50258–92. Исследование было проведено согласно методике «Способ оценки кардиопротективной активности фармакологических средств» [19].

Все животные были рандомизированы и разделены на группы по 10 животных. Первая группа — интактные животные, внутрибрюшинно введена дистиллированная вода. Во второй группе (контрольной), животным которой внутрибрюшинно вводили 0,9 % натрия хлорида, был введен доксорубин (Teva) в кумулятивной дозе 20 мг/кг однократно. Опытным III–VII группам внутрибрюшинно вводили доксорубин (Teva) в кумулятивной дозе 20 мг/кг однократно, а также вводились субстанции рацемической смеси энантиомеров этилметилгидроксипиридина малата (РСЭЭМ) в дозе 50 и 93 мг/кг, левовращающего энантиомера этилметилгидроксипиридина малата (ЛЭЭМ) в дозе 50 и 93 мг/кг и комбинации последнего с розувастатином (0,4 мг/кг).

Через 48 часов сердца извлекали у животных под комбинированным наркозом (премедикация Хула 0,5 мл/кг, базисный наркоз — Золетил (30 мг/кг), канюлировали аорту и немедленно подключали к перфузионной установке.

После подключения в установку 4 сердец при соответствии критериям включения

(отсутствие значимых нарушений ритма после 15 минут работы и пульсовое внутрилевожелудочковое давление не ниже 40 мм рт. ст.) проводили процедуру исследования. Исследование проводилось сериями по 4 сердца из соответствующих групп.

Перфузионная установка представляла собой стандартную установку на 4 сердца для перфузии изолированного по Лангендорфу сердца производства ООО «Кардиопротект», Санкт-Петербург (Россия). В перфузионной колонке находился стандартный раствор Кребса — Хензелята следующего состава (ммоль): NaCl — 118,5; KCl — 4,7; $MgSO_4/7 H_2O$ — 1,2; KH_2PO_4 — 1,2; $CaCl_2$ — 1,5; глюкоза — 11,1; $NaHCO_3$ — 25,0. В ходе всего эксперимента pH и температура раствора контролировались pH-метром pH-410 и составляли $7,4 \pm 0,2$ при $37^\circ C$. Оксигенация раствора Кребса — Хензелята осуществлялась карбогеном (95 % O_2 , 5 % CO_2), скоростью подачи которого контролировали изменение pH раствора для поддержания в заданном коридоре значений. Давление перфузата на выходе из аортальной канюли составляло 85 ± 5 мм рт. ст., скорость подачи перфузата регулировалась перистальтическим насосом и превышала скорость прохождения через систему коронарных артерий в среднем в 4 раза.

Сократительную функцию сердца регистрировали с помощью введенного в полость левого желудочка полиэтиленового баллончика, соединенного с датчиком давления, встроенного в программно-аппаратный комплекс PhysExpBlackBox (производство ООО «Кардиопротект», Санкт-Петербург). Баллончик заполняли дистиллированной водой, давление которой было достаточно для работы сердца в изоволюметрическом режиме (конечно-диастолическое давление в левом желудочке было на уровне 2–7 мм Hg). С помощью программы PhysExp у всех крыс проводили регистрацию показателей сократимости: максимальное внутрижелудочковое давление (ВЖД): максимальное ВЖД (мм рт. ст.), минимальное ВЖД (мм рт. ст.), среднее ВЖД (мм рт. ст.), пульсовое ВЖД (мм рт. ст.), частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин), максимальную скорость сокращения ($+dP/dt_{max}$, мм рт. ст./с), максимальную скорость расслабления миокарда ($-dP/dt_{max}$, мм рт. ст./с). Динамику диастолического напряжения сердца регистрировали показателем минимальное ВЖД (мм рт. ст.).

Для определения значения интегрального показателя, отражающего работоспособность кальциевых насосов кардиомиоцитов, как функциональный резерв сердца использовали гиперкальциевый раствор в условиях увеличения

частоты до 480 уд./мин. Концентрация кальция в таком растворе составляла 5 ммоль/л.

Для создания высокой частоты (480 уд./мин.) на металлизированную канюлю присоединяли коннектор-земля электрического стимулятора, а на ушко левого предсердия присоединялся коннектор-плюс. Для отмывки от медиаторов катехоламинового ряда сердце перфузировалось 20 минут раствором с нормальным содержанием кальция. Затем краном-переключателем сердце переводилось на перфузию высоким содержанием Ca^{2+} (5 ммоль/л). Через 5 минут после включения гиперкальциевого раствора сердце подвергалось стимуляции электрическими импульсами с помощью прибора STM 200-1 компании BiopacSystems, Inc) (California, USA) в течение 15 секунд (рис. 1).

Для оценки резервных возможностей сердца всех животных использовали тест-индекс «напряжения по времени» Tension-Time Index (TTI) — показатель изменения механического напряжения миокарда, вычисляемый по площади под кривой — графической зависимости параметра минимального внутрилевожелудочкового давления (мм рт. ст.) от времени (с). Площадь под кривой ограничивалась с нижней стороны прямой линией, проведенной по точкам конечно-диастолического давления до и после стимуляции, и с верхней стороны — кривой, проведенной по точкам конечно-диастолического внутрилевожелудочкового давления в течение 15 секунд стимуляции. TTI по критериям вычисления представляет собой математический интеграл (мм рт. ст./с²). Этот показатель характеризует функциональный резерв кальциевых насосов, откачивающих ионы Ca^{2+} из кардиомиоцита, его увеличение называется «дефект диастолы», или дефект расслабления кардиомиоцитов. Для его определения из программы PhysExp с помощью встроенного инструмента «экспорт» данные экспортировались в приложение MS Excel, где подвергались первичной обработке (устранение артефактов, выбор фрагмента и значений величины внутрилевожелудочкового давления, подготовка к анализу). Затем исследуемые показатели работы сердца на гиперкальциевом растворе в условиях внешней стимуляции экспортировались в программу Originpro 9.1, в которой при помощи валидированной функции интегрирования вычислялась площадь под кривой. В качестве изолинии задавалось значение минимального ВЖД, предшествующего стимуляции. «Дефект диастолы» выражали в виде коэффициента диастолической дисфункции (S_{TTI}) в усл. ед. О выраженности кардиопротективного эффекта субстанций судили по влиянию на показатель S_{TTI} .

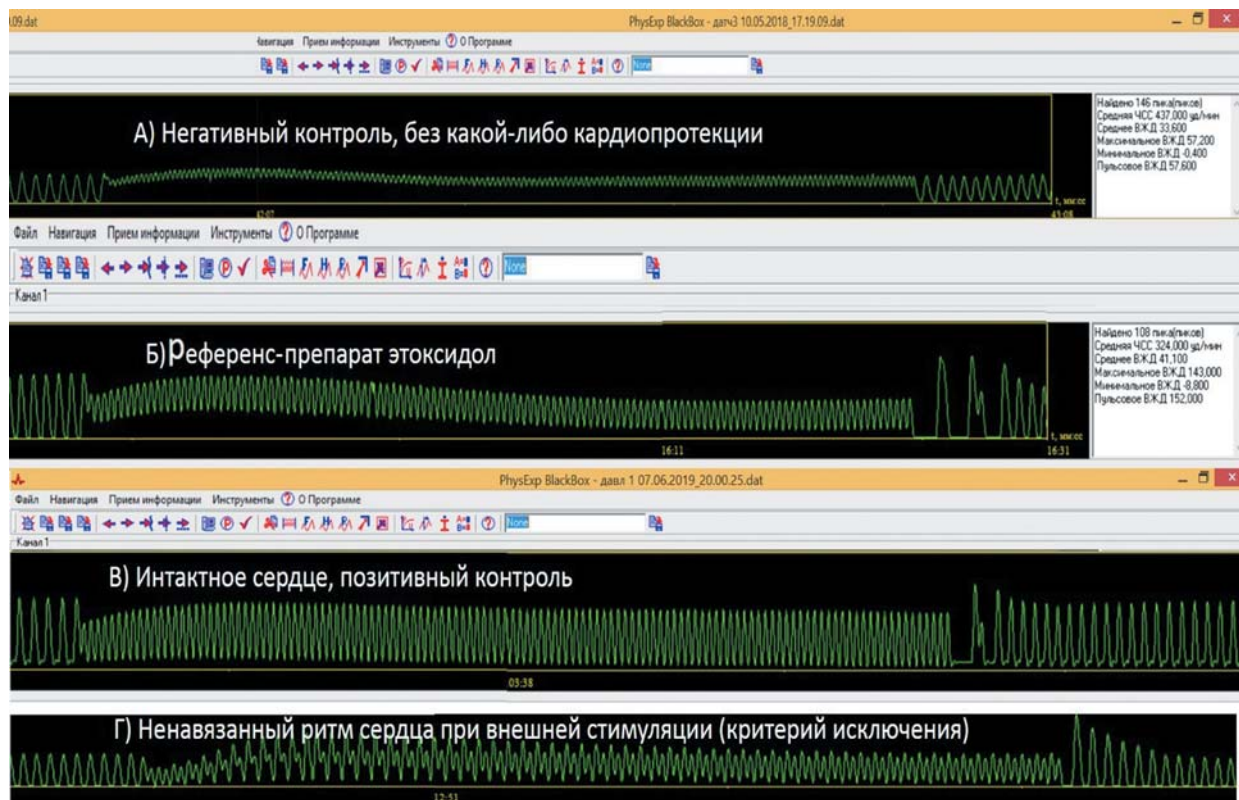


Рис. 1. Записи внутрижелудочкового давления в программе PhysExp. А — функциональная проба сердца крысы контрольной группы; Б — группы этоксидол; В — интактной группы; Г — пример записи не навязанного ритма сердца, попадающего под критерий исключения.

Примечания: Динамика давления в левом желудочке (мм рт. ст.) с навязыванием сердцу учащенного ритма сокращений (480 уд./мин) в течение 15 с. Кардиостимуляция на фоне повышения содержания Ca^{2+} до 5 ммоль/л.

Fig. 1. Records of intraventricular pressure in Phys Exp software. А — functional test of the rat heart from the control group, Б — ethoxidol group, В — intact group, Г — an example of recording an unstimulated heart rhythm that falls under the exclusion criterion.

Notes: Dynamics of pressure in the left ventricle (mmHg) with the imposition of a rapid rhythm of contractions (480 beats/min) on the heart for 15 sec. Pacemaking with an increase in the content of Ca^{2+} to 5 mmol/L.

Для исследования диаметра кардиомиоцитов после стимуляции сердце переводили на перфузию нормальным раствором Кребса — Хензелята, перфузировали 5 минут, снимали с канюли и фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине. После стандартной гистологической проводки парафиновые поперечные срезы сердец окрашивали гематоксилином и эозином. Исследование и морфометрический анализ (измерение диаметра КМЦ) проводили в универсальном микроскопе Nikon Eclipse TE2000-E с использованием цифровой фотокамеры DigitalSight 2M и компьютерной программы NIS-Elements BR 4.60.00.

Расчет среднего арифметического и стандартной ошибки среднего значения проводили в программе MS Excel 2016. Для сравнения повторяющихся измерений применяли дисперсионный анализ. Различия были опреде-

лены при 0,05-уровне значимости в программе GraphPadPrism 5.0.

Результаты и обсуждение

В результате однократного введения доксорубина в дозе 20 мг/кг были отмечены изменения исходных параметров сократимости миокарда: по сравнению с группой интактных животных показатель ВЖД снижен на 30,3 %, показатели $+dp/dt$ и $-dp/dt$ — на 45,6 и 48 % соответственно. Данные изменения свидетельствуют о кардиотоксическом действии доксорубина в дозе 20 мг/кг. При применении в качестве кардиопротектора рацемической смеси энантиомеров этилметилгидроксипирина малата (РСЭЭМ) в дозе 50 мг/кг отмечается повышение показателей сократимости: ВЖД — на 7,6 %, $+dp/dt$ — на 11,5 % по сравнению с группой, где был введен доксорубин (20 мг/кг). В то же время, на фоне левовращающего энантиомера этилметилгидрок-

сипиридина малата (ЛЭЭМ) изменение уровня параметров сократимости более выражено, отмечается повышение уровня показателей: ВЖД на 13,3 %, $+dp/dt$ и $-dp/dt$ — на 6,74 и 11,85 % соответственно по сравнению с группой, где вводили только доксорубин (20 мг/кг). В остальных группах животных в качестве кардиопротекторов использовались РСЭЭМ и ЛЭЭМ в дозе 93 мг/кг, также сохранена тенденция большей антиоксидантной активности левовращающего энантиомера. Помимо этого, при использовании препарата в дозировке 93 мг/кг кардиопротекторное действие выражено в большей степени, чем в группах, где препарат использовался в дозировке 50 мг/кг. В двух последних группах, где были введены комбинация ЛЭЭМ с розувастатином 0,4 мг/кг, прослеживается положительный дозозависимый эффект. При применении комбинации, где доза ЛЭЭМ составила 50 мг/кг, розувастатин 0,4 мг/кг, степень повышения уровня показателя ВЖД по сравнению с группой доксорубина составила 26,72 %, $+dp/dt$ и $-dp/dt$ — 33,56 и 11,98 % соответственно. В группе, где использовалась комбинация ЛЭЭМ в дозе 93 мг/кг и розувастатина в дозе 0,4 мг/кг степень изменений уровня показателей сократимости по сравнению с группой доксорубина была следующей: показатель ВЖД выше в среднем на 29,75 %, а показатели $+dp/dt$ и $-dp/dt$ выше в среднем на 38,2 и 44,9 % соответственно (табл. 1).

Учитывая патогенез нарушений сократимости в модели доксорубиновой кардиомиопатии,

а именно кальциевую перегрузку миокарда, на следующем этапе исследования проведена оценка влияния ЛЭЭМ, РСЭЭМ и их комбинации с розувастатином в условиях перфузии гиперкальциевым (5 ммоль/л) раствором с высокочастотной кардиостимуляцией, которая позволяет определить «дефект диастолы».

При перфузии сердец в аппарате Лангендорфа гиперкальциевым раствором (5 ммоль/л) было выявлено закономерное увеличение показателей параметров сократимости миокарда как в группе интактных животных, так и в группах с моделированием доксорубиновой кардиомиопатии. Степень снижения уровня показателей сократимости при введении доксорубина на фоне перфузии сердца гиперкальциевым раствором (Ca^{2+} 5 ммоль/л) составила: уровень ВЖД ниже на 34,64 %, $+dt/dt$ ниже на 56,92 %, dp/dt ниже на 63,6 % по сравнению с группой интактных животных (табл. 2).

При использовании РСЭЭМ, ЛЭЭМ и комбинации ЛЭЭМ с розувастатином в условиях перфузии гиперкальциевым раствором отмечается похожая, как и при перфузии нормокальциевым раствором, тенденция в изменении показателей сократимости миокарда. При сравнении изолированного использования в качестве кардиопротектора РСЭЭМ и ЛЭЭМ в дозе 50 мг/кг отмечается большая степень изменений при использовании левовращающего энантиомера по сравнению с группой РСЭЭМ. Также определяется дозозависимый эффект при использовании тех же

Таблица 1. Параметры сократимости миокарда изолированных по Лангендорфу сердец крыс при моделировании доксорубиновой кардиомиопатии и введения производных гидроксипиридина и их комбинации с розувастатином ($M \pm m$; $n = 10$)

Table 1. The parameters of myocardial contractility of the Langendorff isolated rat hearts in the simulation of doxorubicin cardiomyopathy and the introduction of hydroxypyridinederivatives and their combination with rosuvastatin ($M \pm m$; $n = 10$)

№ п/п	Экспериментальная группа	Параметры			
		ЧСС	ВЖД	$+dt/dt$	$-dp/dt$
1	Интактные	249 ± 4*	122 ± 5*	3815 ± 793*	2547 ± 340*
2	Доксорубин 20 мг/кг (ДР)	325 ± 20	85 ± 4	2075 ± 249	1323 ± 529
3	ДР + ЛЭЭМ 50 мг/кг	304 ± 24	98 ± 8	2225 ± 220	1501 ± 512
4	ДР + РСЭЭМ 50 мг/кг	327 ± 6	92 ± 4	2346 ± 161	1103 ± 258
5	ДР + РСЭЭМ 93 мг/кг	296 ± 18	111 ± 6*	3003 ± 830	1515 ± 581
6	ДР + ЛЭЭМ 93 мг/кг	281 ± 13	118 ± 12*	3177 ± 244*	1993 ± 172
7	ДР + ЛЭЭМ 50 мг/кг + розувастатин 0,4 мг/кг	285 ± 6#	116 ± 2**	3123 ± 191**	1503 ± 153#
8	ДР + ЛЭЭМ 93 мг/кг + розувастатин 0,4 мг/кг	241 ± 26*	121 ± 9*	3358 ± 457*	2401 ± 231*

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений (уд./мин); ВЖД — внутривентрикулярное давление (мм рт. ст.); $+dp/dt$ и $-dp/dt$ — максимальная скорость сокращения/расслабления (мм рт. ст./с); * — $p < 0,05$ относительно контрольной группы; # — $p < 0,05$ относительно группы, получавшей РСЭЭМ.

Note: ChSS — heart rate (bpm); VZhD — intraventricular pressure (mm Hg); $+dp/dt$ and $-dp/dt$ — maximum rate of contraction/relaxation (mmHg/s); * — $p < 0.05$ relative to the control group; # — $p < 0.05$ relative to the group receiving RSEEM.

субстанций, но в дозе 93 мг/кг, уровень показателей значительно выше, разница между группами ЛЭЭМ 50 и 93 мг/кг составляет около 10 % по показателю ВЖД, 8,43 и 6,29 % по показателям $+dp/dt$ и $-dp/dt$ соответственно. Наибольшей эффективностью в условиях перфузии гиперкальциевым раствором обладает комбинация ЛЭЭМ в дозе 93 мг/кг и розувастатина 0,4 %. Степень изменений показателей сократимости миокарда по сравнению с группой доксорубина составила: ВЖД — 31,03 %, $+dp/dt$ — 35,33 % и $-dp/dt$ — 45,58 % (табл. 3).

Таким образом, при применении ЛЭЭМ, РСЭЭМ и комбинации ЛЭЭМ с розувастатином выявлено кардиопротективное действие при моделировании доксорубициновой кардиомиопатии, что подтверждается предотвращением снижения уровня показателей сократимости изолированного сердца крыс при нормокальциевой и гиперкальциевой перфузии, а также при проведении нагрузочной пробы с субмаксимальной высокочастотной кардиостимуляцией. Наиболее информативный показатель — площадь под кривой вну-

Таблица 2. Параметры сократимости миокарда изолированных по Лангендорфу сердец крыс при перфузии раствором с повышенной концентрацией кальция до 5 ммоль/л в группе интактных животных и после моделирования доксорубициновой кардиомиопатии и введения производных гидроксипиридина и их комбинации с розувастатином ($M \pm m$; $n = 10$)

Table 2. Parameters of myocardial contractility of Langendorff isolated rat hearts in perfusion with calcium solution at a concentration of 5 mmol/l in a group of intact animals and after modeling doxorubicin cardiomyopathy and administration of hydroxypyridine derivatives and their combination with rosuvastatin ($M \pm m$; $n = 10$)

№ п/п	Экспериментальная группа	Параметры			
		ЧСС	ВЖД	$+dp/dt$	$-dp/dt$
1	Интактные Ca^{2+} 2,5 ммоль/л	$249 \pm 4^*$	122 ± 5	3815 ± 793	2547 ± 340
2	Интактные Ca^{2+} 5 ммоль/л	$245 \pm 4^*$	$153 \pm 7^{**}$	$5885 \pm 507^{**}$	$3575 \pm 176^*$
3	Доксорубин 20 мг/кг + Ca^{2+} 2,5 ммоль/л	325 ± 20	85 ± 4	2075 ± 249	1323 ± 529
4	Доксорубин 20 мг/кг + Ca^{2+} 5 ммоль/л	295 ± 12	$100 \pm 5^{\#}$	2535 ± 341	1301 ± 527

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений (уд./мин); ВЖД — внутрижелудочковое давление (мм рт. ст.); $+dp/dt$ и $-dp/dt$ — максимальная скорость сокращения/расслабления (мм рт. ст./с). * — $p < 0,05$ относительно интактной группы при перфузии нормальной концентрацией Ca^{2+} (2,5 ммоль/л); # — $p < 0,05$ относительно интактной при повышенном содержании Ca^{2+} (до 5 ммоль/л).

Note: ChSS — heart rate (bpm); VZhD — intraventricular pressure (mm Hg); $+dp/dt$ and $-dp/dt$ — maximum rate of contraction/relaxation (mmHg/s). * — $p < 0.05$ relative to the intact group during perfusion with a normal concentration of Ca^{2+} (2.5 mmol/L); # — $p < 0.05$ is relatively intact with an increased content of Ca^{2+} (up to 5 mmol/L).

Таблица 3. Параметры сократимости миокарда изолированных по Лангендорфу сердец крыс в условиях перфузии раствором кальция в концентрации 5 ммоль/л после моделирования доксорубициновой кардиомиопатии и введения производных гидроксипиридина и их комбинации с розувастатином ($M \pm m$; $n = 10$)

Table 3. The parameters of myocardial contractility of the Langendorff isolated rat hearts in the conditions of perfusion with a solution of calcium in a concentration of 5 mmol/l after modeling doxorubicin cardiomyopathy and the introduction of hydroxypyridine derivatives and their combination with rosuvastatin ($M \pm m$; $n = 10$)

№	Экспериментальная группа	Параметры			
		ЧСС	ВЖД	$+dp/dt$	$-dp/dt$
1	Ca^{2+} 2,5 ммоль/л	$249 \pm 4^*$	122 ± 5	3815 ± 793	2547 ± 340
2	Ca^{2+} 5 ммоль/л (ГК)	$245 \pm 4^*$	$153 \pm 7^{**}$	$5885 \pm 507^{**}$	$3575 \pm 176^*$
3	Доксорубин 20 мг/кг + Ca^{2+} 5 ммоль/л (ДР + ГК)	295 ± 12	100 ± 5	2535 ± 341	1301 ± 527
4	ДР + ГК + ЛЭЭМ 50 мг/кг	278 ± 27	121 ± 14	2712 ± 322	1474 ± 512
5	ДР + ГК + РСЭЭМ 50 мг/кг	284 ± 6	111 ± 6	2939 ± 272	1434 ± 135
6	ДР + ГК + ЛЭЭМ 50 мг/кг + розувастатин 0,4 мг/кг	$266 \pm 41^{**}$	$129 \pm 6^*$	9501 ± 4130	$2081 \pm 45^*$
7	ДР + ГК + ЛЭЭМ 93 мг/кг	$251 \pm 10^*$	$137 \pm 4^*$	$3640 \pm 196^*$	2218 ± 99
8	ДР + ГК + РСЭЭМ 93 мг/кг	271 ± 14	$123 \pm 5^*$	3247 ± 400	2003 ± 235
9	ДР + ГК + ЛЭЭМ 93 мг/кг + розувастатин 0,4 мг/кг	247 ± 29	$145 \pm 14^*$	$3920 \pm 713^{**}$	$2391 \pm 318^{**}$

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений (уд./мин); ВЖД — внутрижелудочковое давление (мм рт. ст.); $+dp/dt$ и $-dp/dt$ — максимальная скорость сокращения/расслабления (мм рт. ст./с); * — $p < 0,05$ относительно группы ДР + ГК, # — $p < 0,05$ относительно группы, получавшей РСЭЭМ.

Note: ChSS — heart rate (bpm); VZhD — intraventricular pressure (mm Hg); $+dp/dt$ and $-dp/dt$ — maximum rate of contraction/relaxation (mmHg/s); * — $p < 0.05$ relative to the DR+HC group; # — $p < 0.05$ is relatively to the group receiving RSEEM.

трижелудочкового давления при проведении высокочастотной кардиостимуляции.

При применении ЛЭЭМ, РСЭЭМ и комбинации ЛЭЭМ с розувастатином обнаружен дозозависимый кардиопротективный эффект, достигающий максимального значения при использовании комбинации ЛЭЭМа в дозе 93 мг/кг с розувастатином в дозе 0,4 мг/кг.

В результате проведения пробы с высокочастотной кардиостимуляцией на фоне гиперкальциевой перфузии изолированных по Лангендорфу сердец крыс с моделированием доксорубициновой кардиомиопатии выявлено увеличение в 4 раза площади под кривой, отражающей изменение параметров внутрижелудочкового давления, что свидетельствует о развитии «дефекта диастолы» (табл. 4, рис. 2).

Таблица 4. Результаты функциональной пробы с высокочастотной кардиостимуляцией изолированных по Лангендорфу сердец крыс после моделирования доксорубициновой кардиомиопатии и введения производных гидроксипиридина и их комбинации с розувастатином ($M \pm m$; $n = 10$)

Table 4. The results of functional tests with high frequency cardioversion of Langendorf isolated rat hearts after modeling doxorubicin cardiomyopathy and the introduction of hydroxypyridine derivatives and their combination with rosuvastatin ($M \pm m$; $n = 10$)

№	Экспериментальная группа	$S_{\text{итт}}$
1	Интактные животные	$1,8 \pm 0,2^*$
2	Контроль (ДР)	$6,9 \pm 0,4$
3	ДР + ЛЭЭМ 50 мг/кг	$6,1 \pm 0,3^*$
4	ДР + РСЭЭМ 50 мг/кг	$5,9 \pm 0,2^*$
5	ДР + ЛЭЭМ 50 мг/кг + розувастатин 0,4 мг/кг	$5,8 \pm 0,2^*$
6	ДР + ЛЭЭМ 90 мг/кг	$4,4 \pm 0,2^*$
7	ДР + РСЭЭМ 90 мг/кг	$5,0 \pm 0,2^*$
8	ДР + ЛЭЭМ 90 мг/кг + розувастатин 0,4 мг/кг	$3,4 \pm 0,1^{* \#}$

Примечание: $S_{\text{итт}}$ — площадь под кривой внутрижелудочкового давления за 15 секунд проведения пробы на высокочастотную кардиостимуляцию в условиях гиперкальциевой перфузии (усл. ед.); * — $p < 0,05$ относительно контроля (моделирование доксорубициновой кардиомиопатии); # — $p < 0,05$ относительно группы РСЭЭМ. Note: $S_{\text{итт}}$ — area under the intraventricular pressure curve for 15 seconds of conducting a test for high-frequency cardiac pacing under conditions of hypercalcium perfusion (conventional units); * — $p < 0.05$ relative to control (modeling of doxorubicin cardiomyopathy); # — $p < 0.05$ relative to the group RSEEM.

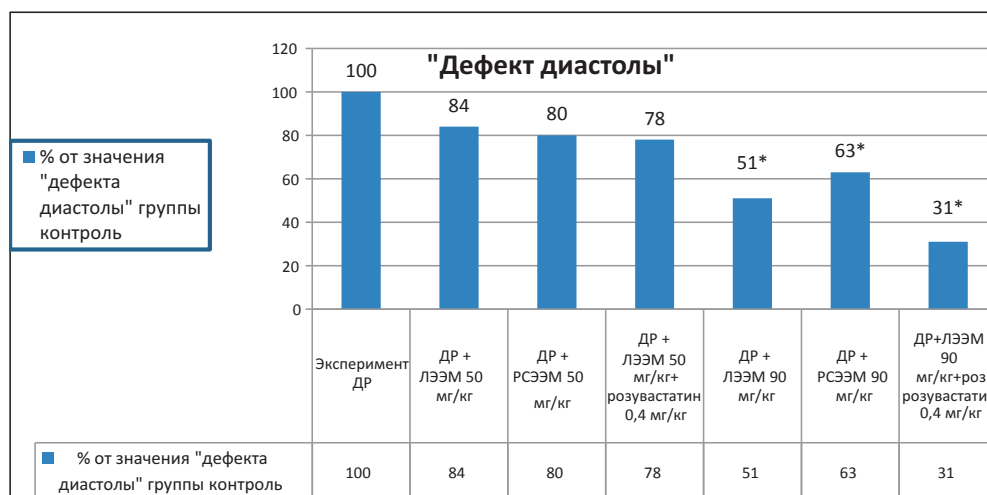


Рис. 2. Результаты проведения функциональной пробы с высокочастотной кардиостимуляцией изолированных по Лангендорфу сердец после моделирования доксорубициновой кардиомиопатии и введения производных гидроксипиридина и их комбинации с розувастатином.

Примечание. ДР — доксорубин; ЛЭЭМ — левовращающий энантиомер этилметилгидроксипиридина малата; РСЭЭМ — рацемическая смесь этилметилгидроксипиридина малата. По оси ординат отложено значение «дефекта диастолы» контрольной группы животных без какой-либо кардиопротекции, * — $p < 0,05$ в сравнении с контролем (ДР + ГК).

Fig. 2. The results of the functional tests with a high-frequency cardioversion of Langendorf isolated hearts after modeling doxorubicin cardiomyopathy and the introduction of hydroxypyridine derivatives and their combination with rosuvastatin. Note. DR — doxorubicin; LEEM — levorotatory enantiomer of etimethylhydroxypyridine malate; RSEEM — racemic mixture of ethylmethylhydroxypyridine malate; The ordinate shows the value of "diastolic defect" in the control group of animals without any cardioprotection; * — $p < 0.05$ in comparison with the control (DR + HC).

Заключение

При моделировании кардиомиопатии путем внутрибрюшинного введения доксорубина в дозе 20 мг/кг отмечено снижение уровня параметров сократимости миокарда изолированного по Лангендорфу сердца крыс через 48 часов. Выявлено статистически значимое снижение внутрижелудочкового давления и его скоростных показателей в среднем на 30–45%.

При введении ЛЭЭМ в дозе 93 мг/кг и комбинации ЛЭЭМ в дозе 93 мг/кг с розувастатином в дозе 0,4 мг/кг снижение уровня показателей сократимости миокарда при сравнении с контрольной группой ($p > 0,05$) не выявлено, что говорит о кардиопротективном эффекте.

При перфузии гиперкальциевым раствором (5 ммоль/л) выявлено увеличение уровня параметров сократимости по сравнению с исходными значениями и развитие «дефекта диастолы» при проведении пробы с высокочастотной стимуляцией ($p < 0,05$).

Использование ЛЭЭМ, РСЭЭМ в дозах 50 и 93 мг/кг, а также комбинации ЛЭЭМ с розувастатином предотвращало развитие «дефекта диастолы». Наибольшая эффективность выявлена при применении комбинации ЛЭЭМ в дозе 93 мг/кг с розувастатином в дозе 0,4 мг/кг ($p < 0,05$). Данные выводы имеют подтверждение и в литературе. Имеются экспериментальные данные о преимуществе левовращающего изомера этилметилгидроксипиридина малата перед рацемическим; так, в статье Е.Б. Шустова, В.Н. Каркищенко [20, 21] одним из выводов является то, что левовращающий энантиомер этилметилгидроксипиридина малата эффективнее, чем рацемическая смесь энантиомеров этилметилгидроксипиридина малата, в 1,5 раза по антигипоксической активности в модели гипобарической гипоксии.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Funding

The authors declare that no funding was received during the research.

Соответствие принципам этики

Все манипуляции на животных проводились в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS № 123, по состоянию на 18 октября 2006 года) и Национальным стандартом РФ «Принципы надлежащей лабораторной практики» (ГОСТ Р 53434-2009 — идентичен GLP OECD). Эвтаназию экспериментальных и контрольных животных осуществляли утром, натощак. При проведении экспериментов учитывались требования Комиссии по проблеме этики отношения к животным Российского национального комитета по биоэтике наук и этические нормы, изложенные в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1989 г.).

Compliance with ethical principles

All manipulations with animals were carried out according to the “European Convention for the Protection of Vertebrate Animals”, which are used for experimental and other scientific purposes (ETS N 123 as of 18 October 2006) and the Russian Federation National Standard “Principles of Good Laboratory Practice” (GOST R 53434–2009, identical to GLP OECD). Experimental and control animals were euthanised in the mornings after fasting. The demands of the Commission on the Ethics of Attitudes toward Animals of the Russian National Committee on Bioethics of Sciences and the ethical standards, set forth in the “International Recommendations for the conduct of biomedical research using animals” (1989) were met during the experiments.

Список литературы

1. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени их действия. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2013; 76(5): 37–47. DOI: 10.30906/0869-2092-2013-76-5-37-47
2. Горощко О.А., Кукес В.Г., Прокофьев А.Б., Архипов В.В., Демченкова Е.Ю. Клинико-фармакологические аспекты применения антиоксидантных лекарственных средств. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; 4: 905–912.
3. Нарыжная Н.В., Маслов Л.Н. Ишемические и реперфузионные повреждения сердца: основные проявления и молекулярный механизм. *Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова*. 2012; 5: 56–67.
4. Chaikittisilpa N., Krishnamoorthy V., Lele A.V., Qiu Q., Vavilala M.S. Characterizing the relationship between systemic inflammatory response syndrome and early cardiac dysfunction in traumatic brain injury. *J. Neurosci. Res.* 2018; 96(4):661–670. DOI: 10.1002/jnr.24100

5. Lukyanova Y., Kolesnichenko P., Gureev V., Zhilinkova L. Evaluation of pharmacological correction of L-NAME-induced endothelial dysfunction, platelet aggregation and venous tone with diosmin "Detralex 1000 mg". *Research Results in Pharmacology*. 2018; 4(4): 1–7.
6. Kaul S. The "no reflow" phenomenon following acute myocardial infarction: mechanisms and treatment options. *J. Cardiol.* 2014; 64(2): 77–85. DOI: 10.1016/j.jcc.2014.03.008
7. Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Колокольчикова Е.Г., Шашурин Д.А., Медведев О.С. Хроническое введение коэнзима Q10 ограничивает постинфарктное ремоделирование у крыс. *Биохимия*. 2007; 72(3): 407–416.
8. Zeng X., Wu J., Wu Q., Zhang J. L-malate enhances the gene expression of carried proteins and antioxidant enzymes in liver of aged rats. *Physiol. Res.* 2015; 64(1): 71–78.
9. Лезина В.П., Быстров В.Ф., Смирнов Л.Д., Дюмаев К.М. Исследование электронного состояния 3-оксипиридинол. *Теоретическая и экспериментальная химия*. 1964; 1(3): 4–12.
10. Новиков В.Е., Лосенкова С.О. Фармакология производных 3-оксипиридина. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2004; 4(1): 1–14.
11. Сернов Л.Н. Новый отечественный антиоксидант второго поколения. *Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия*. 2013; 3: 4–6.
12. Блинов Д.С., Сернов Л.Н., Балашов В.П., Блинова Е.В., Пивкина Л.В., Голина Е.Д., Ванькова Л.В., Вертянкин М.В., Бойко Г.Г., Красилина Т.В. Антиишемическая активность нового отечественного антиоксиданта — производного 3-гидроксипиридина этоксида. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2011; 152(11): 514–517.
13. Кукес В.Г., Горошко В.А. Оценка эффективности антиоксидантного действия при применении лекарственного средства этилметилгидроксипиридина малата (этоксида). *Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия*. 2013; 4: 26–28.
14. Trauelsen M., RexenUlven E., Hjorth S.A., Brvar M., Monaco C., Frimurer T.M., Schwartz T.W. Receptor structure-based discovery of non-metabolite agonists for the succinate receptor GPR91. *Mol. Metab.* 2017; 6(12): 1585–1596. DOI: 10.1016/j.molmet.2017.09.005
15. Маевский Е.И., Гришина Е.И. Биохимические основы механизма действия фумарат-содержащих препаратов. *MEDLINE.RU. Российский био-медицинский журнал*. 2017; 18(1): 50–80.
16. Shakhno E., Savitskaya T., Pokrovskaya T., Yakushev V., Pokrovskii M., Grinshpan D. Use of L-arginine immobilised on activated carbon for pharmacological correction of endothelial dysfunction. *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. 2016; 2(1): 30–35. DOI: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-30-35
17. Dekhuijzen P.N. Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2004; 23(4): 629–636. DOI: 10.1183/09031936.04.00016804
18. Reznikov K.M., Gorbunova N.S., Kolesnichenko P.D., Tverskoy A.V., Kostina D.A., Bashkatova D.A., Nikitina V.A. Search of new pharmaceuticals on the basis of darbepoetin in the treatment of ischemic stroke (review of literature). *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. 2017; 3(1): 125–136. DOI: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-125-136
19. Даниленко Л. М., Тимохина А.С., Хаванский А.В., Покровский М.В., Довгань А.П., Колесниченко П.Д., Тарасова А.П. Способ оценки кардио-протективной активности фармакологических средств. Свидетельство о государственной регистрации ПрЭВМ № 2643104 / 30.01.2018. Роспатент. URL: https://yandex.ru/patents/doc/RU2643104C1_20180130
20. Оковитый С.В., Радько С.В., Шустов Е.Б. Сукцинатные рецепторы (SUCNR1) как перспективная мишень фармакотерапии. *Химико-фармацевтический журнал*. 2015; 49(9): 3–7.
21. Шустов Е.Б., Каркищенко В.Н., Семенов Х.Х., Оковитый С.В., Болотова В.Ц., Юсковец В.Н. Поиск закономерностей, определяющих антигипоксическую активность соединений с ноотропным и нейропротекторным действием. *Биомедицина*. 2015; 1:18–23.

References

1. Novikov V.E., Levchenkova O.S. New directions of search of medicines with antihypoxic activity and targets of their action. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2013; 76(5): 37–47 (In Russ., English abstract). DOI: 10.30906/0869-2092-2013-76-5-37-47
2. Goroshko O.A., Kukes V.G., Prokof'ev A.B., Arkhipov V.V., Demchenkova E. Yu. Clinical and pharmacological aspects of the use of antioxidant drugs. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2016; 4: 905–912 (In Russ., English abstract).
3. Naryzhnaya N.V., Maslov L.N. Ischemic and reperfusion cardiac damages: main manifestations and molecular mechanism. *Byulleten' Federal'nogo Tsentra Serdtsa, Krovi i Endokrinologii im. V.A. Almazova*. 2012; 5: 56–67 (In Russ., English abstract).
4. Chaikittisilpa N., Krishnamoorthy V., Lele A.V., Qiu Q., Vavilala M.S. Characterizing the relationship between systemic inflammatory response syndrome and early cardiac dysfunction in traumatic brain injury. *J. Neurosci. Res.* 2018; 96(4): 661–670. DOI: 10.1002/jnr.24100

5. Lukyanova Y., Kolesnichenko P., Gureev V., Zhilinkova L. Evaluation of pharmacological correction of L-NAME-induced endothelial dysfunction, platelet aggregation and venous tone with diosmin "Detralex 1000 mg". *Research Results in Pharmacology*. 2018; 4(4): 1–7.
6. Kaul S. The "no reflow" phenomenon following acute myocardial infarction: mechanisms and treatment options. *J. Cardiol*. 2014; 64(2): 77–85. DOI: 10.1016/j.jjcc.2014.03.008
7. Kalenikova E.I., Gorodetskaya E.A., Kolokol'chikova E.G., Shashurin D.A., Medvedev O.S. Chronic coenzyme Q10 supplementation limits postinfarct myocardial remodeling in rats. *Biokhimiya*. 2007; 72(3): 407–416 (In Russ., English abstract).
8. Zeng X., Wu J., Wu Q., Zhang J. L-malate enhances the gene expression of carried proteins and antioxidant enzymes in liver of aged rats. *Physiol. Res*. 2015; 64(1): 71–78.
9. Lezina V.P., Bystrov V.F., Smirnov L.D., Dyumaev K.M. Research of the electronic state of the 3-oksipiridin. *Teoreticheskaya i Eksperimental'naya Khimiya*. 1964; 1(3): 4–12 (In Russ.).
10. Novikov V.E., Losenkova S.O. Pharmacology of 3-hydroxypyridine derivatives. *Obzory po Klinicheskoi Farmakologii i Lekarstvennoi Terapii*. 2004; 4(1): 1–14 (In Russ., English abstract).
11. Sernov L.N. New domestic antioxidant of the second generation. *Lekarstvennye Preparaty i Ratsional'naya Farmakoterapiya*. 2013; 3: 4–6 (In Russ.).
12. Blinov D.S., Sernov L.N., Balashov V.P., Blinova E.V., Pivkina L.V., Gogina E.D., Van'kova L.V., Vertyankin M.V., Boiko G.G., Krasilina T.V. Antiischemic activity of the new national antioxidant — derived 3-hydroxypyridine of ethoxydole. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2011; 152(11): 514–517 (In Russ.).
13. Kukes V.G., Goroshko V.A. Evaluating of the antioxidant effect of the application of the drug ethylmethylhydroxypyridine malate. *Lekarstvennye Preparaty i Ratsional'naya Farmakoterapiya*. 2013; 4: 26–28 (In Russ., English abstract).
14. Trauelsen M., Rexen Ulven E., Hjorth S.A., Brvar M., Monaco C., Frimurer T.M., Schwartz T.W. Receptor structure-based discovery of non-metabolite agonists for the succinate receptor GPR91. *Mol. Metab*. 2017; 6(12): 1585–1596. DOI: 10.1016/j.molmet.2017.09.005
15. Maevskii E.I., Grishina E.I. Biochemical basics of fumarate-containing medicines action. *MEDLINE.RU. Rossiiskii Biomeditsinskii Zhurnal*. 2017; 18(1): 50–80 (In Russ., English abstract).
16. Shakhno E., Savitskaya T., Pokrovskaya T., Yakushev V., Pokrovskii M., Grinshpan D. Use of L-arginine immobilised on activated carbon for pharmacological correction of endothelial disfunction. *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. 2016; 2(1): 30–35. DOI: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-30-35
17. Dekhuijzen P.N. Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J*. 2004; 23(4): 629–636. DOI: 10.1183/09031936.04.00016804
18. Reznikov K.M., Gorbunova N.S., Kolesnichenko P.D., Tverskoy A.V., Kostina D.A., Bashkatova D.A., Nikitina V.A. Search of new pharmaceuticals on the basis of darbepoetin in the treatment of ischemic stroke (review of literature). *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. 2017; 3(1): 125–136. DOI: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-125-136
19. Danilenko L. M., Timokhina A.S., Khavanskii A.V., Pokrovskii M.V., Dovgan' A.P., Kolesnichenko P.D., Tarasova A.P. A method for evaluating the cardioprotective activity of pharmacological agents. Certificate of state registration of the PC № 2643104 / 30.01.2018. Rospatent. Available mode: https://yandex.ru/patents/doc/RU2643104C1_20180130 (In Russ.).
20. Okovityi S.V., Rad'ko S.V., Shustov E.B. Succinate receptors (SUCNR1) as a promising target for pharmacotherapy. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. 2015; 49(9): 3–7 (In Russ., English abstract).
21. Shustov E.B., Karkischenko V.N., Semenov Kh.Kh., Okovityi S.V., Bolotova V.Ts., Yuskovets V.N. Search of regularities, determining antihypoxic activity of the compounds with nootropic and neurotropic action. *Biomeditsina*. 2015; 1: 18–23 (In Russ., English abstract).

Вклад авторов

Колесниченко П.Д.

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

Проведение исследования — проведение экспериментов, 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 статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление измерительных приборов, вычислительных ресурсов.

Похвощева Е.Г.

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

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

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи 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.

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

Чакина Е.С.

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

Проведение исследования — проведение экспериментов, 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 статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Резников К.М.

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; участие в научном дизайне.

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

Попова И.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 статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Статистическая обработка результатов.

Должникова И.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 статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Author contributions

Kolesnichenko P.D.

Conceptualisation — concept formation; formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of the research — the provision of instrumentation and calculation resources for the research.

Pokhvoshcheva E.G.

Conceptualisation — concept formation; formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, data collection, analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of the research — the provision of reagents, materials, animals and instrumentation for the research.

Chakina E.S.

Conceptualisation — concept formation; formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, data collection, analysis and interpretation.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Reznikov K.M.

Conceptualisation — concept formation; formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Popova I.A.

Conceptualisation — concept formation; formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Statistical processing.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Dolzhnikova I.N.

Conceptualisation — concept formation; formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Сведения об авторах / Information about the authors

Колесниченко Павел Дмитриевич* — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

ORCID iD 0000-0002-2434-994X

Контактная информация: Колесниченко Павел Дмитриевич, тел.: +7 (950) 772-20-93, +7 (980) 534-64-67; e-mail: farpavel@yandex.ru,

ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия.

Похвощева Екатерина Германовна — аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

Чакина Екатерина Сергеевна — аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

Pavel D. Kolesnichenko* — Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University.

ORCID iD 0000-0002-2434-994X

Corresponding author: Pavel D. Kolesnichenko, tel.: +7 (950) 772-20-93, + 7 (980) 534-64-67; e-mail: far-pavel@yandex.ru,

Pobedy str., 85, Belgorod, 308015, Russia.

Ekaterina G. Pokhvoshcheva — Postgraduate Researcher, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University.

Ekaterina S. Chakina — Postgraduate Researcher, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University.

Резников Константин Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фармакологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

ORCID iD 0000-0002-3428-0317

Попова Ирина Александровна — студентка 6-го курса лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID iD 0000-0002-4510-7480

Должикова Ирина Николаевна — кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

Konstantin M. Reznikov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Pharmacology, Belgorod State National Research University.

ORCID iD 0000-0002-3428-0317

Irina A. Popova — 6th year student, Department of General Medicine, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko.

ORCID iD 0000-0002-4510-7480

Irina N. Dolzhikova — Cand. Sci. (Biol.), Ass. Prof., Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

МНОГОФАКТОРНЫЙ КЛИНИКО-АНАТОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА

А.В. Максимов^{1,2,*}, В.А. Клевно²

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области
«Бюро судебно-медицинской экспертизы»,
ул. 1 Владимирская, д. 33, корп. 1, г. Москва, 111401, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области
«Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского»,
ул. Щепкина, д. 61/2, г. Москва, 129110, Россия

Аннотация

Цель. Установить значимые факторы, влияющие на расхождение прижизненного и посмертного диагнозов, и предложить методику сопоставления диагнозов при проведении клинико-анатомического анализа летального исхода.

Материал и методы. Материалом для исследования послужили акты судебно-медицинского исследования трупов бюро судебно-медицинской экспертизы Московской области за период 2014–2018 годов в количестве 1420. Изучали случаи смертельных исходов в стационарах медицинских организаций с заключительными клиническими диагнозами первоначальных причин смерти от болезней органов кровообращения (1085), органов дыхания (157), пищеварения (178). Осуществляли аналитическое сопоставление нозологических форм заболеваний во всех рубриках заключительного клинического и судебно-медицинского диагнозов. Определяли частоту встречаемости объективных и субъективных причин расхождения диагнозов. Устанавливали наиболее значимые факторы ошибочного формулирования заключительного клинического диагноза, которые создают риски в формировании расхождения диагнозов. Устанавливали причины расхождения диагнозов, имеющих значение для выбора неадекватного лечения и наступления летального исхода. Рассчитывали абсолютные (абс.) и относительные (%) частоты. Сравнение частот встречаемости значений качественных переменных в двух группах проводили с помощью двустороннего точного критерия Фишера. При множественных сравнениях проводили поправку Бонферрони. Для выявления наиболее влияющих на факт расхождения факторов рассчитывали отношения рисков с 95% двусторонними доверительными интервалами для отношений рисков. Обработка данных осуществлялась с помощью программ Excel 2016 (Microsoft, USA) и IBM SPSS Statistics 25 (IBM, USA). Статистически значимыми считали различия при вероятности ошибки первого рода менее 5% ($p < 0,05$).

Результаты. Исследованием установлено, что несоответствия прижизненного диагноза критериям достоверности, этиопатогенетичности и своевременности являются наиболее значимыми факторами, влияющими на расхождение диагнозов по рубрике «основное заболевание». Выявлены причины расхождения диагнозов, имеющие наибольшее значение для выбора неадекватного лечения и формирования летального исхода. По результатам исследования разработана методика сопоставления прижизненного и посмертного диагнозов при проведении клинико-анатомического анализа летального исхода.

Заключение. Неверный клинический диагноз имеет значение в наступлении летального исхода только в случае, если ошибочная диагностика была обусловлена недостаточным обследованием больного, недоучетом клинических данных, тяжестью состояния

и кратковременностью пребывания, не позволившим определить основное заболевание и смертельное осложнение, провести адекватные лечебные мероприятия. Предложенная методика сопоставления прижизненного и посмертного диагнозов позволяет правильно, достоверно и убедительно провести клинко-анатомический анализ случая летального исхода в стационаре медицинской организации.

Ключевые слова: факторы расхождения диагнозов, методика сопоставления диагнозов

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Максимов А.В., Клевно В.А. Многофакторный клинко-анатомический анализ летального исхода. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26 (6): 107–116. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-6-107-116>

Поступила 16.10.2019

Принята после доработки 15.11.2019

Опубликована 20.12.2019

MULTIFACTORIAL CLINICAL AND ANATOMICAL ANALYSIS OF LETHAL OUTCOME

Aleksandr V. Maksimov^{1,2,*}, Vladimir A. Klevno²

¹ Bureau of Forensic Medicine of Moscow Region,
str. Vladimirskaya 1, 33, korp. 1, Moscow, 111401, Russia

² Department of Postgraduate Education of Forensic Medicine of M.F. Vladimirskiy
Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"),
Shchepkina str., 61/2, Moscow, 129110, Russia

Abstract

Aim. To establish significant factors influencing the discrepancy of lifetime and postmortem diagnoses and to offer a technique of comparison of diagnoses when carrying out the clinical and anatomical analysis of a lethal outcome.

Material and methods. The material for the study was 1420 acts of forensic examination of corpses recorded at the Bureau of forensic medical examination of the Moscow region during the 2014–2018 period. We studied the cases of deaths in hospitals of medical organisations with final clinical diagnoses of the initial causes of death from diseases of the circulatory system (1085), respiratory diseases (157), digestive system (178). An analytical comparison of nosological forms of diseases in all headings of the final clinical and forensic diagnoses was carried out. The frequency of occurrence of objective and subjective causes of discrepancy of diagnoses was determined. The most significant factors of erroneous formulation of the final clinical diagnosis, which create risks in the formation of divergence of diagnoses, were established. The causes of divergence of diagnoses relevant to the choice of inadequate treatment and the onset of death were established. Absolute (abs) values were calculated for qualitative variables and relative (%) frequencies. The frequency comparison was carried out using Fisher's two-way exact criterion. Risk ratios with 95% bilateral confidence intervals for risk ratios were calculated to identify the factors causing the highest level of divergence. Statistically significant differences were considered when the probability of error of the first kind was less than 5% ($p < 0.05$). Data processing was carried out using the Excel 2016 (Microsoft, USA) and IBM SPSS Statistics 25 (IBM, USA) software.

Results. The study found that the discrepancy between the lifetime diagnosis criteria of reliability, etiopathogenetic and timeliness are the most significant factors affecting the discrepancy of diagnoses under the heading "underlying disease". The causes of divergence of diagnoses, which are of the greatest importance for the choice of inadequate treatment and the formation

of a lethal outcome, were revealed. On the basis of the obtained data, a method for comparing the in vivo and postmortem diagnoses during the clinical and anatomical analysis of the lethal outcome was developed.

Conclusion. Incorrect clinical diagnosis is important in the onset of death only if the erroneous diagnosis is due to insufficient examination of the patient, the lack of clinical data, the severity of the condition and the short duration of stay, which does not allow the underlying disease and fatal complication to be determined and adequate medical measures to be carried out. The proposed method for comparing the in vivo and postmortem diagnoses allows a correct, reliable and convincing clinical and anatomical analysis of the case of death in the hospital to be performed.

Keywords: factors of diagnostic discrepancy, method of comparison of diagnoses

Conflict of interest: the authors stated that there was no conflict of interest.

For citation: Maksimov A.V., Klevno V.A. Multifactorial clinical and anatomical analysis of lethal outcome. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(6): 107–116. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-6-107-116>

Submitted 16.10.2019

Revised 15.11.2019

Published 20.12.2019

Введение

В настоящее время в России отсутствует единый научно-методический подход к правилам сопоставления заключительного клинического и диагноза, установленного по результатам проведенной аутопсии. Методические рекомендации и справочники по сопоставлению диагнозов, составленные на основе подходов, разработанных отечественными учеными-патологами, не могут компенсировать сложившийся вакуум, так как имеют ограниченную юридическую силу, содержат несоответствия и к тому же устарели после внесения изменений в правила формулировки диагнозов в соответствии с требованиями Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра и рекомендаций Минздрава России [1–3].

Внедрение современных зарубежных методов сопоставления диагнозов в практическое здравоохранение Российской Федерации для ежедневной работы не представляется возможным и целесообразным из-за разницы в основных законодательных понятиях, а также различий в методических подходах [4–6].

Призванная повышать квалификацию врачей и выявлять проблемные места в организации оказания медицинской помощи, работа по сопоставлению клинических и посмертных диагнозов в настоящее время превратилась в средство учета качества работы конкретного врача, отделения или медицинской организации в целом. Зачастую основным критерием качества работы медицинской организации становится процент расхождения диагнозов. В то же время

установление категорий расхождения диагнозов по результатам проведенного вскрытия достаточно субъективно по многим позициям. На практике далеко не всегда представляется возможным в соответствии с определением категорий расхождения диагнозов объективно доказать, насколько ошибочный диагноз повлиял или не повлиял на наступление летального исхода [7, 8]. Однако и другие ранее предлагаемые критерии, например предотвратимость и непредотвратимость летального исхода, оказались не менее субъективными и в настоящее время не нашли широкого применения [9, 10]. По-видимому, значительно более объективными критериями качества прижизненной диагностики являются своевременность установки клинического диагноза и другие конкретные причины расхождения диагнозов [11].

В отечественных и зарубежных публикациях приводятся результаты исследований по выявлению основных причин летальных исходов в условиях стационара медицинских организаций и частоты расхождения клинического и посмертного диагнозов [9, 10, 12, 13]. В то же время отсутствуют данные по установлению конкретных факторов, влияющих на расхождение клинического и посмертного диагноза, также нет данных об установлении влияния ошибочного клинического диагноза в наступлении летального исхода.

Цель исследования: установить значимые факторы, влияющие на расхождение прижизненного и посмертного диагнозов, и предложить методику сопоставления диагнозов при проведении клинико-анатомического анализа летального исхода.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили акты судебно-медицинского исследования трупов бюро судебно-медицинской экспертизы Московской области за период 2014–2018 годов в количестве 1420. В группу включения вошли случаи смертельных исходов в стационарах медицинских организаций лиц обоего пола различных возрастных групп, трупы которых были направлены на судебно-медицинское исследование с заключительными клиническими диагнозами первоначальных причин смерти от болезней органов кровообращения (1085), органов дыхания (157), пищеварения (178).

Осуществляли аналитическое сопоставление нозологических форм заболеваний во всех рубриках заключительного клинического и судебно-медицинского диагнозов. Расхождением диагнозов считали несовпадение конкретной нозологической формы в любой из его рубрик по ее сущности, этиологии, характеру патологического процесса и локализации, а также случаи гипо- или гипердиагностики и несвоевременности установления диагноза. Определяли частоту встречаемости объективных, т.е. не зависящих от действия медицинского персонала, и субъективных, т.е. зависящих от действия медицинского персонала, причин расхождения диагнозов. Устанавливали наиболее значимые факторы ошибочного формулирования заключительного клинического диагноза, которые создают риски в формировании расхождения диагнозов. Устанавливали причины расхождения диагнозов, имеющих значение на выбор неадекватного лечения и наступление летального исхода. Для качественных переменных приведены количество наблюдений в выборке (n), абсолютные (абс.) и относительные (%) частоты. Сравнение частот проводили с помощью двустороннего точного критерия Фишера. При сравнении частот более чем в двух категориях после первичного расчета статистической значимости проводили попарные сравнения точным критерием Фишера, при этом проводили коррекцию рассчитанного уровня статистической значимости с помощью поправки Бонферрони. Для выявления наиболее влияющих на факт расхождения факторов рассчитывали отношения рисков с 95% двусторонними доверительными интервалами для отношений рисков. Статистически значимыми считали различия при вероятности ошибки первого рода менее 5% ($p < 0,05$). Обработка данных осуществлялась с помощью программ Excel 2016 (Microsoft, USA) и IBM SPSS Statistics 25 (IBM, USA).

Результаты и обсуждение

Расхождения диагнозов по рубрике «основное заболевание» чаще всего наблюдали в группе заключительных клинических диагнозов с первоначальной причиной смерти от болезней органов дыхания (38,2%). Несовпадения по рубрике «осложнения» наблюдались с одинаковой частотой при заболеваниях разных классов. По рубрике «сопутствующее заболевание» расхождения чаще всего наблюдали в группе заключительных клинических диагнозов с первоначальной причиной смерти от болезней органов пищеварения (39,3%). Сравнения частот расхождения заключительного клинического и судебно-медицинского диагнозов по различным рубрикам приведены в таблице 1. Нулевую гипотезу об отсутствии связи частоты расхождения диагнозов с классом заболевания проверяли с помощью точного критерия Фишера. В случае отклонения нулевой гипотезы (при уровне значимости $<0,05$, столбец «Значение p »), для установления, между какими классами болезней наблюдаются различия, проводили попарное сравнение частот расхождения диагнозов (с помощью точного критерия Фишера с поправкой Бонферрони) для всех классов болезней.

Для болезней органов пищеварения наблюдалось преобладание субъективных причин расхождений диагнозов (58,9%), в то время как для болезней системы кровообращения и болезней органов дыхания преобладали объективные причины: 53,3 и 55% соответственно. При этом различия в соотношениях субъективных и объективных причин между классами заболевания были статистически незначимыми ($p = 0,210$) (табл. 2).

Рассчитывали отношение риска расхождения диагнозов по основному заболеванию в подгруппе с неверным формулированием клинического диагноза к риску в подгруппе с корректной формулировкой клинического диагноза (табл. 3).

Достоверность, этиопатогенетичность и своевременность диагноза являются наиболее значимыми факторами, влияющими на расхождение диагнозов по рубрике «основное заболевание». Несоблюдение этих условий увеличивало риск расхождения диагнозов в ∞ (стремление к бесконечности), 4,97 (4,39; 5,65) и 4,08 (3,71; 4,49) раза соответственно.

Значение каждого из изучаемых критериев расхождения диагноза в наступлении летального исхода неодинаково. Неправильное оформление и построение диагноза как причина расхождения клинического и посмертного диагнозов само по себе не может влиять на наступление

Таблица 1. Сравнение частот расхождения заключительного клинического и судебно-медицинского диагнозов по различным рубрикам в зависимости от принадлежности первоначальной причины смерти к классу заболевания

Table 1. Comparison of the rates of discrepancy between the final clinical and forensic diagnoses under different headings depending on the affiliation of the original cause of death to the class of disease

Классы болезней	Факт расхождения диагнозов, абс. (%)		Значение <i>p</i>	Значения <i>p</i> , попарные сравнения
	нет	есть		
Расхождение диагнозов по рубрике «основное заболевание», <i>n</i> = 1420, абс.				
Болезни системы кровообращения (<i>n</i> = 1085)	764 (70,4%)	321 (29,6%)	0,091	—
Болезни органов дыхания (<i>n</i> = 157)	97 (61,8%)	60 (38,2%)		
Болезни органов пищеварения (<i>n</i> = 178)	122 (68,5%)	56 (31,5%)		
Расхождение диагнозов по рубрике «осложнения», <i>n</i> = 1420, абс.				
Болезни системы кровообращения (<i>n</i> = 1085)	910 (83,9%)	175 (16,1%)	0,984	—
Болезни органов дыхания (<i>n</i> = 157)	133 (84,7%)	24 (15,3%)		
Болезни органов пищеварения (<i>n</i> = 178)	150 (84,3%)	28 (15,7%)		
Расхождение диагнозов по рубрике «сопутствующее заболевание», <i>n</i> = 1420, абс.				
Болезни системы кровообращения (А) (<i>n</i> = 1085)	824 (75,9%)	261 (24,1%)	<0,001	А–Б: 0,83 Б–В: 0,112 А–В: <0,001
Болезни органов дыхания (Б) (<i>n</i> = 157)	113 (72%)	44 (28%)		
Болезни органов пищеварения (В), (<i>n</i> = 178)	108 (60,7%)	70 (39,3%)		

Таблица 2. Сравнение частот объективных и субъективных причин расхождения заключительного клинического и судебно-медицинского диагнозов по рубрике «основное заболевание» в зависимости от принадлежности первоначальной причины смерти к классу заболевания

Table 2. Comparison of the frequency of objective and subjective causes of discrepancy between the final clinical and forensic diagnoses under the heading “main disease” depending on the affiliation of the original cause of death to the class of disease

Класс заболевания	Причины расхождения диагнозов по рубрике «основное заболевание», $n = 437$, абс.		Значение p
	субъективные причины, абс. (%)	объективные причины, абс. (%)	
Болезни системы кровообращения ($n = 321$)	150 (46,7%)	171 (53,3%)	0,210
Болезни органов дыхания ($n = 60$)	27 (45%)	33 (55%)	
Болезни органов пищеварения ($n = 56$)	33 (58,9%)	23 (41,1%)	

летального исхода. Наибольшее значение имеют причины, не позволившие определить основное заболевание и смертельное осложнение, провести адекватные лечебные мероприятия (табл. 4).

Проведенные расчеты показывают, что из множества причин ошибочного определения основного заболевания и смертельного осложнения наиболее значение на выбор неадекватного лечения и формирование летального исхода имеют причины расхождения диагнозов, обусловленные тяжестью состояния больного, кратковременностью пребывания, недостаточным обследованием и недоучетом клинических данных.

По результатам проведенного исследования предложена методика сопоставления диагнозов при проведении клинико-анатомического анализа летального исхода. Методика состоит из нескольких этапов:

- на первом этапе осуществляют предварительный анализ структуры заключительного клинического диагноза на предмет его соответствия критериям: структурности, нозологичности, полноты диагностики, этиопатогенетичности, достоверности, своевременности;

- на втором этапе производят аналитическое сопоставление диагнозов по всем рубрикам: по основному заболеванию, коморбидным заболеваниям (конкурирующему, сочетанному, фоно-

Таблица 3. Частоты несовпадений диагнозов по рубрике «основное заболевание» в случаях неверного формулирования клинического диагноза и анализ отношений рисков несовпадения диагнозов**Table 3.** Frequency of diagnostic mismatches under the heading “main disease” in cases of incorrect formulation of the clinical diagnosis and analysis of the risk relationship of diagnostic mismatches

Критерии оценки		Совпадение по основному заболеванию, n = 1420, абс.		Значение p	Отношение рисков (95% ДИ)
		есть	нет		
Диагноз структурный	Да, n = 980	656 (66,9%)	324 (33,1%)	0,006	0,78 (0,65; 0,94)
	Нет, n = 440	327 (74,3%)	113 (25,7%)		
Диагноз нозологичный и полный	Да, n = 1135	781 (68,8%)	354 (31,2%)	0,548	0,93 (0,76; 1,14)
	Нет, n = 285	202 (70,9%)	83 (29,1%)		
Диагноз этиопатогенетический	Да, n = 1190	967 (81,3%)	223 (18,7%)	<0,001	4,97 (4,39; 5,62)
	Нет, n = 230	16 (7%)	214 (93%)		
Диагноз достоверный	Да, n = 983	983 (100%)	0 (0%)	<0,001	— *
	Нет, n = 437	0 (0%)	437 (100%)		
Диагноз своевременный	Да, n = 1302	983 (75,5%)	319 (24,5%)	<0,001	4,08 (3,71; 4,49)
	Нет, n = 118	0 (0%)	118 (100%)		

* Из-за нулевых значений в полях таблицы сопряженности вычисление относительного риска невозможно.

* Due to the zero values in the fields of the contingency table, the calculation of the relative risk is impossible.

Таблица 4. Частоты причин расхождения диагнозов по рубрикам «основное заболевание» и «осложнение основного заболевания», имеющие значение в наступлении летального исхода**Table 4.** The frequency of causes of divergence of diagnoses under the headings “main disease” and “complication of the main disease”, which are important in the onset of death

Причины расхождения диагнозов	Рубрика диагноза	
	основное заболевание, n = 437 (100%)	осложнение основного заболевания, n = 230 (100%)
Тяжесть состояния больного	72 (16,5%)	54 (23,8%)
Трудность диагностики	27 (6,2%)	13 (5,7%)
Кратковременность пребывания	127 (29,1%)	18 (7,8%)
Соккрытие больным важной информации	1 (0,2%)	0 (0%)
Недостаточное обследование	48 (11,0%)	34 (14,8%)
Недоучет клинических данных	19 (4,3%)	50 (21,7%)
Недоучет анамнестических данных	8 (1,8%)	2 (0,9%)
Непроведение лабораторных и инструментальных методов исследования	5 (1,1%)	26 (11,3%)
Неправильная оценка результатов лабораторных и инструментальных методов исследования	8 (1,8%)	11 (4,8%)
Непроведение консультаций врачей-специалистов	4 (0,9%)	0 (0%)
Переоценка консультации врача-специалиста	5 (1,1%)	0 (0%)
Неправильное оформление и построение диагноза	113 (25,9%)	22 (9,6%)

вому—при наличии), смертельному осложнению, сопутствующим заболеваниям; при сопоставлении диагнозов устанавливают факт наличия или отсутствия несовпадения конкретной нозологической формы в любой рубрике диагноза;

- на третьем этапе при установлении факта расхождения диагнозов определяют причины расхождения диагнозов;

- на заключительном этапе устанавливают влияние причин неверного клинического диагноза на наступление летального исхода.

Ниже приводим пример клинико-анатомического анализа случая летального исхода в кардиологическом отделении. Время пребывания пациента в стационаре 3 суток. Заключительный клинический диагноз:

Основное заболевание: ИБС — постинфарктный кардиосклероз передней стенки левого желудочка сердца.

Осложнения основного заболевания: НК 3. Сердечная астма. ДН 3. Острая сердечно-легочная недостаточность.

Сопутствующие заболевания: хронический обструктивный бронхит.

После поведения судебно-медицинского исследования трупа установлено, что смерть пациента наступила от внебольничной правосторонней нижнедолевой пневмонии, осложнившейся острой дыхательной недостаточностью. Фоновым заболеванием явилась хроническая алкогольная интоксикация с полиорганными поражениями. Был сформулирован судебно-медицинский диагноз:

Основное заболевание: пневмония — долевая с поражением нижней доли правого легкого, вызванная *Streptococcus pneumoniae*, с ограниченным фибринозным плевритом.

Фоновое заболевание: хроническая алкогольная интоксикация с полиорганными поражениями: алкогольная кардиомиопатия, алкогольный мелкоузловой цирроз печени, хронический индуктивный панкреатит.

Осложнения основного заболевания: Дыхательная недостаточность. Отек легких.

Сопутствующие заболевания: Крупноочаговый кардиосклероз передней стенки левого желудочка. Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий сердца (2-я степень, II стадия, со стенозом преимущественно нисходящей ветви левой коронарной артерии до 50%).

При анализе структуры заключительного клинического диагноза выявлено использование в рубриках аббревиатур «ИБС», «НК», «ДН» и терминов, не соответствующих современной номенклатуре — «сердечная астма». В рубрике «сопутствующие заболевания» нозологическая единица «хронический обструктивный бронхит» не содержит дополнительную интраназальную расшифровку — нет данных о степени активности патологического процесса. При сопоставлении заключительного клинического и судебно-медицинского диагнозов во всех рубриках диагноза установлено расхождение нозологических форм. Не распознано фоновое заболевание. Причина расхождения диагнозов субъективная, обусловленная недостаточным клиническим обследованием пациента и неправильной трактовкой рентгенологического метода исследования. Неверный клинический диагноз имел значение в наступлении летального исхода, так как ошибочная диагностика не позволила определить основное заболевание и смертельное осложнение, что привело к неверному выбору тактики лечения.

Заключение

1. Проведенное сопоставление диагнозов по множественным критериям позволило установить, что в значительной мере показатели расхождения диагнозов обусловлены неверным формулированием заключительного клинического диагноза: нозологическая принадлежность в формулировках в рубриках диагноза оформляется без соблюдения рекомендаций МКБ-10, имеются нарушения в логической последовательности причинно-следственных связей патогенеза заболеваний и правильности заполнения рубрик, что, впрочем, не может влиять на наступление летального исхода.

2. Неверный клинический диагноз имеет значение в наступлении летального исхода только в случае, если ошибочная диагностика была обусловлена недостаточным обследованием больного, недоучетом клинических данных, тяжестью состояния и кратковременностью пребывания, не позволившим определить основное заболевание и смертельное осложнение, провести адекватные лечебные мероприятия.

3. Предложенная методика сопоставления диагнозов позволяет правильно, достоверно и убедительно провести клинико-анатомический анализ случая летального исхода в стационаре медицинской организации.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Funding

The authors declare that no funding was received during the research.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), одобрено независимым комитетом по этике при государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Бюро судебно-медицинской экспертизы» (ул. 1 Владимирская, д. 33, корп. 1, г. Москва, Россия), протокол № 4 от 21.03.2019.

Compliance with ethical principles

The study was conducted in compliance with the standards of the Declaration of Helsinki and approved by the independent ethics committee of the Bureau of Forensic Medicine of Moscow Region (33/1 Vladimirskaia str., Moscow, Russia), protocol No. 4 of 03/21/2019.

Список литературы

1. Кактурский Л.В., Зайратьянц О.В. Клинико-анатомические сопоставления в оценке качества медицинской помощи. *Судебная медицина*. 2019; 5(2): 4–10. DOI: 10.19048/2411-8729-2019-5-2-4-10
2. Клевню В.А., Кучук С.А., Гайдичук В.В. Сопоставление заключительного клинического и судебно-медицинского диагнозов как инструмент улучшения качества оказания медицинской помощи. *Заместитель главного врача*. 2014; 8(99): 52–58.
3. Зайратьянц О.В., Мальков П.Г. Унифицированные требования к структуре диагноза с позиций совершенствования национальной статистики заболеваемости и причин смертности. *Архив патологии*. 2016; 78(1): 32–35. DOI: 10.17116/patol201678132-35
4. Goldman L., Sayson R., Robbins S., Cohn L.H., Bettmann M., Weisberg M. The value of the autopsy in three medical eras. *N. Engl. J. Med.* 1983; 308(17): 1000–1005.
5. Wittschieber D., Klauschen F., Kimmritz A.C., von Winterfeld M., Kamphues C., Scholman H.J., Erbersdobler A., Pfeiffer H., Denkert C., Dietel M., Weichert W., Budczies J., Stenzinger A. Who is at risk for diagnostic discrepancies? Comparison of pre- and postmortal diagnoses in 1800 patients of 3 medical decades in East and West Berlin. *PLoS One*. 2012; 7(5): e37460. DOI: 10.1371/journal.pone.0037460
6. Wittekind C., Gradistanac T. Post-mortem examination as a quality improvement instrument. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2018; 115(39): 653–658. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0653
7. Зайратьянц О.В., Кактурский Л.В. Правомерность выделения категорий расхождения клинического и патологоанатомического диагнозов. *ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение*. 2016; 1(3): 87–94.
8. Франк Г.А., Коваленко В.Л., Подобед О.В., Тимофеев И.В., Зайратьянц О.В., Мальков П.Г., Москвичева М.Г. Правила клинико-патолого-анатомического анализа летальных исходов при проведении патолого-анатомических вскрытий. *Уральский медицинский журнал*. 2018; 2(157): 5–8.
9. Мальков П.Г., Поляков К.В., Гайфуллин Н.М., Акопьян Ж.А., Матыцин Н.О. Разработка оценочных показателей для экспертизы качества медицинской помощи по случаям летальных исходов. *Вестник Росздравнадзора*. 2018; 3: 54–56.
10. Коваленко В.Л., Подобед О.В., Маслов Р.С., Пастернак А.Е. Индикаторы качества медицинской помощи с учетом результатов клинико-патолого-анатомического анализа летальных исходов. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2014; 9(5): 73–76.
11. Максимов А.В. Проблемы клинико-анатомического анализа летальных исходов. *Судебная медицина*. 2018; 4(1): 4–7. DOI: 10.19048/2411-8729-2018-4-1-4-7
12. Battle R.M., Pathak D., Humble C.G., Key C.R., Vanatta P.R., Hill R.B., Anderson R.E. Factors influencing discrepancies between premortem and postmortem diagnoses. *JAMA*. 1987; 258(3): 339–344.
13. Moch H. Documentation of the diagnostic quality of hospitals: evaluation of autopsy reports. *Pathologie*. 2011; 32(Suppl 2): 282–286. DOI: 10.1007/s00292-011-1521-4

References

1. Kakturskii L.V., Zairat'yants O.V. Clinical and anatomical comparisons in assessing the quality of medical care. *Sudebnaya Meditsina*. 2019; 5(2): 4–10 (In Russ., English abstract). DOI: 10.19048/2411-8729-2019-5-2-4-10
2. Klevno V.A., Kuchuk S.A., Gaidichuk V.V. Comparison of final clinical and forensic diagnoses as a tool to improve the quality of medical care. *Zamestitel' Glavnogo Vracha*. 2014; 8(99): 52–58 (In Russ.).
3. Zairat'yants O.V., Mal'kov P.G. Unified requirements for the structure of the diagnosis to improving national morbidity statistics and causes of death. *Arkhiv Patologii*. 2016; 78(1): 32–35 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/patol201678132-35
4. Goldman L., Sayson R., Robbins S., Cohn L.H., Bettmann M., Weisberg M. The value of the autopsy in three medical eras. *N. Engl. J. Med.* 1983; 308(17): 1000–1005.
5. Wittschieber D., Klauschen F., Kimmritz A.C., von Winterfeld M., Kamphues C., Scholman H.J., Erbersdobler A., Pfeiffer H., Denkert C., Dietel M., Weichert W., Budczies J., Stenzinger A. Who is at risk for diagnostic discrepancies? Comparison of pre- and postmortal diagnoses in 1800 patients of 3 medical decades in East and West Berlin. *PLoS One*. 2012; 7(5): e37460. DOI: 10.1371/journal.pone.0037460
6. Wittekind C., Gradistanac T. Post-mortem examination as a quality improvement instrument. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2018; 115(39): 653–658. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0653
7. Zairat'yants O.V., Kakturskii L.V. The legality of the allocation categories of the discrepancy of clinical and pathological-anatomical diagnoses. *ORGZDRAV: Novosti, Mneniya, Obuchenie*. 2016; 1(3): 87–94 (In Russ., English abstract).
8. Frank G.A., Kovalenko V.L., Podobed O.V., Timofeev I.V., Zairat'yants O.V., Mal'kov P.G., Moskvicheva M.G. The rules of clinical and pathological analysis of lethal outcomes during post mortem autopsy.

- Ural'skii Meditsinskii Zhurnal*. 2018; 2(157): 5–8 (In Russ., English abstract).
9. Mal'kov P.G., Polyakov K.V., Gaifullin N.M., Akopyan Zh.A., Matytsin N.O. Elaboration of evaluation indicators for health care quality assessment in cases of lethal outcome. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2018; 3: 54–56 (In Russ., English abstract).
10. Kovalenko V.L., Podobed O.V., Maslov R.S., Pasternak A.E. Quality indicators of medical aid based on the results of clinical and pathological analysis of lethal outcomes. *Meditsinskii Vestnik Bashkortostana*. 2014; 9(5): 73–76 (In Russ., English abstract).
11. Maksimov A.V. Problems of clinical-anatomical analysis of lethal outcomes. *Sudebnaya Meditsina*. 2018; 4(1): 4–7 (In Russ., English abstract). DOI: 10.19048/2411-8729-2018-4-1-4-7
12. Battle R.M., Pathak D., Humble C.G., Key C.R., Vannatta P.R., Hill R.B., Anderson R.E. Factors influencing discrepancies between premortem and postmortem diagnoses. *JAMA*. 1987; 258(3): 339–344.
13. Moch H. Documentation of the diagnostic quality of hospitals: evaluation of autopsy reports. *Pathologie*. 2011; 32(Suppl 2): 282–286. DOI: 10.1007/s00292-011-1521-4

Вклад авторов

Максимов А.В.

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

Проведение исследования — проведение исследований, в частности 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 статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка визуализации данных; участие в научном дизайне; подготовка, создание опубликованной работы.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление реагентов, измерительных приборов.

Клевно В.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 статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

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

Authors' contribution

Maksimov A.V.

Conceptualisation — concept formation; formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection, analysis and interpretation

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content, participation in the scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — preparation of data visualisation; participation in the scientific design; preparation and creation of published article.

Resource support of the research — the provision of materials and measuring instruments for analysis.

Klevno V.A.

Conceptualisation — formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of the research — the provision of materials, patients and laboratory samples.

Сведения об авторах / Information about the authors

Максимов Александр Викторович* — кандидат медицинских наук, заместитель начальника по оргметодработе государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Бюро судебно-медицинской экспертизы», доцент кафедры судебной медицины факультета усовершенствования врачей государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

ORCID iD 0000-0003-1936-4448.

Контактная информация: Максимов Александр Викторович; тел.: +7 (495) 368-84-60; +7 (916) 281-99-17, e-mail: maksimov@sudmedmo.ru;

ул. 1-я Владимирская, д. 33, корп. 1, г. Москва, 111401, Россия.

Клевно Владимир Александрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины факультета усовершенствования врачей государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

ORCID iD 00-0001-56-93-40-54.

Alexander V. Maksimov* — Cand.Sci. (Med.), Deputy Head, Bureau of forensic medical examination of the Moscow Region; Ass. Prof., Department of Forensic Medicine, Faculty of Advanced Medical Studies, Moscow Regional Clinical Research Institute named after M.F. Vladimirovsky.

ORCID iD 0000-0003-1936-4448.

Contact information: Alexander V. Maksimov; tel.: +7 (495) 368-84-60; +7 (916) 281-99-17, e-mail: maksimov@sudmedmo.ru;

1st Vladimirovskaya str., 33, bldg. 1, Moscow, 111401, Russia.

Vladimir A. Klevno — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Forensic Medicine, Faculty of Advanced Medical Studies, Moscow Regional Clinical Research Institute named after M.F. Vladimirovsky.

ORCID iD 00-0001-56-93-40-54.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА СИСТЕМНЫХ ЭФФЕКТОВ НЕКОТОРЫХ КРИОПРОТЕКТОРОВ

А. К. Мартусевич^{1,2,*}, А. А. Костяев³, Л. К. Ковалева⁴

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский медицинский исследовательский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пл. Минина, д. 10/1, г. Нижний Новгород, 603000, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. К. Маркса, д. 112, Киров, 610998, Россия

³Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», ул. Красноармейская, д. 72, г. Киров, 610021, Россия

⁴Федеральное 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: экспериментальная оценка влияния некоторых наиболее распространенных криопротекторов на кристаллогенные свойства сыворотки крови мышей при внутрибрюшинном введении.

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на 40 половозрелых белых линейных мышах, разделенных на 4 равные по численности группы. Животные контрольной (первой) группы получали однократную внутрибрюшинную инъекцию физиологического раствора (0,5 мл агента/животное), животные второй—четвертой групп — 3% раствор глицерина, диметилсульфоксид и тромбокриодмац (N, N-диметилацетамид) соответственно в аналогичном количестве.

Результаты. Показано, что при однократном внутрибрюшинном введении распространенные криопротекторы (растворы глицерина, диметилсульфоксида и тромбокриодмац) оказывают системное влияние на организм мышей, проявляющееся в изменении кристаллогенных свойств сыворотки крови. 3% раствор глицерина, диметилсульфоксид и тромбокриодмац разнонаправленно влияют на кристаллогенные свойства сыворотки крови мышей, а наиболее физиологичное действие оказывает диметилсульфоксид.

Выводы. Проведенные исследования свидетельствуют о наличии у криопротекторов системного действия. Оно было верифицировано по сдвигам кристаллогенных свойств сыворотки крови мышей, которым внутрибрюшинно вводили данные криопротекторы.

Ключевые слова: криоконсерванты, глицерин, диметилсульфоксид, системное действие, кристаллогенные свойства, сыворотка крови

Для цитирования: Мартусевич А.К., Костяев А.А., Ковалева Л.К. Экспериментальная оценка системных эффектов некоторых криопротекторов. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(6): 117–126. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-6-117-126>

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 10.10.2019

Принята после доработки 11.11.2019

Опубликована 20.12.2019

EXPERIMENTAL EVALUATION OF CRYOPROTECTOR SYSTEMIC EFFECTS

Andrei K. Martusevich^{1,2,*}, Andrei A. Kostyaev³, Lida K. Kovaleva⁴

¹Privolzhsky Research Medical University,
10/1 Minin sq., Nizhny Novgorod, 603000, Russia

²Kirov State Medical University,
112 K. Marx str., Kirov, 610998, Russia

³Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion
under the Federal Medical Biological Agency,
72 Krasnoarmeyskaya str., Kirov, 610021, Russia

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

Abstract

Aim. Experimental evaluation of the effect of some cryoprotectors on crystallogenic properties of mice blood serum at intraperitoneal administration.

Material and methods. The experiment was performed on 40 adult white line mice divided into 4 equal groups. Animals from the control (first) group received a single intraperitoneal injection of saline (0.5 ml agent/animal), animals of the second-fourth groups — 3 % solution of glycerin, dimethyl sulphoxide and trombocryodmac (N, N-dimethylacetamide), respectively, in the same quantity.

Results. It is shown that single intraperitoneal introduction of cryoprotectants (solutions of glycerin, dimethyl sulphoxide and trombocryodmac) has a systemic effect on the mouse organism, which is manifested through the changes of crystallogenic properties of blood serum. 3% solution of glycerin, dimethyl sulphoxide and trombocryodmac have multidirectional influence on crystallogenic properties of mouse blood serum. The most pronounced physiological effect was established for dimethyl sulphoxide.

Conclusion. Our studies demonstrate the presence of systemic effects in cryopreservative substances. It was confirmed by the changes of crystallogenic properties of mice blood serum under intraperitoneal administration of cryopreservatives.

Keywords: cryoprotectors, glycerin, dimethyl sulphoxide, systemic effect, crystallogenic properties, blood serum

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

For citation: Martusevich A.K., Kostyaev A.A., Kovaleva L.K. Experimental evaluation of cryoprotector systemic effects. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(6): 117–126. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-6-117-126>

Submitted 10.10.2019

Revised 11.11.2019

Published 20.12.2019

Введение

Максимально длительное сохранение крови как наиболее ценного биологического ресурса является одной из основных задач современной гематологии и трансфузиологии [1]. При этом наиболее значимым критерием адекватности консервации служит сохранность ее физиологических характеристик и физико-химических свойств [1–4]. Распространенным вариантом методики длительного хранения крови является ее нахождение в условиях низких (околонулевых) и очень низких (-80°C ; -196°C и др.) температур, однако для обеспечения сохранности биообъекта при замораживании необходимо введение в него соединений с криопротекторными свойствами [2, 3, 5]. В многочисленных отечественных и зарубежных исследованиях показано, что они оказывают неодинаковое действие на параметры плазмы и форменные элементы крови [2, 4, 6–8]. Это позволяет говорить о возможности индивидуализации подбора криоконсервирующих агентов на основании предварительного анализа биологической жидкости реципиента [2, 8].

С другой стороны, в профильной литературе остается абсолютно нераскрытым вопрос о наличии и характере системного влияния криопротекторов, попадающих с переливаемой кровью или ее компонентами в организм реципиента. В связи с этим **целью данного исследования** послужила экспериментальная оценка влияния некоторых наиболее распространенных криопротекторов на кристаллогенные свойства сыворотки крови мышей при внутрибрюшинном введении.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 40 половозрелых белых линейных мышах, разделенных на 4 равных по численности группы. Мыши всех групп получали однократные внутрибрюшинные инъекции (0,5 мл агента/животное). Животные контрольной (первой) группы получали инъекцию физиологического раствора, животные второй—четвертой групп — 3% раствор глицерина, диметилсульфоксид и тромбокриодмац (N, N-диметилацета-

мид) соответственно. Структурные формулы соединений представлены на рисунке 1.

У животных основных групп забирали образцы крови в процессе декапитации через 30 минут после проведения инъекции. Для получения сыворотки крови производили центрифугирование всех образцов при 1500 об./мин в течение 15 мин. Затем сыворотку крови в объеме 100 мкл наносили на предметное стекло и приготавливали микропрепараты высушенной биологической жидкости в соответствии с методом кристаллоскопии, позволяющим оценивать собственную кристаллогенную активность биосреды [8–11].

Высушенные микропрепараты оценивали морфологически (путем описания особенностей структуризации высушенного образца биологической жидкости) и визуаметрически (с применением собственной системы параметров) [9, 11]. Для кристаллоскопического теста основными визуаметрическими показателями, оцениваемыми в балльной шкале, служили кристаллизуемость (отражает количественную сторону кристаллизации — плотность кристаллических элементов в фации), индекс структурности (характеризует сложность структуропостроения), степень деградации фации (представляет собой индикатор качественной стороны процесса — правильности образования структур) и выраженность краевой зоны микропрепарата.

При критериальном анализе тезиграмм вместо кристаллизуемости использовали тезиграфический индекс (указывает на направленность и выраженность иницирующего эффекта биологической жидкости в отношении базисного вещества), а вместо индекса структурности — кристалличность (аналогична первому по своему значению) с сохранением остальных критериев. В качестве базисного вещества в тезиграфическом тесте применяли 0,9% раствор хлорида натрия.

Полученные данные были обработаны статистически в программном пакете Statistica 10.0 for Windows. Нормальность распределения значений параметров оценивали с использованием критерия Шапиро — Уилка. С учетом характера

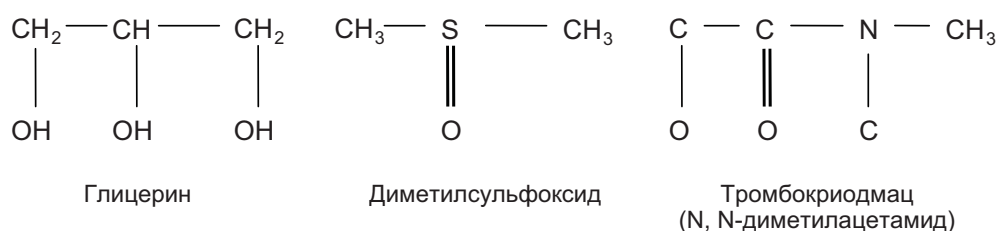


Рис. 1. Структурные формулы изучаемых криоконсервантов.
Fig. 1. Structural formulas of the studied cryopreservatives.

распределения признака для оценки статистической значимости различий применяли *H*-критерий Краскела — Уоллеса.

Результаты и обсуждение

Уже на основании применения некритериального (морфологического) подхода установлено, что все изучаемые соединения при внутрибрюшинном введении обладают способностью модифицировать кристаллогенные свойства сыворотки крови мышей по сравнению с введением физиологического раствора (рис. 2). Следует подчеркнуть, что данная тенденция реализуется как в отношении собственной, так и инициированной кристаллизации биосреды.

Оценка результатов кристаллоскопии продемонстрировала, что наиболее выраженное смещение характера структуризации биологической жидкости животных, указывающее на сдвиги кристаллостаза крови, имеет место при введении 3% раствора глицерина. В этом случае наблюдали появление значительных признаков деструкции фазии с формированием многочисленных «растрескиваний» образца, распространяющихся по всей площади последнего, и, следовательно, отдельностей неправильной формы.

Кроме того, в микропрепарате присутствовали единичные кристаллические элементы, также имевшие выраженные признаки разрушения. Несмотря на это, краевая зона фазии была сопоставима по диаметру с характерной для мышей контрольной группы, получивших инъекцию физиологического раствора.

Более приближенной к физиологическому «паттерну» кристаллизации была морфоструктура образцов сыворотки крови мышей, которым внутрибрюшинно вводили тромбокриодмац (ТКД). В них обнаруживали правильное формирование отдельных зон, причем в краевой зоне отмечали образование «разломов» умеренной длины с относительно небольшой степенью хаотизации по направлению. Диаметр краевой зоны был сопоставим с обнаруженным у животных контрольной группы и мышей, получивших инъекцию 3% раствора глицерина. Анализ морфологии центральной зоны микропрепаратов сыворотки крови мышей при внутрибрюшинном действии ТКД позволил установить, что в этом случае имеет место формирование преимущественно одиночно-кристаллических элементов с умеренной выраженностью признаков деструкции.

Максимально оптимальное структуропостроение фазий биологической жидкости регистрировали у животных, которым системно вводили диметилсульфоксид (ДМСО).

При применении данного соединения в кристаллограммах сыворотки крови наблюдали формирование равномерно распределенных «разломов» идентичной длины и направленности, умеренную тенденцию к активации кристаллизации в центральной зоне с минимальными признаками разрушения структурных элементов образца. Единственным выявленным в этом случае отклонением следует признать небольшое уменьшение размера краевой зоны.

Оценка характера сокристаллизации с базисным веществом (изотонический раствор хлорида натрия) сыворотки крови мышей выделенных групп позволила в целом подтвердить тенденции, указанные выше для кристаллоскопического теста. В качестве дифференцирующей особенности в тезиграфии следует выделить основной морфотип, формирующий центральную зону микропрепарата. Так, если в фазии мышей контрольной группы подавляющее большинство кристаллических структур — одиночные и мелкие дендритные элементы, то при введении 3% раствора глицерина центральную зону полностью покрывают структуры типа «хвощ» и «папоротник» с низким уровнем деструкции, а при системном применении ТКД — единичные мелкие дендриты с относительно выраженными признаками разрушения.

В отношении краевой зоны максимальную физиологичность по диаметру и особенностям строения демонстрирует введение ДМСО (достаточно широкая зона, содержащая регулярные разломы оптимальной глубины), тогда как применение ТКД и особенно глицерина существенно нарушает эти закономерности. В частности, при использовании 3% раствора глицерина наблюдали уменьшение размеров краевой зоны в сочетании с практически полным исчезновением разломов.

Согласно принятому алгоритму оценки результатов собственной и инициированной кристаллизации образцов сыворотки крови мышей на втором этапе исследования проводили их критериальное описание (рис. 3 и 4). Выявлено, что в кристаллоскопическом тесте все изученные соединения способствовали повышению индекса структурности и кристаллизруемости, но этот эффект существенно варьировал по выраженности (рис. 3). Наибольшим стимулирующим действием на кристаллогенные свойства биосреды обладал 3% раствор глицерина, что в первую очередь реализовывалось за счет существенного усложнения формируемых структурных элементов фазии. Так, при внутрибрюшинном введении данного соединения наблюдали рост индекса структурности в 2,2 раза, тогда как при исполь-

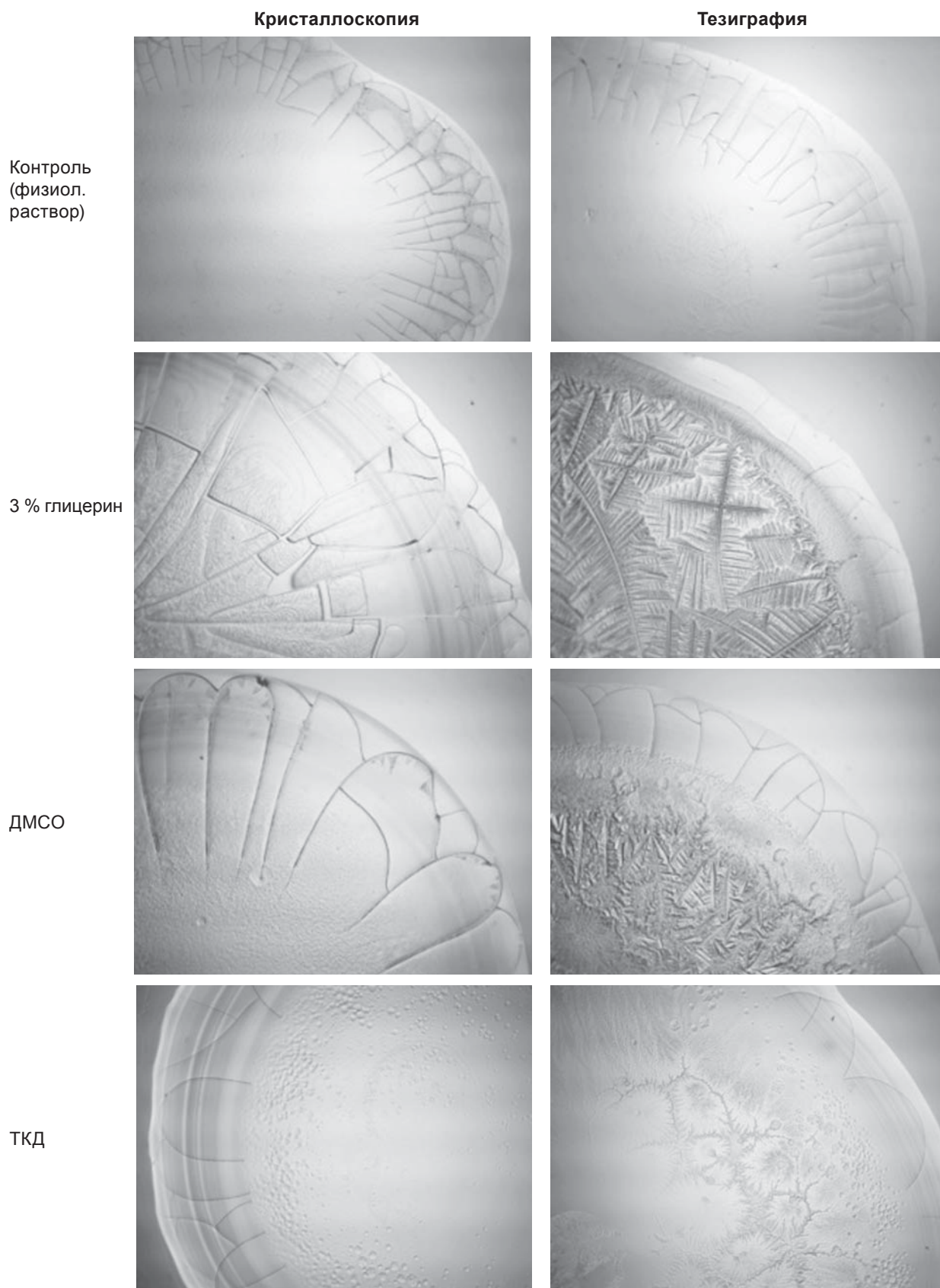


Рис. 2. Кристаллоскопическая картина сыворотки крови мышей после внутрибрюшинного введения криопротекторов (ДМСО — диметилсульфоксид, ТКД — тромбокриодмац).
Fig. 2. Crystalloscopic picture of the blood serum of mice after intraperitoneal administration of cryoprotectants (ДМСО — dimethyl sulphoxide, ТКД — trombocryodmac).

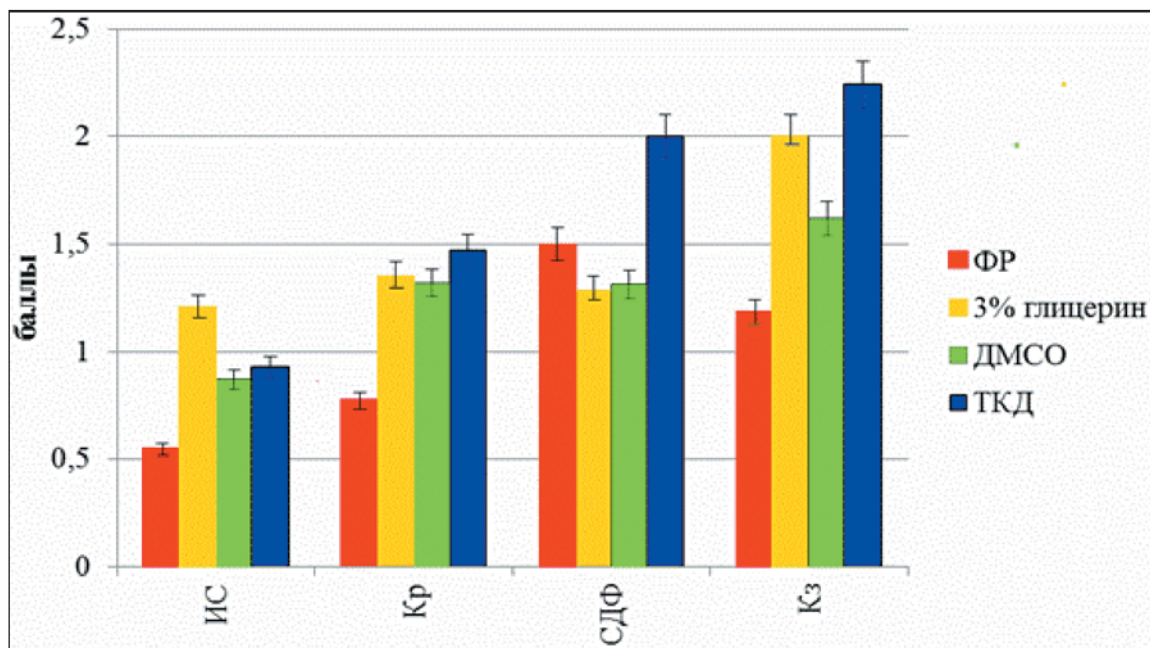


Рис. 3. Результат параметрической оценки кристаллоскопических фаций сыворотки крови мышей после введения соединений-криопротекторов (Кр — кристаллизруемость, ИС — индекс структурности, СДФ — степень деструкции фации, Кз — выраженность краевой зоны фации, ФР — физиологический раствор, ДМСО — диметилсульфоксид, ТКД — тромбокриодмац).

Fig. 3. The result of a parametric assessment of the crystalloscopic facies of the blood serum of mice after administration of cryoprotectant compounds (Кр — crystallizability, ИС — structural index, СДФ — degree of degradation of facies, Кз — severity of the marginal zone of facies, ФР — physiological saline, ДМСО — dimethyl sulphoxide, ТКД — trombocryodmac).

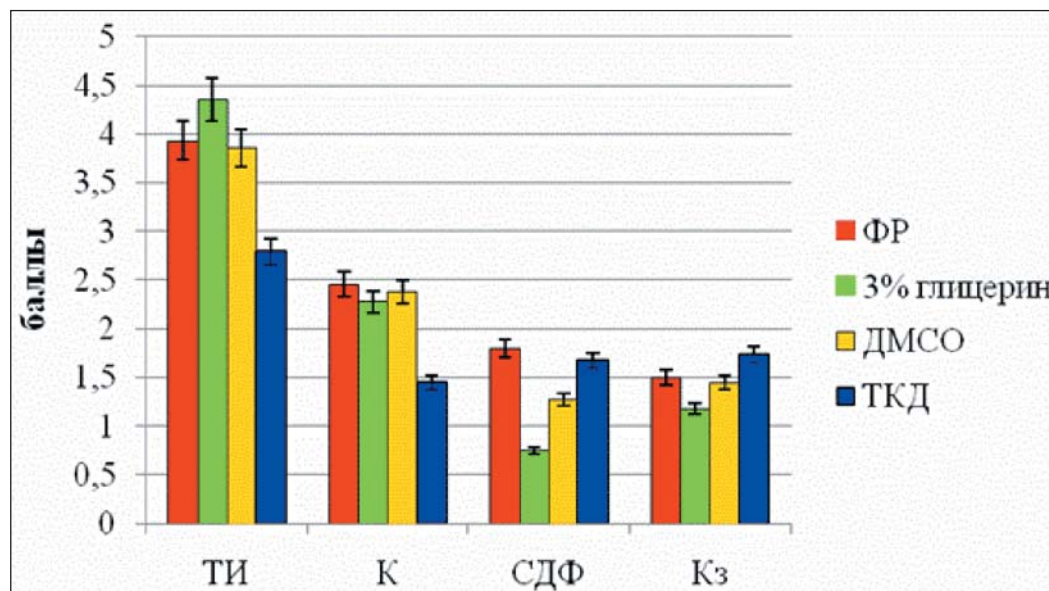


Рис. 4. Результат параметрической оценки тезиграфических фаций сыворотки крови мышей после введения соединений-криопротекторов (ТИ — тезиграфический индекс, К — кристалличность, СДФ — степень деструкции фации, Кз — выраженность краевой зоны образца, ФР — физиологический раствор, ДМСО — диметилсульфоксид, ТКД — тромбокриодмац).

Fig. 4. The result of the parametric evaluation of the tezigraphic facies of the blood serum of mice after the introduction of cryoprotectant compounds (ТИ — tezigraphic index, К — crystallinity, СДФ — degree of degradation of facies, Кз — severity of the marginal zone of the sample, ФР — physiological saline, ДМСО — dimethyl sulphoxide, ТКД — trombocryodmac).

зовании ДМСО и ТКД — лишь в 1,6 и 1,7 раза соответственно ($p < 0,05$ по сравнению с фациями животных контрольной группы). При этом подобная вариабельность в меньшей степени касается количественной стороны процесса: прирост кристаллизруемости отмечали практически идентичным для всех изучаемых агентов. Интересно, что в условиях *in vitro* при добавлении в кровь спиртов, в частности глицерина, обнаруживается противоположное действие на кристаллогенные свойства биологической жидкости, проявляющееся в угнетении последних [8, 11]. Подобная тенденция может быть обусловлена быстрой биотрансформацией глицерина в печени при его попадании в системный кровоток с образованием прокристаллогенных соединений. Следует подчеркнуть, что данный эффект не сопровождается негативными сдвигами физико-химического гомеостаза сыворотки крови, на что косвенно указывает снижение степени деструкции фации в образцах биосреды мышей данной группы (-15% ; $p < 0,05$ по отношению к животным контрольной группы).

Аналогичная динамика наблюдается и при внутрибрюшинном введении ДМСО (снижение степени деструкции фации на 18% ; $p < 0,05$), что также свидетельствует о стабилизирующем влиянии данного криопротектора на кристаллогенную активность биосреды. Напротив, применение ТКД, способствуя лишь умеренной активации кристаллогенеза, обуславливает существенное повышение степени деструкции фации (на 33% ; $p < 0,05$ по сравнению с животными, получившими инъекцию физиологического раствора). Это может указывать на формирование в организме при биотрансформации соединения токсичных метаболитов [12].

Оценка действия рассматриваемых криоконсервантов на белковый компонент биожидкости позволила установить, что все воздействия приводят к расширению краевой зоны микропрепаратов, а в наибольшей степени — введение глицерина и ТКД. Лишь ДМСО сохраняет физиологическое соотношение «белки : минеральные соединения».

Указанные тенденции в целом реализуются и в результатах тезиграфического теста (рис. 4). Так, максимальным среди рассмотренных криопротекторов инициаторным потенциалом обладает 3% раствор глицерина, при действии которого сыворотка крови мышей обнаруживает инициаторные свойства, существенно превышающие аналогичные у животных, получавших физиологический раствор. Напротив, введение ДМСО не сопровождается значимыми сдвигами

инициаторного потенциала биологической жидкости, а внутрибрюшинная инъекция ТКД способствует снижению иницирующей активности биосреды вплоть до умеренного ингибирования. При этом по сложности формируемых элементов тезиграммы мышей, у которых использовали глицерин и ДМСО, практически не отличались от фаций животных контрольной группы. В то же время применение ТКД обеспечивает упрощение структур образца сыворотки крови. В целом системное действие глицерина связано с активацией кристаллизации физиологического раствора, ДМСО — с сохранностью физиологического уровня иницирующих свойств, а ТКД — с их угнетением.

Оценка степени деструкции фации свидетельствует об ее умеренном снижении при введении глицерина и ДМСО (на 58 и 30% относительно контрольной группы соответственно; $p < 0,05$ для обоих случаев), а ТКД не оказывает значимого влияния на данный параметр.

Характеризуя состояние краевой белковой зоны тезиграмм сыворотки крови мышей рассматриваемых групп, следует отметить, что ДМСО и ТКД не оказывают существенного влияния на нее, тогда как введение 3% раствора глицерина способствует умеренному сужению краевой зоны.

Заключение

1. Показано, что при однократном внутрибрюшинном введении распространенные криопротекторы (растворы глицерина, диметилсульфоксида и тромбокриодмац) оказывают системное влияние на организм мышей, проявляющееся в изменении кристаллогенных свойств сыворотки крови.

2. 3% раствор глицерина, ДМСО и ТКД разнонаправленно влияют на кристаллогенные свойства сыворотки крови мышей, способствуя повышению кристаллизруемости образцов биосреды в $2,2$; $1,6$ и $1,7$ раза и индекса структурности на 75 , 71 и 91% соответственно.

3. Наиболее физиологичное действие на кристаллогенные и иницирующие свойства сыворотки крови при системном введении оказывает ДМСО.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Funding

The authors declare that no funding was received during the research.

Соответствие принципам этики

Содержание и уход за животными осуществлялся в соответствии со статьей 11-й 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 principles

The keeping and care of animals was carried out in accordance with Article 11 of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association "International Recommendations for Biomedical Research Using Animals", by order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation from August 23, 2010 No. 708 "On approval of the Laboratory Rules practice" and compliance with the norms of the "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals", which are used for experimental and other scientific purposes.

Список литературы

1. Bizjak D.A., Jungen P., Bloch W., Grau M. Cryopreservation of red blood cells: Effect on rheologic properties and associated metabolic and nitric oxide related parameters. *Cryobiology*. 2018; 84: 59–68. DOI: 10.1016/j.cryobiol.2018.08.001
2. Костяев А.А., Мартусевич А.К., Андреев А.А. Токсичность криопротекторов и криоконсервантов на их основе для компонентов крови и костного мозга (обзорная статья). *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2016; 6: 54–74.
3. Ladeira C., Koppen G., Scavone F., Giovannelli L. The comet assay for human biomonitoring: Effect of cryopreservation on DNA damage in different blood cell preparations. *Mutat. Res.* 2019; 843: 11–17. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2019.02.002
4. Liu J., Ding W., Zhou X., Kang Y., Zou L., Li C., Zhu X., Gao D. Deglycerolization of red blood cells: A new dilution-filtration system. *Cryobiology*. 2018; 81: 160–167. DOI: 10.1016/j.cryobiol.2018.01.006
5. Зайцева О.О., Полежаева Т.В., Сведенцов Е.П., Соломина О.Н., Утемов С.В. Эффективность применения оригинальных криофилактиков для сохранности лейкоцитов при -40°C. *Журнал стресс-физиологии и биохимии*. 2011; 7(4): 197–206.
6. Lynch A.L., Slaater N.K. Mediated trehalose un-loading for reduced erythrocyte osmotic fragility and phosphatidylserine translocation. *Cryo. Letters*. 2011; 32(5): 415–424.
7. Alshalani A., Acker J.P. Red blood cell membrane water permeability increases with length of ex vivo storage. *Cryobiology*. 2017; 76: 51–58. DOI: 10.1016/j.cryobiol.2017.04.009
8. Костяев А.А., Мартусевич А.К. Зависимость кристаллогенных свойств плазмы донорской крови от температуры замораживания и вида криопротектора. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2013; 1: 91–96.
9. Мартусевич А.К., Ковалева Л.К., Соловьева А.Г. Кристаллогенные свойства сыворотки крови крыс при моделировании термической травмы. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(3): 81–89. DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-3-81-89
10. Мартусевич А.К., Воробьев А.В., Гришина А.А., Русских А.П. Физиология и патология кристаллостаза: общая парадигма и перспективы изучения. *Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского*. 2010; 1; 135–139.
11. Костяев А.А., Мартусевич А.К. Влияние криоконсервантов с различным сроком хранения на кристаллогенные свойства плазмы крови. *Проблемы криобиологии*. 2012; 22(3): 249.
12. Сведенцов Е. П. *Криоконсерванты для живых клеток*. Сыктывкар: Коми науч. центр УрО РАН; 2010. 79 с.

References

1. Bizjak D.A., Jungen P., Bloch W., Grau M. Cryopreservation of red blood cells: Effect on rheologic properties and associated metabolic and nitric oxide related parameters. *Cryobiology*. 2018; 84: 59–68. DOI: 10.1016/j.cryobiol.2018.08.001
2. Kostyaev A.A., Martusevich A.K., Andreev A.A. Toxicity of cryoprotectants and cryoconservants on their basis for blood components and bone marrow (review article). *Nauchnoe Obozrenie. Meditsinskie Nauki*. 2016; 6: 54–74 (In Russ., English abstract).
3. Ladeira C., Koppen G., Scavone F., Giovannelli L. The comet assay for human biomonitoring: Effect of cryopreservation on DNA damage in different blood cell preparations. *Mutat. Res.* 2019; 843: 11–17. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2019.02.002
4. Liu J., Ding W., Zhou X., Kang Y., Zou L., Li C., Zhu X., Gao D. Deglycerolization of red blood cells: A new dilution-filtration system. *Cryobiology*. 2018; 81: 160–167. DOI: 10.1016/j.cryobiol.2018.01.006

5. Zaitseva O.O., Polezhaeva T.V., Svedentsov E.P., Solomina O.N., Utemov S.V. Efficiency of application original preservatives for conservation leukocytes at -40°C. *Zhurnal Stress-Fiziologii i Biokhimii*. 2011; 7(4): 197–206 (In Russ., English abstract).
6. Lynch A.L., Slaater N.K. Mediated trehalose un-loading for reduced erythrocyte osmotic fragility and phosphatidylserine translocation. *Cryo. Letters*. 2011; 32(5): 415–424.
7. Alshalani A., Acker J.P. Red blood cell membrane water permeability increases with length of ex vivo storage. *Cryobiology*. 2017; 76: 51–58. DOI: 10.1016/j.cryobiol.2017.04.009
8. Kostyaev A.A., Martusevich A.K. Crystal-growth properties of donor blood plasma in relation to freezing temperature and the kind of cryoprotectant used. *Meditsina Ekstremal'nykh Situatsii*. 2013; 1: 91–96 (In Russ.).
9. Martusevich A.K., Kovaleva L.K., Solovyeva A.G. Crystallogenic properties of the blood serum of rats under modeling a thermal injury. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(3): 81–89 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-3-81-89
10. Martusevich A.K., Vorobev A.V., Grishina A.A., Russkiy A.P. Physiology and pathology of crystallosis: a general paradigm and prospects for studying. *Vestnik Nizhegorodskogo Universiteta im N.I. Lobachevskogo*. 2010; 1: 135–139 (In Russ.).
11. Kostyaev A.A., Martusevich A.K. The effect of cryopreservatives with different shelf life on the crystallogenic properties of blood plasma. *Problemy Kriobiologii*. 2012; 22(3): 249 (In Russ., English abstract).
12. Сведенцов Е.П. *Криоконсерванты для живых клеток*. Сыктывкар: Коми науч. центр УрО РАН; 2010. 79 с.

Вклад авторов

Мартусевич А.К.

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 и 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.

Статистическая обработка результатов исследования.

Костяев А.А.

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

Проведение исследования — проведение экспериментов и 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 реагентов, материалов, лабораторных образцов, животных для анализа.

Ковалева Л.К.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение экспериментов и сбор данных; анализ 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, материалов, измерительных приборов для анализа.

Authors' contribution

Martusevich A.K.

Conceptualisation — concept formation; formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Kostyaev A.A.

Conceptualisation — concept formation; formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting experiments and data collection.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of the research — the provision of reagents, materials, laboratory samples, and animals for the research.

Kovaleva L. K.

Conceptualisation — formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting experiments and data collection, analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of the research — the provision of reagents, materials, and instrumentation for the research.

Сведения об авторах / Information about the authors

Мартусевич Андрей Кимович* — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории медицинской биофизики университетской клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород; заведующий лабораторией биокристалломики и свободнорадикальной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Киров.

ORCID ID 0000-0002-0818-5316

Контактная информация: Мартусевич Андрей Кимович; тел.: +7 (909) 144-91-82; e-mail: cryst-mart@yandex.ru;

Верхневолжская наб., д. 18/1, г. Нижний Новгород, 603155, Россия.

Костяев Андрей Александрович — доктор медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации.

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.

ORCID iD 0000-0001-5515-6641

Andrey K. Martusevich* — Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Head of the Laboratory of Medical Biophysics, University Hospital, Volga Research Medical University, Nizhny Novgorod; Head of the Laboratory of Biocrystallography and Free Radical Medicine, Kirov State Medical University, Kirov.

ORCID ID 0000-0002-0818-5316

Corresponding author: Andrew K. Martusevich; tel.: +7 (909) 144-91-82; e-mail: cryst-mart@yandex.ru;

18/1, Verkhnevolzhskaya emb., Nizhny Novgorod, 603155, Russia.

Andrei A. Kostyaev — Dr. Sci. (Med.), Ass. Prof., Senior Researcher, Laboratory of Cell Technologies, Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion.

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

ORCID iD 0000-0001-5515-6641

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ

С. А. Чепурненко^{1, 2}, Г. В. Шавкута¹, А. Д. Насытко^{1,*}

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

²Государственное бюджетное учреждение Ростовской области
«Ростовская областная клиническая больница»,
ул. Благодатная, д. 170, Ростов-на-Дону, 344015, Россия

Аннотация

Цель: рассмотрение клинического случая амиодарон-индуцированного гипотиреоза у пациентки с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

Результаты. До приема амиодарона пациентка страдала субклиническим гипотиреозом. Уровень тиреотропного гормона (ТТГ) — 6,2 мМЕ/л, тироксина (Т₄) — 9,2 пмоль/л. На фоне приема амиодарона в поддерживающей дозе 200 мг в сутки 5 дней в неделю с перерывом 2 дня развился клинически выраженный гипотиреоз с уровнем ТТГ более 16 мМЕ/л. На электрокардиограмме (ЭКГ) зарегистрирована синусовая брадикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 37 уд./мин. Пароксизмы фибрилляции предсердий прекратились. По результатам суточного мониторирования ЭКГ зарегистрирован на всем протяжении синусовый ритм с максимальной ЧСС 92 уд./мин, средней ЧСС 47 уд./мин, минимальной 35 уд./мин днем, максимальной 65 уд./мин, средней — 37 уд./мин, минимальной 35 уд./мин ночью. Правильный циркадный профиль ритма. Пауз более двух секунд не выявлено. Транзиторная атриовентрикулярная блокада 1-й степени (в период сна). Эктопическая активность представлена наджелудочковыми экстрасистолами 112 за сутки: 107 — одиночных, 1 — парная, 1 — групповая. Желудочковые экстрасистолы: 55 за сутки: полиморфные, одиночные. Диагностически значимой элевации или депрессии сегмента ST не выявлено. После отмены амиодарона функция щитовидной железы восстановилась. Левотироксин не назначался. Однако вновь стали возникать пароксизмы фибрилляции предсердий. Для профилактики пароксизмов назначен соталол в дозе 160 мг в сутки.

Заключение. Развитию клинически выраженного амиодарон-индуцированного гипотиреоза способствовали уже имеющиеся нарушения функции щитовидной железы у пациентки. Перед назначением амиодарона показана оценка функции щитовидной железы и дальнейший ее мониторинг в процессе приема препарата. Терапия амиодароном показана в случае неэффективности других антиаритмических препаратов и, как правило, не используется при первичном назначении.

Ключевые слова: гипотиреоз, амиодарон, тиреоидные гормоны, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, токсичность лекарственных препаратов

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Чепурненко С.А., Шавкута Г.В., Насытко А.Д. Амиодарон-индуцированный гипотиреоз. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(6): 127–134. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-6-127-134>

Поступила 06.10.2019

Принята после доработки 15.10.2019

Опубликована 20.12.2019

AMIODARONE-INDUCED HYPOTHYROIDISM

Svetlana A. Chepurnenko^{1,2}, Galina V. Shavkuta¹, Alina D. Nasytko^{1,*}

¹Rostov State Medical University,
Nakhichevan lane, 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia

²Rostov Regional Hospital,
Blagodatnaya str., 170, Rostov-on-Don, 344015, Russia

Abstract

Aim: to present a clinical case of amiodarone-induced hypothyroidism in a patient with paroxysmal atrial fibrillation.

Results. Before taking amiodarone, the patient suffered from subclinical hypothyroidism. The level of thyroid stimulating hormone (TSH) was 6.2 mIU/L, thyroxine (T4) — 9.2 pmol/L. Against the background of taking amiodarone in a maintenance dose of 200 mg per day 5 days a week with a break of 2 days, clinically severe hypothyroidism developed with a TSH level of more than 16 mIU/L. An electrocardiogram (ECG) recorded sinus bradycardia with a heart rate (HR) of 37 beats per minute. Paroxysms of atrial fibrillation have stopped. According to the daily ECG monitoring recorded throughout the sinus rhythm with maximum heart rate of 92 beats/min., minimum of 35 beats/min. The circadian rhythm profile was correct. No pauses were detected for more than two seconds. Transient atrioventricular block was of 1 degree (during sleep). Ectopic activity was represented by supraventricular extrasystoles 112 per day: 107 single, 1 pair, 1 group. Ventricular extrasystoles: 55 per day: polymorphic, solitary. No diagnostically significant elevation or depression of the ST segment was detected. After the abolition of amiodarone, thyroid function was recovered. Levothyroxine was not prescribed. However, paroxysms of atrial fibrillation began to occur again. For the prevention of paroxysms, sotalol 160 mg per day was prescribed.

Conclusion. Thus, the development of clinically pronounced amiodarone-induced hypothyroidism has contributed to the existing thyroid dysfunction in the patient. The assessment of the thyroid gland function and its further monitoring in the process of taking the drug is prescribed. Amiodarone therapy is performed in case of ineffectiveness of other antiarrhythmic drugs and, as a rule, is not used for primary prescription.

Keywords: hypothyroidism, amiodarone, thyroid hormones, paroxysmal atrial fibrillation, drug toxicity

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

For citation: Chepurnenko S.A., Shavkuta G.V., Nasytko A.D. Amiodarone-induced hypothyroidism. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(6): 127–134. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-6-127-134>

Submitted 06.10.2019

Revised 15.10.2019

Published 20.12.2019

Введение

Известен ряд препаратов, вызывающих умеренный или даже тяжелый гипотиреоз. Уровень опасности развития гипотиреоза увеличивается с возрастом, средний возраст при постановке диагноза составляет 60 лет. Данная патология чаще встречается у женщин. Гипотиреоз может быть эндемическим в регионах с дефицитом йода [1]. Амiodарон, содержащий 75 мг йода на 200 мг активного вещества, широко используется для профилактики пароксизмов фибрил-

ляции предсердий. Около 10% йода выделяется в виде неорганического соединения ежедневно, вызывая превышение в 30–100 раз рекомендованной суточной нормы в 150 мкг [2, 3]. Описан эффект Вольфа — Чайкова: при экзогенном введении йода в больших количествах образуются йодопептиды, ингибирующие синтез тиреоидной пероксидазы, ответственной за йодирование тирозиновых остатков тиреоглобулина и слияние йодотирозинов в процессе синтеза тироксина и трийодтиронина. Острый эффект Воль-

фа — Чайкова длится несколько дней, затем благодаря так называемому феномену «побега» внутритиреоидная йодидная реакция возобновляется, происходит нормальный синтез тиреоидных гормонов. Обычно он развивается у пациентов с ранее имевшимися проблемами со стороны щитовидной железы, например как следствие аутоиммунного тиреоидита. Нормальная щитовидная железа способна противодействовать явлению Вольфа — Чайкова, подавляя трансмембранный механизм транспорта йода [4]. Другой мишенью токсичности лекарственных препаратов, в том числе амиодарона, является митохондрия. Следствием этого является нарушение функций дыхательной цепи, приводящее к снижению синтеза АТФ, увеличению продукции активных форм кислорода с повышенным окислением белков или липидов, снижению потенциала митохондриальной мембраны и апоптозу [5].

Результаты

Рассмотрим клинический случай. Пациентка Н., 61 год, госпитализирована 12.10.2017 в стационар с жалобами на одышку в покое, усиливающуюся при физической нагрузке, потливость, учащенное сердцебиение, перебои в работе сердца, общую слабость. Из анамнеза: с 2013 г. страдает пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. По данным объективного осмотра: рост 160 см, вес 102,8 кг. Индекс массы тела (ИМТ) 40,2 кг/м², объем талии 124 см, объем бедер 124 см. Тоны сердца приглушены, аритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 137 уд./мин. Артериальное давление (АД) 130/80 мм рт. ст. Других существенных особенностей не выявлено.

Инструментальные методы исследования: ЭКГ при поступлении: фибрилляция предсердий с частотой сокращения желудочков 83–166 уд./мин. Нарушение процессов реполяризации в миокарде диффузного характера (рис. 1).

На рентгенограмме легких: застойные явления в малом круге кровообращения, очаговые изменения легких. На повторной рентгенограмме — положительная рентген-динамика.

По данным эхокардиоскопии (ЭХОКС): основание аорты 31 мм. Аортальный клапан (АК): 3-створчатый, створки уплотнены. Регургитации на АК нет, градиент давления (ГД) на АК 7 мм рт. ст. Створки митрального клапана (МК) уплотнены. Регургитация на МК 0–1-й степени. Систолическая функция ЛЖ: конечный диастолический размер (КДР) 52 мм, конечный диастолический объем (КДО) 131 мл, фракция выброса (ФВ) 38%. Створки трикуспидального

клапана (ТК) уплотнены. Регургитация на ТК отсутствует. Регургитации на легочном клапане (ЛК) нет, ГД на ЛК 2 мм рт. ст. Заключение: систолическая функция миокарда ЛЖ снижена. Недостаточность МК, АК, ТК, ЛК. Фиброз створок МК, ТК, АК, стенки аорты.

По данным лабораторных исследований: общий анализ крови (ОАК) от 13.10.2017: гемоглобин — 114 г/л, эритроциты — $4,4 \times 10^{12}/л$, лейкоциты — $10,6 \times 10^9/л$, эозинофилы — 6%, палочкоядерные — 2%, сегментоядерные — 57%, лимфоциты — 33%, моноциты — 2%, тромбоциты — $335 \times 10^9/л$, СОЭ — 23 мм/ч. В дальнейшем без динамики. От 16.10.2017: тиреотропный гормон (ТТГ) — 6,2 мМЕ/л, тироксин (Т4) — 9,2 пмоль/л. Биохимический анализ крови: 17.10.2017: мочевины 6,6 ммоль/л, креатинин — 83 мкмоль/л, общий холестерин (ХС) — 5,0 ммоль/л, ХС липопротеидов высокой плотности — 1,6 ммоль/л, ХС липопротеидов низкой и очень низкой плотности — 3,4 ммоль/л, триглицериды — 2,1 ммоль/л, аланинаминотрансфераза — 25 ед/л, аспартатаминотрансфераза — 36,0 ед/л, глюкоза — 5,6 ммоль/л. Остальные показатели в пределах нормы. Анализ мочи общий: 13.10.2017: без особенностей.

Диагноз заключительный клинический основной: ишемическая болезнь сердца (ИБС). Нарушение ритма сердца по типу пароксизмальной формы фибрилляции предсердий, тахисистолии. Гипертоническая болезнь 2-й стадии, риск 4. ХСН 2а. ФК 3.

Назначенная терапия: лизиноприл — 10 мг, аторвастатин — 20 мг, амиодарон — 200 мг×3 раза в 1-ю неделю, затем 200 мг×2 раза 2-ю нед., затем 200 мг×1 раз 5 дней в неделю и 2 дня перерыв, спиронолактон — 50 мг, метопролол зок — 50 мг, торасемид — 10 мг, варфарин — 5 мг под контролем МНО.

В дальнейшем пациентка принимала терапию, назначенную в стационаре, и наблюдалась у кардиолога по месту жительства. При очередном визите на ЭКГ обнаружена брадикардия с ЧСС 37 уд./мин. Направлена на консультацию в кардиохирургический центр с диагнозом «синдром слабости синусового узла» для решения вопроса об имплантации электрокардиостимулятора.

При осмотре 03.10.2018 предъявляла жалобы на редкий пульс. Сознания не теряла, повышенное АД до 160/100 мм рт. ст. Объективные данные без особенностей. Обращает внимание ЧСС 38 уд./мин. АД 130/80 мм рт. ст. ЭКГ от 03.10.2018. Электрическая позиция горизонтальная, ритм — синусовая брадикардия с ЧСС 37 уд./мин. Гипертрофия левых отделов (рис. 2).

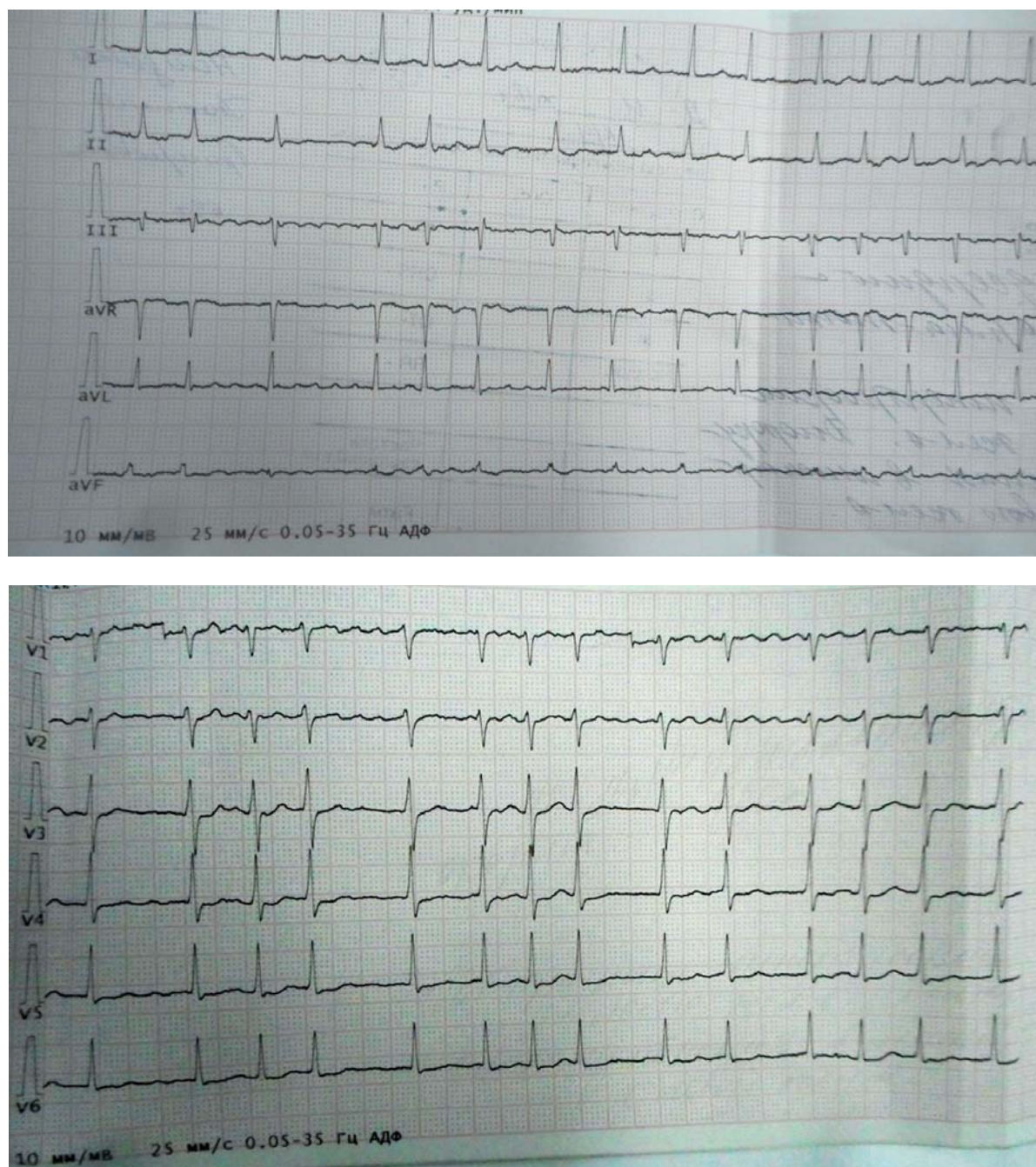


Рис. 1. ЭКГ пациентки Н. при поступлении в стационар ($V = 25$ мм/с).

Fig. 1. ECG of patient N. upon admission to the hospital ($V = 25$ mm/s).

По данным ЭХОКС от 03.10.2018 в динамике ЛП: 43 мм (70×48 мм). ПЖ: 27 мм. Систолическая функция ЛЖ: КДР: 55 мм, КДО: 151 мл, ФВ: 54%. ТМЖП в диастолу: 13 мм. ТЗС ЛЖ в диастолу: 13 мм. Легочная артерия (ЛА): 30 мм. Регургитация на ЛК: нет ГД на ЛК: 5 мм рт. ст. Заключение: брадикардия с ЧСС на момент осмотра 36 уд./мин. Уплотнение стенок аорты. Умеренная гипертрофия миокарда ЛЖ. Умеренная дилатация ЛП. Систолическая функция ЛЖ скомпенсирована. Минимальная аритмогенная недостаточность МК, ТК.

Таким образом, на фоне приема амиодарона наблюдалось восстановление синусового ритма с развитием брадикардии. Ранее до этого брадикардии у пациентки не было. Принято решение об исследовании функции щитовидной железы и проведении холтеровского мониторирования ЭКГ.

Суточное мониторирование ЭКГ от 09.10.2018: регистрировался синусовый ритм. Днем максимальная ЧСС 92 уд./мин, средняя ЧСС 47 уд./мин,

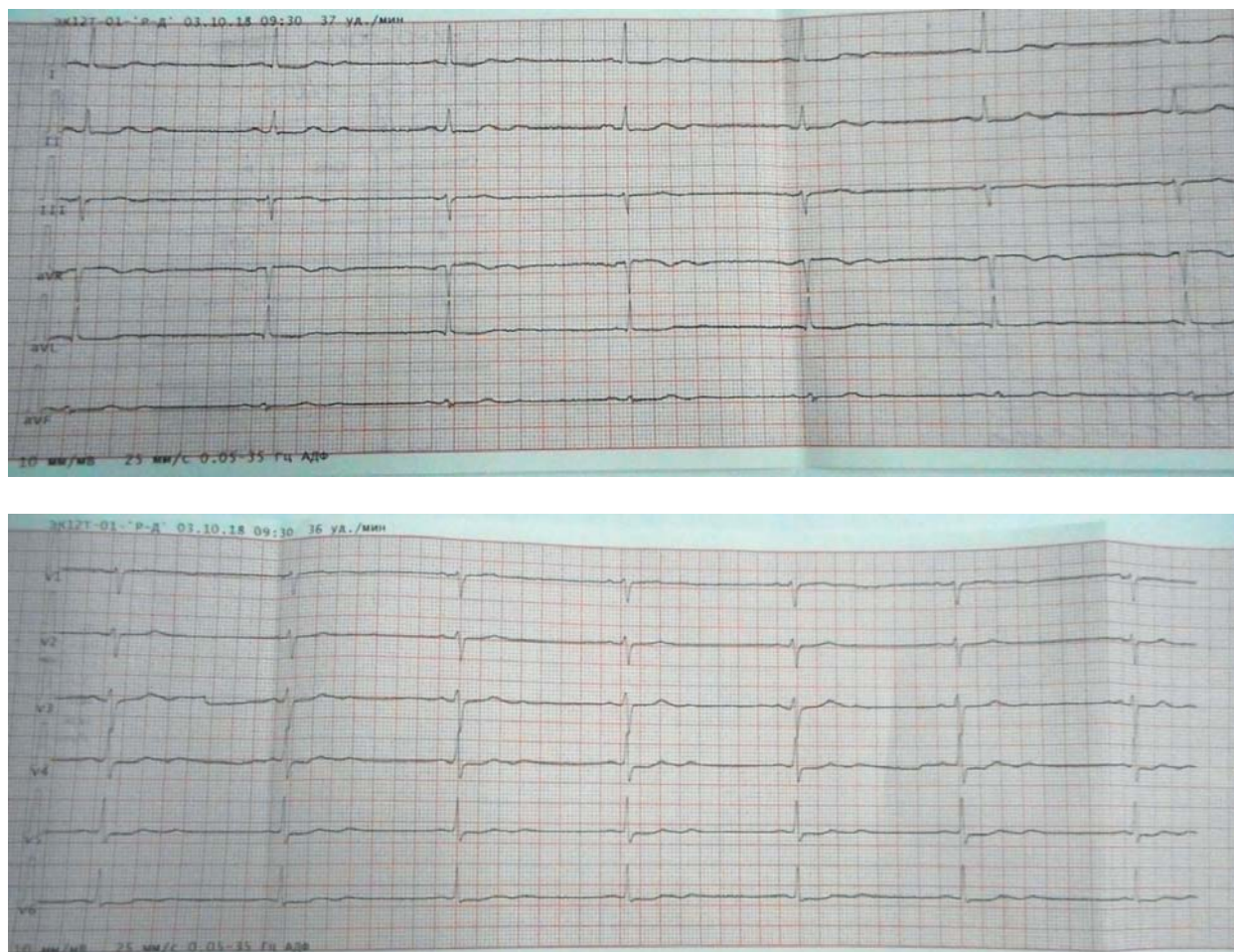


Рис. 2. ЭКГ на фоне амиодарон-индуцированного гипотиреоза ($V = 25$ мм/с).
Fig. 2. ECG against the background of amiodarone-induced hypothyroidism ($V = 25$ mm/s).

минимальная 35 уд./мин, ночью максимальная 65 уд./мин, средняя — 37 уд./мин, минимальная 35 уд./мин. Правильный циркадный профиль ритма. Пауз более двух секунд не выявлено. Транзиторная АВ-блокада 1-й степени (в период сна). Эктопическая активность представлена наджелудочковыми экстрасистолами 112 за сутки: 107 — одиночных, 1 — парная, 1 — групповая. Желудочковые экстрасистолы: 55 за сутки: полиморфные, одиночные. Диагностически значимой элевации/депрессии сегмента ST не выявлено.

ТТГ от 05.10.2018: 16 мМЕ/л. Таким образом, в результате приема амиодарона развился гипотиреоз. Амиодарон отменен. К терапии добавлен L-тироксин в суточной дозе 50 мг. В связи с брадикардией β -блокаторы и какие-либо антиаритмические препараты не назначались. Через месяц после отмены у пациентки возобновились пароксизмы фибрилляции предсердий, для профилактики которых ей назначен соталол в суточной дозе 160 мг в 2 приема. Уровень ТТГ вернулся к нормальным значениям. L-тироксин отменен.

Обсуждение

Согласно результатам исследований, на момент поступления в стационар у пациентки Н. имел место субклинический гипотиреоз. Об этом свидетельствовал повышенный уровень ТТГ — 6,2 мМЕ/л. В результате приема амиодарона отмечалось нарастание степени выраженности гипотиреоза с увеличением уровня ТТГ до >16 мМЕ/л. Следствием этого стало развитие выраженной брадикардии. Данный результат можно считать закономерным, поскольку у пациентов с уже имеющейся патологией щитовидной железы токсическое действия амиодарона встречается чаще, чем в общей популяции. Мониторинг функции щитовидной железы следует проводить до начала приема амиодарона, а затем каждые 3 месяца во время терапии и не позднее чем через 2 года после отмены препарата [6]. Амиодарон часто вызывает внекардиальные побочные эффекты, особенно при долгосрочной терапии, что делает его препаратом второй линии [7]. Существует мнение о необходимости использования данного

лекарственного средства исключительно у пациентов с рефрактерными аритмиями. В качестве показания к применению может выступать неэффективность других антиаритмических препаратов при условии, что ожидаемая польза превышает риск побочных эффектов [7]. Исходя из этих соображений был рекомендован соталол. Прекращение терапии амиодароном часто приводит к восстановлению эутиреоза. Однако лечение левотироксином одинаково эффективно в случае продолжения приема амиодарона [4].

Выводы

1. Перед назначением амиодарона показана оценка функции щитовидной железы и дальнейший ее мониторинг в процессе терапии.

2. У пациентов с признаками нарушения функции щитовидной железы амиодарон предпочтительно назначать только в случае неэффективности других антиаритмических препаратов.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Funding

The authors declare that no funding was received for conducting this research

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki). От пациентки получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания 10.08.2019).

Compliance with ethical principles

The study was conducted in compliance with the standards of the Declaration of Helsinki. The patient gave her written informed consent to publish the description of this clinical case (signed 08.10.2019).

Список литературы

- Wiersinga W.M. *Adult hypothyroidism*. In: Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A., Chrousos G., Dungan K., Grossman A., Hershman J.M., Kaltsas G., Koch C., Kopp P., Korbonits M., McLachlan R., Morley J.E., New M., Perreault L., Purnell J., Rebar R., Singer F., Trencle D.L., Vinik A., Wilson D.P., editors. *Source Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–2014.
- Capel I., Tasa-Vinyals E. Takotsubo cardiomyopathy in amiodarone-induced hyperthyroidism in endocrinology. *Endocrinol. Diabetes Metab. Case Rep.* 2017; 2017: P. 16–0116. DOI: <https://doi.org/10.1530/EDM-16-0116>
- Leo S.D., Braverman L.E. *Amiodarone-Induced Thyroid Dysfunction: A Comprehensive Guide for the Clinician*. In: Luster M., Duntas L., Wartofsky L., editors. *The Thyroid and Its Diseases*. Springer International Publishing; 2019. 417–433. DOI: 10.1007/978-3-319-72102-6
- Pino J.D., Diaz M.J., Frejo M.T., editors. *Thyroid Toxicity*. Bentham Science Publisher; Sharjah, UAE: 2016. P. 97–121. DOI: 10.2174/97816810822191160101
- Finsterer J., Zarrouk-Mahjoub S. Mitochondrial toxicity of cardiac drugs and its relevance to mitochondrial disorders. *Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol.* 2015; 11(1): 15–24. DOI: 10.1517/17425255.2015.973401
- Klein I., Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Curr. Probl. Cardiol.* 2016; 41(2): 65–92. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2015.04.002
- Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., Castella M., Diener H.-Ch., Heidbuchel H., Hendriks J., Hindricks G., Manolis A. S., Oldgren J., Popescu B. A., Schotten U., Van Putte B., Vardas P. Endorsed by the European Stroke Organisation. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with eacts. *Eur. Heart J.* 2016; 37(38): 2893–2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210

References

- Wiersinga W.M. *Adult hypothyroidism*. In: Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A., Chrousos G., Dungan K., Grossman A., Hershman J.M., Kaltsas G., Koch C., Kopp P., Korbonits M., McLachlan R., Morley J.E., New M., Perreault L., Purnell J., Rebar R., Singer F., Trencle D.L., Vinik A., Wilson D.P., editors. *Source Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–2014.
- Capel I., Tasa-Vinyals E. Takotsubo cardiomyopathy in amiodarone-induced hyperthyroidism in endocrinology. *Endocrinol. Diabetes Metab. Case Rep.* 2017; 2017: P. 16–0116. DOI: <https://doi.org/10.1530/EDM-16-0116>
- Leo S.D., Braverman L.E. *Amiodarone-Induced Thyroid Dysfunction: A Comprehensive Guide for the Clinician*. In: Luster M., Duntas L., Wartofsky L., editors. *The Thyroid and Its Diseases*. Springer International Publishing; 2019. 417–433. DOI: 10.1007/978-3-319-72102-6
- Pino J.D., Diaz M.J., Frejo M.T., editors. *Thyroid Toxicity*. Bentham Science Publisher; Sharjah, UAE: 2016. P. 97–121. DOI: 10.2174/97816810822191160101

5. Finsterer J., Zarrouk-Mahjoub S. Mitochondrial toxicity of cardiac drugs and its relevance to mitochondrial disorders. *Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol.* 2015; 11(1): 15–24. DOI: 10.1517/17425255.2015.973401
6. Klein I., Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Curr. Probl. Cardiol.* 2016; 41(2): 65–92. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2015.04.002
7. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., Castella M., Diener H.-Ch., Heidbuchel H., Hendriks J., Hindricks G., Manolis A. S., Oldgren J., Popescu B. A., Schotten U., Van Putte B., Vardas P. Endorsed by the European Stroke Organisation. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with eacts. *Eur. Heart J.* 2016; 37(38): 2893–2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210

Вклад авторов

Чепурненко С.А.

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

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

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи и его критический пересмотр 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 пациента для исследования.

Визуализация — подготовка визуализации данных.

Шавкута Г.А.

Разработка концепции — формирование идеи.

Проведение исследования — сбор данных.

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

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

Визуализация — подготовка визуализации данных.

Насытко А.Д.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи.

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

Визуализация — подготовка визуализации данных.

Author contributions

Chepurnenko S.A.

Conceptualisation — concept formation; formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection, analysis and interpretation

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of the research — the provision of patient for study.

Visualisation — preparation of data visualisation.

Shavkuta G.A.

Conceptualisation — concept formation.

Conducting research — data collection.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — preparation of data visualisation.

Nasytko A.D.

Conceptualisation — formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — preparation of data visualisation.

Сведения об авторах / Information about the authors

Чепурненко Светлана Анатольевна — доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) с курсами гериатрии и физиотерапии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-кардиолог кардиологического диспансерного отделения государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница».

ORCID iD 0000-0002-3834-4699

Контактная информация: e-mail: rainbow98al@gmail.com, тел.: +7 (960) 442-49-98:

ул. Зорге, д. 66, кв. 82, г. Ростов-на-Дону, 344103, Россия.

Шавкута Галина Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) с курсами гериатрии и физиотерапии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID iD 0000-0003-4160-8154

Насытко Алина Дмитриевна* — лаборант кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) с курсами гериатрии и физиотерапии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID iD 0000-0001-6341-6749

Svetlana A. Chepurnenko — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of General Medical Practice (Family Medicine) with Courses of Geriatrics and Physiotherapy, Faculty of Advanced Training and Retraining, Rostov State Medical University, Cardiologist Doctor, Cardiologic Healthcare Department, Rostov Regional Hospital.

ORCID iD 0000-0002-3834-4699

Contact information: e-mail: rainbow98al@gmail.com, tel.: +7 (960) 442-49-98:

66 Zorge str., apt. 82, Rostov-on-Don, 344103, Russia

Galina V. Shavkuta — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of General Medical Practice (Family Medicine) with Courses of Geriatrics and Physiotherapy, Faculty of Advanced Training and Retraining, Rostov State Medical University.

ORCID iD 0000-0003-4160-8154

Alina D. Nasytko* — Laboratory Assistant, Departmental Head, Department of General Medical Practice (Family Medicine) with Courses of Geriatrics and Physiotherapy, Faculty of Advanced Training and Retraining, Rostov State Medical University.

ORCID iD 0000-0001-6341-6749

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

