

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

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Том
27
Vol.

№ 1, 2020



KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

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

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Журнал издается с 1920 г.
Воссоздан в 1993 г.
Периодичность: 6 выпусков в год
Том 27, № 1, 2020

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. 27, # 1, 2020

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

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

Кулаков Анатолий Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской

академии наук, директор федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

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

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

Мартюв 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 Уэйлл Медикал Корнелльского университета, Нью-Йорк, США;

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Председатель

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

Члены редакционного совета

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

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

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

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

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

Зайратьянц Олег Вадимович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой

патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

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

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

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

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

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

Пенжоян Григорий Артемович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Сенча Александр Николаевич — доктор медицинских наук, заведующий отделом визуальной диагностики федерального государственного

бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

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

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

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

Толмачев Игорь Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия

им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

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

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

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

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

История издания журнала:	Журнал издается с 1920 г. Воссоздан в 1993 г.
Периодичность:	6 выпусков в год
Префикс DOI:	10.25207
ISSN	1608-6228 (Print) 2541-9544 (Online)
Свидетельство о регистрации СМИ:	Свидетельство о регистрации средства массовой информации № P0382 от 18.01.1993 выдано региональной инспекцией (г. Ростов-на-Дону) Государственной инспекции по защите свободы печати и массовой информации при Мининформпечати Российской Федерации.
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 «БЕАН» ул. Баррикад, д. 1, корп. 5, Нижний Новгород, 603003
Подписано в печать:	17.02.2020

FOCUS AND SCOPE

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief

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

Managing editor

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

Editorial board

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

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

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

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

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

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

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

Vladimir M. 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-

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

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-

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

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).

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

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 BEAN, LCC Barrikad str., 1, building 5, Nizhny Novgorod, 603003
Signed for printing:	17 February 2020

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Гайворонская Т.В., Швец О.В., Шафранова С.К.

Оценка влияния цитофлавина на биохимические показатели у больных с флегмонами челюстно-лицевой области 18

Гуменюк А.С., Ушмаров Д.И., Гуменюк С.Е., Гайворонская Т.В., Сотниченко А.С., Мелконян К.И., Белич Ю.А., Григорьев Т.Е.

Перспективы применения многослойных раневых покрытий на основе хитозана в стоматологической практике 27

Жулев Е.Н., Вокулова Ю.А.

Изучение размерной точности моделей челюстей, полученных с помощью 3D-принтера по технологии стереолитографии 40

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

Хирургическое лечение эндометриом яичников в условиях интраоперационной эхографии 49

Мирзаева Л.М., Лобзин С.В., Чистова И.В., Ризаханова О.А., Дулаев А.К.

Предикторы осложнений и летальных исходов травматических повреждений спинного мозга 59

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

Прогнозирование прогрессирования хронического генерализованного пародонтита у пациентов с бронхоэктатической болезнью 72

Чуприненко Л.М., Славинский А.А., Севостьянова Е.С., Веревкин А.А., Друшевская В.Л., Котов В.С., Крутова В.А.

Экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста типа А в эндометрии при маточной форме бесплодия 85

ОБЗОРЫ

Салимханов Р.Х., Шарифуллин В.Р., Кушнарева Ю.Р., Каде А.Х., Поляков П.П.
Роль и значение аспросина в регуляции пищевого поведения и метаболизма ······ 96

Шанаев И.Н.
Современные представления о механизмах развития варикозной
и посттромботической болезней ······ 105

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Бурлуцкая А.В., Коробкина О.Г., Статова А.В.
Синдром Кальмана у мальчика 17 лет ······ 126

Пенжоян Г.А., Андреева М.Д., Пономарев В.В., Гончаренко С.И., Баяндурян Э.А.,
Новосартян М.Г., Казанчи Ф.Б.
Опыт применения цитратного диализа в лечении послеродового сепсиса ······ 135

ЮБИЛЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Ревазу Исмаиловичу Сепиашвили 65 лет ······ 146

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

CLINICAL MEDICINE

- Tatiana V. Gaivoronskaya, Oksana V. Shvets, Svetlana K. Shafranova**
Effects of Cytoflavin on Biochemical Indicators in Patients with Maxillofacial Area Phlegmons 18
- Alexandr S. Gumenyuk, Denis I. Ushmarov, Sergey E. Gumenyuk, Tatyana V. Gaivoronskaya, Alexandr S. Sotnichenko, Karina I. Melkonyan, Yulia A. Belich, Timofey E. Grigoriev**
Application of Multi-Layer Chitosan-Based Wound Dressings in Dentistry 27
- Evgeny N. Zhulev, Yuliya A. Vokulova**
Study of the Dimensional Accuracy of Jaw Models Obtained
by 3D Printing Using Stereolithography 40
- Viktoriya A. Krutova, Natal'ya V. Naumova, Elena A. Boldovskaya**
Surgical Treatment of Ovarian Endometriomas using Intraoperative Ultrasound 49
- Lyudmila M. Mirzaeva, Sergei V. Lobzin, Inga V. Chistova, Olga A. Rizahanova, Alexander K. Dulaev**
Predictors of Complications and Mortality in Traumatic Spinal Cord Injuries 59
- Artem K. Sarkisov, Vladimir A. Zelenskiy, Ekaterina A. Polunina, Karen A. Sarkisov**
Prognosis of Progression of Chronic Generalized Periodontitis in Patients
with Bronchiectatic Disease 72
- Liudmila M. Chuprinenko, Aleksandr A. Slavinsky, Ekaterina S. Sevostyanova, Aleksandr A. Verevkin, Vicroria L. Drushevskaya, Vadim S. Kotov, Victoria A. Krutova**
Expression of Vascular Endothelial Growth Factor A in the Endometrium
in Uterine Factor Infertility 85

REVIEWS

- Rustam H. Salimkhanov, Vladislav R. Sharifullin, Yulia R. Kushnareva, Azamat Kh. Kade, Pavel P. Polyakov**
Role and Significance of Asprosin in Feeding Behavior and Metabolism ······ 96
- Ivan N. Shanaev**
Modern Views on the Development of Varicose and Post-Thrombotic Diseases ······ 105

CLINICAL CASES

- Alla V. Burlutskaya, Ol'ga G. Korobkina, Anastasiya V. Statova**
Kallmann Syndrome in a 17-Year-Old Boy ······ 126
- Grigorii A. Penjoyan, Margarita D. Andreeva, Vladislav V. Ponomarev, Sergei I. Goncharenko, Emmanuella A. Bayanduryan, Margarita G. Novosartian, Fatima B. Kazanchi**
Application of Citrate Dialysis in the Treatment of Puerperal Sepsis ······ 135

ANNIVERSARIES

- To the 65th Birthday of Revaz Ismailovich Sepiashvili ······ 146

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЦИТОФЛАВИНА НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ С ФЛЕГМОНАМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

Т. В. Гайворонская*, О. В. Швец, С. К. Шафранова

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. Оценка влияния цитофлавина на динамику показателей прооксидантно-антиоксидантной системы крови и ротовой жидкости больных с флегмонами челюстно-лицевой области в процессе лечения.

Материалы и методы. Исследование проведено с участием 55 испытуемых лиц, разделенных на 3 группы: 1-я (контрольная группа, $n = 20$), 2-я (группа сравнения, $n = 15$) и 3-я ($n = 20$) группы больных с флегмонами челюстно-лицевой области. Больным 3-й группы дополнительно в состав комплексной терапии был введен цитофлавин (10 мл в 200 мл физиологического раствора 1 раз в сутки в течение 6 дней). Лечение больных и наблюдение за ними проводили в течение 6 дней, за которые 4 раза забирали кровь и ротовую жидкость (в 1, 2, 4 и 6-й дни).

Результаты. Проведенные исследования показали наличие выраженного положительного влияния цитофлавина на состояние прооксидантно-антиоксидантного баланса организма больных с флегмонами челюстно-лицевой области. Для больных 3-й группы были характерны на разных этапах исследования более низкие значения содержания продуктов окислительных модификаций и более высокие значения антиоксидантной активности плазмы крови относительно показателей группы сравнения. У больных с дополнительным введением цитофлавина отмечалось увеличение активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы, а также увеличение на последнем этапе концентрации глутатиона до контрольных значений.

Заключение. Полученные данные подтвердили необходимость включения цитофлавина в состав комплексной метаболической терапии больных с гнойными воспалительными процессами челюстно-лицевой области.

Ключевые слова: флегмона, цитофлавин, челюстно-лицевая область, антиоксидантная система, глутатион

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Гайворонская Т.В., Швец О.В., Шафранова С.К. Оценка влияния цитофлавина на биохимические показатели больных с флегмонами челюстно-лицевой области. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(1): 18–26. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-1-18-26>

Поступила 05.12.2019

Принята после доработки 27.12.2019

Опубликована 20.02.2020

EFFECTS OF CYTOFLAVIN ON BIOCHEMICAL INDICATORS IN PATIENTS WITH MAXILLOFACIAL AREA PHLEGMONS

Tatiana V. Gaivoronskaya*, Oksana V. Shvets, Svetlana K. Shafranova

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

Abstract

Aim. To assess the effect of cytoflavin on the dynamics of the blood and oral fluid prooxidant-antioxidant system in patients with maxillofacial area phlegmons.

Materials and methods. 55 patients were included in the study. The patients were divided into three groups: control group (group 1, $n = 20$); comparison group (group 2, $n = 15$); patients with phlegmons of the maxillofacial area (group 3, $n = 20$). As part of therapy, the patients in group 3 were additionally receiving cytoflavin (10 ml cytoflavin in 200 ml saline solution, 1 time per day, for 6 days). The treatment and monitoring was performed over the period of 6 days, during which the blood and oral fluid indicators were estimated 4 times (day 1, 2, 4 and 6).

Results. Cytoflavin had a positive effect on the state of the prooxidant-antioxidant balance in patients with maxillofacial area phlegmons. In comparison with the control group, patients in group 3 demonstrated a lower content of oxidative modification products and a higher antioxidant activity of blood plasma. Cytoflavin therapy also led to an increase in the activity of glutathione peroxidase and reductase, as well as an increase in the concentration of glutathione at the last stage of the therapy.

Conclusion. The obtained data indicate the potential of cytoflavin as part of complex metabolic therapy for patients with purulent inflammatory processes of the maxillofacial area.

Keywords: phlegmon, cytoflavin, maxillofacial area, antioxidant system, glutathione

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

For citation: Gaivoronskaya T.V., Shvets O.V., Shafranova S.K. Cytoflavin influence on biochemical indicators in patients with maxillofacial area flegmons. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(1): 18–26 (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-1-18-26>

Submitted 05.12.2019

Revised 27.12.2019

Published 20.02.2020

Введение

В терапии гнойных хирургических инфекций важное место занимает дезинтоксикационная терапия, в арсенале которой сегодня находятся сотни лекарственных средств. Одним из перспективных направлений является использование средств метаболической направленности, в том числе обладающих антиоксидантными, антигипоксическими, энерготропными эффектами, поскольку гипоксия и окислительный стресс являются универсальными патологическими процессами, сопровождающими течение любой воспалительной реакции. Изменения состояния окислительного гомеостаза, характеризующиеся традиционными показателями интенсивности свободнорадикальных повреждений и активности антиоксидантной системы, как правило, хорошо согласуются с клинико-иммунологическими нарушениями у боль-

ных с флегмонами челюстно-лицевой области. Определена зависимость клинических проявлений или степени тяжести течения одонтогенных флегмон от выраженности дисбаланса прооксидантно-антиоксидантной системы [1–4]. В настоящее время показана высокая эффективность применения системных пероральных антиоксидантов (дигидрохверцетин) [5], перевязочных материалов с антиоксидантной активностью [6], местных митохондриальных антиоксидантов (пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромид) [7] в терапии гнойных хирургических заболеваний. Большое количество исследований и обзорных материалов посвящено применению антиоксидантов в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области [8]. В частности, обсуждается эффективность применения таких лекарственных средств,

как аевит, реамберин, мексидол, рексод и других [9]. Актуальным остается изучение потенциала препаратов, содержащих янтарную кислоту, некоторыми из наиболее современных таких препаратов являются цитофлавин [10] и ремаксол [11], содержащие субстраты и кофакторы энергетического обмена [12–14]. Первый интересен, в том числе, возможностью использования пероральных и парентеральных форм, что может быть важно при назначении на стационарном и амбулаторном этапах лечения.

Цель исследования: оценка влияния цитофлавина на динамику показателей прооксидантно-антиоксидантной системы крови и ротовой жидкости больных с флегмонами челюстно-лицевой области в процессе лечения.

Материалы и методы

Исследование проведено с участием 55 испытуемых лиц, разделенных на 3 группы. 20 практически здоровых испытуемых лиц были включены в 1-ю группу (контрольная группа). 2-я ($n = 15$) и 3-я ($n = 20$) группы были представлены больными с флегмонами челюстно-лицевой области, а именно крыло-челюстного, подчелюстного и окологлоточного пространств. Больным 2-й и 3-й групп проводилось традиционное лечение, которое включало классическое оперативное вмешательство, направленное на вскрытие, санацию и дренирование гнойного очага, антибиотикотерапию и вспомогательную терапию. Все назначения соответствовали стандартам оказания медицинской помощи. Больным 3-й группы дополнительно назначали введение 10 мл цитофлавина в 200 мл физиологического раствора 1 раз в сутки в течение 6 дней. Лечение больных и наблюдение за ними проводились в течение 6 дней. Забор биологического материала (кровь и ротовая жидкость) проводили в 1-й день (поступление в стационар, до проведения оперативного вмешательства), во 2, 4 и 6-й дни лечения. Затем больные выписывались для продолжения амбулаторного наблюдения и выполнения перевязок в поликлинике по месту жительства. Проведение лечения и исследования больных проводилось на базе отделения челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ «КБСМП г. Краснодара» МЗ КК, проведение лабораторных исследований осуществляли на базе лаборатории кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Одним из ведущих механизмов действия цитофлавина является его антиоксидантный эффект, поэтому для характеристики влияния исследуемого препарата на биохимические системы организма в условиях патологического процесса нами изучались показатели прооксидантно-антиокси-

дантной системы [15]. В эритроцитарной взвеси определяли активность глутатионпероксидазы (ГПО) и глутатионредуктазы (ГР) [16], содержание восстановленного глутатиона (GSH) и уровень тиобарбитурового числа (ТБЧ), отражающего накопление продуктов окислительных модификаций липидов. Уровень ТБЧ выражали в усл. ед., численно равных сумме оптических плотностей итоговой тест-системы с опытным образцом бижидкости и тиобарбитуровой кислотой при 450 и 532 нм. В плазме крови и ротовой жидкости определяли общую антиоксидантную активность (ОАОА) железо-восстанавливающим методом, значение которой выражали в мМ аскорбиновой кислоты (вит. С), принятой за стандарт.

Анализ результатов исследования выполняли с помощью StatPlus (AnalystSoft Inc.). Для оценки характера распределения показателей определяли критерий Шапиро — Уилка. Так как распределение изученных показателей не подчинялось нормальному закону, были выбраны непараметрические критерии оценки значимости отличий. Определение значимости отличий между показателями групп проводили с помощью U -критерия Манна — Уитни (непараметрический критерий для сравнения независимых групп), сравнение показателей больных одной группы на разных этапах лечения проводили с использованием критерия Уилкоксона (непараметрический критерий для сравнения зависимых групп). Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$. Данные были представлены в виде медианы и квартилей (1-го и 3-го).

Результаты и обсуждение

Исследование показателей системы глутатиона крови у больных с флегмонами челюстно-лицевой области показало развитие дисбаланса, характеризовавшегося сниженными значениями активности глутатионпероксидазы в 2,4–2,6 раза и концентрации восстановленного глутатиона на 28–42% относительно контрольных показателей (табл. 1). У больных 2-й группы в 4-й и 6-й день после начала лечения отмечалось увеличение активности глутатионпероксидазы эритроцитарной взвеси на 21 и 57% соответственно. При этом уровень активности фермента оставался существенно ниже значения показателя практически здоровых испытуемых лиц. Активность глутатионредуктазы эритроцитарной взвеси у больных этой же группы на первых двух этапах наблюдения не отличалась от контрольных значений, после чего также отмечался ее рост на 55–57% относительно исходных значений рассматриваемого показателя. На этом фоне концентрация восстановленного глутатиона в эритроцитарной взвеси была снижена в течение всех этапов наблюдений на 26–39% без каких-либо тенденций к изменениям.

Показатели системы глутатиона крови у больных 3-й группы характеризовались более высокими значениями активности глутатионпероксидазы, а также ранним увеличением активности глутатионредуктазы и повышением содержания глутатиона на последнем этапе исследования. Активность глутатионпероксидазы крови у больных 3-й группы во 2-й день исследования соответствовала значениям аналогичного показателя 2-й группы испытуемых в 4-й день, а в 4-й день лечения соответствовала значениям 2-й группы, полученным в 6-й день, в 6-й день проведения терапии была увеличена еще более значительно. Тем не менее активность глутатионпероксидазы оставалась сниженной на 29% на момент

выписки из стационара у больных 3-й группы. Активность глутатионредуктазы возрастала на 2-й день лечения в 1,4 раза и оставалась увеличенной до конца проведения исследования. Концентрация восстановленного глутатиона эритроцитарной взвеси больных 3-й и 2-й групп в 1–4-й дни исследования статистически значимо не отличалась. На 6-й день исследования концентрация глутатиона в эритроцитарной взвеси больных 3-й группы значительно увеличивалась и достигала контрольных значений.

Исследование общего содержания продуктов перекисного окисления липидов показало сравнительно невысокие значения ТБЧ на исходном

Таблица 1. Показатели системы глутатиона эритроцитов у больных с флегмонами челюстно-лицевой области в процессе лечения (Me (p0,25/p0,75))

Table 1. Indicators of the erythrocyte glutathione system in patients with maxillofacial phlegmon during treatment (Me (p0.25/p0.75))

Исследуемые группы	Сроки наблюдения, сутки	ГПО, ммоль/л*мин	ГР, ммоль/л*мин	GSH, мкмоль/мл
1		0,34 (0,32/0,45)	1,04 (0,85/1,12)	2,42 (2,37/2,59)
2	1	0,14 (0,11/0,17)*	1,01 (0,86/1,10)	1,74 (1,57/1,87)*
	2	0,13 (0,11/0,17)*	0,99 (0,86/1,10)	1,48 (1,40/1,62)*
	4	0,17 (0,14/0,20)*	1,57 (1,29/1,67)*	1,65 (1,49/1,78)*
	6	0,22 (0,18/0,26)*	1,59 (1,35/1,70)*	1,79 (1,68/1,85)*
3	1	0,13 (0,11/0,17)*	1,05 (0,83/1,12)	1,49 (1,41/1,69)*
	2	0,17 (0,14/0,20)*^	1,50 (1,30/1,61)*^	1,68 (1,50/1,80)*
	4	0,21 (0,17/0,25)*^	1,58 (1,35/1,67)*	1,65 (1,54/1,86)*
	6	0,24 (0,19/0,28)*	1,49 (1,35/1,68)*	2,50 (2,34/2,60)*^

Примечание: * — статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя контрольной группы, ^ — статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями 2-й и 3-й групп в соответствующие сроки наблюдения.

Note: * — statistically significant differences ($p < 0.05$) from the indicator in the control group, ^ — statistically significant differences ($p < 0.05$) between the indicators of the 2nd and 3rd groups at the corresponding observation time.

Таблица 2. Показатели состояния баланса прооксидантно-антиоксидантной системы у больных с флегмонами челюстно-лицевой области в процессе лечения (Me (p0,25/p0,75))

Table 2. Balance indicators of the prooxidant-antioxidant system in patients with maxillofacial phlegmon during treatment (Me (p0.25/p0.75))

Исследуемые группы	Сроки наблюдения, сутки	ТБЧ, усл. ед.	ОАОАпл, мМ вит С	ОАОАрж, мМ вит С
1		0,67 (0,55/0,71)	1,50 (1,44/1,55)	0,56 (0,52/0,60)
2	1	0,93 (0,87/1,00)*	1,14 (1,05/1,20)*	0,60 (0,53/0,63)
	2	0,94 (0,88/1,01)*	1,16 (1,12/1,21)*	0,89 (0,80/0,92)*
	4	1,29 (1,25/1,36)*	1,10 (1,04/1,16)*	0,66 (0,61/0,72)
	6	1,39 (1,32/1,44)*	1,18 (1,06/1,23)*	1,09 (0,94/1,15)*
3	1	0,95 (0,90/1,02)*	1,13 (1,06/1,19)*	0,57 (0,50/0,63)
	2	0,98 (0,93/1,04)*	1,35 (1,30/1,42)*^	0,42 (0,40/0,51)^
	4	1,03 (0,95/1,06)*^	1,10 (1,06/1,22)*	0,37 (0,35/0,45)*^
	6	0,88 (0,85/0,95)*^	1,52 (1,40/1,57)^	0,52 (0,45/0,57)^

Примечание: * — статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя контрольной группы, ^ — статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями 2-й и 3-й групп в соответствующие сроки наблюдения.

Note: * — statistically significant differences ($p < 0.05$) from the indicator in the control group, ^ — statistically significant differences ($p < 0.05$) between the indicators of the 2nd and 3rd groups at the corresponding observation time.

этапе, до проведения каких-либо терапевтических мероприятий. Уровень ТБЧ в 1-й день исследования только в 1,4 раза превышал контрольные значения (табл. 2). При этом отмечался дальнейший рост уровня ТБК-реактивных продуктов в ходе лечения больных 2-й группы. Так, уровень ТБЧ был увеличен в 4-й и 6-й дни исследования в 1,9 и 2,1 раза соответственно относительно показателя группы практически здоровых испытуемых лиц. Для больных 3-й группы были характерны более низкие значения ТБЧ во все сроки исследования, находящиеся в пределах исходных значений, полученных в первый день исследования. Уровень общей антиоксидантной активности плазмы крови на всех этапах исследования у больных 2-й группы был снижен на 21–27% относительно контрольных значений аналогичного показателя. У больных, дополнительно получавших цитофлавин, общая антиоксидантная активность плазмы крови к 6-му дню лечения увеличивалась до контрольных значений. У больных 2-й группы в ротовой жидкости на 2–4-м этапах исследования были, наоборот, зафиксированы высокие значения антиоксидантной активности, превышающие показатель группы практически здоровых испытуемых лиц до 2-х раз. Рассматриваемый показатель ротовой жидкости у больных 3-й группы не отличался от контрольных значений ни на одном из этапов наблюдения.

Анализ показателей прооксидантно-антиоксидантной системы больных с флегмонами челюстно-лицевой области на фоне традиционной терапии показал развитие и в некоторой степени прогрессирование окислительного стресса на системном уровне. Сравнительно низкий уровень ТБЧ в 1-й день, до начала лечения, и быстрое увеличение ТБЧ в 4-й и 6-й дни исследования указывают на некоторую ограниченность очага воспалительной реакции и недостаточность дезинтоксикационных мероприятий, проводимых больным 2-й группы. В результате после вскрытия, санации гнойного очага и проведения антибиотикотерапии мы можем наблюдать усиление резорбции токсических веществ в системный кровоток, с чем может быть связано усиление накопления продуктов окислительных модификаций биомолекул. Увеличение общей антиоксидантной активности ротовой жидкости мы также связываем с более активным вымыванием разрушаемых клеточных компонентов потенциально антиоксидантной направленности и попаданием их в состав смешанной слюны. На этом фоне убедительным выглядит дополнительное введение цитофлавина в состав детоксикационной терапии, что способствует поддержанию более низкого уровня ТБЧ и уровня общей антиоксидантной активности ротовой

жидкости. Антиоксидантные свойства цитофлавина подтверждаются данными определения общей антиоксидантной активности плазмы крови, уровень которой у больных 3-й группы был значительно выше аналогичного показателя больных 2-й группы. Оценка состояния метаболизма некоторых компонентов системы глутатиона эритроцитов также показала высокую эффективность введения цитофлавина, способствующего более адекватной нормализации окислительно-восстановительного гомеостаза. Относительно показателей больных, находящихся только на традиционном лечении, у больных с дополнительным введением цитофлавина отмечалось более быстрое восстановление активности глутатионпероксидазы, а также более быстрое реагирование глутатионредуктазы и увеличение на последнем этапе концентрации глутатиона. Последнее может быть особенно важно ввиду постепенного нарастания в процессе лечения активности глутатионпероксидазы, требующей для своего функционирования в качестве субстрата восстановленную форму глутатиона [17, 18]. Таким образом, в случае введения цитофлавина наблюдается не только более быстрая нормализация тиолового гомеостаза, но и наиболее оптимальная по соотношению компонентов.

Заключение

Проведенные исследования показали наличие выраженного положительного влияния цитофлавина на состояние прооксидантно-антиоксидантного баланса организма больных с флегмонами крыло-челюстного, подчелюстного и окологлоточного пространств. Полученные данные подтвердили необходимость включения цитофлавина в состав комплексной метаболической терапии больных с гнойными воспалительными процессами челюстно-лицевой области.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Funding

The authors declare that no funding was received for this research.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), одобрено локальным независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 57 от 29.11.2017.

Ethical Compliance

The study was conducted in compliance with the standards of the Declaration of Helsinki and approved

by the local independent ethics committee of the Kuban State Medical University (4 Mitrofana Sedina str., Krasnodar, Russia), protocol No. 57 of 11/29/2017).

Список литературы

1. Дурново Е.А., Высельцева Ю.В., Мишина Н.В., Хомутичкина Н.Е., Марочкина М.С. Особенности клинико-иммунологической диагностики распространенных воспалительных заболеваний мягких тканей челюстно-лицевой области и их осложнений. *Российский стоматологический журнал*. 2012; 3: 22–26.
2. Дурново Е.А., Высельцева Ю.В., Мишина Н.В., Хомутичкина Н.Е., Оленева Ю.В., Каткова Ю.О. и др. Клинико-иммунологические особенности осложненного течения одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области. *Стоматология*. 2010; 89(2): 29–31.
3. Казарян А.С., Гайворонская Т.В., Неделько Н.А. Динамика свободнорадикальных процессов у больных одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области при комплексном лечении с использованием антигипоксанта и антиоксидантной терапии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2008; 5(104): 71–74.
4. Сипкин А.М., Давыдов И.А., Ахтямов Д.В., Благих О.Е. Одонтогенные гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области: современный взгляд на лечение и реабилитацию. *Клиническая стоматология*. 2018; 2(86): 66–69.
5. Олифирова О.С., Козка А.А. Антиоксиданты в комплексном лечении гнойно-некротических ран. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2015; 2: 21–23.
6. Галимов О.В., Туйсин С.Р. Применение комбинированных перевязочных материалов с антиоксидантной активностью при лечении гнойных заболеваний мягких тканей. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2010; (3): 41–44.
7. Кабанова А.А., Походенько-Чудакова И.О. Антиоксиданты в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. *Проблемы здоровья и экологии*. 2010; 1: 27–31.
8. Сипкин А.М., Благих О.Е., Давыдов И.А., Ахтямов Д.В., Чурсинова Ю.В. Местное применение митохондриальных антиоксидантов в комплексном лечении пациентов с одонтогенными гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области. Клинические случаи. *Клиническая стоматология*. 2019; 89(1): 71–75.
9. Шафранова С.К., Гайворонская Т.В., Казарян А.С., Парамонова О.А. Динамика морфологических характеристик раневого процесса у пациентов с одонтогенными флегмонами при антиоксидантной терапии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(5): 111–115. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-5-111-115
10. Маркевич П.С., Даниленко С.В., Янкин А.В. Роль препарата «цитофлавин» в клинической практике. *Acta Biomedica Scientifica*. 2010; 73(3): 109–113.
11. Ильченко Л.Ю., Оковитый С.В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Часть 1. *Архивъ внутренней медицины*. 2016; 6(2): 16–21.
12. Валева В.В., Коваленко А.Л., Таликова Е.В., Заплутанов В.А., Дельви́г-Каменская Т.Ю. Биологические функции сукцината (обзор зарубежных экспериментальных исследований). *Антибиотики и химиотерапия*. 2015; 60(9–10): 33–37.
13. Pell V.R., Chouchani E.T., Frezza C., Murphy M.P., Krieg T. Succinate metabolism: a new therapeutic target for myocardial reperfusion injury. *Cardiovasc. Res*. 2016; 111(2): 134–141. DOI: 10.1093/cvr/cvw100
14. Tang X.L., Liu J.X., Li P., Dong W., Li L., Zheng Y.Q., et al. Protective effect of succinic acid on primary cardiomyocyte hypoxia/reoxygenation injury. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2013; 38(21): 3742–3746.
15. Быков И.М., Попов К.А., Егорова И.А., Сторожук А.П. Оценка показателей тиолового метаболизма плазмы крови больных воспалительными заболеваниями органов малого таза при проведении антиоксидантной коррекции. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018; 13(2): 402–406. DOI: 10.14300/mnnc.2018.13062
16. Быков И.М., Басов А.А., Малышко В.В., Джимаков С.С., Федосов С.Р., Моисеев А.В. Динамика показателей прооксидантно-антиоксидантной системы в раневом отделяемом и плазме крови при моделировании гнойной раны и ее лечении аппаратным способом в жидкой фазе. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017; 163(2): 237–241.
17. Быков И.М., Попов К.А., Цымбалюк И.Ю., Джимаков С.С., Шашков Д.И., Малышко В.В. и др. Метаболическая коррекция экспериментального аллоксанового диабета средствами антиоксидантной направленности. *Вопросы питания*. 2017; 86(3): 68–76.
18. Попов К.А., Быков И.М., Цымбалюк И.Ю., Быков М.И., Сидоренко А.Н., Сторожук П.Г. и др. Изменения состояния тиолового звена антиоксидантной системы в ишемический и ранний реперфузионный периоды при васкулярной эксклюзии печени крыс. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018; 13(3): 525–529. DOI: 10.14300/mnnc.2018.13095

References

1. Durnovo E.A., Vysel'tseva Yu.V., Mishina N.V., Khomutinnikova N.E., Marochkina M.S. Peculiarities of clinico-immunological diagnostics of common inflammatory disease of the soft tissues in the maxillofacial region and their complications. *Rossiiskii Stomatologicheskii Zhurnal*. 2012; 3: 22–26 (In Russ., English abstract).
2. Durnovo E.A., Vysel'tseva Yu.V., Mishina N.V., Khomutinnikova N.E., Oleneva Yu.V., Katkova Yu.O., et al. Clinical immunological peculiarities of complicated course of odontogenic phlegmons of maxillofacial region. *Stomatologiya*. 2010; 89(2): 29–31 (In Russ., English abstract).
3. Kazaryan A.S., Gaivoronskaya T.V., Nedel'ko N.A. Dynamics of intensity of reactions free radicalis of oxidation at treatment sick odontogenis phlegmons of maxillofacial area with use antihioxant and antioxidant therapies. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2008; 5(104): 71–74 (In Russ., English abstract).
4. Sipkin A.M., Davydov I.A., Akhtyamov D.V., Blagikh O.E. Odontogenic purulent-inflammatory diseases of maxillofacial area: modern view on treatment and rehabilitation. *Klinicheskaya Stomatologiya*. 2018; 2(86): 66–69 (In Russ., English abstract).
5. Olifirova O.S., Kozka A.A. Antioxidants in complex treatment of purulent-necrotic wounds. *Dal'nevostochnyi Meditsinskii Zhurnal*. 2015; 2: 21–23 (In Russ., English abstract).
6. Galimov O.V., Tušin S.R. Application of combined bandaging material with antioxidant activity for suppurative diseases of soft tissues. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova*. 2010; (3): 41–44 (In Russ., English abstract).
7. Kabanova A.A., Pohodenko-Chudakova I.O. Antioxidants in complex treatment of pyoinflammatory diseases in maxillofacial area. *Problemy Zdorov'ya i Ekologii*. 2010; 1: 27–31 (In Russ., English abstract).
8. Sipkin A.M., Blagikh O.E., Davidov I.A., Ahtyamov D.V., Chursinova Yu.V. Topical application of mitochondrial antioxidants in the complex treatment of patients with odontogenic purulent inflammation of the maxillofacial region. Clinical cases. *Klinicheskaya Stomatologiya*. 2019; 89(1): 71–75 (In Russ., English abstract).
9. Shafranova S.K., Gaivoronskaya T.V., Kazaryan A.S., Paramonova O.A. Dynamics of morphological characteristics of the wound process in patients with odontogenic flegmons in antioxidant therapy. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2018; 25(5): 111–115 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-5-111-115
10. Markevich P.S., Danilenko S.J., Yankin A.V. The priority directions of use of Cytoflavin. *Acta Biomedica Scientifica*. 2010; 73(3): 109–113 (In Russ., English abstract).
11. Ilchenko L.Yu., Okovity S.B. Remaxol: mechanisms of action and application in real clinical practice. Part I. *Arhiv Vnutrennej Mediciny*. 2016; 6(2): 16–21 (In Russ., English abstract).
12. Valeev V.V., Kovalenko A.L., Talikova E.V., Zaplutanov V.A., Delvig-Kamenskaya T.Yu. Biological Functions of Succinate (a Review of Foreign Experimental Studies). *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2015; 60(9–10): 33–37 (In Russ., English abstract).
13. Pell V.R., Chouchani E.T., Frezza C., Murphy M.P., Krieg T. Succinate metabolism: a new therapeutic target for myocardial reperfusion injury. *Cardiovasc. Res*. 2016; 111(2): 134–141. DOI: 10.1093/cvr/cvw100
14. Tang X.L., Liu J.X., Li P., Dong W., Li L., Zheng Y.Q., et al. Protective effect of succinic acid on primary cardiomyocyte hypoxia/reoxygenation injury. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2013; 38(21): 3742–3746.
15. Bykov I.M., Popov K.A., Egorova I.A., Storozhuk A.P. Assessment of indicators of the thiol metabolism of blood plasma of patients with inflammatory diseases of the small pelvis organs at antioxidant correction. *Medical News of the North Caucasus*. 2018; 13(2): 402–406. DOI: 10.14300/mnnc.2018.13062
16. Bykov I.M., Basov A.A., Malyshko V.V., Dzhimak S.S., Fedosov S.R., Moiseev A.V. Dynamics of the pro-oxidant/antioxidant system parameters in wound discharge and plasma in experimental purulent wound during its technological liquid phase treatment. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017; 163(2): 237–241 (In Russ., English abstract).
17. Bykov I.M., Popov K.A., Tsymbalyuk I.Yu., Dzhimak S.S., Shashkov D.I., Malyshko V.V., et al. The metabolic correction of the experimental alloxan diabetes by means of the antioxidant remedies. *Voprosy Pitaniya*. 2017; 86(3): 68–76 (In Russ., English abstract).
18. Popov K.A., Bykov I.M., Tsymbalyuk I.Yu., Bykov M.I., Sidorenko A.N., Storozhuk P.G., et al. Changes in state of the thiol linkages of an antioxidant system during ischemia and reperfusion, against a background of vascular exclusion in the rat liver. *Medical News of the North Caucasus*. 2018; 13(3): 525–529. DOI: 10.14300/mnnc.2018.13095

Вклад авторов

Гайворонская Т.В.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка или 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; подготовка опубликованной работы.

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

Статистическая обработка результатов.

Швец О.В.

Разработка концепции — участие в формулировке задач исследования.

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

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

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы,

целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление реагентов, материалов, пациентов, лабораторных образцов, измерительных приборов, вычислительных ресурсов.

Шафранова С.К.

Разработка концепции — участие в формулировке задач исследования.

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

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне; составление черновика рукописи; составление черновика рукописи или 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 реагентов, материалов, пациентов, лабораторных образцов, измерительных приборов, вычислительных ресурсов.

Author contributions

Gaivoronskaya T.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, 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 results.

Shvets O.V.

Conceptualisation — participation in the formulation of goals and objectives.

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

Text preparation and editing — participation in scientific design, 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.

Resource support of the research — the provision of reagents, materials, patients, laboratory samples, instrumentation and calculation resources for the research.

Shafranov S.K.

Conceptualisation — participation in the formulation of goals and objectives.

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

Text preparation and editing — participation in scientific design, 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 reagents, materials, patients, laboratory samples, instrumentation and calculation resources for the research.

Сведения об авторах / Information about the authors

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

ORCID iD 0000-0002-8509-2156

Контактная информация: e-mail: corpus@ksma.ru, тел.: +7 (861) 262-51-04;

ул. Рашпилевская, д. 31, г. Краснодар, 350000, Россия

Швец Оксана Вячеславовна — аспирант кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID iD 0000-0001-5347-7150

Шафранова Светлана Константиновна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID iD 0000-0002-2418-1550

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

ORCID iD 0000-0002-8509-2156

Contact information: e-mail: corpus@ksma.ru, tel.: +7 (861) 262-51-04;

Rashpilevskaya str., d. 31, Krasnodar, 350000, Russia

Oksana V. Shvets — Graduate Student, Department of Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

ORCID iD 0000-0001-5347-7150

Svetlana K. Shafranova — Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department of Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

ORCID iD 0000-0002-2418-1550

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МНОГОСЛОЙНЫХ РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЙ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА В СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А. С. Гуменюк^{1,*}, Д. И. Ушмаров¹, С. Е. Гуменюк¹, Т. В. Гайворонская¹,
А. С. Сотниченко¹, К. И. Мелконян¹, Ю. А. Белич¹, Т. Е. Григорьев²

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

²Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», пл. Академика Курчатова, д. 1, г. Москва, 123182, Россия

Аннотация

Цель. Сравнительная оценка эффективности разработанных для стоматологической практики многослойных раневых покрытий на основе хитозана в эксперименте.

Материалы и методы. Исследование проведено в период с 2018 по 2019 г. Было изучено влияние на ткани разработанных для стоматологической практики многослойных раневых покрытий на основе хитозана (образцы № 1с и № 2с), осевая часть которых модифицировалась путем введения 10 % водного раствора йодопирона. В качестве контроля служили известные раневые покрытия «Альвостаз» (ООО «НКФ Омега-Дент», Россия) и «Желатамп» (Gelatamp — Roecko, Германия). Работа проведена на 26 кроликах-самцах породы «Шиншилла» десятимесячного возраста с массой тела 2500 (±50) г на модели как асептического, так и гнойно-воспалительного процесса в лунке зуба после его экстракции (всего 8 серий экспериментов). Для модели гнойно-воспалительного процесса после экстракции зуба в лунку вводилась бактериальная культура *Ps. aeruginosa* в концентрации 10⁹ КОЕ/мл за 3 суток до внедрения образца раневого покрытия. Указанные раневые покрытия (на основе хитозана № 1с и 2с, «Альвостаз» и «Желатамп») вводились в лунку удаленного зуба на 7 суток. В течение послеоперационного периода животные находились под наблюдением со свободным доступом к воде и пище. Забор материала для исследования проводился в условиях операционной на 7-е сутки.

Результаты. В ходе сравнительной оценки выявлена высокая эффективность раневых покрытий на основе хитозана в экспериментах на животных (кролики), в большей степени образца № 2с. Разработанные раневые покрытия обеспечивали каркасную функцию, обладали фитильностью, биodeградируемостью и способностью быть матрицей-носителем для введенного в их структуру лекарственного препарата.

Заключение. Предложенные образцы раневых покрытий на основе хитозана показали достаточную эффективность на модели раневого процесса в лунке удаленного зуба. Образец № 2с признан оптимальным для инфицированных и гнойных ран, так как за счет плотного внешнего слоя конструкция длительное время сохраняет каркасные функции, обеспечивая адекватное дренирование патологического очага. Образец № 1с признан более перспективным в случаях отсутствия воспалительного процесса в лунке удаленного зуба, где требуется первоначально высокая адгезия к окружающим тканям, обеспечивающая герметичность и сохранение в ране кровяного сгустка.

Ключевые слова: раневые покрытия, хитозан, полимерные материалы, биополимер, стоматология

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Гуменюк А.С., Ушмаров Д.И., Гуменюк С.Е., Гайворонская Т.В., Сотниченко А.С., Мелконян К.И., Белич Ю.А., Григорьев Т.Е. Перспективы применения многослойных раневых покрытий на основе хитозана в стоматологической практике. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(1): 27–39. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-1-27-39>

Поступила 15.10.2019

Принята после доработки 08.11.2019

Опубликована 20.02.2020

APPLICATION OF MULTI-LAYER CHITOSAN-BASED WOUND DRESSINGS IN DENTISTRY

Alexandr S. Gumenyuk^{1,*}, Denis I. Ushmarov¹, Sergey E. Gumenyuk¹, Tatyana V. Gaivoronskaya¹, Alexandr S. Sotnichenko¹, Karina I. Melkonyan¹, Yulia A. Belich¹, Timofey E. Grigoriev²

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

²National Research Centre “Kurchatov Institute”,
Akademika Kurchatova pl., 1, Moscow, 123182, Russia

Abstract

Aim. To experimentally evaluate the efficacy of multi-layer chitosan-based wound dressings developed for dental purposes.

Materials and Methods. Over the period from 2018 to 2019, an experimental study was conducted to evaluate the efficacy of multi-layer chitosan-based wound dressings developed for dental practice. Two types of dressings (No. 1c and 2c), the central part of which was modified with the introduction of a 10% iodopyron solution, were compared with the widely-used wound dressings Alvostaz (NKF Omega-Dent LLC, Russia) and Gelatamp (Roeko, Germany). The work involved 26 male Chinchilla rabbits, ten months old and weighing 2500 (±50) g. Evaluation of the efficacy of the wound dressings under study was carried by modelling the conditions of both aseptic and purulent-inflammatory processes (a total of 8 series of experiments). In experiments modelling the purulent-inflammatory process, a *Ps. aeruginosa* bacterial culture at a concentration of 10⁹ CFU/ml was introduced into the alveolar socket after tooth extraction, 3 days before the application of a wound dressing sample. The dressings under study were applied on the wound for the period of 7 days. During the observation postoperative period, the animals were provided with free access to water and food. The sampling of the material for the study was carried out in the operating room on day 7.

Results. According to the experimental results, chitosan-based wound dressings (No. 2c in particular) demonstrated high efficacy in experiments on animals (rabbits). The developed wound dressings perform mechanical protection and exhibit fuse effects, as well as are characterized by biodegradability and the ability to deliver medical agents contained therein to the damaged tissue.

Conclusion. The proposed chitosan-based wound dressings showed sufficient efficiency on the modelled wound process in the alveolar socket of an extracted tooth. Dressing No. 2c was recognised to be optimal for infected and purulent wounds. This dressing has a dense outer layer, which structure retains frame functions for a long time, thus providing proper drainage of the pathological focus. Dressing No. 1c was established to be promising in cases without

inflammatory processes in the extracted tooth socket, where high adhesion to surrounding tissues is initially required for ensuring the tightness and preservation of a blood clot in the wound.

Keywords: wound dressings; chitosan; polymeric materials; biopolymer; dentistry

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

For citation: Gumenyuk A.S., Ushmarov D.I., Gumenyuk S.E., Gaivoronskaya T.V., Sotnichenko A.S., Melkonyan K.I., Belich Yu.A., Grigoriev T.E. Application of multi-layer chitosan-based wound coatings in dentistry. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(1): 27–39. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-1-27-39>

Submitted 15.10.2019

Revised 08.11.2019

Published 20.02.2020

Введение

Несмотря на значительный диапазон лечебных воздействий, используемых при воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области, далеко не всегда удается добиться эффективного подавления инфекции и адекватной регенерации в исходе патологического процесса [1]. Разработка оптимальных раневых покрытий, способствующих максимально быстрой и полной репарации поврежденных структур, является актуальной проблемой в современной медицине. В научных статьях, монографиях и патентах представлен широкий спектр материалов, используемых для создания раневых покрытий. В настоящее время описано более чем 400 разнообразных видов губок, пленок, комбинированных имплантов на основе коллагена, желатина, окисленной целлюлозы, крахмала и др. [2–6].

Среди известных биodeградируемых синтетических и природных материалов нового поколения особое место занимает хитозан — производное природного полисахарида хитина, получаемого его частичным деацетилированием, состоящее из остатков D-глюкозаминных и N-ацетил-D-глюкозаминных звеньев, соединенных β-1,4-гликозидными связями. Очень перспективным является разработка биотехнологических раневых покрытий на основе хитозана, который, в зависимости от молекулярной массы и трехмерной структуры, способен менять свои физико-химические и прочностные свойства от состояния гидрогеля до плотной каркасной конструкции с различной степенью набухания и водопоглощения и выполнять при этом функцию депо введенного в него лекарственного средства. Перспективность его применения обуславливается рядом характеристик, которые присущи данному полимеру и материалам на его основе: биосовместимость, минимальное количество побочных эффектов, высокая ранозаживляющая активность, влаго- и воздухопроницаемость, высокая пористость, механическая

стабильность с одновременной пластичностью материала, контролируемый период биорезорбции в организме и возможность представлять собой биodeградируемое депо-носитель лекарственных форм [7, 8]. Последовательная биodeградация хитозана в зоне альтерации, наряду с диффузией через набухшие стенки гидрогеля, способствует высвобождению иммобилизованного фармакологического средства постепенно, в контролируемые временные интервалы, с последующим замещением собственными нативными клетками и тканями, благодаря чему создается этапная пролонгированная медикаментозная терапия в соответствии с патофизиологическими процессами в ране. Ряд авторов также утверждает о высоких антимикробной и гемостатической активностях хитозана и его производных [9–11].

Таким образом, раневые покрытия, синтезируемые на его основе, отличает поливалентность действия.

Цель исследования: сравнительная оценка эффективности разработанных для стоматологической практики многослойных раневых покрытий на основе хитозана в эксперименте.

Материалы и методы

Исследование проведено на 26 кроликах-самцах десятидневного возраста с массой тела 2500 (±50) г. Животных содержали в условиях вивария при свободном доступе к воде и пище, что соответствует ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (утвержден Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 1700-ст от 20 ноября 2014 г.), вступил в силу 1 августа 2015 г.

Экспериментальными образцами для сравнения служили специально разработанные на базе НИЦ «Курчатовский институт» многослойные раневые покрытия на основе хитозана типа «ядро-оболочка» с молекулярной массой 600 кДа, пористостью 98 % и величиной пор: у более

плотного ядра 20–45 мкм, а у оболочки, которая была более рыхлой, — 70–200 мкм; различные по своей конструкции, с введенным 10 % водным раствором йодопирона в рыхлой части образцов (рис. 1).

Пористые материалы были получены с применением технологии лиофильной сушки растворов хитозана. Особенностью материалов ядра и оболочки была характерная форма пор — в образце № 1с внешняя оболочка имела изотропные поры, в то время как ядро состояло из пор, ориентированных продольно оси цилиндра.

В образце № 2с первоначально поры были ориентированы продольно оси цилиндра.

В качестве контрольной группы препаратов были выбраны два известных раневых покрытия: «Альвостаз» (ООО «НКФ Омега-Дент», Россия) и «Желатамп» (Gelataмп — Roeko, Германия).

В асептических условиях и под общей анестезией (премедикация: атропина сульфата 0,1 мг/кг, преднизолон 0,1 мг/кг, «седамидин» 0,05 мг/кг мл и анестезия: «Телазола» 0,05 мг/кг в/м) по разработанной методике животное фиксировали на операционном столе в положении «на боку». После подготовки операционного поля (трехкратная обработка периоральной области 5 % водным раствором йодопирона, однократно — слизистую ротовой полости 3 % водным раствором хлоргексидина биглюконата) производили экстракцию верхнего центрального резца (правого или левого) и в лунку на заданную глубину вводили исследуемые и контрольные образцы.

Оценка эффективности всех 4 видов раневых покрытий проводилась как в условиях асептической раны, так и в условиях гнойно-воспалительного процесса (всего 8 серий экспериментов). В последнем случае после экстракции зуба в лунку вводилась бактериальная культура *Ps. aeruginosa* в концентрации 10^9 КОЕ/мл за 3 суток до внедрения образца раневого покрытия. Слизистую оболочку десны над лункой ушивали наводящими узловыми швами (атравматикой «Пролен» (Prolene) 4/0). Для нивелирования седативного действия введенных препаратов после окончания манипуляций животным вводили «антимедин» 0,05 мг/кг. Для купирования болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде вводили «флекспрофен» 2,5 % — 0,08 мг/кг в/м.

В течение послеоперационного периода животное находилось под наблюдением со свободным доступом к воде и пище. Забор материала

для исследования проводился в условиях операционной на 7 сутки.

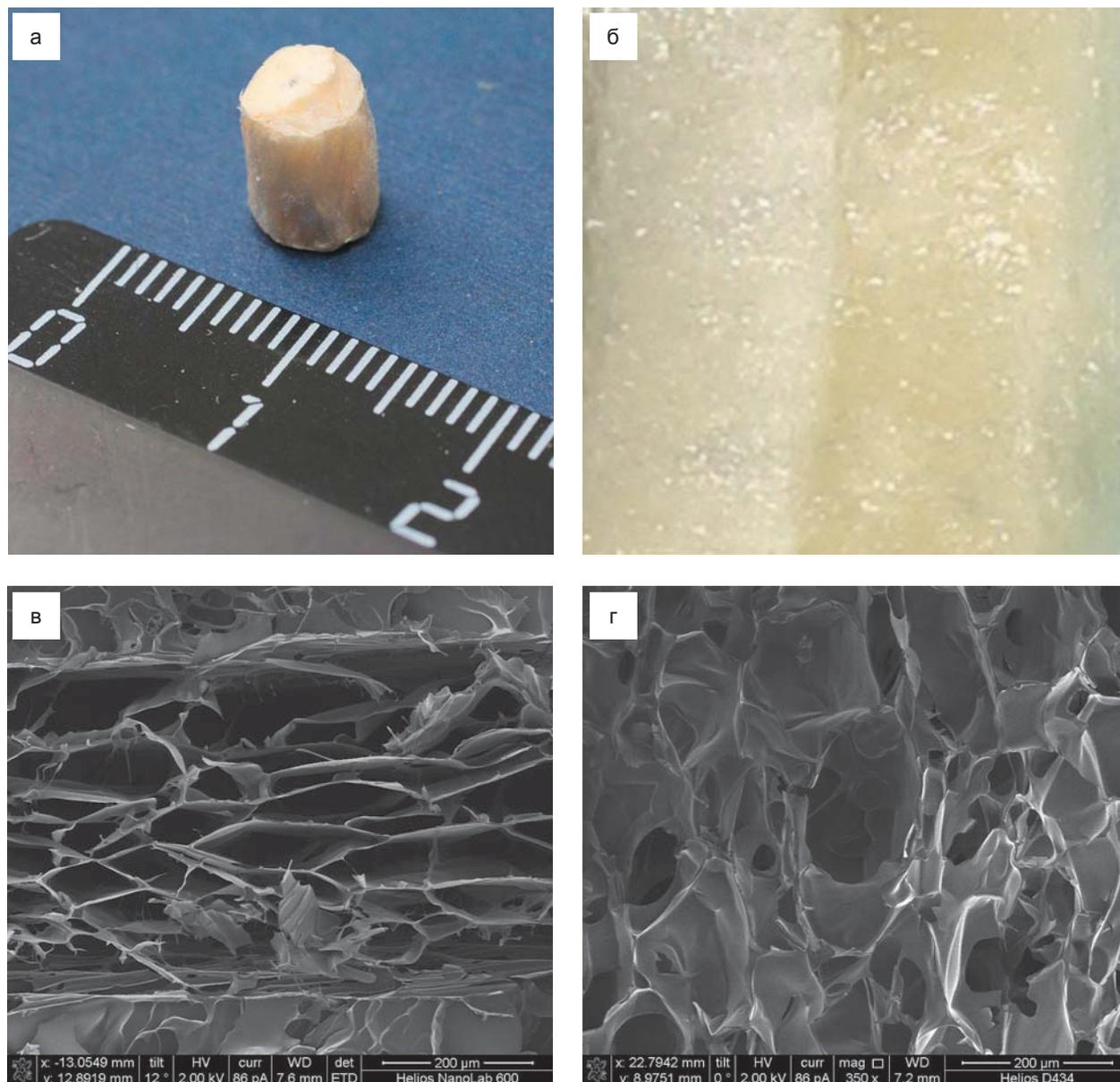
Для предварительного морфологического изучения образцов хитозана препараты фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина (Histolab, Швеция) в течение 24 часов. Эксплантированные экспериментальные образцы фиксировали в течение 7 дней в 10 % растворе нейтрального формалина (Histolab, Швеция), промывали в проточной воде в течение 60 мин, после чего помещали в декальцинирующий раствор «СофтиДек» (ЭргоПродакшн, Россия), проверяя металлической иглой степень деминерализации в периферических областях каждые 20 мин.

Проводку и заключение в парафин образцов хитозана и эксплантированных материалов проводили автоматическим методом на гистопроцессоре Leica TP1020 (Германия) по стандартной методике. Заливку образцов в парафин с получением парафиновых блоков осуществляли на модульной установке Leica EG1150H (Германия). Парафиновые срезы толщиной 5 мкм получали на ротационном микротоме Leica RM2235 (Германия) и затем для общегистологической оценки препараты депарафинизировали и гидратировали. Полученные срезы окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Изучение микропрепаратов проводили на микроскопе Olympus CX41 (Япония). Для оценки структурных характеристик препаратов хитозана проводили флуоресцентную микроскопию на микроскопе Olympus IX51 (Япония) при длине волны 488 нм без предварительного окрашивания, основываясь на свойстве аутофлуоресценции материала при данной длине волны.

Морфологическая оценка структур была проведена с использованием сканирующей электронной микроскопии на аппарате Helios NanoLab 450S (SEM) (США).

Результаты и обсуждение

Предварительные экспериментальные исследования образцов хитозана показали высокую биоадгезивность, биodeградируемость, биосовместимость и фитильность. Однако показатели биодеградации и адгезивности напрямую зависели от молекулярной массы образца и особенностей внутренней ориентации пор. Различное соотношение этих показателей, формирующее физические свойства образцов хитозана: механическую прочность, плотность и упругость, обуславливает способность образца к поддержанию исходных формы и размеров в заданный период времени. Было установлено, что указанные образцы хитозана обладали различной скоростью биодеградации — «рыхлый»



- а. Образец № 2 с продольно ориентированными порами (внешний вид до введения йодопирона).
б. Образец № 1 с в продольном разрезе (прослеживаются два типа хитозана) при увеличении $\times 4$.
в. Электронная микроскопия образца с направленными (ориентированными) порами при увеличении $\times 350$.
г. Электронная микроскопия образца с ненаправленными (изотропными) порами при увеличении $\times 350$.

Рис. 1. Экспериментальный многослойный образец раневых покрытий на основе хитозана — образец № 2с (а, б). Электронная микроскопия образцов с направленными (ориентированными) порами (в) и ненаправленными (изотропными) порами (г).

Fig. 1. 2c experimental sample of a multi-layer chitosan-based wound dressing (а, б). Scanning electron microscopy with directed (oriented) (в) and undirected (isotropic) pores (г).

тип хитозана подвергался полной биodeградации на 5–7-е сутки; «плотный» тип — на 12–14-е сутки. Наружный слой образца № 1с был сформирован хитозаном большей пористости («рыхлый» тип), а внутренний содержал более плотный материал. Внешняя оболочка за счет большой

пористости и гигроскопичности обеспечивала высокую адгезию образца с окружающими тканями при введении в зону хирургического вмешательства. Образец № 2с, представлял собой инверсированную конструкцию: его наружный слой был сформирован из более плотного пористого

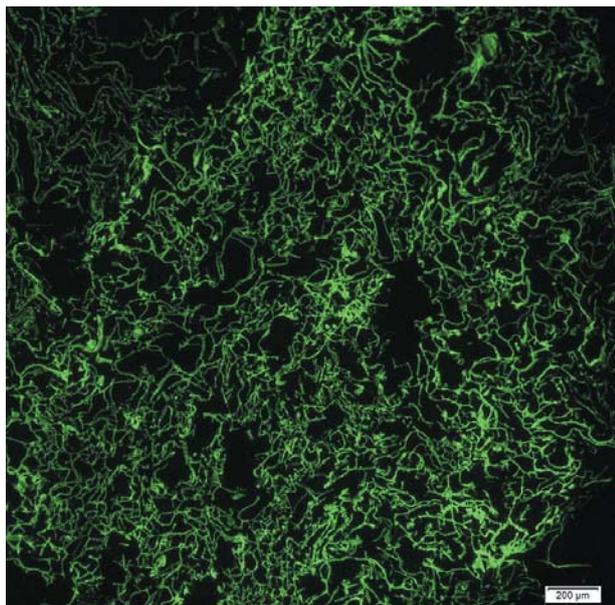


Рис. 2 а. Образец № 1с (поперечный срез) — определяется единая компактная структура материала в центре и рыхлая на периферии. Флуоресцентная микроскопия на микроскопе Olympus IX51 (Япония), аутофлуоресценция хитозана при длине волны 488 нм без предварительного окрашивания, $\times 40$.

Fig. 2 а. 1с sample (cross-section): material structure is compact in the centre and loose in the peripheral. Fluorescent microscopy (Olympus IX51 microscope, Japan). Chitosan autofluorescence at 488 nm without pre-staining, $\times 40$.

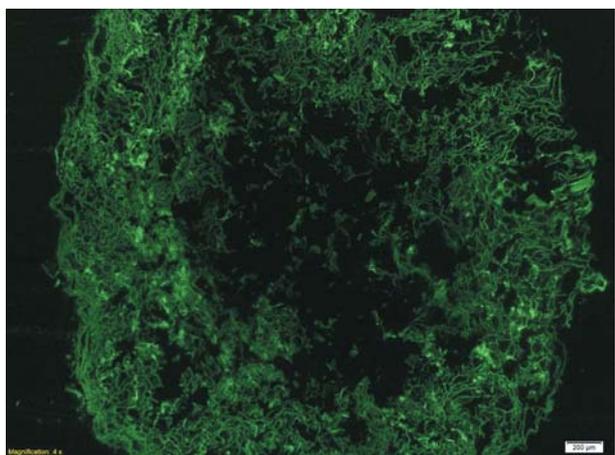


Рис. 2 б. Образец № 2с (поперечный срез) с модифицированной центральной частью. Флуоресцентная микроскопия на микроскопе Olympus IX51 (Япония), аутофлуоресценция хитозана при длине волны 488 нм без предварительного окрашивания, $\times 40$.

Fig. 2 б. 2с sample (cross-section) with modified central part. Fluorescent microscopy (Olympus IX51 microscope, Japan). Chitosan autofluorescence at 488 nm without pre-staining, $\times 40$.

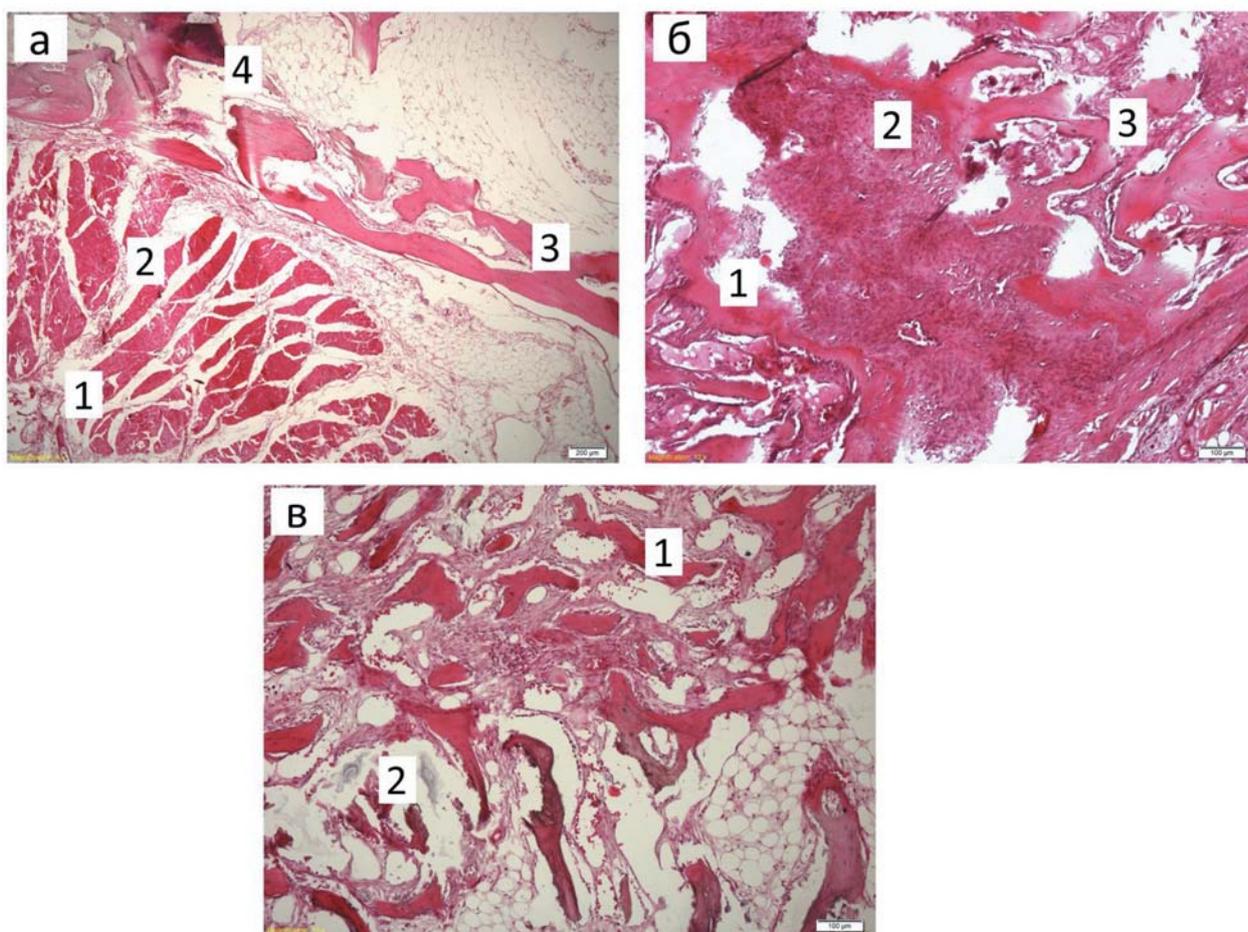
материала, а внутренний обладал большей пористостью за счет модификации (рис. 2).

«Ядро» образцов № 1с и 2с модифицировалось путем введения в центральную часть 10% водного раствора йодопирона. За счет капиллярного эффекта препарат проникал в глубь образца, приводил к набуханию и повышению эластичности хитозана в этой области, последующая сушка образца за счет поверхностного натяжения раствора приводила к образованию в центральной (осевой) зоне пор большего диаметра, что и обеспечивало пролонгированный антисептический и дренирующий эффекты. Внешняя, немодифицированная оболочка биоматериала, обеспечивала его адгезивную (образец № 1с) или каркасную (образец № 2с) функцию.

В ходе оценки образцов хитозана выявлена их высокая эффективность при применении в качестве раневого покрытия в экспериментах на животных (кролики). Разработанные раневые покрытия обеспечивали каркасную функцию, обладали фитильностью, биodeградируемостью и способностью быть матрицей-носителем для введенного в их структуру лекарственного препарата. В то же время следует отметить, что образец № 2с в сравнении с образцом № 1с более эффективно выполнял фитильную функцию благодаря более рыхлой внутренней структуре. В течение первых 3-х суток обеспечивалась полная санация раневой поверхности лунки, далее сохранялось эффективное дренирование. Плотная наружная поверхность конструкции позволяла избежать преждевременной адгезии мягких тканей и на протяжении последующего времени наблюдения. На 7-е сутки от начала эксперимента произошла практически полная биодеградация материала. Отсутствовали воспалительные изменения как в костной, так и в мягких тканях (рис. 4 а). Оба раневых покрытия эффективно обеспечивали противомикробное действие за счет введенного в них 10% водного раствора йодопирона.

Раневое покрытие «Желатамп» удовлетворительно проявило себя в условиях асептической раны, выполняя хорошую каркасную функцию для стабилизации кровяного сгустка. В эксперименте на животных в условиях гнойной раны данное покрытие не обеспечило эффективного противомикробного действия, что подтверждено гистологически (множественные микроабсцессы в мягких тканях (рис. 4 б), несмотря на наличие в своем составе серебра в качестве антисептика.

Раневое покрытие «Альвостаз» по сравнению с образцом хитозана № 1с хорошо обеспечивало каркасную функцию за счет однородной, более плотной волокнистой структуры, так же



- а. Морфологическая картина после введения образца № 2с (слизистая оболочка полости без воспалительных изменений, в подслизистом слое и прилегающей рыхлой волокнистой соединительной ткани, на всем ее протяжении, определяется инфильтрат из лимфоцитов и макрофагов (1); мышечная ткань с признаками отека (2); пластинчатая кость (3); губчатая кость, капилляры гиперемированы, со стазом диаметром 16–80 мкм. Отмечается полная биодеградация хитозана).
- б. Морфологическая картина после введения препарата «Желатамп» (слизистая оболочка полости с частично биодеградированным имплантом (1); микроабсцессы в мягких тканях (2); губчатая кость, капилляры гиперемированы, со стазом (3)).
- в. Морфологическая картина после введения препарата «Альвастаз» (стенка абсцесса (1), состоящая из грануляционной ткани с повышенным количеством клеточных элементов макрофагального ряда и явлениями стаза в тонкостенных капиллярах; имплант (2) биодеградирован; окружающая жировая ткань в состоянии жирового некроза).

Рис. 4. Морфологический анализ тканей на 7-е сутки после имплантации сравниваемых образцов раневых покрытий (окраска гематоксилином и эозином. $\times 40$).

Fig. 4. Tissue morphological analysis on the 7th day after the implantation of the wound dressings under study (Hematoxylin and eosin staining, $\times 40$).

как образец хитозана № 2с. Отмечена практически полная биодеградация материала на 7-е сутки эксперимента. Противомикробное действие оказалось неудовлетворительным — гистологически верифицированы микроабсцессы в зоне внедрения препарата. Подлежащая мышечная ткань ишемизирована, имеются явления венозного стаза и переваскулярной лимфо-макрофагальной инфильтрации (рис. 4 в).

Таким образом, предложенные образцы раневых покрытий на основе хитозана показали достаточную эффективность на модели раневого процесса в лунке удаленного зуба. Образец № 2с признан более оптимальным, так как за счет плотного внешнего слоя конструкция длительное время сохраняет каркасные функции, обеспечивая адекватное дренирование патологического очага. В то же время «рыхлый» хитозановый

материал, заполняющий внутренний диаметр эндопротеза, подвергается более ранней биодеградации, обеспечивая, с одной стороны, умеренную податливость и эластичность внешнего контура, с другой стороны, за счет трансформации самого хитозана в гель с высокоупорядоченной внутренней наноструктурой мицеллярного типа обеспечивается его пролонгированная функция в качестве матрицы-носителя лекарственных средств, введенных в раневое покрытие при имплантации. Такой тип раневого покрытия наиболее актуален для применения в условиях гнойно-воспалительного процесса.

Образец № 1с признан более перспективным в случаях отсутствия воспалительного процесса в лунке удаленного зуба, где требуется первоначально высокая адгезия к окружающим тканям, обеспечивающая герметичность и сохранение в ране кровяного сгустка. Следует отметить, что за счет быстрой биодеградации внешней оболочки образец утрачивал свою форму и создавались условия для его выхода из лунки зуба на 3–5-е сутки.

Заключение

Анализ полученных в эксперименте данных позволил прийти к заключению: изучаемые экспериментальные материалы на основе хитозана показали высокую ранозаживляющую активность, биосовместимость, биодеградируемость, биоадгезивность и фитильность. Кроме того, в ходе сравнительной оценки образцов хитозана с традиционными раневыми покрытиями («Альвостаз», «Желатамп») в экспериментах на лабораторных животных (кроликах) установлено: раневое покрытие на основе образца хитозана № 2с показало более высокую эффективность как в условиях чистой, так и в условиях гнойной раны (при предварительном введении в раневое покрытие 10% водного раствора йодопирона). За счет модификации раневого покрытия и формирования центральной осевой зоны, обладающей выраженными антисептическими свойствами и более высокой скоростью биодеградации, исследуемый образец является перспективным в стоматологической практике, в частности

при хирургическом лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. Внешний каркас образца за счет большей жесткости и более поздних сроков биодеградации обеспечивает адгезию к стенкам раны и дренирование зоны хирургического вмешательства, внутренний «рыхлый» хитозан позволяет реализовать пролонгированное местное фармакологическое действие, являясь депо для медикаментозных средств. В последующем образец полностью подвергается биодеградации, не препятствуя заживлению в зоне хирургического вмешательства. Образец № 1с признан перспективным в случаях отсутствия воспалительного процесса в лунке удаленного зуба, где требуется первоначально высокая адгезия биоматериала с окружающими тканями, что и обеспечивает внешний слой из «рыхлого» типа хитозана.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Funding

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

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), одобрено независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 63 от 21.05.2018.

Compliance with the principles of ethics

The study was conducted in compliance with the standards of the Declaration of Helsinki and approved by the independent ethics committee of the Kuban State Medical University (4 Mitrofan Sedina str., Krasnodar, Russia), protocol No. 63 of 05/21/2018).

Список литературы

1. Семкин В.А., Кузин А.В., Гурин А.Н., Безруков А.А. Современные раневые покрытия в хирургической стоматологии. *Стоматология*. 2016; (95)4: 87–90. DOI: 10.17116/stomat201695487-90
2. Липатов В.А., Лазаренко С.В., Сотников К.А., Северинов Д.А., Ершов М.П. К вопросу о методологии сравнительного изучения степени гемостатической активности аппликационных кровоостанавливающих средств. *Новости хирургии*. 2018; 26(1): 81–95. DOI: 10.18484/2305-0047.2018.1.81
3. Скрябин К.Г., Михайлов С.Н., Варламов В.П., редакторы. *Хитозан*. М.: Центр «Биоинженерия» РАН; 2013. 593 с.
4. Borda L.J., Macquhae F.E., Kirsner R.S. Wound dressings: a comprehensive review. *Curr. Derm. Rep.* 2016; 5(4): 287–297. DOI: 10.1007/s13671-016-0162-5

5. Легонькова О.А., Алексеев А.А. Современные раневые покрытия: их свойства и особенности. *Вестник Росздравнадзора*. 2015; 6: 66–68.
6. Ярема И.В., Ярема В.И., Валентов А.Ю., Козинда З.Ю., Ерофеев О.О., Просычева О.О. Сравнительная характеристика современных перевязочных средств в комплексном лечении больных с гнойной инфекцией. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2019; 12(2): 86–91. DOI: 10.18499/2070-478X-2019-12-2-86-91
7. Singh R., Shitiz K., Singh A. Chitin and chitosan: biopolymers for wound management. *Int. Wound. J.* 2017; 14(6): 1276–1289. DOI: 10.1111/iwj.12797
8. Олтаржевская Н.Д., Коровина М.А., Кричевский Г.Е., Щедрина М.А., Егорова Е.А. Возможности применения полисахаридов при лечении ран. *Раны и раневые инфекции*. 2019; 6(2): 24–31. DOI: 10.25199/2408-9613-2019-6-2-24-31
9. Nasef S.M., Khozemy E.E., Kamoun E.A., El-Gen-di H. Gamma radiation-induced crosslinked composite membranes based on polyvinyl alcohol/chitosan/AgNO₃/vitamin E for biomedical applications. *Int. J. Biolog. Macromol.* 2019; 137(15): 878–885. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.07.033
10. He L., Chenyu W., Chen L., Yanguo Q., Zhonghan W., Fan Y., Zuhao L., Jincheng W. A functional chitosan-based hydrogel as a wound dressing and drug delivery system in the treatment of wound healing. *RSC Adv.* 2018; 8(14): 7533–7549. DOI: 10.1039/C7RA13510F
11. Мохов Е.М., Любский И.В., Сергеев А.Н., Морозов А.М., Кадыков В.А., Аскеров Э. М., Пельтихина О.В., Хорак К.И. Возможности разработки нового биологически активного шовного материала в хирургии (обзор литературы). *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2019; 12(3): 193–198. DOI: 10.18499/2070-478X-2019-12-3-193-198

References

1. Semkin V.A., Kuzin A.V., Gurin A.N., Bezrukov A.A. Methods for alveolar bone density assessment and its value for long-term prosthetic functioning. *Stomatologiya*. 2016; (95)4: 87–90 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/stomat201695487-90
2. Lipatov V.A., Lazarenko S.V., Sotnikov K.A., Severinov D.A., Ershov M.P. To the issue of methodology of comparative study of the degree of hemostatic activity of topical hemostatic agents. *Novosti Khirurgii*. 2018; 26(1): 81–95 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18484/2305-0047.2018.1.81
3. Skryabin K.G., Mikhailov S.N., Varlamov V.P., editors. *Chitosan*. Moscow: Center “Bioinzheneriya” RAN; 2013. 593 p. (In Russ.).
4. Borda L.J., Macquhae F.E., Kirsner R.S. Wound dressings: a comprehensive review. *Curr. Derm. Rep.* 2016; 5(4): 287–297. DOI: 10.1007/s13671-016-0162-5
5. Legon'kova O.A., Alekseev A.A. Modern wound dressings: properties and features. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2015; 6: 66–68 (In Russ., English abstract).
6. Yarema I.V., Yarema V.I., Valentov A.Yu., Kozinda Z.Yu., Erofeev O.O., Prosycheva O.O. Comparative characteristics of modern dressing in the complex treatment of patients with purulent infection. *Vestnik Eksperimental'noi i Klinicheskoi Khirurgii*. 2019; 12(2): 86–91 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18499/2070-478X-2019-12-2-86-91
7. Singh R., Shitiz K., Singh A. Chitin and chitosan: biopolymers for wound management. *Int. Wound. J.* 2017; 14(6): 1276–1289. DOI: 10.1111/iwj.12797
8. Oltarzhetskaya N.D., Korovina M.A., Krichevskii G.E., Shchedrina M.A., Egorova E.A. The opportunities of using polysaccharides for the wound treatment. *Rany i Ranevye Infektsii*. 2019; 6(2): 24–31 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25199/2408-9613-2019-6-2-24-31
9. Nasef S.M., Khozemy E.E., Kamoun E.A., El-Gen-di H. Gamma radiation-induced crosslinked composite membranes based on polyvinyl alcohol/chitosan/AgNO₃/vitamin E for biomedical applications. *Int. J. Biolog. Macromol.* 2019; 137(15): 878–885. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.07.033
10. He L., Chenyu W., Chen L., Yanguo Q., Zhonghan W., Fan Y., Zuhao L., Jincheng W. A functional chitosan-based hydrogel as a wound dressing and drug delivery system in the treatment of wound healing. *RSC Adv.* 2018; 8(14): 7533–7549. DOI: 10.1039/C7RA13510F
11. Mokhov E.M., Lyubskii I.V., Sergeev A.N., Morozov A.M., Kadykov V.A., Askerov E. M., Pel'tikhina O.V., Khorak K.I. The Opportunities for developing a new biologically active suture material in surgery (literature review). *Vestnik Eksperimental'noi i Klinicheskoi Khirurgii*. 2019; 12(3): 193–198 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18499/2070-478X-2019-12-3-193-198

Вклад авторов

Гуменюк А.С.

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

Проведение исследования — выполнение экспериментальной работы, сбор, анализ и интерпретация полученных данных.

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

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

Ушмаров Д.И.

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

Проведение исследования — выполнение экспериментальной работы, сбор, анализ и интерпретация полученных данных.

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

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

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

Гуменюк С.Е.

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

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

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

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

Гайворонская Т.В.

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

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

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

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

Сотниченко А.С.

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

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

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

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

Мелконян К.И.

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

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

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

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

Белич Ю.А.

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

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

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

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

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

Григорьев Т.Е.

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

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

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

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

Author contributions

Gumenyuk A.S.

Conceptualisation — concept formation; formulation and development of key goals and objectives. Conducting research — conducting experiments, 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.

Ushmarov D.I.

Conceptualisation — concept formation; formulation and development of key goals and objectives. Conducting research — conducting experiments, 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. Resource support of the research — the provision biomaterials and laboratory samples for the research.

Gumenyuk S.E.

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.

Gaivoronskaya T.V.

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.

Sotnichenko A.S.

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.

Melkonyan K.I.

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.

Belich Yu.A.

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

Grigoriev T.E.

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

Гуменюк Александр Сергеевич* — ассистент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России).

Контактная информация: e-mail: ataleta@gmail.com; тел.: +7 (918) 155-05-00;

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

Ушмаров Денис Игоревич — ассистент кафедры хирургических болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России).

Гуменюк Сергей Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой хирургических болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России).

ORCID.org/0000-0002-4197-2207

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 (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России).

ORCID.org/0000-0002-8509-2156

Сотниченко Александр Сергеевич — кандидат медицинских наук заведующий лабораторией фундаментальных исследований в области регенеративной медицины ЦНИЛ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России).

Мелконян Карина Игоревна — кандидат медицинских наук, заведующая ЦНИЛ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России).

Alexander S. Gumenyuk* — Research Assistant, Department of Surgical Dentistry and Oral and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University.

Contact information: e-mail: ataleta@gmail.com; tel.: +7 (918) 155-05-00;

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

Denis I. Ushmarov — Research Assistant, Department of Surgical Diseases, Kuban State Medical University.

Sergey E. Gumenyuk — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Surgical Diseases, Kuban State Medical University.

ORCID.org/0000-0002-4197-2207

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

ORCID.org/0000-0002-8509-2156

Alexander S. Sotnichenko — Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory for Basic Research in the Field of Regenerative Medicine, Central Scientific Research Laboratory, Kuban State Medical University.

Karina I. Melkonyan — Cand. Sci. (Med.), Head of the Central Scientific Research Laboratory, Kuban State Medical University.

Белич Юлия Александровна, студентка 5-го курса педиатрического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России).

Yulia A. Belich, 5th-year Student, Faculty of Pediatrics, Kuban State Medical University.

Григорьев Тимофей Евгеньевич — кандидат физико-математических наук, заместитель руководителя по научной работе, Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт» (НИЦ «Курчатовский институт»).

Timofey E. Grigoriev — Cand. Sci. (Phys.-Math.), Deputy Head for Research, National Research Center “Kurchatov Institute”.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ИЗУЧЕНИЕ РАЗМЕРНОЙ ТОЧНОСТИ МОДЕЛЕЙ ЧЕЛЮСТЕЙ, ПОЛУЧЕННЫХ С ПОМОЩЬЮ 3D-ПРИНТЕРА ПО ТЕХНОЛОГИИ СТЕРЕОЛИТОГРАФИИ

Е. Н. Жулев¹, Ю. А. Вокулова^{2,*}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, г. Нижний Новгород, 603950, бокс-470, Россия

² Федеральное государственное казенное учреждение «Поликлиника № 2 Федеральной таможенной службы России», ул. Артельная, д. 2, г. Нижний Новгород, 603098, Россия

Аннотация

Цель исследования: изучить на экспериментальной модели влияние метода получения моделей зубных рядов (цифровой и традиционный) на их размерную точность с использованием цифровых технологий.

Материалы и методы. Представлена оценка размерной точности моделей челюстей, созданных с помощью 3D-принтера Asiga Max UV по цифровым изображениям зубных рядов, созданных внутриротовым сканером iTero Cadent, и гипсовых моделей челюстей, полученных по одноэтапным двухслойным А-силиконовым оттискам. Для изучения размерной точности цифровых изображений использовали программное обеспечение DentalCAD и компьютерную программу MeshLab. Для статистического анализа полученных данных применяли непараметрический ранговый критерий Уилкоксона.

Результаты. Выявлено, что модели челюстей, созданные с помощью 3D-принтера Asiga Max UV, на основе цифровых оттисков, полученных внутриротовым сканером iTero Cadent, обладают большей размерной точностью в сравнении с гипсовыми моделями челюстей, полученными по одноэтапным двухслойным А-силиконовым оттискам, на 31,6% с уровнем значимости $p < 0,05$.

Заключение. Модели челюстей, созданные с помощью 3D-принтера Asiga Max UV, обладают более высокой размерной точностью по сравнению с гипсовыми моделями.

Ключевые слова: цифровые оттиски, CAD/CAM, внутриротовой сканер, стереолитография, 3D-печать

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Жулев Е.Н., Вокулова Ю.А. Изучение размерной точности моделей челюстей, полученных с помощью 3D-принтера по технологии стереолитографии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(1): 40–48. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-1-40-48>

Поступила 06.11.2019

Принята после доработки 25.01.2020

Опубликована 20.02.2020

STUDY OF THE DIMENSIONAL ACCURACY OF JAW MODELS OBTAINED BY 3D PRINTING USING STEREOLITHOGRAPHY

Evgeny N. Zhulev¹, Yuliya A. Vokulova^{2,*}

¹Privolzhsky Research Medical University,
Minina i Pozharskogo square, 10/1, Nizhny Novgorod, Russia

²Polyclinic No. 2 of the Federal Customs Service of Russia,
Artelnaya str., 2, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract

Aim. To study the dimensional accuracy of dentition models produced by digital and conventional methods using an experimental model and digital technologies.

Materials and methods. This article presents an assessment of the dimensional accuracy of jaw models created using an Asiga Max UV 3D printer from digital images of dentition created by an iTero Cadent intraoral scanner and plaster jaw models obtained from one-stage two-layer A-silicone impressions. The DentalCAD software and the Meshlab computer program were used to study the dimensional accuracy of the as-obtained digital images. The nonparametric Wilcoxon rank test was used for statistical analysis of the obtained data.

Results. It is established that jaw models made of DETAX Freeprint model UV photopolymer using an Asiga Max UV 3D printer, based on digital impressions obtained by an iTero Cadent intraoral scanner, have a greater dimensional accuracy in comparison with plaster jaw models obtained from single-stage double-layer A-silicone impressions by 31.6% with a significance level $p < 0.05$.

Conclusion. Jaw models created using an Asiga Max UV 3D printer are characterized by high dimensional accuracy as compared to plaster models.

Keywords: digital impressions, CAD/CAM, intraoral scanner, stereolithography, 3D printing

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

For citation: Zhulev E.N., Vokulova Yu.A. Study of the dimensional accuracy of jaw models obtained by 3D printing using stereolithography. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(1): 40–48. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-1-40-48>

Submitted 06.11.2019

Revised 25.01.2020

Published 20.02.2020

Введение

Быстро развивающиеся цифровые технологии в ортопедической стоматологии — это трехмерное (3D) моделирование и изготовление протезов с помощью CAD/CAM-систем и 3D-принтеров. Данные технологии побуждают перейти от более традиционного клинического рабочего процесса к почти исключительно цифровому формату [1, 2].

Первым этапом цифрового протокола изготовления ортопедических конструкций является получение цифровых изображений зубных рядов пациента с помощью внутриротового сканера. Системы объемного сканирования способны создавать виртуальные изображения препарированных зубов, пригодные для изготов-

ления не прямых реставраций зубов с помощью CAD/CAM-систем [3–6] и для создания физических моделей челюстей методом быстрого прототипирования с помощью 3D-принтера.

Быстрое прототипирование — одна из методик 3D-печати, которая в скором будущем может сыграть значительную роль в возможной замене гипсовых моделей челюстей [1]. Научных публикаций, посвященных изучению размерной точности моделей челюстей, полученных из фотополимерных материалов с помощью аддитивного производства по технологии стереолитографии (SLA), крайне мало, что является обоснованием необходимости проведения дальнейших исследований в этом направлении.

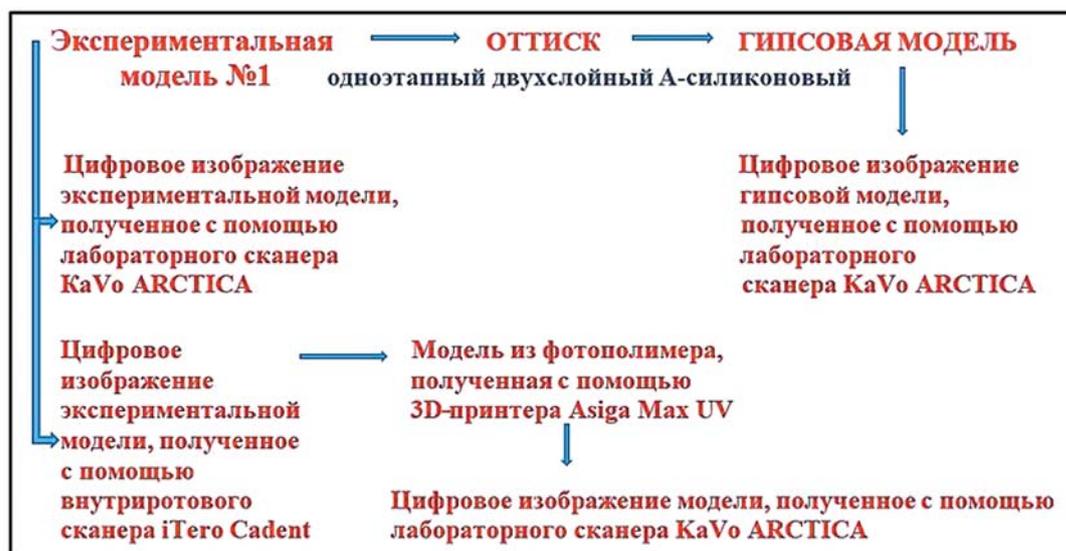


Рис. 1. Схема проведения эксперимента.

Fig. 1. Scheme of the experiment.

Цель исследования: изучить на экспериментальной модели влияние метода получения моделей зубных рядов (цифровой и традиционный) на их размерную точность с использованием цифровых технологий.

Материалы и методы

Для изучения размерной точности моделей челюстей нами была разработана специальная схема проведения исследования (рис. 1).

На первом этапе была создана экспериментальная модель (рис. 2), на которой было проведено препарирование 8 зубов. С помощью внутриротового лазерного сканера iTero Cadent (США) были получены 5 цифровых оттисков экспериментальной модели.

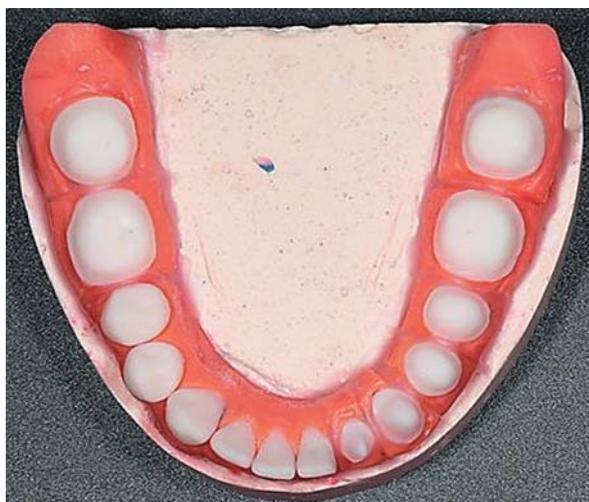


Рис. 2. Экспериментальная модель.

Fig. 2. Experimental model.

В программном обеспечении DentalCAD 2. 2 Valletta в приложении Model Creator на основе данных внутриротового сканирования были созданы цифровые изображения экспериментальной модели (рис. 3 А).

Далее с помощью 3D-принтера Asiga Max UV (рис. 3 Б) были изготовлены 5 моделей из фотополимерного материала Freeprint model UV (DETAX, Германия) по технологии SLA (рис. 4 А).

С экспериментальной модели получали 5 одноэтапных двухслойных А-силиконовых оттисков (Express STD, Express XT Regular Body, 3M ESPE, США), по которым готовили разборные модели из высокопрочного гипса Fujirock (GC, Япония) (рис. 4 Б).

С помощью лабораторного оптического сканера KaVo ARCTICA AutoScan получали цифровое изображение экспериментальной модели, 5 цифровых изображений гипсовых моделей и 5 цифровых изображений моделей, созданных с помощью 3D-принтера. Цифровое изображение экспериментальной модели, полученное с помощью лабораторного оптического сканера KaVo ARCTICA AutoScan, было принято за эталон.

В программном обеспечении KaVo multiCAD каждое полученное цифровое изображение разрезали с сохранением 9 виртуальных фрагментов для каждого цифрового изображения (рис. 5 А). В компьютерной программе MeshLab провели 45 совмещений фрагментов цифрового изображения экспериментальной модели с фрагментами цифровых изображений гипсовых моделей и 45 совмещений фрагментов цифрового изображения экспериментальной модели

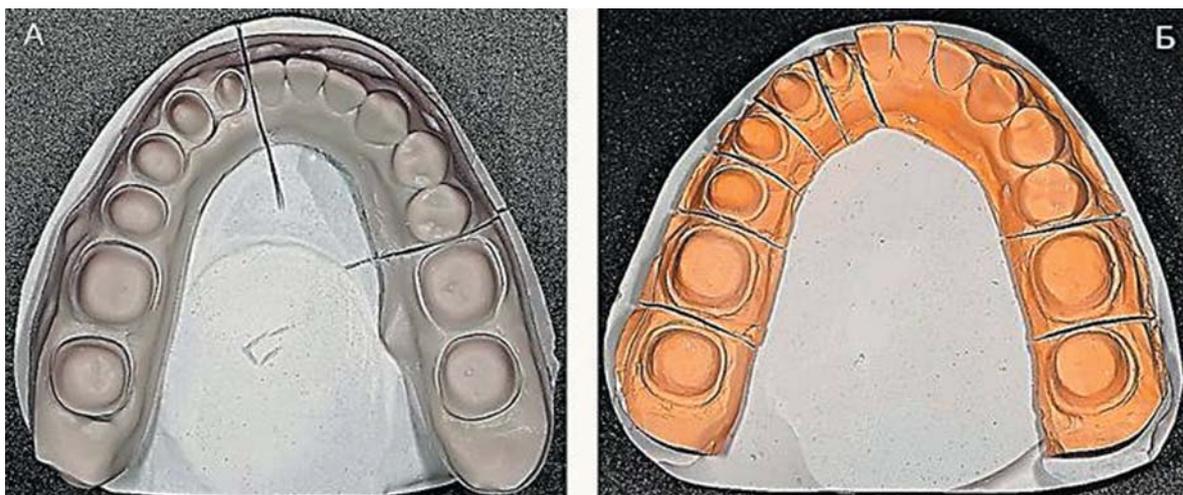


Рис. 3. А — цифровое изображение экспериментальной модели; Б — 3D-принтер Asiga Max UV.
Fig. 3. А — digital image of the experimental model; Б — Asiga Max UV 3D printer.

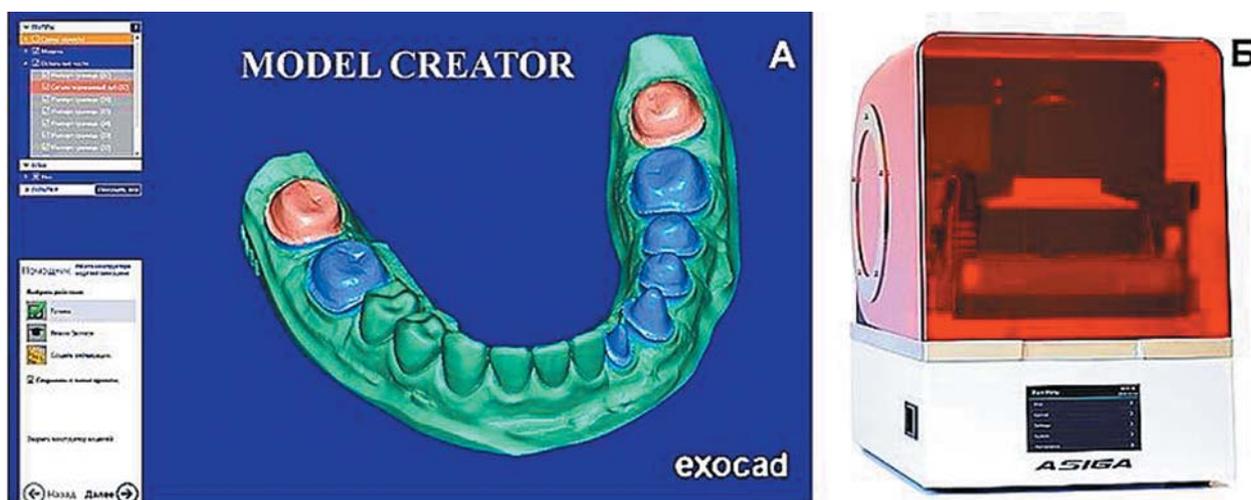


Рис. 4. А — модель нижней челюсти, изготовленная по технологии быстрого прототипирования с помощью 3D-принтера Asiga Max UV; Б — модель нижней челюсти, изготовленная из высокопрочного гипса Fujirock (GC, Япония) по одноэтапному двухслойному А-силиконовому оттиску.
Fig. 4. А — model of the lower jaw developed by a rapid prototyping technology using Asiga Max UV 3D printer; Б — model of the lower jaw made of high-strength Fujirock plaster (GC, Japan) on a single-stage double-layer A-silicone impression.

с фрагментами цифровых изображений моделей, созданных с помощью 3D-принтера Asiga Max UV по технологии SLA. В ходе проведения эксперимента было проведено 90 совмещений цифровых изображений.

Совмещение цифровых изображений в компьютерной программе MeshLab осуществляется автоматически. После наложения двух цифровых изображений программа рассчитывает «медиану расстояний» между цифровыми объектами (рис. 5 Б).

Алгоритм сравнения в компьютерной программе MeshLab состоит в следующем. Случайным

образом выбирается достаточно большое число точек на двух цифровых изображениях, равное числу вершин в одной из моделей. Для каждой точки одного цифрового изображения перебираются точки другого виртуального изображения для определения ближайшей. Расстояние между этими двумя точками запоминается. Среди всех запомненных расстояний в программе MeshLab автоматически рассчитывается медиана расстояний между двумя цифровыми изображениями [7–9]. В приложении к нашему исследованию размерная точность моделей тем больше, чем меньше значение медианы расстояний между цифровыми изображениями после их совмещения.

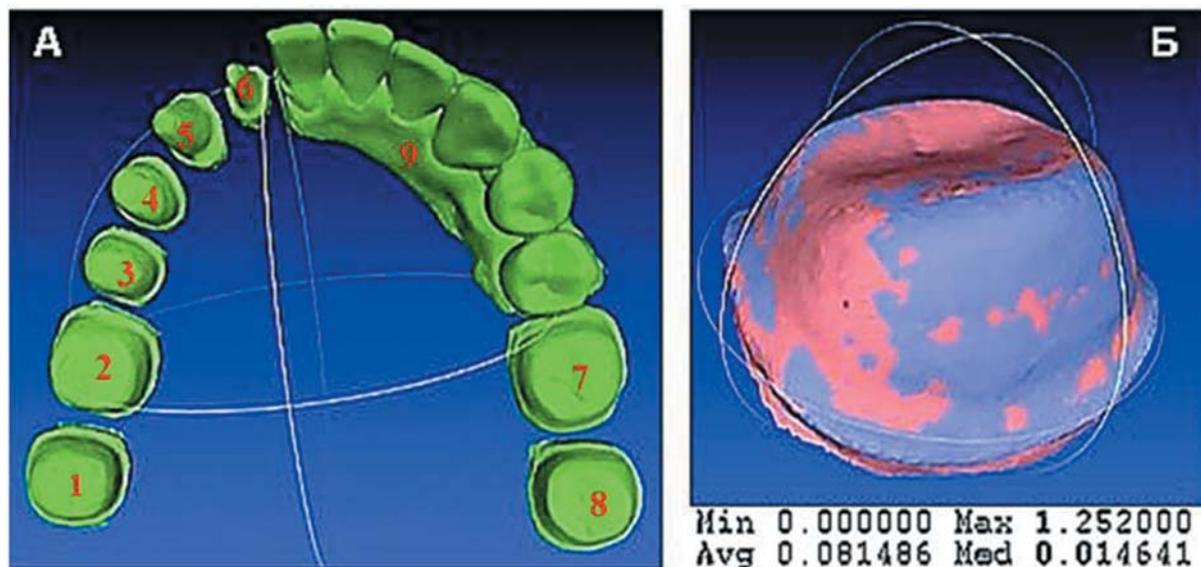


Рис. 5. А — фрагменты цифрового изображения зубов экспериментальной модели; Б — скриншот рабочего окна программы MeshLab с совмещенными цифровыми изображениями и значением медианы расстояний между ними (Med 0,014641 мм).

Fig. 5. A — fragments of the digital image of the teeth of the experimental model; Б — screenshot of the working window of the MeshLab program with combined digital images and the value of the median distance between them (Med 0.014641 mm).

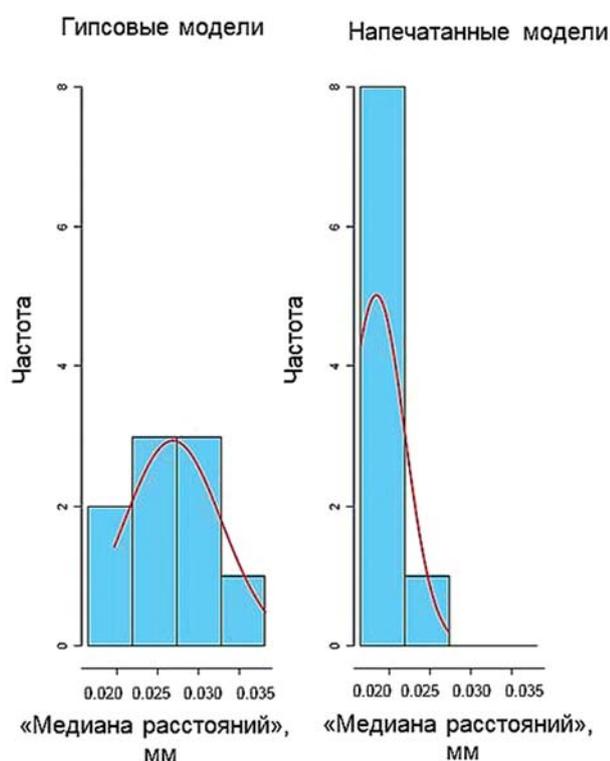


Рис. 6. Гистограммы распределения значений медианы расстояний между цифровыми изображениями моделей челюстей, полученных разными методами.

Fig. 6. Histograms of distribution of median distance values between digital images of jaw models obtained by different methods.

Результаты и обсуждение

Результаты по измерению медианы расстояний между цифровыми изображениями моделей челюстей, полученных разными методами, представлены в таблицах 1 и 2.

Значения медианы расстояний для каждого фрагмента, усредненные по пяти моделям, использовались для сравнения групп фрагментов напечатанных и гипсовых моделей. Визуальный анализ с помощью гистограмм (рис. 6) и описательные статистики (табл. 3) позволяют качественно оценить характеристики распределения средних значений медианы расстояний. Можно сделать вывод о том, что распределения значений признака «медианы расстояний» отличаются от нормального (наблюдается ярко выраженная асимметрия). Кроме того, группы для напечатанных и гипсовых моделей не являются независимыми, т.к. все модели воспроизводят одну и ту же экспериментальную модель. Анализ полученных данных, представленных в таблицах 1 и 2, проводился в программной среде R, предназначенной для статистической обработки данных и работы с графикой.

Было выявлено, что модели челюстей, созданные из фотополимерного материала Freeprint model UV (DETAX, Германия) с помощью 3D-принтера Asiga Max UV (Австралия) на основе цифровых оттисков, полученных внутриворотным сканером iTero Cadent (США), облада-

Таблица 1. Результаты измерения медианы расстояний между виртуальными изображениями экспериментальной модели и моделями, созданными с помощью 3D-принтера Asiga Max UV, мм
Table 1. Results of measuring the median distance between virtual images of the experimental model and models created using an Asiga Max UV 3D printer, mm

n	Номер напечатанной модели					Среднее значение медианы расстояний
	1	2	3	4	5	
1	0.013649	0.018127	0.016811	0.018532	0.01676	0.0167758
2	0.014305	0.016487	0.018791	0.016426	0.019272	0.0170562
3	0.020327	0.014889	0.020126	0.018852	0.013786	0.017596
4	0.017403	0.011637	0.019531	0.022274	0.013229	0.0168148
5	0.014141	0.014412	0.022568	0.014175	0.017399	0.016539
6	0.01593	0.024261	0.018528	0.021744	0.020233	0.0201392
7	0.015926	0.016167	0.013786	0.017731	0.020844	0.0168908
8	0.017208	0.016617	0.016087	0.023634	0.012405	0.0171902
9	0.023254	0.032948	0.032696	0.022578	0.025049	0.027305

Примечание: n — порядковый номер фрагментов цифровых изображений.
Note: n — order number of digital image fragments.

Таблица 2. Результаты измерения медианы расстояний между виртуальными изображениями экспериментальной модели и гипсовыми моделями, мм
Table 2. Results of measuring the median distance between virtual images of the experimental model and the plaster models, mm

n	Номер гипсовой модели					Среднее значение медианы расстояний
	1	2	3	4	5	
1	0.02536	0.015442	0.01796	0.019257	0.029457	0.0214952
2	0.03208	0.019119	0.022953	0.022681	0.027899	0.0249464
3	0.023914	0.018288	0.016785	0.020103	0.019478	0.0197136
4	0.021004	0.023605	0.019619	0.024498	0.030758	0.0238968
5	0.022194	0.016525	0.017841	0.020432	0.034576	0.0223136
6	0.030762	0.031473	0.027546	0.02747	0.030365	0.0295232
7	0.034348	0.018232	0.01973	0.03685	0.046391	0.0311102
8	0.036109	0.01947	0.025215	0.029003	0.044682	0.0308958
9	0.026791	0.02874	0.029465	0.043238	0.062656	0.038178

Примечание: n — порядковый номер фрагментов цифровых изображений.
Note: n — order number of digital image fragments.

Таблица 3. Описательные статистики распределения значений медианы расстояний между цифровыми изображениями моделей челюстей, полученных разными методами
Table 3. Descriptive statistics of the distribution of median distance values between digital images of jaw models obtained by different methods

Метод изготовления моделей челюстей	n	Среднее ± стандартное отклонение	Медиана	Минимум	Максимум	25-й процентиль	75-й процентиль	Стандартная ошибка среднего
Гипсовые модели	9	0.0269 ± 0.005942	0.02495	0.01971	0.03818	0.02231	0.0309	0.001981
Модели, полученные по технологии SLA	9	0.01848 ± 0.003483	0.01706	0.01654	0.0273	0.01681	0.0176	0.001161

Примечание: n — количество фрагментов цифровых изображений.
Note: n — order number of digital image fragments.

ют большей размерной точностью в сравнении с гипсовыми моделями челюстей, полученными по одноэтапным двухслойным А-силиконовым оттискам, на 31,6% с уровнем значимости $p < 0,05$ (V-критерий Уилкоксона = 45, $p = 0,004$).

В этом плане представляют интерес исследования иностранных авторов, занимающихся изучением данной проблемы. В частности, G.V. Brown и соавт. [10] в своем исследовании по сравнительной оценке точности метода

цифровой светодиодной проекции (DLP) и технологии PolyJet пришли к выводу, что полученные с помощью этих двух методов 3D-печати модели челюстей обладают высокой размерной точностью и в клинической практике могут служить заменой гипсовым моделям челюстей. S.J. Jin и соавт. [11] в своем исследовании не выявили статистически значимой разницы в размерной точности гипсовых моделей челюстей и моделей, полученных методом стереолитографии, но пришли к выводу, что модели, изготовленные из фотополимерных материалов с помощью 3D-принтера, могут быть рекомендованы для клинического использования.

Заключение

В результате проведенного эксперимента мы пришли к выводу, что модели челюстей, созданные с помощью 3D-принтера Asiga Max UV, обладают более высокой размерной точностью по сравнению с гипсовыми моделями.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Funding

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

Список литературы

1. Шустова В.А., Шустов М.А. *Применение 3D-технологий в ортопедической стоматологии*. СПб.: СпецЛит; 2016. 159 с.
2. Карякин Н.Н., Горбатов Р.О. *3D-печать в медицине*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 240 с.
3. Вокулова Ю.А., Жулев Е.Н. Оценка точности получения оттисков зубных рядов с применением технологии лазерного сканирования. *Современные проблемы науки и образования*. 2016; 5: 164.
4. Жулев Е.Н., Вокулова Ю.А. Изучение размерной точности цифровых оттисков, полученных с помощью внутриротового сканера ITERO. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; 12-2: 257–261.
5. Жулев Е.Н., Вокулова Ю.А. Сравнительная оценка размерной точности оттисков в эксперименте. *Dental Forum*. 2017; 1: 38–42.
6. Ряховский, А.Н. *Цифровая стоматология*. М.: ООО «Авантис»; 2010. 282 с.
7. Aspert N., Santa-Cruz D., Ebrahimi T. MESH: Measuring Errors between Surfaces using the Hausdorff Distance. *Proc. IEEE ICME*. 2002; 1: 705–708. DOI: 10.1109/icme.2002.1035879
8. Oniga E., Chirila C. Hausdorff Distance for the Differences Calculation Between 3D Surfaces. *Journal of Geodesy and Cadastre RevCAD*. 2013; 15:193–202.
9. Михайлов И.А. Распознавание изображений с помощью метода радиальных окрестностей. *Компьютерная оптика*. 2010. 34(3): 399–407.
10. Brown G.B., Currier G.F., Kadioglu O., Kierlb J.P. Accuracy of 3-dimensional printed dental models reconstructed from digital intraoral impressions. *Am. J. Orthod. Dentofacial. Orthop.* 2018; 154(5): 733–739. DOI: 10.1016/j.ajodo.2018.06.009
11. Jin S.J., Kim D.Y., Kim J.H., Kim W.C. Accuracy of dental replica models using photopolymer materials in additive manufacturing: in vitro three-dimensional evaluation. *J. Prosthodont*. 2019; 28(2): 557–562. DOI: 10.1111/jopr.12928

References

1. Shustova V.A., Shustov M.A. *Application of 3D-technologies in orthopedic dentistry*. Satnt Peterburg: SpetsLit; 2016. 159 p. (In Russ.).
2. Karyakin N.N., Gorbатов R.O. *3D printing in medicine*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 240 p. (In Russ.).
3. Zhulev E.N., Vokulova Y.A. Evaluation of the accuracy of obtaining impressions of the dentition with the use of technology of laser scanning. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2016; 5: 164 (In Russ., English abstract).
4. Zhulev E.N., Vokulova Y. A. Evaluation of dimensional accuracy digital impressions obtained using the intraoral scanner ITERO. *Mezhdunarodnyi Zhurnal Prikladnykh i Fundamental'nykh Issledovaniy*. 2016; 12-2: 257–261 (In Russ., English abstract).
5. Zhulev E.N., Vokulova Y.A. Comparative evaluation of impressions' dimensional accuracy in the experiment. *Dental Forum*. 2017; 1: 38–42 (In Russ., English abstract).
6. Ryakhovskiy A.N. *Digital Dentistry*. Moscow: Avantis; 2010. 282 p. (In Russ.).
7. Aspert N., Santa-Cruz D., Ebrahimi T. MESH: Measuring Errors between Surfaces using the Hausdorff Distance. *Proc. IEEE ICME*. 2002; 705–708. DOI: 10.1109/icme.2002.1035879
8. Oniga E., Chirila C. Hausdorff Distance for the Differences Calculation Between 3D Surfaces. *Journal of Geodesy and Cadastre RevCAD*. 2013; 15:193–202.
9. Mikhaylov I.A. Image recognition using a radial neighborhood method. *Komp'yuternaya Optika*. 2010. 34(3): 399–407 (In Russ., English abstract).

10. Brown G.B., Currier G.F., Kadioglu O., Kierlb J.P. Accuracy of 3-dimensional printed dental models reconstructed from digital intraoral impressions. *Am. J. Orthod. Dentofacial. Orthop.* 2018; 154(5): 733–739. DOI: 10.1016/j.ajodo.2018.06.009
11. Jin S.J., Kim D.Y., Kim J.H., Kim W.C. Accuracy of dental replica models using photopolymer materials in additive manufacturing: in vitro three-dimensional evaluation. *J. Prosthodont.* 2019; 28(2): 557–562. DOI: 10.1111/jopr.12928

Вклад авторов

Жулев Е.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.

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

Разработка методологии — создание моделей.

Вокулова Ю.А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, 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.

Разработка методологии — создание моделей.

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

Author contribution

Zhulev E.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.

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.

Methodology development — creation of models.

Vokulova Yu.A.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — 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.

Methodology development — creation of models.

Statistical processing — the application of statistical, mathematical and calculation methods for the analysis and synthesis of the research data.

Сведения об авторах / Information about the authors

Жулев Евгений Николаевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID iD 0000-0001-9539-3350

Вокулова Юлия Андреевна* — кандидат медицинских наук, заведующий стоматологическим отделением, врач стоматолог-ортопед федерального государственного казенного учреждения «Поликлиника № 2 Федеральной таможенной службы России».

ORCID iD 0000-0001-5220-2032

Контактная информация: e-mail: vokulova@rambler.ru; тел.: +7 (930) 802-01-90;

ул. Артельная, д. 2, г. Нижний Новгород, 603098, Россия

Evgeny N. Zhulev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Orthopaedic Dentistry and Orthodontics, Privolzhsky Research Medical University.

ORCID iD 0000-0001-9539-3350

Yuliya A. Vokulova* — Cand. Sci. (Med.), Departmental Head, Dentistry Department, Orthopaedic dentist, Polyclinic No. 2 of the Federal Customs Service of Russia.

ORCID iD 0000-0001-5220-2032

Contact information: e-mail: vokulova@rambler.ru; tel.: +7 (930) 802-01-90;

Artelnaya str., 2, Nizhny Novgorod, 603098, Russia

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЭНДОМЕТРИОМ ЯИЧНИКОВ В УСЛОВИЯХ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЭХОГРАФИИ

В. А. Крутова^{1,2}, Н. В. Наумова^{1,2}, Е. А. Болдовская^{1,*}

¹ 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

² Клиника федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Зиповская, д. 4/1, г. Краснодар, 350010, Россия

Аннотация

Цель. Улучшение результатов хирургического лечения пациенток с эндометриомами яичников с использованием интраоперационной эхографии.

Материалы и методы. Проспективно и ретроспективно проанализированы результаты хирургического лечения 138 пациенток с эндометриомами яичников. Из них основную группу составили 69 пациенток, которым было выполнено стандартное ультразвуковое исследование до и после операции, а также интраоперационная лапароскопическая эхография. Контрольная группа (ретроспективно) — 69 пациенток с эндометриоидными кистами яичников, которым лапароскопическое ультразвуковое исследование не выполнялось.

Результаты. Применение интраоперационной трансвагинальной и лапароскопической эхографии позволяет уменьшить время хирургической ревизии, снизить количество интра- и послеоперационных осложнений, а также частоту рецидивов в послеоперационном периоде.

Заключение. Интраоперационная ультразвуковая эхография, по данным нашего исследования, обладает высокой диагностической точностью — до 99,2%. Данный метод интраоперационной диагностики позволяет определить оптимальный объем и метод хирургического вмешательства, обеспечить безопасность и адекватность выполнения хирургического лечения, что в конечном счете позволяет максимально сохранить репродуктивную функцию.

Ключевые слова: интраоперационная эхография, эндометриома яичника, лапароскопическая эхография

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Крутова В.А., Наумова Н.В., Болдовская Е.А. Хирургическое лечение эндометриом яичников в условиях интраоперационной эхографии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(1): 49–58. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-1-49-58>

Поступила 11.10.2019

Принята после доработки 13.12.2019

Опубликована 20.02.2020

SURGICAL TREATMENT OF OVARIAN ENDOMETRIOMAS USING INTRAOPERATIVE ULTRASOUND

Viktoriya A. Krutova^{1,2}, Natal'ya V. Naumova^{1,2}, Elena A. Boldovskaya^{1,*}

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

²Clinic of the Kuban state medical university,
Zipovskaya str., 4/1, Krasnodar, 350010, Russia

Abstract

Aim. To improve the results of the surgical treatment of patients with ovarian endometriomas using intraoperative echography.

Materials and methods. The results of the surgical treatment of 138 patients with endometrioid ovarian cysts were prospectively and retrospectively analyzed. The main group consisted of 69 patients, who underwent standard ultrasound examination before and after surgery, as well as intraoperative laparoscopic ultrasound imaging. The control group (retrospectively) consisted of 69 patients with endometrioid ovarian cysts, who were not subject to laparoscopic ultrasound examination.

Results. The use of intraoperative transvaginal and laparoscopic echography can reduce the time of surgical revision, reduce the number of intra- and postoperative complications, as well as the frequency of relapses in the postoperative period.

Conclusion. According to the obtained results, intraoperative ultrasound echography has a high diagnostic accuracy of up to 99.2%. This method of intraoperative diagnosis allows the optimal volume and method of surgical intervention to be determined, and the safety and adequacy of surgical treatment to be ensured, thus maximizing the reproductive function.

Keywords: intraoperative echography, ovarian endometriomas, laparoscopic echography

For citation: Krutova V.A., Naumova N.V., Boldovskaya E.A. Surgical treatment of ovarian endometriomas with intraoperative ultrasound. *Kubanskiy Nauchnyi Meditsinskiy Vestnik*. 2020; 27(1): 49–58. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-1-49-58>

Submitted 11.10.2019

Revised 13.12.2019

Published 20.02.2020

Введение

Последние данные мировой литературы свидетельствуют о том, что бурными темпами развивается новое — эндохирургическое направление клинической медицины в сочетании с ультразвуковым исследованием. Применение лапароскопии с использованием интраоперационной эхографии позволяет значительно повысить информативную ценность диагностики объемных образований малого таза у женщин. Дает возможность точно установить локализацию образования, не визуализированного при обычной лапароскопии, помогает определить объем и дальнейшую тактику при выполнении хирургического вмешательства. Разработка и внедрение специальных лапароскопических датчиков с управляемой головкой для полипозиционного

исследования, а также интраоперационное доплеровское исследование кровотока дают возможность еще более увеличить диагностические возможности данного метода. Лапароскопическое интраоперационное ультразвуковое исследование более точно, чем все другие методы интраоперационной диагностики, обеспечивает контроль эффективности выполнения хирургического вмешательства. Лапароскопическая эхография позволяет изучить те участки органов и тканей, определение которых при трансабдоминальной и трансвагинальной эхографии затруднительно и неинформативно за счет недостаточной визуализации [1, 2].

Многолетний разносторонний опыт применения интраоперационной трансвагинальной и лапароскопической эхографии во время различ-

ных операций на органах малого таза показал, что использование метода позволяет изучить любой орган «изнутри» непосредственно во время хирургического вмешательства, чем способствует улучшению результатов операции, уменьшая риск развития осложнений во время и после операции. Используемый во всех областях оперативной гинекологии метод стал по существу «третьим» глазом хирурга [3, 4].

Комбинированное использование лапароскопии и интраоперационной эхографии (трансвагинальной и лапароскопической) дает возможность совместить высокоточный осмотр органов и тканей малого таза с их структурным изучением в зонах интереса, способствуя тем самым прецизионному диагностированию объемных поражений. Интраоперационная эхография является именно тем методом, который позволяет оценить структуру этих органов и тканей во время лапароскопии, выполняя не только своеобразную роль пальца хирурга, но и открывает перед врачами большой ряд диагностических возможностей [5].

В настоящее время интраоперационная эхография рассматривается как обязательная процедура для определения интраоперационной хирургической тактики при большинстве оперативных вмешательств на органах малого таза [6, 7], в том числе по поводу эндометриом яичников (Консенсус международной группы экспертов по анализу глубокого эндометриоза, 2016 г.) [8].

Цель исследования: улучшение результатов хирургического лечения пациенток с эндометриомами яичников с использованием интраоперационной эхографии.

Материалы и методы

Проспективно и ретроспективно проанализированы результаты хирургического лечения 138 пациенток с эндометриомами яичников, прооперированных лапароскопическим доступом на базе отделений оперативной гинекологии и лучевой диагностики Клиники ФБГОУ ВО КубГМУ Минздрава России в 2018–2019 гг. Анализ анамнестических, клинических и лабораторно-инструментальных данных проводился исключительно при наличии письменного информированного добровольного согласия пациенток. Все диагностические и лечебные вмешательства, применявшиеся в настоящем исследовании, являются рутинными и выполняются в клинике в соответствии с существующими нормативными актами, в связи с чем одобрение локального этического комитета не является обязательным.

Критерии включения: наличие эндометриодных кист яичников более 30 мм в диаметре

с одной или с двух сторон, возраст пациенток от 18 до 45 лет.

Критерии исключения: наличие солидных образований яичников, беременность и послеродовой период, рецидив эндометриодных кист яичников, состояние после лучевой терапии, размеры кист и возраст пациенток не соответствовали критериям включения.

Пациентки были разделены на группы. Основную группу составили пациентки с эндометриомами яичников, которым кроме стандартного ультразвукового исследования до и после операции была выполнена интраоперационная лапароскопическая эхография ($n = 69$). Контрольная группа (ретроспективно) — пациентки с эндометриомами яичников, которым лапароскопическое интраоперационное ультразвуковое исследование не выполнялось ($n = 69$). Все диагнозы эндометриом яичников в основной и контрольной группах были подтверждены гистологически.

В ходе контрольных визитов через 1, 3, 6 и 12 месяцев после операции проводили трансвагинальное и трансабдоминальное УЗИ органов малого таза на наличие рецидивов эндометриом яичников. Все специалисты, проводившие ультразвуковые исследования до, во время и после операции, имеют высшую врачебную категорию.

В основной группе пациенток дополнительно анализировали эффективность различных методов до- и интраоперационной диагностики с определением чувствительности и специфичности. Чувствительность рассчитывалась как отношение числа истинно положительных результатов к общему количеству исследуемых. Специфичность вычисляли как отношение истинно отрицательных результатов к количеству пациентов с отсутствием признака.

До операции трансабдоминальное и трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза выполнялось на аппаратах: Flex Focus 500 В-К Medical (Дания) датчиками внутрисполостным микроконвексным 7,5 МГц и конвексным 3,5 МГц; Philips HD11 XE (Голландия) датчиками внутрисполостным широкополосным микроконвексным С9–5ЕС, конвексным С6–3GE; Voluson Е6 (Австрия) с трехмерным посрезовым анализом изображения, интерактивной 3D-реконструкцией и Real Time 4D трансабдоминальным и трансвагинальным датчиками объемного сканирования в реальном времени. Лапароскопическая и трансвагинальная интраоперационная эхография выполнены на аппарате Flex Focus 800 В-К Medical (Дания) датчиком внутривагинальным 8819 (5–9 МГц) и датчиком 4-way лапароскопическим 8666-RF с гибкой управляемой головкой

(4,3–10 МГц) для полипозиционного исследования. Через специальный 10-мм троакар в брюшную полость вводился лапароскопический датчик, при этом для улучшения качества изображения на УЗ-сканере во время операции перед лапароскопической эхографией в брюшную полость добавляли около 400–500 мл стерильного физиологического раствора. Средняя продолжительность интраоперационной ультразвуковой ревизии составила 6 ± 2 минуты.

Согласно методике А.К. Хачатрян [4] интраоперационную эхографию начинали с обзорного исследования органов малого таза, проводимого в В-режиме. Ввиду относительно небольших размеров лапароскопического датчика исследование выполняли поэтапно. Для облегчения сканирования при выраженном спаечном процессе использовали режим цветового доплеровского картирования, который способствует дифференциации сосудистых структур и оценивает наличие кровотока в объемном образовании. Наиболее подходящая частота сканирования при операциях на органах малого таза составила 6,5 МГц. После удаления образований больших размеров (более 5 см в диаметре) и диатермокоагуляции ложа выполняли контрольное эхографическое обследование органа. Данное исследование помогало визуализировать не выявленные перед операцией патологические процессы небольших размеров, находящиеся в зоне акустического окна, а также определить неудаленные фрагменты образований.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0. Полученные результаты исследуемых групп после статистической обработки выражали в виде средних значений (M) и ошибки среднего (m). Количественные параметры проверяли на соответствие нормальному закону распределения по критерию Шапиро — Уилка. При сравнении средних значений количественных показателей изучаемых групп применяли t -критерий Стьюдента для сравнения независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Сравнение бинарных выборок проводили с помощью критерия Хи-квадрат. Для сравнения величин, не подчиняющихся нормальному закону распределения, применяли непараметрический критерий U Манна — Уитни.

Результаты и обсуждение

Средний возраст обследованных пациентов в основной группе составил $38,5 \pm 1,2$ года, в контрольной группе $37,5 \pm 1,3$ года ($p > 0,05$). Размеры эндометриом яичников в основной группе в среднем имели размеры 47 ± 13 мм,

в контрольной группе 52 ± 11 мм ($p < 0,05$). Эхографически эндометриомы определялись как жидкостные гипозоногенные образования с четкими или нечеткими контурами, с мелкодисперсной эхопозитивной взвесью, сопровождались спаечным процессом у 40 пациенток (58,0%) в основной группе и у 38 пациенток (55,1%) контрольной группы.

Во время лапароскопических цистэктомий по поводу эндометриом яичников в связи с выраженным спаечным процессом визуализация органов малого таза была крайне затруднена и нормальная анатомия значительно нарушена (IV степень по AFS-R — American Fertility Society, 1996 г.). При разделении спаек в контрольной группе больных, которым интраоперационное УЗИ не выполнялось, в двух случаях (2,9%) во время операции повреждены крупные сосуды, и у одной пациентки (1,4%) после хирургического лечения была диагностирована перфорация стенки кишечника. В основной группе применение лапароскопической эхографии в сочетании с трансвагинальной интраоперационной эхографией помогло избежать интраоперационных осложнений при спаечном процессе (табл. 1).

Так как в контрольной группе пациенток интраоперационное ультразвуковое исследование не выполнялось, в послеоперационном периоде были диагностированы не удаленные участки эндометриоза и рецидивы у 10 пациенток (14,5%).

Средняя продолжительность операций в основной группе составила 62 ± 11 минут, в контрольной группе 78 ± 15 минут ($p < 0,05$). Объем интраоперационной кровопотери в основной группе — 115 ± 24 мл, в контрольной 172 ± 30 мл ($p < 0,05$) (табл. 1).

Статистически значимого различия по количеству интра- и послеоперационных осложнений, а также по частоте повторных оперативных вмешательств не найдено ($p > 0,05$ по критерию Хи-квадрат).

Как видно из представленной таблицы 1, использование метода интраоперационной эхографии в основной группе пациенток позволило сократить время операции на 18 минут по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), снизить кровопотерю в основной группе на 60 мл ($p < 0,05$). Кроме того, в основной группе пациентов отсутствовали интра- и послеоперационные осложнения и повторные оперативные вмешательства и рецидивы.

Применение интраоперационной трансвагинальной и лапароскопической эхографии в основной группе повлияло на ход операции у 25 пациенток (36,2% случаев).

При использовании интраоперационной эхографии в основной группе пациенток дополнительно были выявлены и удалены 8 (11,6%) эндометриоидных образований, не обнаруженных до операции.

У четырех пациенток основной группы (5,8%) до операции сактосальпинксы расценили как эндометриоидные кисты (рис. 1).

Применение интраоперационной эхографии в данном случае позволило дифференцировать расширенную маточную трубу с утолщенными стенками и анэхогенным содержимым со взвесью от эндометриомы.

Следует отметить, что у 34 пациенток (49,3%) контрольной группы и у 36 пациенток (52,2%) основной группы эндометриомы были множествен-

ными, что усложняло диагностику и указывало на целесообразность применения интраоперационной эхографии (рис. 2).

В основной группе применение интраоперационной эхографии у 30 пациенток (43,5% случаев) позволило точно определить локализацию и контролировать эффективность хирургического вмешательства (рис. 3).

Дополнительно в основной группе пациенток анализировались чувствительность и специфичность различных методов до- и интраоперационной диагностики. Самое высокое количество истинноположительных результатов было выявлено при сочетании методов интраоперационной трансвагинальной и лапароскопической эхографии, чувствительность метода составила

Таблица 1. Продолжительность операции, объем кровопотери, интра- и послеоперационные осложнения в основной и контрольной группах

Table 1. Duration of the operation, the amount of blood loss, and intra- and postoperative complications in the main and control groups

Признак	Основная группа (n = 69)	Контрольная группа (n = 69)
Длительность операции (мин), $M \pm m$	62,1 ± 11,5*	80,2 ± 15,1
Интраоперационные осложнения:		
- перфорация кишечника	0**	1
- повреждение крупных сосудов	0**	2
Объем кровопотери (мл), $M \pm m$	115,1 ± 24,7*	172,6 ± 30,2
Послеоперационные осложнения (гематомы в зоне операции, внутрибрюшные кровотечения)	0**	2
Повторные оперативные вмешательства	0**	3

Примечание: p — критерий Стьюдента для количественных характеристик, * — $p < 0,05$. Хи-квадрат для частотных характеристик. ** — $p > 0,05$.

Note: p — Student's criterion for quantitative characteristics, * — $p < 0.05$. Chi-square for frequency response. ** — $p > 0.05$.

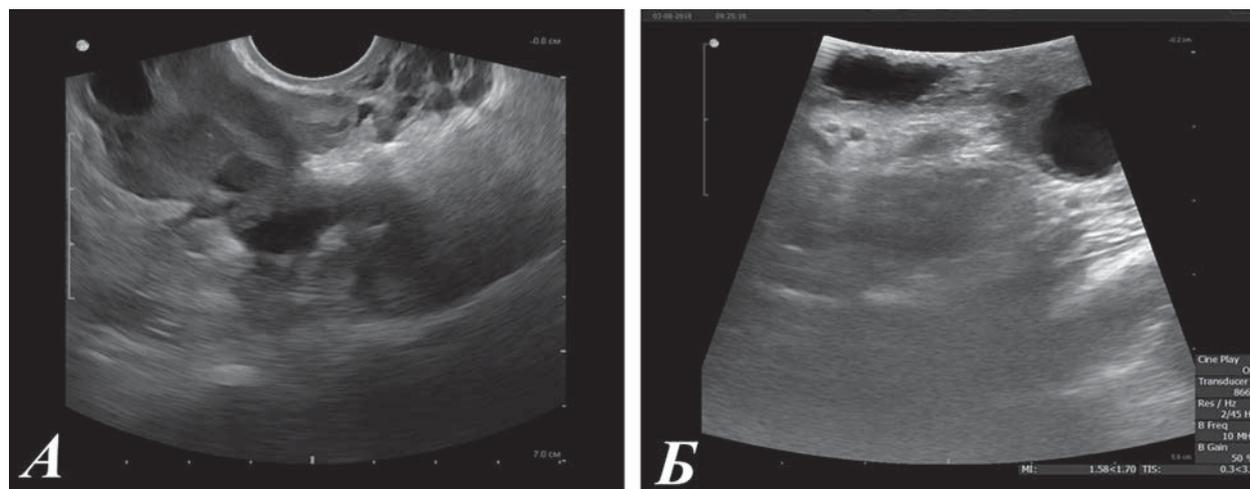


Рис. 1. А — дооперационная трансвагинальная эхография; Б — лапароскопическая эхография — гидросальпинкс, на дооперационном этапе принятый за эндометриому.

Fig. 1. А — preoperative transvaginal echography; Б — laparoscopic echography — hydrosalpinx, preoperatively taken for an ovarian endometriosis

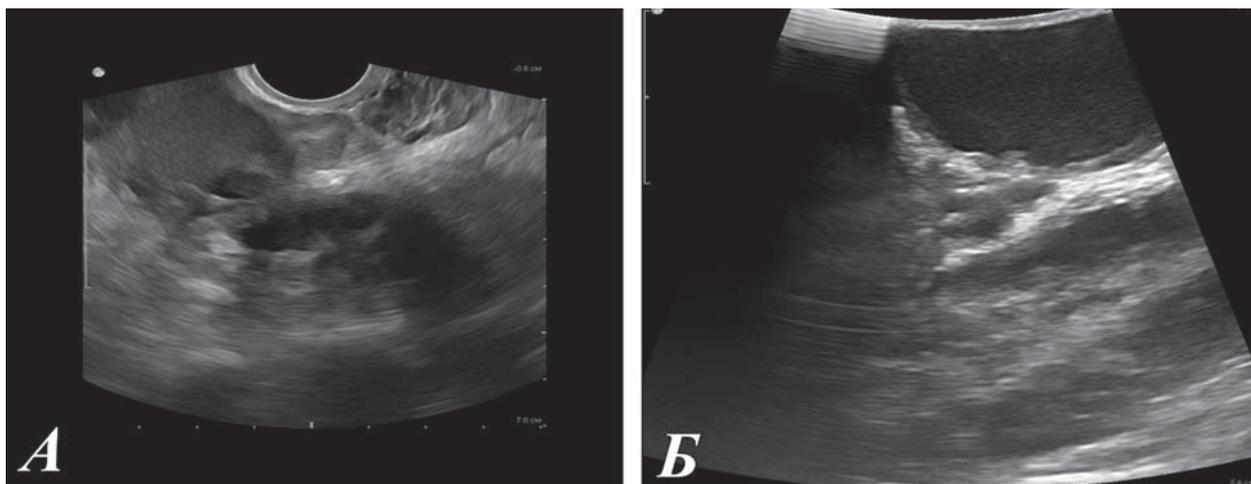


Рис. 2. А — дооперационная трансвагинальная эхография; Б — интраоперационная лапароскопическая эхография — эндометриома левого яичника.

Fig. 2. A — preoperative transvaginal echography; Б — intraoperative laparoscopic echography — an endometriosis of the left ovary.

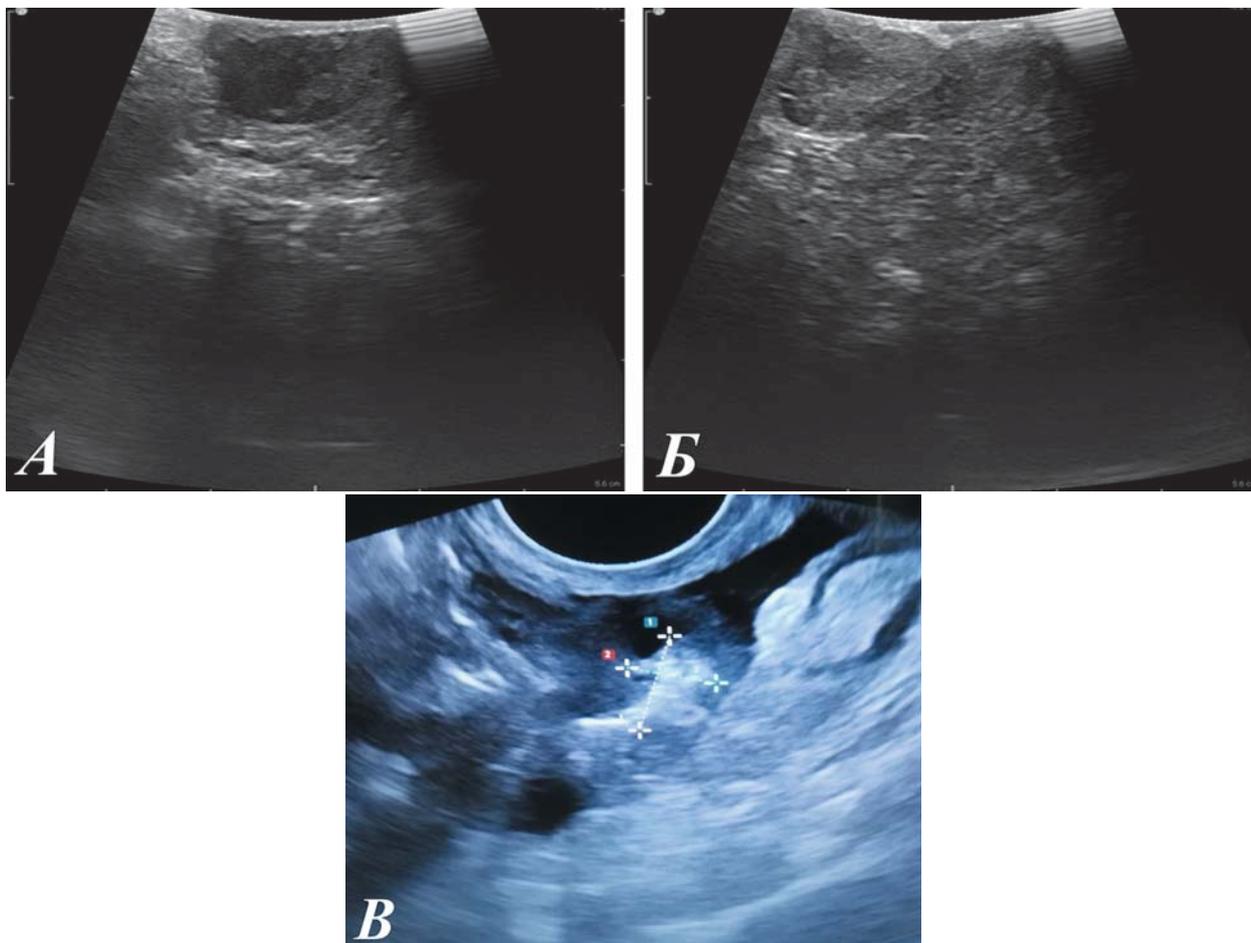


Рис. 3. А — интраоперационная лапароскопическая эхография — эндометриома левого яичника до удаления; Б — лапароскопическая эхография — неоднородная строма яичника после удаления эндометриомы; В — интраоперационная трансвагинальная эхография — в строме левого яичника гиперэхогенное включение — зона посткоагуляционного некроза после удаления эндометриомы.

Fig. 3. А — intraoperative laparoscopic echography — an endometriosis of the left ovary before removal; Б — laparoscopic echography — heterogeneous ovarian stroma after the removal of endometriosis; В — intraoperative transvaginal echography — hyperechoic inclusion in the stroma of the left ovary — a zone of post-coagulation necrosis after the removal of endometriosis.

Таблица 2. Оценка эффективности различных методов до- и интраоперационной диагностики эндометриом в основной группе

Table 2. Evaluation of the efficiency of various methods of pre- and intraoperative diagnosis of ovarian endometriosis in the main group

	Методы диагностики				
	дооперационное трансвагинальное и трансабдоминальное УЗИ	лапароскопия	интраоперационное трансвагинальное УЗИ	лапароскопическая эхография	интраоперационное трансвагинальное УЗИ + лапароскопическая эхография
Чувствительность, %	85,1	92,3	96,6	91,8	98,3
Специфичность, %	89,6	93,5	94,2	89,1	100

98,3%, специфичность — 100% (табл. 2). Сочетание методов дооперационной диагностики, включающих в себя трансвагинальную и трансабдоминальную эхографию, показало наименьшее количество истинноположительных результатов — чувствительность 85,1%.

Таким образом, преимуществами интраоперационной эхографии в основной группе больных являлись: сокращение времени операции, снижение объема кровопотери, отсутствие осложнений во время и после операции, рецидивов эндометриом и повторных оперативных вмешательств у пациенток основной группы по сравнению с контрольной группой.

Кроме того, интраоперационная трансвагинальная и лапароскопическая эхография позволила определить оптимальный метод и объем оперативного вмешательства, контролировала ход выполнения операции, позволила оценить адекватность и полноту проведенного оперативного лечения, что в конечном счете позволило максимально сохранить репродуктивную функцию. Чувствительность и специфичность метода интраоперационной трансвагинальной эхографии в сочетании с лапароскопической эхографией составила 98,3 и 100% соответственно, что превышает на 10,0% результаты комплекса дооперационных методов диагностики и лапароскопии при эндометриомах яичников и совпадает с данными других авторов [4, 5].

Заключение

Опыт применения нами интраоперационной трансвагинальной эхографии в сочетании с лапароскопической эхографией при хирургическом лечении эндометриом яичников показал, что данный метод диагностики позволяет изучить органы малого таза «изнутри» непосредственно во время оперативного вмешательства,

что особенно необходимо у пациенток с выраженным спаечным процессом (IV степень по AFS-R), и тем самым способствует улучшению результатов хирургического лечения, позволяя выполнить адекватный объем оперативного вмешательства.

Таким образом, обязательным условием при проведении хирургических вмешательств по поводу объемных образований яичников должно рассматриваться применение интраоперационного ультразвукового исследования, включающего в себя трансвагинальную и лапароскопическую эхографию. Данный метод диагностики, по нашему мнению, по чувствительности и специфичности обладает несомненными преимуществами по сравнению с другими современными методами до- и интраоперационной визуализации, что делает его незаменимым при операциях на органах малого таза.

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 the principles of ethics

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. Джанян И.А., Комаров И.Г., Паяниди Ю.Г. Особенности клинического течения метастатических и первичных опухолей яичников при раке толстой кишки. *Онкологическая колопроктология*. 2015; 5(1): 49–53. DOI: 10.17650/2220-3478-2015-1-49-53
2. Болдовская Е.А., Мануйлов А.М. Применение интраоперационной эхографии при хирургическом лечении псевдотуморозных панкреатитов. *Фундаментальные исследования*. 2011; 9-3: 389–393.
3. Наумова Н.В., Болдовская Е.А., Макухина В.В., Крутова В.А. Интраоперационная ультразвуковая навигация при хирургическом лечении миом матки. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(1): 30–33. DOI:10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-30-33
4. Хачатрян А.К., Барабанова О.Э., Хачатрян Т.А., Вартанян С.Л. Интраоперационная эхография в диагностике зрелых тератом яичников у пациенток репродуктивного возраста. *Естественные и технические науки*. 2014; 5(73): 53–57.
5. Звягинцев В.В., Горпинюк В.П., Фомов Г.В., Мухин А.С. Первый опыт интраоперационной ультразвуковой навигации при лапароскопических операциях. *Эндоскопическая хирургия*. 2019; 25(3); 5–11. DOI: 10.17116/endoskop2019250315
6. Coenders-Tros R., van Kessel M.A., Vernooij M.M., Oosterhuis G.J., Kuchenbecker W.K., Mol B.W., et al. Performance of outpatient transvaginal hydrolaparoscopy. *Hum. Reprod.* 2016; 31(10): 2285–2291. DOI: 10.1093/humrep/dew161
7. Востров А.Н., Степанов С.О., Новикова Е.Г., Гуц О.В. Возможности интраоперационной ультразвуковой диагностики при раке яичников. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2016; 5(3): 19–22. DOI: 10.17116/onkolog20165319-22
8. Медведев М.В., Алтынник Н.А., Шатоха Ю.В. *Ультразвуковая диагностика в гинекологии: международные консенсусы и объемная эхография*. М.: Реал Тайм; 2018. 197 с.

References

1. Dzhanyan I.A., Komarov I.G., Payanidi Y.G. Characteristics of clinical course of metastatic and primary ovarian tumors in colon cancer. *Onkologicheskaya Koloproktologiya*. 2015; 5(1): 49–53 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17650/2220-3478-2015-1-49-53
2. Boldovskaya E.A., Manuilov A.M. Application of intraoperative sonography in surgical treatment of pancreatitis pseudotumoral. *Fundamental'nye Issledovaniya*. 2011; 9-3: 389–393 (In Russ., English abstract).
3. Naumova N.V., Boldovskaya E.A., Makukhina, V.V. Krutova V.A. Intraoperative ultrasound navigation in surgical treatment of uterine myomas. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2018; 25(1): 30–33 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-1-30-33
4. Khachatryan A.K., Barabanova O.E., Khachatryan T.A., Vartanyan S.L. Intraoperative ultrasound in the diagnosis of mature teracom ovaries in women of reproductive age. *Estestvennye i Tekhnicheskie Nauki*. 2014; 5(73): 53–57 (In Russ.)
5. Zvyagintsev V.V., Gorpinyuk V.P., Fomov G.V., Mukhin A.S. Initial intraoperative ultrasound navigation experience during laparoscopic operations. *Endoskopicheskaya Khirurgiya*. 2019; 25(3); 5–11 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/endoskop2019250315
6. Coenders-Tros R., van Kessel M.A., Vernooij M.M., Oosterhuis G.J., Kuchenbecker W.K., Mol B.W., et al. Performance of outpatient transvaginal hydrolaparoscopy. *Hum. Reprod.* 2016; 31(10): 2285–2291. DOI: 10.1093/humrep/dew161
7. Vostrov A.N., Stepanov S.O., Novikova E.G., Guts O.V. Capabilities of intraoperative ultrasound diagnosis in ovarian cancer. *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena*. 2016; 5(3): 19–22 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/onkolog20165319-22
8. Medvedev M.V., Altynnik N.A., Shatocha Yu.V. *Ultrasound diagnostics in gynecology: international consensus and volumetric ultrasound*. Moscow: Real Time; 2018. 197 p. (In Russ.).

Вклад авторов

Крутова В.А.

Разработка концепции — формирование идеи; 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; 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.

Наумова Н.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных.

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

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

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление пациентов.

Болдовская Е.А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, подготовка презентации опубликованной работы.

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

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

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление пациентов, материалов и реактивов для анализа.

Author contributions

Krutova V.A.

Conceptualisation — concept formation; formulation 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.

Visualisation — data visualisation preparation.

Naumova N.V.

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.

Resource support of the research — the provision of patients.

Boldovskaya E.A.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection, analysis and interpretation.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript, preparation of the presentation of a 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 — the application of statistical methods for the analysis and synthesis of the research data.

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

Сведения об авторах / Information about the authors

Крутова Виктория Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный врач клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID iD 0000-0002-9907-7491

Victoria A. Krutova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University; Chief Doctor, Clinic of the Kuban State Medical University.

ORCID iD 0000-0002-9907-7491

Наумова Наталья Васильевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры лучевой диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая отделением лучевой диагностики клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Болдовская Елена Александровна* — кандидат медицинских наук, врач ультразвуковой диагностики отделения лучевой диагностики клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: mensfild-park@rambler.ru; тел.: +7 (918) 449-19-74;

ул. Зиповская, д. 4/1, г. Краснодар, 350010, Россия

Natalia V. Naumova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Radiation Diagnostics, Kuban State Medical University; Head of the Department of Radiation Diagnostics, Clinic of the Kuban State Medical University.

Elena A. Boldovskaya* — Cand. Sci. (Med.), Specialist of Ultrasound Diagnostics, Department of Radiation Diagnostics, Clinic of the Kuban State Medical University.

Contact information: e-mail: mensfild-park@rambler.ru; tel.: +7 (918) 449-19-74;

Zipovskaya str., d. 4/1, Krasnodar, 350010, Russia

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ПРЕДИКТОРЫ ОСЛОЖНЕНИЙ И ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ ТРАВМАТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ СПИННОГО МОЗГА

Л. М. Мирзаева¹, С. В. Лобзин¹, И. В. Чистова¹, О. А. Ризаханова¹, А. К. Дулаев^{2,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пискаревский проспект, д. 47, г. Санкт-Петербург, 195067, Россия

² Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Будапештская, д. 3, г. Санкт-Петербург, 192242, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Льва Толстого, д. 6/8, г. Санкт-Петербург, 197022, Россия

Аннотация

Введение. Одной из наиболее частых причин летального исхода являются травмы. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, в следующем десятилетии ожидается рост травматизма и смертности от травм на 40 %. Несмотря на достижения современной медицины, летальность при травмах позвоночника и спинного мозга по-прежнему остается на высоком уровне, что объясняется не только тяжестью травмы, но и большим количеством вторичных осложнений.

Цель исследования: изучить частоту осложнений и летального исхода травматических повреждений спинного мозга; выявить факторы, влияющие на исход спинальной травмы.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 322 архивных историй болезни пациентов, госпитализированных в нейрохирургические стационары Санкт-Петербурга в период 2012–2016 гг. с диагнозом «травматическое повреждение спинного мозга».

Результаты. Вторичные осложнения (не связанные непосредственно с поражением центральной нервной системы) отмечались в 33 % случаев, наиболее частые и значимые из них — респираторные осложнения, пролежни и тромбозмболии. Осложнения чаще возникали у пожилых пациентов (старше 75 лет), у пациентов с тяжелыми повреждениями на уровне шейного и грудного отделов позвоночника, а также у пациентов с сочетанной черепно-мозговой травмой (ЧМТ) и у лиц, находившихся на момент травмы в состоянии алкогольного опьянения. Осложнения существенно увеличивали длительность госпитализации и в 43 раза повышали риск летального исхода. 14 % пациентов умерли во время первичной госпитализации. Только в 1 % случаев причиной смерти явилось несовместимое с жизнью повреждение спинного мозга. Частота летального исхода коррелировала с возрастом пострадавших, тяжестью травмы, уровнем повреждения, сочетанной ЧМТ и употреблением алкоголя.

Заключение. Выявлена высокая частота неблагоприятного исхода травматических повреждений спинного мозга (у каждого третьего пострадавшего развивалось как минимум одно осложнение, каждый седьмой умер в период первичной госпитализации). Помимо немодифицируемых факторов, обнаружена статистически значимая негативная

роль алкоголя в частоте развития осложнений и смерти после травмы спинного мозга. Пропаганда здорового образа жизни со снижением потребления алкоголя, оптимизация профилактических и лечебных мероприятий, направленных на снижение частоты инфекционных и тромбоэмболических осложнений, позволят улучшить исход травматических повреждений спинного мозга, сократить продолжительность первичного пребывания в стационаре и снизить экономическое бремя спинальных травм.

Ключевые слова: травматическое повреждение спинного мозга, осложнения, летальность

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Мирзаева Л.М., Лобзин С.В., Чистова И.В., Ризаханова О.А., Дулаев А.К. Предикторы осложнений и летальных исходов травматических повреждений спинного мозга. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(1):59–71. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-1-59-71>

Поступила 15.08.2019

Принята после доработки 11.12.2019

Опубликована 20.02.2020

PREDICTORS OF COMPLICATIONS AND MORTALITY IN TRAUMATIC SPINAL CORD INJURIES

Lyudmila M. Mirzaeva¹, Sergei V. Lobzin¹, Inga V. Chistova¹, Olga A. Rizahanova¹, Alexander K. Dulaev^{2,3}

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Piskarevsky ave., 47, Saint Petersburg, 195067, Russia

² Saint Petersburg Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care, Budapeshtskaya str., 3, Saint Petersburg, 192242, Russia

³ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, L'va Tolstogo str., 6/8, Saint Petersburg, 197022, Russia

Abstract

Background. One of the most common causes of death is trauma. The World Health Organization predicts a 40% increase in injuries and injury-related deaths over the next 10 years. Despite the achievements of modern medicine, mortality in spine and spinal cord injuries remains high. This is explained not only by the severity of traumas, but also a large number of secondary complications.

Aim. To study the frequency of complications and the mortality rate of traumatic spinal cord injuries; to identify factors affecting the outcome of such injuries.

Materials and methods. A retrospective analysis covered 322 medical records from patients diagnosed with traumatic spinal cord injury and admitted to neurosurgical departments of Saint Petersburg in 2012–2016.

Results. Secondary complications (outside of the central nervous system) were found in 33% cases, with the most common and serious being respiratory complications, pressure ulcers and thromboembolism. Complications more often occurred in elderly patients (over 75), as well as in severe injuries at the cervical and thoracic level. Complications developed significantly more frequently in patients with concomitant traumatic brain injury (TBI) and persons with alcohol consumption before injury. Complications noticeably increased the length of hospital stay and increased the risk of death by 43 times. 14% of the patients died during primary stay in hospital. The spinal cord injury incompatible with life occurred only in 1% of

the patients. The lethal outcome correlated with age, severity, level of injury, concomitant TBI and alcohol consumption.

Conclusion. We have found a high incidence of unfavourable outcomes for traumatic spinal cord injuries (every third patient had at least one complication, every seventh died during the primary hospitalisation). In addition to unmodifiable factors, a statistically significant negative role of alcohol in the frequency of complications and death after spinal cord injury was found. Promoting a healthy lifestyle with low alcohol consumption, optimising preventive and therapeutic measures aimed at reducing the frequency of infectious and thromboembolic complications will improve the outcome of traumatic spinal cord injuries, reduce the length of hospital stay and decrease the economic burden of spinal cord injuries.

Keywords: traumatic spinal cord injury, complications, mortality

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

For citation: L.M. Mirzaeva, S.V. Lobzin, I.V. Chistova, O.A. Rizahanova, A.K. Dulaev. Predictors of complications and mortality in traumatic spinal cord injuries. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(1):59–71. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-1-59-71>

Submitted 15.08.2019

Revised 11.12.2019

Published 20.02.2020

Введение

В настоящее время травмы являются четвертой по значимости причиной смертности. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ожидается дальнейшее возрастание травматизма и смертности от травм на 40% к 2030 г. [1, 2]. Ежегодно в мире около 200 000 человек получают позвоночно-спинномозговую травму (ПСМТ), частота новых спинальных травм в разных странах варьируется от 10 до 83 случаев на миллион в год [3], а экономические потери государств исчисляются миллионами долларов [4, 5]. Травматическое повреждение спинного мозга может повлечь за собой дисфункцию почти в каждой системе органов вследствие вегетативной недостаточности, в первую очередь дыхательной и сердечно-сосудистой, что, в свою очередь, приводит к преждевременному летальному исходу, особенно в остром периоде травмы [6, 7]. Несмотря на достижения в области неотложной и реабилитационной медицины в последние годы, показатели выживаемости пациентов с ПСМТ не претерпели существенных изменений [8, 9]. Вслед за потерей функции дыхательной системы, утратой контроля над мочевым пузырем, снижением мобильности пациентов, развиваются вторичные осложнения (инфекционные, некротические, тромбоземболические), являющиеся важной, а часто и основной причиной смерти после ПСМТ [9–13]. Летальность от ПСМТ в некоторых регионах достигает 65 случаев на миллион населения [14].

По данным J. E. Kahl, в последние годы увеличилась популяция пожилых пациентов с ПСМТ,

страдающих от ранее имевшихся сопутствующих заболеваний [15], что наряду с последними нововведениями в области ухода изменило тип и частоту осложнений, а также причины смерти при ПСМТ. Изучение причин летального исхода спинальных травм указывает на то, что осложнения мочевыводящих путей и почечная недостаточность больше не являются основными причинами смерти [16]. Предикторы летальности различаются в разных странах, и точное знание факторов риска важно для планирования стратегий по улучшению общих результатов, а также увеличению долгосрочной выживаемости [17].

Цель исследования: изучить частоту осложнений и летального исхода травматических повреждений спинного мозга; выявить факторы, влияющие на исход ПСМТ.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное исследование по данным архивных историй болезни пациентов, достигших 18-летнего возраста, поступивших в нейрохирургические стационары Санкт-Петербурга в период с 1 января 2012 г. по 31 декабря 2016 г., с диагнозом «травматическое повреждение спинного мозга» (S14, S24 и S34 по МКБ-10). В соответствии с международными стандартами для оценки степени тяжести ПСМТ использовалась шкала ASIA (American Spinal Injury Association). Согласно ASIA Impairment Scale (AIS), степень AIS A определялась как отсутствие чувствительности и моторных функций; AIS B — отсутствие моторных функций, элементы чувствительности в сегментах

S4–S5; AIS C — парез ниже уровня повреждения <3 баллов; AIS D — парез ниже уровня повреждения ≥3 баллов; AIS E — полная сохранность чувствительных и двигательных функций (могут быть рефлекторные изменения). В исследование были включены пациенты с неврологическим дефицитом, соответствующим градациям A, B, C и D по шкале ASIA. Пациенты с переломами позвоночника без повреждения спинного мозга, с изолированными повреждениями нервных корешков и/или вегетативной нервной системы, а также лица, умершие на догоспитальном этапе, были исключены из исследования [18].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Данные представлены как количественными (возраст, длительность госпитализации), так и качественными переменными (пол, причина травмы, неврологический уровень поражения [шейный, грудной, пояснично-крестцовый], степень тяжести [AIS], сочетанная травма, употребление алкоголя перед получением травмы). Для количественных переменных были рассчитаны средние значения со стандартным отклонением/стандартной ошибкой среднего (для возраста, относительной частоты) и срединные значения с межквартильным интервалом (МКИ) 25÷75 процентилей (для длительности госпитализации). Сравнительный анализ результатов выполнен с применением критерия хи-квадрат (χ^2), *T*-критерия Фишера. Доверительные интервалы (CI) определялись методом Клоппера — Пирсона. Для изучения значимости применялись критерии Уилкоксона — Гехана, *F*-критерий Кокса и *U*-критерий Манна — Уитни. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Для выявления корреляционной зависимости использовались модели пропорциональных рисков Кокса (Cox Proportional Hazards Models) и коэффициент корреляции Спирмена (*r*). Относительный риск (RR) рассчитывали по формуле: $RR = (a/(a + b)) / (c/(c + d))$ (*a* — ко-

личество умерших лиц в группе с осложнениями, *b* — количество выживших лиц в группе с осложнениями, *c* — количество умерших в группе без осложнений, *d* — количество выживших в группе без осложнений). Анализ выживаемости и летальности проведен с использованием метода Каплана — Мейера.

Результаты и обсуждение

Среди лиц, получивших травматическое повреждение спинного мозга, преобладали мужчины (соотношение мужчин и женщин — 2,6:1). Средний возраст женщин составил $48,7 \pm 20,1$ лет, мужчин $39,5 \pm 14,8$ лет, различия достоверны ($p < 0,001$, *T*-критерий Фишера).

Наиболее частой причиной ПСМТ были падения с высоты — 49,8% (достоверно преобладали над другими причинами, $p < 0,05$, критерий χ^2) и дорожно-транспортные происшествия (ДТП) — 18,9%. Травмы в результате насилия встречались в 6,2% случаев, ныряния — 5,9%. Значительно реже регистрировались спортивные травмы — 3,7% ($p < 0,05$, критерий χ^2). Среди женщин чаще, чем среди мужчин, встречались ДТП и падения с малой высоты, среди мужчин — травмы в результате падения с большой высоты, ныряния и насилия ($p < 0,05$, критерий χ^2) (табл. 1).

Средний возраст лиц, получивших ПСМТ в результате падения с малой высоты ($53,9 \pm 13,3$ года) был выше, чем в общей когорте пациентов ($42,1 \pm 16$ лет), ($p < 0,05$, *T* — критерий Фишера). Соотношение мужчин/женщин при падениях с малой высоты — 1.2:1, а в возрасте старше 60 лет — 1:2.

При оценке неврологического уровня выявлено преобладание повреждения на уровне шейного отдела позвоночника (в 50% случаев). По степени тяжести повреждения распределились следующим образом: более половины случаев тяжелые: плегия — AIS A (17%) и AIS B

Таблица 1. Распределение причин травматических повреждений спинного мозга в зависимости от пола
Table 1. Distribution of the causes of traumatic spinal cord injuries depending on gender

Пол	Причина								Итого
	падения с большой высоты	падения с малой высоты	ДТП	спорт	ныряние	насилие	другие	неизвестно	
Мужской	86	28	37	10	18	18	16	19	232
	37,1 %	12,1 %	15,9 %	4,3 %	7,8 %	7,8 %	6,9 %	8,2 %	100 %
Женский	23	23	24	2	1	2	5	10	90
	25,6 %	25,6 %	26,7 %	2,2 %	1,1 %	2,2 %	5,5 %	11,1 %	100 %
Всего	109	51	61	12	19	20	21	29	322
	33,9 %	15,9 %	18,9 %	3,7 %	5,9 %	6,2 %	6,5 %	9,0 %	100 %

(16%) и глубокий парез — AIS C (19%), в 48% случаев — неглубокий парез — AIS D.

Состояние алкогольного опьянения на момент получения травмы зарегистрировано в 14% случаев. В 39% случаев обнаружено сочетание ПСМТ и черепно-мозговой травмы (ЧМТ).

Осложнения во время первичной госпитализации зарегистрированы у 105 пациентов (33%). У 53 пациентов имелись множественные осложнения (два или более). При моделировании

пропорциональных рисков Кокса не обнаружено зависимости частоты развития осложнений от пола, возраста, причины травмы. Роль эпидемиологических, клинично-неврологических и других факторов, влияющих на частоту осложнений см. в таблице 2.

Однако при распределении пациентов на возрастные группы выявлено, что у пациентов пожилого возраста (старше 75 лет) осложнения отмечались чаще (в 50% случаев), чем в остальных

Таблица 2. Коэффициенты риска развития осложнений и летального исхода ПСМТ в зависимости от различных факторов

Table 2. Hazard ratio for complications and mortality in TSCI due to different risk factors

Факторы	Осложнения			Летальность		
	хи-квадрат	коэффициент риска	p-значение	хи-квадрат	коэффициент риска	p-значение
Пол (муж.)	0,03	1,03	0,9	1,7	0,62	0,2
Причина	1,14	1,05	0,3	0,2	1,03	0,6
Возраст	0,44	0,98	0,5	8,1	1,1	0,004*
Употребление алкоголя	5,5	1,7	0,02*	4,1	1,44	0,04*
ЧМТ	4,6	1,4	0,03*	7,1	1,42	0,01*
Уровень:						
шейный	12,3	2,6	0,001*	16	3,9	0,0016*
грудной	1,1	1,46	0,046*	2,5	0,9	0,11
Тяжесть (по шкале ASIA):						
AIS A	9,8	4,15	0,001*	23	20,8	0,0000*
AIS B	3,4	3,8	0,027*	2,0	10,8	0,012*
AIS C	1,14	3,2	0,04*	0,4	8,5	0,54
Осложнения				23	32,5	0,0000*

Примечание: муж — мужской; * — статистически значимые различия (определено методом пропорциональных рисков Кокса).

Note: male gender; * — statistically significant differences (determined using the Cox proportional hazards model)

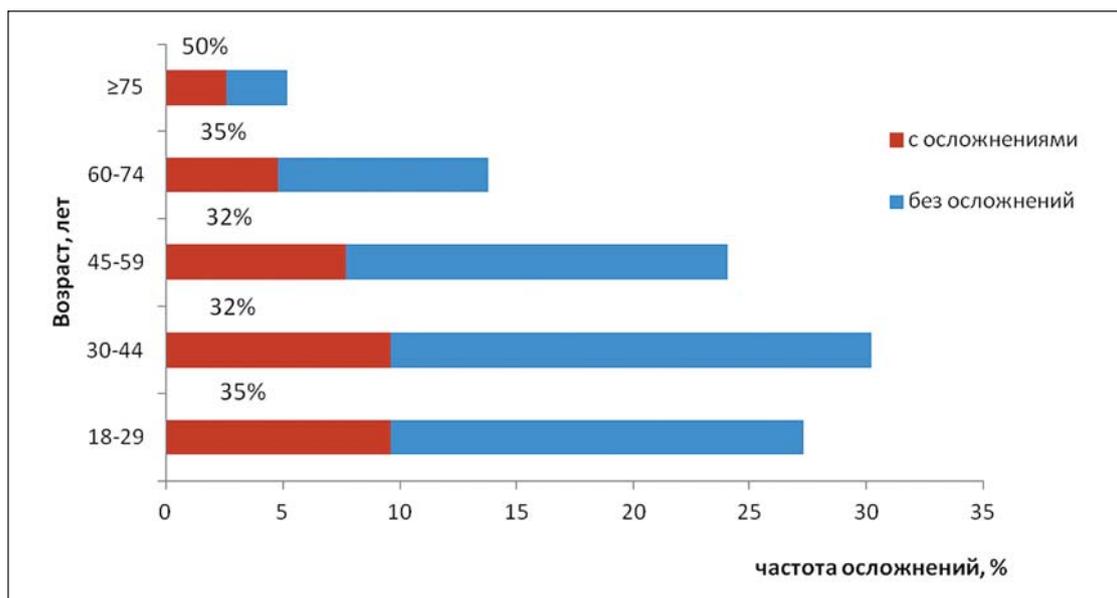


Рис. 1. Частота осложнений в разных возрастных группах.

Fig. 1. The frequency of complications in different age groups.

возрастных группах (30–35%), $p < 0,05$ (критерий χ^2), рисунок 1.

Осложнения чаще отмечались при тяжелых повреждениях (AIS A, AIS B и AIS C), а также при повреждениях на уровне шейного и грудного отделов позвоночника ($p < 0,05$, U -критерий Манна — Уитни), рисунок 2.

Зарегистрированы следующие осложнения: респираторные (бронхит, пневмония), пролежни, сепсис, тромбоземболия, инфекции мочевыводящих путей (МВП), инфекции послеоперационной (п/о) раны и другие (медиастенит, перикардит, плеврит, перитонит, менингит, менингоэнцефалит, менингомиелит, остеомиелит, некроз кишечника, инфаркт миокарда). Наиболее частыми оказались респираторные осложнения (23%) и пролежни (9,6%). Частота развития респираторных осложнений коррелировала со степенью тяжести травмы (метод пропорциональных рисков Кокса) (табл. 2). Осложнения наблюдались 61% случаев среди лиц с полным повреждением AIS A, в 42% при повреждениях степени AIS B, в 25% — AIS C и только в 4% — AIS D. Пролежни чаще отмечались при плегии (AIS A и AIS B) и поражении на грудном уровне ($p < 0,05$, U -критерий Манна — Уитни), что также обусловлено более тяжелыми повреждениями (AIS A и AIS B) при травмах спинного мозга на уровне грудного отдела позвоночника. Частота всех осложнений в зависимости от тяжести и уровня ПСМТ показана на рисунке 3.

У пациентов с сочетанной ЧМТ осложнения были значительно чаще (41%) по сравнению с изолированной ПСМТ (29%), ($p < 0,05$, U -критерий Манна — Уитни). Лица, употреблявшие алкоголь перед получением травмы, имели больше осложнений (51%) в сравнении с теми, кто не употреблял алкоголь (30%) ($p < 0,05$, U -критерий Манна — Уитни). На рисунке 4 представлена частота развития каждого из осложнений при наличии и отсутствии факторов риска (ЧМТ, алкоголь).

Длительность первичной госпитализации — медиана (МКИ 25÷75) составила 19 (10÷31) дней и была значительно выше у пациентов с осложнениями, чем без осложнений: 28 (14÷53) и 17 (10÷24) дней соответственно ($p < 0,001$, U -критерий Манна — Уитни). Возраст и пол пациентов, сочетанная ЧМТ и употребление алкоголя перед травмой не влияли на длительность госпитализации. При нетяжелой травме (AIS D) госпитализация была достоверно короче: медиана (МКИ 25÷75) — 15 (9÷23) дней, чем при тяжелых повреждениях типа AIS A, AIS B и AIS C — 21 (6÷35), 28 (17÷45) и 25 (16÷41) дней соответственно ($p < 0,001$, U -критерий Манна — Уитни).

Летальный исход зарегистрирован в 46 (14%) случаях. Причиной смерти явились отек головного и спинного мозга, дыхательная и сердечная недостаточность, тромбоземболия, сепсис.

Не обнаружено статистически значимых гендерных различий в частоте развития летально-

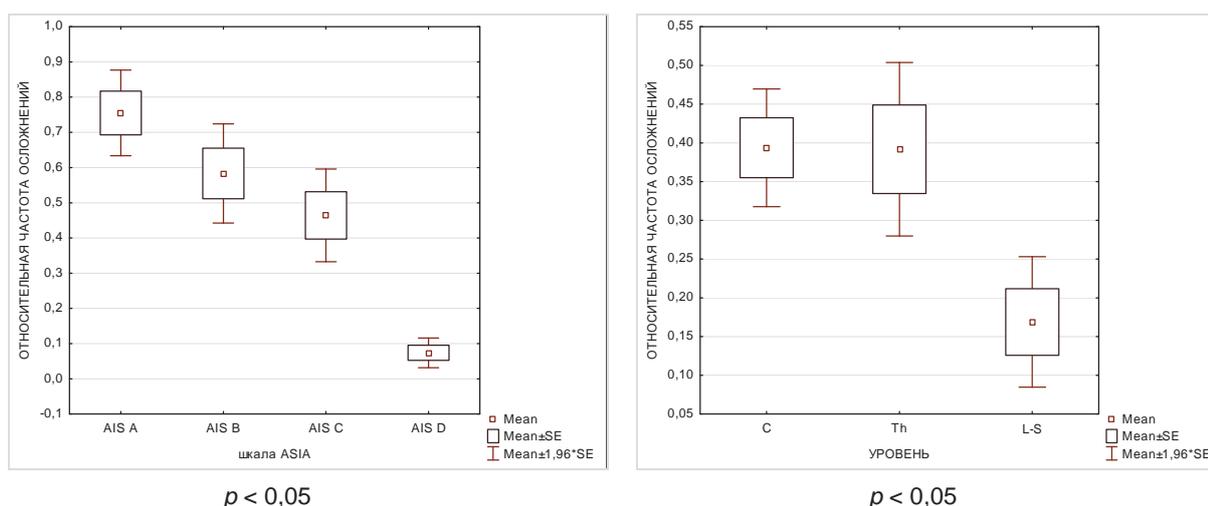


Рис. 2. Относительная частота осложнений в зависимости от степени тяжести (по шкале ASIA) и неврологического уровня повреждений (шейный, грудной, пояснично-крестцовый).

Примечание: Mean — среднее; SE — стандартная ошибка среднего; C — шейный уровень, Th — грудной, L-S — пояснично-крестцовый.

Fig. 2. The relative frequency of complications depending on the severity (according to the ASIA scale) and the neurological level of injury (cervical, thoracic, lumbar-sacral).

Примечание: SE — standard error; C — cervical, Th — thoracic, L-S — lumbar-sacral.

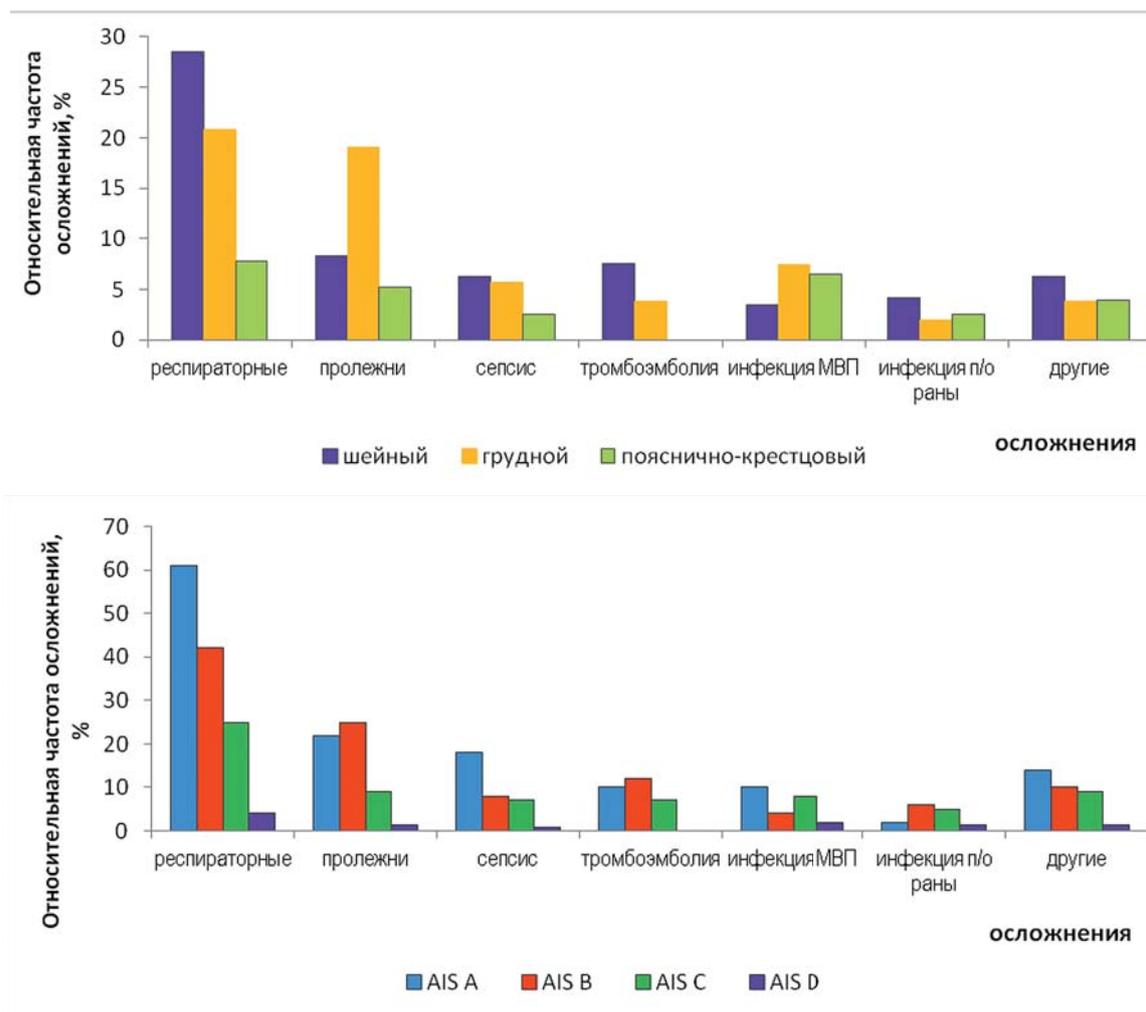


Рис. 3. Относительная частота различных осложнений в зависимости от тяжести и уровня повреждения спинного мозга.

Fig. 3. The relative frequency of different complications depending on the severity and level of spinal cord injury.

го исхода. Основными факторами, влияющими на исход ПСМТ, оказались шейный уровень повреждения и тяжесть — AIS A ($p < 0,001$) и AIS B ($p < 0,05$, метод пропорциональных рисков Кокса) (табл. 2), а также возраст ($p < 0,01$, T -критерий Фишера), рисунок 5.

Выявлены факторы риска, повышающие частоту летального исхода: ЧМТ и употребление алкоголя перед получением травмы. ЧМТ — наблюдалась в 57% случаев среди умерших лиц и в 37% среди выживших ($p < 0,05$, T -критерий Фишера); употребление алкоголя было зафиксировано в 30% случаев умерших пациентов и в 13% выживших ($p < 0,05$, T -критерий Фишера).

Осложнения повышали риск летального исхода в 43 раза. Только в 1% случаев непосредственной причиной смерти явилось несовместимое с жизнью повреждение спинного мозга, в остальных случаях — вторичные осложнения.

Наиболее значимые из них — респираторные, сепсис и тромбоэмболия (табл. 3).

Закключение

Выявлена высокая частота неблагоприятного исхода травматических повреждений спинного мозга в Санкт-Петербурге (у каждого третьего пострадавшего развивалось как минимум одно осложнение, каждый седьмой умер в период первичной госпитализации). Основные предикторы осложнений и летального исхода ПСМТ: высокая частота тяжелых повреждений (тип AIS A и AIS B по шкале ASIA) и повреждений на уровне шейного отдела позвоночника (что может быть обусловлено преобладанием таких серьезных и опасных причин, как падения с высоты и ДТП), сочетанная ЧМТ и употребление алкоголя перед получением травмы. Наиболее значимым фактором риска летальности явились осложнения, многократно увеличивающие

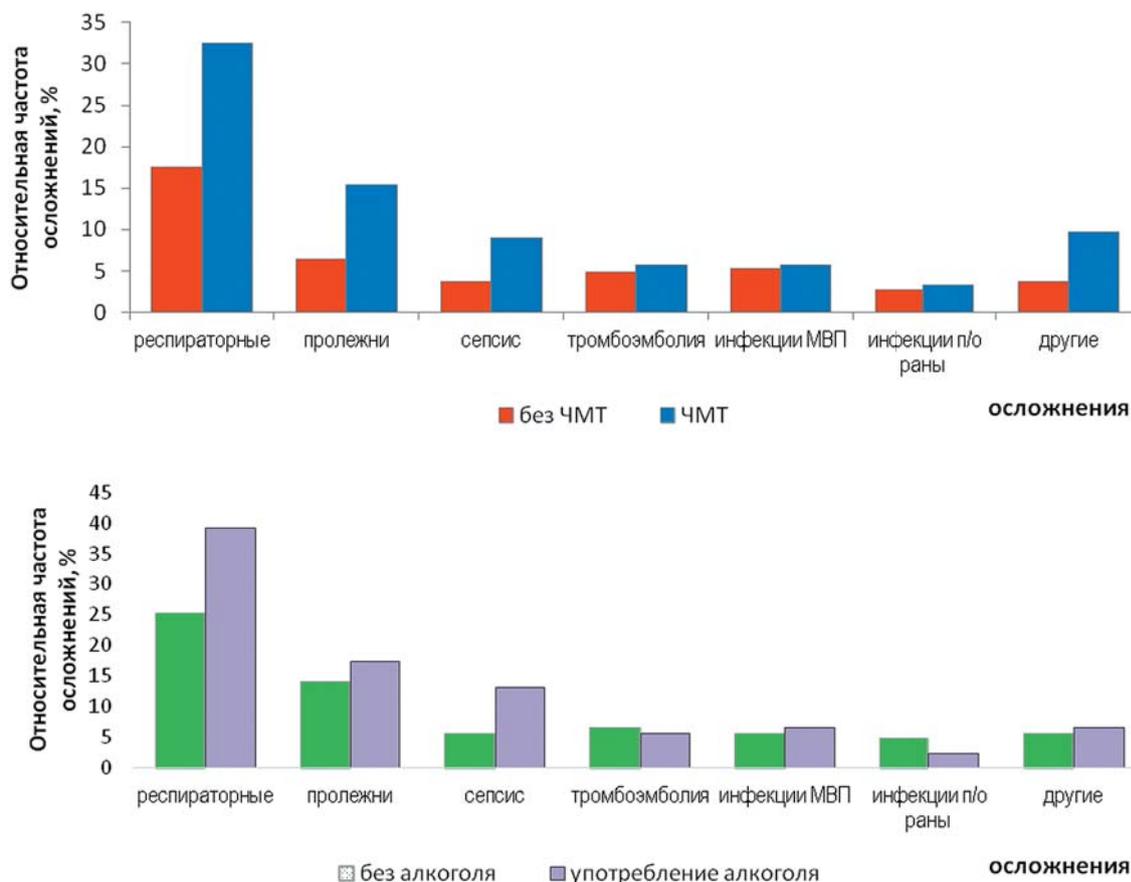


Рис. 4. Относительная частота различных осложнений в зависимости от сочетанной ЧМТ и употребления алкоголя.

Fig. 4. The relative frequency of different complications depending on the concomitant TBI and alcohol consumption.

Таблица 3. Риск осложнений и летального исхода во время первичной госпитализации в стационар
Table 3. Risk of complications and risk of death during the primary hospital stay

Осложнения	n	Риск осложнений, % (95% CI)	Риск летального исхода, % (95% CI)	RR (95% CI)	p
Все	105	33 (29–39)	42 (32–52)	43 (40–46)	<0,001
Респираторные	73	23 (19–29)	53 (41–65)	18 (15–22)	<0,001
Пролежни	31	9,6 (6,9–14)	32 (17–51)	2,5 (1,7–3,6)	=0,29
Сепсис	18	5,6 (3,5–9,0)	67 (41–87)	5,7 (4,0–7,9)	<0,05
Инфекции МВП	17	5,3 (3,2–8,6)	29 (10–56)	2,1 (1,2–3,5)	=0,39
Тромбоэмболия	16	5,0 (3,0–8,2)	81 (54–96)	7,3 (5,2–9,8)	<0,001
Инфекции, п/о Раны	9	2,8 (1,3–5,4)	33 (7–70)	2,3 (1,1–4,4)	=0,35
Другие	19	5,9 (3,7–9,4)	79 (54–94)	7,4 (5,4–9,9)	<0,001

Примечание: CI — доверительный интервал; RR — относительный риск; p — уровень значимости (Уилкоксона — Гехана для $n \geq 50$, F-критерий Кокса для $n < 50$).

Note: CI — confidence interval, RR — relative risk; p — significance level (Wilcoxon — Gehan for $n \geq 50$, Cox's F-test for $n < 50$).

частоту летального исхода. В развитии осложнений, помимо немодифицируемых факторов, была обнаружена статистически значимая негативная роль алкоголя. Пропаганда здорового образа жизни со снижением потребления алкоголя среди жителей Санкт-Петербурга, а также

оптимизация профилактических и лечебных мероприятий, направленных на снижение частоты инфекционных и тромбоэмболических осложнений ПСМТ, позволят улучшить исход травматического повреждения спинного мозга, сократить продолжительность первичного пребывания

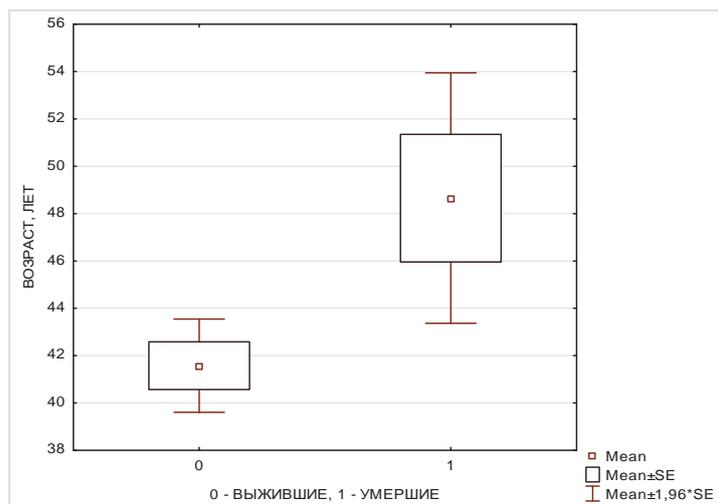


Рис. 5. Возрастной фактор риска летального исхода.

Примечание: Mean — среднее; SE — стандартная ошибка среднего.

Fig. 5. Age-related mortality risk factor.

Note: SE — standard error

в стационаре и снизить выраженность экономического бремени спинальных травм.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Funding

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

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), одобрено локальным независимым этическим комитетом федерального государст-

венного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пискаревский проспект, д. 47, г. Санкт-Петербург, Россия), протокол № 10 от 09.11.2016.

Compliance with ethical standards

The study was conducted in compliance with the ethical standards defined in the Declaration of Helsinki and was approved by an independent Research Ethics Committee of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Piskarevsky ave., 47, Saint Petersburg, Russia), No 10/date 09.11.2016.

Список литературы

1. Ekeke O.N., Okonta K.E. Trauma: a major cause of death among surgical inpatients of a Nigerian tertiary hospital. *Pan Afr. Med. J.* 2017; 28: 6. DOI: 10.11604/panj.2017.28.6.10690
2. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006; 3(11): e442. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030442
3. Лобзин С.В., Мирзаева Л.М., Дулаев А.К., Сарана А.М. Острая позвоночно-спинномозговая травма в Санкт-Петербурге: причины, клиническая характеристика, факторы риска. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* 2019; 11(3): 65–72. DOI: 10.17816/mechnikov201911365-72
4. Krueger H., Noonan V.K., Trenaman L.M., Joshi P., Rivers C.S. The economic burden of traumatic spinal cord injury in Canada. *Chronic. Dis. Inj. Can.* 2013; 33(3): 113–122.
5. Курамшин А.Ф., Сафин Ш.М., Нагаев Р.Я., Утяшева И.Б., Шарафутдинова Н.Х. Экономические потери от острой позвоночно-спинномозговой травмы шейного отдела в Республике Башкортостан. *Хирургия позвоночника.* 2013; (4): 8–12. DOI: 10.14531/ss2013.4.8-12
6. Sharif H., Hou S. Autonomic dysreflexia: a cardiovascular disorder following spinal cord injury. *Neural. Regen. Res.* 2017; 12(9): 1390–1400. DOI: 10.4103/1673-5374.215241

7. Moshi H., Sundelin G., Sahlen K-G., Sörlin A. Traumatic spinal cord injury in the north-east Tanzania — describing incidence, etiology and clinical outcomes retrospectively. *Glob. Health Action.* 2017; 10(1): 1355604. DOI: 10.1080/16549716.2017.1355604
8. Krause J.S., Carter R.E., Pickelsimer E. Behavioral Risk factors of mortality after spinal cord injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2009; 90(1): 95–101. DOI: 10.1016/j.apmr.2008.07.012
9. Zakrasek E.C., Creasey G., Crew J.D. Pressure ulcers in people with spinal cord injury in developing nations. *Spinal Cord.* 2015; 53(1): 7–13. DOI: 10.1038/sc.2014.179
10. Haisma J.A., van der Woude L.H., Stam H.J., Bergen M.P., Sluis T.A., Post M.W., et al. Complications following spinal cord injury: occurrence and risk factors in a longitudinal study during and after inpatient rehabilitation. *J. Rehabil. Med.* 2007; 39(5): 393–398. DOI: 10.2340/16501977-0067
11. Wahman K., Nilsson Wikmar L., Chlaidze G., Joseph C. Secondary medical complications after traumatic spinal cord injury in Stockholm, Sweden: towards developing prevention strategies. *J. Rehabil. Med.* 2019; 51(7): 513–517. DOI: 10.2340/16501977-2568
12. Ahn H., Bailey C.S., Rivers C.S., Noonan V.K., Tsai E.C., Fourney D.R., et al.; Rick Hansen Spinal Cord Injury Registry Network. Effect of older age on treatment decisions and outcomes among patients with traumatic spinal cord injury. *CMAJ.* 2015; 187(12): 873–880. DOI: 10.1503/cmaj.150085
13. Meyers A.R., Andresen E.M., Hagglund K.J. A model of outcomes research: spinal cord injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2000; 81(12 Suppl 2): 81–90. DOI: 10.1053/apmr.2000.20629
14. Баринов А.Н., Кондаков Е.Н. Выживаемость и летальность при острой позвоночно-спинномозговой травме в Архангельской области. *Экология человека.* 2011; (8): 51–55.
15. Kahl J.E., Calvo R.Y., Sise M.J., Sise C.B., Thorndike J.F., Shackford S.R. The changing nature of death on the trauma service. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2013; 75(2): 195–201. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182997865
16. Thietje R., Pouw M.H., Schulz A.P., Kienast B., Hirschfeld S. Mortality in patients with traumatic spinal cord injury: descriptive analysis of 62 deceased subjects. *J. Spinal. Cord. Med.* 2011; 34(5): 482–487. DOI: 10.1179/2045772311Y.0000000022
17. Neumann C.R., Brasil A.V., Albers F. Risk factors for mortality in traumatic cervical spinal cord injury: Brazilian data. *J. Trauma.* 2009; 67(1): 67–70. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181aa63f3
18. Mirzaeva L., Gilhus N.E., Lobzin S., Rekand T. Incidence of adult traumatic spinal cord injury in Saint Petersburg, Russia. *Spinal. Cord.* 2019; 57(8): 692–699. DOI: 10.1038/s41393-019-0266-4

References

1. Ekeke O.N., Okonta K.E. Trauma: a major cause of death among surgical inpatients of a Nigerian tertiary hospital. *Pan Afr. Med. J.* 2017; 28: 6. DOI: 10.11604/pamj.2017.28.6.10690
2. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006; 3(11): e442. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030442
3. Lobzin S.V., Mirzaeva L.M., Dulaev A.K., Sarana A.M. Acute traumatic spinal cord injury in Saint Petersburg: causes, clinical characteristics, risk factors. *Vestnik Severo-Zapadnogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta im. I.I. Mechnikova.* 2019; 11(3): 65–72 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17816/mechnikov201911365-72
4. Krueger H., Noonan V.K., Trenaman L.M., Joshi P., Rivers C.S. The economic burden of traumatic spinal cord injury in Canada. *Chronic. Dis. Inj. Can.* 2013; 33(3): 113–122.
5. Kuramshin A.F., Safin Sh.M., Nagaev R.Ya., Utyasheva I.B., Sharafutdinova N.Kh. Economic losses due to acute cervical spine and spinal cord injury in the Republic of Bashkortostan. *Khirurgiya Pozvonochnika.* 2013; (4): 8–12 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14531/ss2013.4.8-12
6. Sharif H., Hou S. Autonomic dysreflexia: a cardiovascular disorder following spinal cord injury. *Neural. Regen. Res.* 2017; 12(9): 1390–1400. DOI: 10.4103/1673-5374.215241
7. Moshi H., Sundelin G., Sahlen K-G., Sörlin A. Traumatic spinal cord injury in the north-east Tanzania — describing incidence, etiology and clinical outcomes retrospectively. *Glob. Health Action.* 2017; 10(1): 1355604. DOI: 10.1080/16549716.2017.1355604
8. Krause J.S., Carter R.E., Pickelsimer E. Behavioral Risk factors of mortality after spinal cord injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2009; 90(1): 95–101. DOI: 10.1016/j.apmr.2008.07.012
9. Zakrasek E.C., Creasey G., Crew J.D. Pressure ulcers in people with spinal cord injury in developing nations. *Spinal Cord.* 2015; 53(1): 7–13. DOI: 10.1038/sc.2014.179
10. Haisma J.A., van der Woude L.H., Stam H.J., Bergen M.P., Sluis T.A., Post M.W., et al. Complications following spinal cord injury: occurrence and risk factors in a longitudinal study during and after inpatient rehabilitation. *J. Rehabil. Med.* 2007; 39(5): 393–398. DOI: 10.2340/16501977-0067
11. Wahman K., Nilsson Wikmar L., Chlaidze G., Joseph C. Secondary medical complications after traumatic spinal cord injury in Stockholm, Sweden: towards developing prevention strategies. *J. Rehabil. Med.* 2019; 51(7): 513–517. DOI: 10.2340/16501977-2568

12. Ahn H., Bailey C.S., Rivers C.S., Noonan V.K., Tsai E.C., Fourny D.R., et al.; Rick Hansen Spinal Cord Injury Registry Network. Effect of older age on treatment decisions and outcomes among patients with traumatic spinal cord injury. *CMAJ*. 2015; 187(12): 873–880. DOI: 10.1503/cmaj.150085
13. Meyers A.R., Andresen E.M., Hagglund K.J. A model of outcomes research: spinal cord injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2000; 81(12 Suppl 2): 81–90. DOI: 10.1053/apmr.2000.20629
14. Barinov A.N., Kondakov E.N. Survival and lethality in acute vertebral-cerebrospinal injuries in Arkhangel'sk region. *Ekologiya Cheloveka*. 2011; (8): 51–55 (In Russ., English abstract).
15. Kahl J.E., Calvo R.Y., Sise M.J., Sise C.B., Thorn-dike J.F., Shackford S.R. The changing nature of death on the trauma service. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2013; 75(2): 195–201. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182997865
16. Thietje R., Pouw M.H., Schulz A.P., Kienast B., Hirschfeld S. Mortality in patients with traumatic spinal cord injury: descriptive analysis of 62 deceased subjects. *J. Spinal. Cord. Med.* 2011; 34(5): 482–487. DOI: 10.1179/2045772311Y.0000000022
17. Neumann C.R., Brasil A.V., Albers F. Risk factors for mortality in traumatic cervical spinal cord injury: Brazilian data. *J. Trauma*. 2009; 67(1): 67–70. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181aa63f3
18. Mirzaeva L., Gilhus N.E., Lobzin S., Rekan T. Incidence of adult traumatic spinal cord injury in Saint Petersburg, Russia. *Spinal. Cord.* 2019; 57(8): 692–699. DOI: 10.1038/s41393-019-0266-4

Вклад авторов

Мирзаева Л.М.

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, участие в научном дизайне.

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

Визуализация — подготовка, создание работы в части визуализации и отображении данных (создание таблиц и рисунков).

Статистическая обработка результатов.

Лобзин С.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; участие в научном дизайне.

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

Чистова И.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — 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.

Ризаханова О.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; 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.

Дулаев А.К.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; 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 — поиск архивной информации.

Author contributions

Mirzaeva L.M.

Conceptualisation — formulation and development of key goals and objectives.

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.

Visualisation — preparation and creation of a published work in terms of visualisation and data display (figures and tables).

Statistical processing of results.

Lobzin S.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; 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.

Chistova I.V.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — 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.

Rizhanova O.A.

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; 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.

Statistical processing of results.

Dulaev A.K.

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; 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 — search for archive information.

Сведения об авторах / Information about the authors

Мирзаева Людмила Мухтаровна — аспирант кафедры неврологии имени акад. С.Н. Давиденкова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID iD 0000-0001-9392-1789

Контактная информация: e-mail: salud@yandex.ru; тел.: +7 (911) 131-84-80;

Пискаревский проспект, д. 47, г. Санкт-Петербург, 195067, Россия.

Лобзин Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии имени акад. С.Н. Давиденкова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID iD 0000-0002-3272-7293

Liudmila M. Mirzaeva — Postgraduate Researcher, Neurology Department named after S.N. Davidenkov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

ORCID iD 0000-0001-9392-1789

Contact information: e-mail: salud@yandex.ru; tel. +7 (911) 131-84-80;

Piskarevsky ave., 47, Saint Petersburg, 195067, Russia.

Sergei V. Lobzin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Neurology Department named after S.N. Davidenkov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

ORCID iD 0000-0002-3272-7293

Чистова Инга Викторовна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии имени акад. С.Н. Давиденкова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID iD 0000-0003-3307-0083

Ризаханова Ольга Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественно-го здоровья, экономики и управления здравоохранением федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID iD 0000-0003-0068-3203

Дулаев Александр Кайсинович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель отдела травматологии, ортопедии и вертебрологии государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID iD 0000-0003-4079-5541

Inga V. Chistova — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Neurology Department named after S.N. Davidenkov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

ORCID iD 0000-0003-3307-0083

Olga A. Rizahanova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Public Health, Economics and Health Management, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

ORCID iD 0000-0003-0068-3203

Alexander K. Dulaev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Traumatology and Orthopedics Department, First Saint Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov; Departmental Head, Traumatology, Orthopedics and Vertebrology Department, Saint Petersburg Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care.

ORCID iD 0000-0003-4079-5541

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХОЭКТАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

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

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

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

Аннотация

Цель. Проанализировать значение показателей стоматологических индексов и уровень маркеров воспаления и оксидативного стресса у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) на фоне бронхоэктатической болезни и разработать математическую модель для оценки риска прогрессирования в течение трех лет ХГП на фоне бронхоэктатической болезни.

Материалы и методы. Всего было обследовано 70 пациентов с ХГП легкой и средней степени, которые были разделены на группы: пациенты с ХГП без общесоматической патологии ($n = 33$) и пациенты с ХГП на фоне бронхоэктатической болезни ($n = 37$). Группу контроля составили соматически здоровые лица с интактным пародонтом ($n = 40$). У всех лиц, вошедших в исследование, было проанализировано значение стоматологических индексов (РМА, PI, Muhlemann, OHI-s), маркеров воспаления (трансформирующего ростового фактора бета 1 (TGF β -1), лактоферрина (LF), интерлейкина-8 (IL-8), С — реактивного протеина (CRP)) и маркеров оксидативного стресса (малонового диальдегида (MDA), продуктов глубокого окисления белков (AOPP) и общей супероксиддисмутазы (SOD)). Для создания математической модели для оценки риска прогрессирования в течение трех лет ХГП на фоне бронхоэктатической болезни был использован метод бинарной логической регрессии.

Результаты. Значение показателей стоматологических индексов, уровень изучаемых нами маркеров воспаления и оксидативного стресса были статистически значимо выше у всех пациентов с ХГП по сравнению с соматически здоровыми лицами и у пациентов с ХГП на фоне бронхоэктатической болезни по сравнению с пациентами с ХГП без общесоматической патологии. Также были выявлены положительные корреляционные связи разной силы между уровнем изучаемых маркеров воспаления, маркеров оксидативного стресса и значением показателей стоматологических индексов. На основе результатов данных корреляционной матрицы и с помощью метода бинарной логической регрессии была разработана математическая модель для оценки риска прогрессирования в течение трех лет ХГП на фоне бронхоэктатической болезни. Предикторами прогрессирования, вошедшими в математическую модель, стали: значение PI, уровень TGF β -1 и AOPPs.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о большей выраженности процесса воспаления и оксидативного стресса у пациентов с ХГП с коморбидной патологией

в виде бронхоэктатической болезни и влияния данных процессов на состояние пародонта. Предложенная математическая модель для оценки риска прогрессирования в течение трех лет ХГП на фоне бронхоэктатической болезни обладает высокой чувствительностью и прогностической значимостью, это позволяет рекомендовать ее для использования в клинической практике.

Ключевые слова: хронический генерализованный пародонтит, бронхоэктатическая болезнь, стоматологические индексы, воспаление, оксидативный стресс

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Саркисов А.К., Зеленский В.А., Полунина Е.А., Саркисов К.А. Прогнозирование прогрессирования хронического генерализованного пародонтита у пациентов с бронхоэктатической болезнью. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(1): 72–84. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-1-72-84>

Поступила 11.11.2019

Принята после доработки 25.12.2019

Опубликована 20.02.2020

PROGNOSIS OF PROGRESSION OF CHRONIC GENERALISED PERIODONTITIS IN PATIENTS WITH BRONCHIECTATIC DISEASE

Artem K. Sarkisov¹, Vladimir A. Zelenskiy², Ekaterina A. Polunina¹,
Karen A. Sarkisov¹

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

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

Abstract

Aim. To analyse the parameters of dental indices and the level of markers of inflammation and oxidative stress in patients with chronic generalised periodontitis (CGP) with bronchiectatic disease and to develop a mathematical model for assessing the risk of CGP progression in patients with bronchiectatic disease.

Materials and methods. A total of 70 patients with mild and moderate CGP were examined, which were divided into the following groups: patients with CGP without general somatic pathology ($n = 33$), and patients with CGP and bronchiectatic disease ($n = 37$). The control group consisted of somatically healthy individuals with intact periodontium ($n = 40$). Dental indices (PMA, PI, Muhlemann, OHI-s), inflammatory markers (transforming growth factor beta 1 (TGF β -1), lactoferrin (LF), interleukin-8 (IL-8), C — reactive protein (CRP)), and oxidative stress markers (malondialdehyde (MDA), as well as advanced oxidation protein products (AOPPs), and total superoxide dismutase (SOD)) were analysed in all patients included in the study. The method of binary logical regression was used to create a mathematical model for assessing the risk of CGP progression in patients with bronchiectatic disease.

Results. Dental indices and the level of markers of inflammation and oxidative stress were statistically significantly higher in all patients with CGP as compared to somatically healthy individuals, as well as in patients with CGP and bronchiectatic disease as compared to patients with CGP without general somatic pathology. Positive correlations of different strength between the studied markers of inflammation and oxidative stress and dental indices were revealed. Based on the results of the correlation matrix data and using the binary logistic regression method, a mathematical model was developed that can be applied for assessing the risk of CGP progression in patients with bronchiectatic disease. The predictors of progression included in the mathematical model were: PI, TGF β -1 and AOPPs.

Conclusion. The data obtained indicate a greater severity of inflammation and oxidative stress in CGP patients with comorbid pathology in the form of bronchiectatic disease and the influence of these processes on the periodontal condition. The proposed mathematical model for assessing the risk of CGP progression in patients with bronchiectatic disease is characterized by a high level of sensitivity and prognostic significance, thus being applicable for use in clinical practice.

Keywords: chronic generalised periodontitis, bronchiectatic disease, dental indices, inflammation, oxidative stress

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

For citation: Sarkisov A.K., Zelenskiy V.A., Polunina E.A., Sarkisov K.A. Prognosis of progression of chronic generalised periodontitis in patients with bronchiectatic disease. *Kubanskiy Nauchnyi Meditsinskiy Vestnik*. 2020; 27(1): 72–84. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-1-72-84>

Submitted 11.11.2019

Revised 25.12.2019

Published 20.02.2020

Введение

По данным эпидемиологических исследований хронический генерализованный пародонтит (ХГП) диагностируется в среднем у 60% населения [1, 2]. При этом если пациент не обращается за помощью на ранних этапах, заболевание приобретает прогрессирующий характер и в конечном счете приводит к потере зубов, что, в свою очередь, ведет к серьезному ухудшению качества жизни пациента [3, 4].

Большое значение в исследованиях последних лет, посвященных ХГП, придается выявлению факторов, увеличивающих риск возникновения и прогрессирования заболевания. При этом стоит отметить, что ХГП является заболеванием многофакторным. И список возможных факторов, оказывающих влияние на развитие и прогрессирование ХГП, ежегодно расширяется [5, 6].

Также многие исследователи изучают роль взаимоотношающихся факторов/механизмов патогенеза при наличии у пациентов с ХГП коморбидной патологии, среди которой на первое место выходят заболевания желудочно-кишечного тракта, бронхолегочной, сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет и др. [7–9]. Постановка проблемы ХГП в таком аспекте делает его не только ведущей стоматологической, но и междисциплинарной проблемой.

При этом в современной литературе по изучению ХГП на фоне коморбидной патологии со стороны бронхолегочной системы представлено достаточно большое количество исследований, посвященных бронхиальной астме [10, 11] и хронической обструктивной болезни легких [12, 13]. Данные об особенностях развития и течения ХГП на фоне бронхоэктатической болезни не представлены.

Стоит также отметить, что среди ведущих факторов патогенеза ХГП и заболеваний бронхолегочной системы большинство авторов выделяют роль воспаления и оксидативного стресса [14, 15].

Установлено, что воспаление и оксидативный стресс являются факторами, оказывающими влияние на клиническую картину, количество осложнений и темпы прогрессирования ХГП как у пациентов без общесоматической патологии, так и у пациентов с коморбидной патологией [16–18]. Так, по данным исследований, прогрессирование ХГП связано в первую очередь с патологическим воздействием различных микроорганизмов, ведущим патологическим влиянием которых является развитие хронического воспаления в тканях пародонта [19]. Также известно, что бронхоэктатическая болезнь — хроническое рецидивирующее заболевание, при котором основную патогенетическую роль играют различные возбудители [20], которые при выделении мокроты из бронхов соприкасаются с тканями пародонта и оказывают негативное действие на него. При этом как сам процесс воспаления может быть причиной повышенной выработки активных форм кислорода и истощения антиоксидантной системы, что в результате приводит к окислительному стрессу, так и окислительный стресс способен поддерживать воспаление, что, в свою очередь, способствует прогрессированию заболевания [21, 22].

Цель исследования: проанализировать значение показателей стоматологических индексов и уровень маркеров воспаления и оксидативного стресса у пациентов с ХГП на фоне бронхоэктатической болезни и разработать математическую модель для оценки риска прогрессирования в течение трех лет ХГП на фоне бронхоэктатической болезни.

Материалы и методы

Для достижения цели исследования на базе кафедры ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России и терапевтического отделения ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 2 им. братьев Губиных» (г. Астрахань) в период с 2014 по 2017 г. было обследовано 70 пациентов с ХГП, которые были разделены на группы: пациенты с ХГП без общесоматической патологии ($n = 33$) и пациенты с ХГП на фоне бронхоэктатической болезни ($n = 37$). Каждая группа пациентов была разделена на две подгруппы в зависимости от степени тяжести ХГП: пациенты с легкой и средней степенью тяжести. В качестве группы контроля (третья группа обследуемых) были обследованы 40 соматически здоровых лиц с интактным пародонтом, которые были сопоставимы по полу и возрасту с обследуемыми пациентами с ХГП. Характеристика пациентов включенных в исследование представлена в таблице 1.

Диагноз ХГП верифицировался на основании жалоб, клинических проявлений, характера и распространенности патологического процесса, а также результатов рентгенологического обследования (ортопантомография, конусно-лучевая компьютерная томография) в соответствии с отечественной классификацией заболеваний пародонта, принятой XVI Пленумом правления Всесоюзного научного общества стоматологов в 1983 г. и в соответствии с «Клиническими рекомендациями (протоколы лечения) при диагнозе пародонтит» [23].

Период обследования пациентов и сбора данных: с 2014 по 2017 г. Период наблюдения соста-

вил три года. Повторно, через 3 года, вновь проводилось комплексное обследование пациентов, включавшее анализ стоматологического статуса, анализ стоматологических индексов, проведены цифровая ортопантомография и конусно-лучевая компьютерная томография. Прогрессированием заболевания считали увеличение степени тяжести ХГП как минимум на одну ступень классификации.

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

Диагноз бронхоэктатической болезни верифицировался на основании данных анамнеза и наличия бронхоэктазов по данным мультиспиральной компьютерной томографии в соответствии со стандартом специализированной медицинской помощи при бронхоэктатической болезни (приказ МЗ РФ от 28.12.2012 № 1596н). У пациентов с бронхоэктатической болезнью определялась среднетяжелая форма, ремиссия, двустороннее поражение, дыхательная недостаточность 0–1-й степени. Мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной клетки выполняли на томографе PhilipsBrilliance MX-8000 для подтверждения бронхоэктазов. Диагностическую фибробронхоскопию проводили в эндоскопическом отделении с помощью фибробронхоскопа фирмы Olympus (тип BF, серия 40, Япония) по стандартной методике. Длительность бронхоэктатической болезни составила пять лет и более с момента диагностики наличия бронхоэктазов.

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

Показатель	Пациенты с ХГП без общесоматической патологии, $n = 33$	Пациенты с ХГП на фоне бронхоэктатической болезни, $n = 37$	Критический уровень статистической значимости (p -value)
Возраст, лет	49,9 [40; 64]	44,1 [39; 61]	$p_1 = 0,122$
Пол:			
М	23 чел. (70%)	23 чел. (62%)	$\chi^2 = 0,9; df = 1; p_1 = 0,763$
Ж	10 чел. (30%)	14 чел. (38%)	$\chi^2 = 0,22; df = 1; p_1 = 0,642$
Длительность заболевания ХГП, лет	13,5 [4; 20]	16,4 [5; 19]	$p_1 = 0,145$
Степень ХГП:			
легкая, n (%)	15 (38)	12 (24)	$\chi^2 = 1,03; df = 1; p_1 = 0,31$
средняя, n (%)	18 (45)	25 (50)	$\chi^2 = 0,19; df = 1; p_2 = 0,66$ $\chi^2 = 0,08; df = 1; p_1 = 0,31$ $\chi^2 = 3,36; df = 1; p_2 = 0,067$

Примечание: p_1 — с группой пациентов с ХГП без общесоматической патологии; p_2 — с подгруппой пациентов с легкой степенью ХГП в соответствующих группах.

Note: p_1 — with a group of patients with CGP without somatic pathology; p_2 — with a subgroup of patients with mild CGP in the respective groups.

У всех обследуемых были исследованы и проанализированы стоматологические индексы: PMA — папиллярно-маргинально-альвеолярный пародонтальный индекс (PMA, Schour, Massler, 1948) в модификации Парма (С. Parma, 1960); PI — пародонтальный индекс Рассел (PI Russel, 1956); Muhlemann — индекс кровоточивости десневой борозды (SBI Muhlemann и Son, 1971) в модификации Cowell (1975); OHI-s — пародонтальный индекс гигиены полости рта Грина — Вермильона (Oral Hygiene Index-Simplified, Green-Vermillion, 1964).

В исследовании для составления математической модели для оценки риска прогрессирования в течение трех лет ХГП на фоне бронхоэктатической болезни был исследован уровень показателей двух звеньев патогенеза развития и прогрессирования ХГП и бронхоэктатической болезни — маркеры воспаления и оксидативного стресса и значения, а также значение показателей стоматологических индексов, которые характеризуют выраженность поражения пародонта у пациентов с ХГП во всех исследуемых группах.

Методом иммуноферментного анализа в ротовой жидкости по методикам, рекомендованным производителями тест-систем, определялся уровень: С-реактивного белка (CRP), фирма-производитель Biomerica, США; трансформирующего фактора роста- β 1 (TGF β -1), фирма-производитель BenderMedSystems, Австрия; интерлейкина-8 (IL-8), фирма-производитель ООО «Вектор-Бест», Россия; лактоферина (LF), фирма-производитель Hycultbiotech (Нидерланды); общая супероксиддисмутаза (SOD) всех трех типов (Cu/Zn-SOD + Mn-SOD + Fe-SOD), фирма-производитель CaymanChemical, США; продукты глубокого окисления белков (AOPPs), ImmunDiagnostik, Германия. Концентрацию MDA определяли по реакции с тиобарбитуровой кислотой спектрофотометрически (по методу K. Jagi, 1968) в модификации M. Uchiyama и M. Mihara (1995).

Для статистической обработки данных была использована программа Statistica версия 11.0 и SPSS-16. Объективную проверку на нормальность распределения проводили с помощью статистического критерия — теста Колмогорова — Смирнова с коррекцией значимости по Лиллифору. Для каждого числового показателя, анализируемого у обследуемых лиц, вычисляли медиану и значение 5-го и 95-го перцентилей. Данные представлены в виде Me [5; 95]. Поскольку в большинстве групп числовые признаки имели распределение отличное от нормального, для проверки статистических гипотез при сравнении данных двух несвязанных групп использо-

вали *U*-критерий Манна — Уитни. При сравнении качественных данных использовали критерий χ^2 Пирсона. Критический уровень статистической значимости (*p*-value) принимали равным 5% (*p* = 0,05). Оценка интенсивности корреляционной связи проводилась с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена.

Анализ вероятности наступления события для некоторого случая проводился методом бинарной логистической регрессии. Для каждого предиктора множественной логистической регрессионной модели были рассчитаны: β -коэффициенты (весовое значение для каждой предикторной переменной модели); стандартная ошибка (оценка погрешности весовых значений); статистика критерия Вальда (вычислена по данным для сравнения с распределением χ^2 с одной степенью свободы); *p* — значения вероятности, указывающие на то, что переменные статистически значимо связаны с переменной отклика; отношение шансов и 95%-ный доверительный интервал для оценки отношений шансов.

Также рассчитывалась прогностическая критериальная валидность теста. Для математической модели производился расчет диагностической чувствительности, диагностической специфичности, диагностической точности, прогностической ценности положительного результата (+) и прогностической ценности отрицательного результата (–). Для оценки качества математической модели использовалось построение ROC-кривой. Оценивался показатель AUC (area under ROC curve — площадь под ROC-кривой) и значение 95%-го доверительного интервала соответствующей площади под кривой.

Результаты и обсуждение

В начале исследования нами была предпринята попытка изучить и проанализировать значение показателей стоматологических индексов (PMA, PI, Muhlemann и OHI-s), уровня маркеров воспаления (TGF β -1, LF, IL-8 и CRP) и оксидативного стресса (MDA, общая SOD, AOPPs) во всех обследуемых группах. Как видно из полученных данных, представленных в таблице 2, значение изучаемых нами показателей было статистически значимо выше у всех пациентов с ХГП по сравнению с соматически здоровыми лицами и статистически значимо выше у пациентов с ХГП на фоне бронхоэктатической болезни по сравнению с пациентами с ХГП без общесоматической патологии.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о большей выраженности процесса воспаления и интенсификации процесса оксидативного стресса у пациентов ХГП с коморбидной

Таблица 2. Значение показателей стоматологических индексов, уровня маркеров воспаления и оксидативно-стресса**Table 2.** Parameters of dental indices, levels of inflammation and oxidative stress markers

Показатель	Соматически здоровые лица, n = 40	Пациенты с ХГП без общесоматической патологии, n = 33	Пациенты с ХГП на фоне бронхоэктатической болезни, n = 37
PMA	5 [1; 7]	55 [29; 75] $p_1 < 0,001$	68 [37; 92] $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$
PI	0,2 [0; 0,4]	3,3 [0,5; 6,9] $p_1 < 0,001$	5,4 [1,2; 7,6] $p_1 < 0,001, p_2 = 0,001$
Muhlemann	0,1 [0; 0,3]	1,8 [0,6; 2,6] $p_1 < 0,001$	2,5 [1; 2,9] $p_1 < 0,001, p_2 = 0,001$
OHI-s, баллов	0,5 [0,2; 0,9]	2,2 [1,6; 2,9] $p_1 < 0,001$	2,9 [1,9; 3,5] $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$
TGFβ-1, нг/мл	25 [18; 38]	31 [17; 64] $p_1 < 0,001$	63 [23; 115] $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$
LF, пг/мл	42,2 [39,2; 55,7]	61,9 [51,4; 131,1] $p_1 < 0,001$	147 [84,6; 187,2] $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$
IL-8, пг/мл	8 [7,7; 9,2]	34,5 [9; 85,3] $p_1 < 0,001$	65 [25,6; 131,7] $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$
CRP, мкг/мл	0,8 [0,4; 2,4]	9 [2; 19,6] $p_1 < 0,001$	24 [5,3; 54,3] $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$
MDA, мкмоль/мл	3,88 [0,81; 5,38]	10,49 [5,1; 20,5] $p_1 < 0,001$	18,9 [7,2; 29,3] $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$
AOPPs, мкмоль/л	52,14 [16,14; 89,65]	128,1 [56,3; 201,5] $p_1 < 0,001$	182,3 [93,4; 303,9] $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$
Общая SOD, Ед./мл	0,1602 [0,1206; 0,2267]	0,1005 [0,0883; 0,1735] $p_1 < 0,001$	0,0645 [0,0217; 0,1153] $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$

Примечание: p_1 — в сравнении с группой соматически здоровых лиц; p_2 — в сравнении с группой пациентов с ХГП без общесоматической патологии.

Note: p_1 — in comparison with a group of somatically healthy individuals; p_2 — in comparison with a group of patients with CGP without somatic pathology.

патологией в виде бронхоэктатической болезни, что может оказывать влияние на прогрессирование ХГП. В связи с чем нами была предпринята попытка выявить предикторы из анализируемых нами показателей, оказывающие влияние на прогрессирование ХГП, и разработать математическую модель для оценки риска прогрессирования ХГП у пациентов с бронхоэктатической болезнью в течение трех лет.

Для разработки математического алгоритма из изучаемых показателей на основе данных корреляционной матрицы были исключены мультиколлинеарные (ассоциируемые) показатели. Нами были выявлены положительные корреляционные связи, разной силы между уровнем изучаемых маркеров воспаления, маркеров оксидативного стресса и значение показателей стоматологических индексов (табл. 3).

Данные исследований других авторов подтверждают, что именно анализ значения показателей стоматологических индексов у пациентов с ХГП способствует проведению точной оценки состояния тканей пародонта [24]. Выявление корреляционных связей с маркерами ведущих звеньев

патогенеза ХГП способствует изучению факторов, оказывающих наиболее негативное влияние на состояние тканей пародонта.

Методом бинарной логистической регрессии при пошаговом введении были отобраны предикторы (TGFβ-1, LF, IL-8, CRP, MDA, AOPPs, Общая SOD, PMA, PI, Muhlemann, OHI-s) для прогностического алгоритма трехлетнего прогрессирования ХГП на фоне бронхоэктатической болезни. В итоге полученный алгоритм имел следующий вид:

$$p = \frac{1}{(1 + e^{-z})},$$

где: $z = PI \times 2,5 + TGF\beta-1 \times 0,194 - AOPPs \times 0,046 - 8,432$,

p — вероятность прогрессирования ХГП на фоне бронхоэктатической болезни,

TGFβ-1 — уровень трансформирующего фактора роста бета 1,

AOPPs — уровень продуктов глубокого окисления белков,

e — константа 2,72 (основание натурального логарифма).

Таблица 3. Значения парной корреляции между значением показателей стоматологических индексов и уровнем изучаемых маркеров воспаления и оксидативного стресса**Table 3.** Values of pair correlation between the dental indices and inflammation and oxidative stress markers under study

Показатель	PMA	PI	Muhlemann	OHI-s
TGFβ-1	$r_1 = 0,37; p = 0,012$ $r_2 = 0,68; p < 0,001$	$r_1 = 0,12; p = 0,06$ $r_2 = 0,19; p = 0,051$	$r_1 = 0,35; p = 0,022$ $r_2 = 0,63; p < 0,001$	$r_1 = 0,31; p = 0,028$ $r_2 = 0,54; p < 0,001$
LF	$r_1 = 0,46; p < 0,001$ $r_2 = 0,59; p < 0,001$	$r_1 = 0,51; p < 0,001$ $r_2 = 0,64; p < 0,001$	$r_1 = 0,48; p < 0,001$ $r_2 = 0,55; p < 0,001$	$r_1 = 0,42; p = 0,001$ $r_2 = 0,53; p < 0,001$
IL-8	$r_1 = 0,54; p < 0,001$ $r_2 = 0,69; p < 0,001$	$r_1 = 0,56; p < 0,001$ $r_2 = 0,73; p < 0,001$	$r_1 = 0,46; p < 0,001$ $r_2 = 0,62; p < 0,001$	$r_1 = 0,41; p = 0,002$ $r_2 = 0,54; p < 0,001$
CRP	$r_1 = 0,57; p < 0,001$ $r_2 = 0,79; p < 0,001$	$r_1 = 0,52; p < 0,001$ $r_2 = 0,81; p < 0,001$	$r_1 = 0,45; p < 0,001$ $r_2 = 0,68; p < 0,001$	$r_1 = 0,39; p = 0,019$ $r_2 = 0,62; p < 0,001$
MDA	$r_1 = 0,43; p = 0,001$ $r_2 = 0,83; p = 0,001$	$r_1 = 0,47; p < 0,001$ $r_2 = 0,88; p < 0,001$	$r_1 = 0,38; p = 0,011$ $r_2 = 0,79; p < 0,001$	$r_1 = 0,37; p = 0,014$ $r_2 = 0,68; p < 0,001$
AOPPs	$r_1 = 0,49; p < 0,001$ $r_2 = 0,59; p < 0,001$	$r_1 = 0,15; p = 0,05$ $r_2 = 0,18; p = 0,052$	$r_1 = 0,47; p < 0,001$ $r_2 = 0,52; p < 0,001$	$r_1 = 0,48; p < 0,001$ $r_2 = 0,69; p < 0,001$
Общая SOD	$r_1 = 0,59; p < 0,001$ $r_2 = 0,72; p < 0,001$	$r_1 = 0,61; p < 0,001$ $r_2 = 0,87; p < 0,001$	$r_1 = 0,49; p < 0,001$ $r_2 = 0,65; p < 0,001$	$r_1 = 0,45; p < 0,001$ $r_2 = 0,57; p < 0,001$

Примечание: r_1 — для пациентов с ХГП без общесоматической патологии, r_2 — для пациентов с ХГП на фоне бронхоэктатической болезни.

Note: r_1 — for patients with CGP without somatic pathology, r_2 — for patients with CGP against the background of bronchiectatic disease.

Данное уравнение логит-регрессии было отобрано из десятка остальных, так как имело наиболее высокую точность предсказания.

Причем при уравнении с одним предиктором (PI) уровень точности прогноза математической модели достигал лишь 68%. С двумя предикторами (PI, TGFβ-1) — 81%. С тремя (PI, TGFβ-1 и AOPPs) — 92%.

В качестве исходов в разработанном нами алгоритме использовались два варианта развития событий через три года: 1 — прогрессирования пародонтита не выявлено, 2 — выявлено прогрессирование пародонтита. В классификационной таблице представлены реальные результаты трехлетнего наблюдения за пациентами (1 — ХГП не прогрессировал, 2 — ХГП прогрессировал) и результаты, спрогнозированные при помощи математического алгоритма (табл. 4).

Из результатов, представленных в классификационной таблице, видно, что из 37 (100%) пациентов с ХГП на фоне бронхоэктатической болезни, отобранных для прогноза, «строго положительные» результаты получены у 17 пациентов (46%), «ложноотрицательные» (спрогнозировано отсутствие прогрессирования, реально — прогрессирование) результаты у 1 пациента (3%). «Строго отрицательные» результаты получены у 17 пациентов (46%), «ложноположительные» (спрогнозировано прогрессирование, реально — нет прогрессирования) результаты получены у 2 пациентов (6%). Таким образом, правильно были распознаны 34 случая, что составляет 92%.

Проверка значимости коэффициентов, выбранных для математического алгоритма, проводилась при помощи статистики Вальда (уровень статистической значимости коэффициентов алгоритма меньше 0,05 указывает на статистическую значимость результатов прогнозирования) (табл. 5).

Оценка значимости математического алгоритма также производилась с использованием Omnibus Test ($\chi^2 = 51,64$, $df = 1$; $p < 0,001$), результаты которого указывают на статистическую значимость алгоритма.

Диагностическая чувствительность математической модели составила 89%, диагностическая специфичность 94%, диагностическая точность 93%, прогностическая ценность положительного результата 89% и прогностическая ценность отрицательного результата 94%.

Кроме этого, была рассчитана прогностическая критериальная валидность для математической модели (коэффициент валидности (Kazdin A. E., 1998)) составил $r = 0,7$.

Также оценка качества математического алгоритма проводилась при помощи ROC-анализа с расчетом площади под ROC-кривой (AUC). Для разработанного алгоритма AUC составил 0,92 (95%, доверительный интервал [0,817; 1,022]), что указывало на отличное качество разработанного алгоритма.

Ранее отечественными и зарубежными авторами уже предпринимались попытки разрабо-

Таблица 4. Классификационная таблица
Table 4. Classification table

Реальный результат наблюдения		Спрогнозированный результат		
		прогрессирование		процент верных прогнозов
		нет	да	
Прогрессирование	Нет	17	2	89,5
	Да	1	17	94,4
Суммарный процентный показатель 91,9				

Таблица 5. Переменные, включенные в математическую модель
Table 5. Variables included in the developed mathematical model

Step 1	β -коэффициент регрессии	Стандартная ошибка β -коэффициента	Значение статистического критерия Вальда	p	Отношение шансов	95% доверительный интервал
PI	2,527	0,993	6,477	0,011	3,5	1,2–4,1
TGF β -1	0,194	0,082	5,637	0,018	1,9	1,1–3,2
AOOPs	-0,046	0,024	4,579	0,042	1,8	1,2–2,9
Constant	-8,435	4,197	4,040	0,044	15,6	6,3–21,4

тать ряд прогностических моделей для пациентов с ХГП: на фоне метаболического синдрома, на основе анализа демографических особенностей и гигиены полости рта для прогноза потери зубов [25–27]. При этом поиск «идеального маркера» с возможностью его использования в качестве терапевтической мишени и высоко прогностического фактора / предиктора прогрессирования ХГП продолжается до сих пор. Для пациентов с ХГП на фоне бронхоэктатической болезни в доступной литературе отсутствуют предложенные прогностические модели прогнозирования прогрессирования заболевания. В основе предложенного нами прогностического алгоритма лежит как анализ стоматологических индексов, которые отражают состояние тканей пародонта, так и анализ маркеров воспаления и оксидативного стресса.

Заключение

У пациентов с ХГП на фоне бронхоэктатической болезни было выявлено статистически значимое более высокое значение стоматологических индексов, маркеров воспаления и оксидативного стресса как по сравнению с соматически здоровыми лицами, так и по сравнению с пациентами с ХГП без общесоматической патологии. Также были выявлены корреляционные связи между уровнем маркеров воспаления и оксидативного стресса и значением стоматологических индексов. Что свидетельствует о большей выраженности процесса воспаления и оксидативного стресса у пациентов с ХГП с коморбидной патологией

в виде бронхоэктатической болезни и о влиянии данных процессов на состояние пародонта.

Предложенная математическая модель для оценки риска прогрессирования в течение трех лет ХГП на фоне бронхоэктатической болезни обладает высокой чувствительностью (89 %) и прогностической значимостью (94 %), это позволяет рекомендовать ее для использования в клинической практике, что, в свою очередь, будет способствовать ранней диагностике прогрессирования ХГП на фоне бронхоэктатической болезни и тем самым улучшать прогноз и уменьшать расходы на лечение пациентов.

Также полученные данные вносят новые знания о предикторах прогрессирования ХГП на фоне бронхоэктатической болезни и свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения данных предикторов, возможности целенаправленного их использования в качестве профилактической мишени, и, безусловно, еще раз подтверждают необходимость комплексного стоматологическо-терапевтического подхода к пациентам с ХГП с коморбидной патологией.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Funding

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

Соответствие принципам этики

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

письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with the principles of ethics

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

Список литературы

1. Субанова А.А. Особенности эпидемиологии и патогенеза заболеваний пародонта (обзор литературы). *Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета*. 2015; 15(7): 152–155.
2. Tonetti M.S., Jepsen S., Jin L., Otomo-Corgel J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *J. Clin. Periodontol.* 2017; 44(5): 456–462. DOI: 10.1111/jcpe.12732
3. Prathypaty S.K., Akula M., Darapla A., Dhulipala M., Vedula C. Prevalence of different forms of periodontitis in patients visiting government dental college and hospital, hyderabad, since last decade: a retrospective study. *J. Indian. Soc. Periodontol.* 2019; 23(4): 367–370. DOI: 10.4103/jisp.jisp_698_18
4. Araújo M.M., Albuquerque B.N., Cota L.O.M., Cortelli S.C., Cortelli J.R., Costa F.O. Periodontitis and periodontopathogens in individuals hospitalized in the intensive care unit: a case-control study. *Braz. Dent. J.* 2019; 30(4): 342–349. DOI: 10.1590/0103-6440201902480
5. Listyarifah D., Al-Samadi A., Salem A., Syaify A., Salo T., Tervahartiala T., Grenier D., Nordström D.C., Sorsa T., Ainola M. Infection and apoptosis associated with inflammation in periodontitis: An immunohistologic study. *Oral. Dis.* 2017; 23(8): 1144–1154. DOI: 10.1111/odi.12711
6. Matthews D.C. Prevention and treatment of periodontal diseases in primary care. *Evid. Based. Dent.* 2014; 15(3): 68–69. DOI: 10.1038/sj.ebd.6401036
7. Lertpimonchai A., Rattanasiri S., Tamsailom S., Champaiboon C., Ingsathit A., Kitiyakara C., Limpianuchai A., Attia J., Sritara P., Thakkinstian A. Periodontitis as the risk factor of chronic kidney disease: Mediation analysis. *J. Clin. Periodontol.* 2019; 46(6): 631–639. DOI: 10.1111/jcpe.13114
8. Бабеня А.А. Особенности проявления стоматологической патологии у лиц с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (Обзор литературы). *Инновации в стоматологии*. 2015; 1: 72–75.
9. Бурягина Н.В. Хроническая оральная инфекция на фоне ишемической болезни сердца. *Фундаментальные исследования*. 2013; 5-2: 250–255.
10. Candeo L.C., Rigonato-Oliveira N.C., Brito A.A., Marcos R.L., França C.M., Fernandes K.P.S., Mesquita-Ferrari R.A., Bussadori S.K., Vieira R.P., Lino-Dos-Santos-Franco A., Ligeiro-Oliveira A.P., Horliana A.C.R.T. Effects of periodontitis on the development of asthma: The role of photodynamic therapy. *PLoS One*. 2017; 12(11): e0187945. DOI: 10.1371/journal.pone.0187945
11. Саркисов К.А., Полунина О.С., Брагин Е.А., Воронина Л.П., Нуржанова И.В. Состояние базального кровотока у больных хроническим пародонтитом на фоне бронхиальной астмы. *Астраханский медицинский журнал*. 2010; 5(3): 100–102.
12. Shi Q., Zhang B., Xing H., Yang S., Xu J., Liu H. Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Suffer from Worse Periodontal Health-Evidence from a Meta-Analysis. *Front. Physiol.* 2018; 9: 33. DOI: 10.3389/fphys.2018.00033
13. Chapple I.L., Sapey E., Stockley R.A. Is periodontitis a comorbidity of COPD or can associations be explained by shared risk factors/behaviors? *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 1339–1349. DOI: 10.2147/COPD.S127802
14. Воронина Л.П., Полунина О.С., Севостьянова И.В., Кудряшева И.А., Кагин А.В., Сердюков В.Г. Влияние оксидативного стресса на микрососудистый эндотелий при бронхиальной астме. *Астраханский медицинский журнал*. 2013; 8(4): 54–57.
15. Горбачёва И.А., Орехова Л.Ю., Сычёва Ю.А., Чудинова Т.Н., Михайлова О.В. Факторы взаимного отягощения множественных хронических очагов инфекции и генерализованного пародонтита. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. 2018; 25(1): 50–55. DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-1-50-55
16. Ambati M., Rani K.R., Reddy P.V., Suryaprasanna J., Dasari R., Gireddy H. Evaluation of oxidative stress in chronic periodontitis patients following systemic antioxidant supplementation: A clinical and biochemical study. *J. Nat. Sci. Biol. Med.* 2017; 8(1): 99–103. DOI: 10.4103/0976-9668.198366
17. Mesia R., Gholami F., Huang H., Clare-Salzler M., Aukhil I., Wallet S.M., Shaddox L.M. Systemic inflammatory responses in patients with type 2 diabe-

- tes with chronic periodontitis. *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2016; 4(1): e000260. DOI: 10.1136/bmj-drc-2016-000260
18. Агарков Н.М., Гонтарев С.Н., Гонтарева И.С., Луценко В.Д., Яковлев А.П. Моделирование сдвигов и корреляционных связей гематологических и иммунологических показателей у больных хроническим генерализованным пародонтитом. *Стоматология.* 2016; 95(6): 12–16. DOI: 10.17116/stomat201695612-16
 19. Царев В., Атрушкевич В., Галиева Д., Школьная К. Микробный пейзаж содержимого пародонтальных карманов и корневых каналов у пациентов с эндодонто-пародонтальными поражениями IV класса. *Пародонтология.* 2016; 21(1):13–17.
 20. Saleh A.D., Chalmers J.D., De Soyza A., Fardon T.C., Koustas S.O., Scott J., Simpson A.J., Brown J.S., Hurst J.R. The heterogeneity of systemic inflammation in bronchiectasis. *Respir. Med.* 2017; 127: 33–39. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.04.009
 21. Dandekar A., Mendez R., Zhang K. Cross talk between ER stress, oxidative stress, and inflammation in health and disease. *Methods Mol. Biol.* 2015; 1292: 205–214. DOI: 10.1007/978-1-4939-2522-3_15
 22. Camps J., García-Heredia A. Introduction: oxidation and inflammation, a molecular link between non-communicable diseases. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014; 824: 1–4. DOI: 10.1007/978-3-319-07320-0_1
 23. *Пародонтит. Общие клинические рекомендации.* Версия: Клинические рекомендации РФ (Россия). MedElement; 2020. Доступно: <https://diseases.medelement.com/disease/пародонтит-рекомендации-рф/15120>
 24. Cholewa M., Madziarska K., Radwan-Oczko M. The association between periodontal conditions, inflammation, nutritional status and calcium-phosphate metabolism disorders in hemodialysis patients. *J. Appl. Oral. Sci.* 2018; 26: e20170495. DOI: 10.1590/1678-7757-2017-0495
 25. Петрухина Н.Б., Зорина О.А., Ших Е.В., Картышева Е.В. Прогностическая модель для оценки хронического генерализованного пародонтита у пациентов с метаболическим синдромом. *Вестник Российского государственного медицинского университета.* 2019; 2: 48–52. DOI: 10.24075/vrgmu.2019.026
 26. Lai H., Su C.W., Yen A.M., Chiu S.Y., Fann J.C., Wu W.Y., Chuang S.L., Liu H.C., Chen H.H., Chen L.S. A prediction model for periodontal disease: modelling and validation from a National Survey of 4061 Taiwanese adults. *J. Clin. Periodontol.* 2015; 42(5): 413–421. DOI: 10.1111/jcpe.12389
 27. Krois J., Graetz C., Holtfreter B., Brinkmann P., Kocher T., Schwendicke F. Evaluating Modeling and Validation Strategies for Tooth Loss. *J. Dent. Res.* 2019; 98(10): 1088–1095. DOI: 10.1177/0022034519864889

References

1. Subanova A.A. Features epidemiology and pathogenesis of periodontal diseases (review). *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiiskogo Slavyanskogo Universiteta.* 2015; 15(7): 152–155 (In Russ., English abstract).
2. Tonetti M.S., Jepsen S., Jin L., Otomo-Corgel J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *J. Clin. Periodontol.* 2017; 44(5): 456–462. DOI: 10.1111/jcpe.12732
3. Prathypaty S.K., Akula M., Darapla A., Dhulipala M., Vedula C. Prevalence of different forms of periodontitis in patients visiting government dental college and hospital, hyderabad, since last decade: a retrospective study. *J. Indian. Soc. Periodontol.* 2019; 23(4): 367–370. DOI: 10.4103/jisp.jisp_698_18
4. Listyarifah D., Al-Samadi A., Salem A., Syaify A., Salo T., Tervahartiala T., Grenier D., Nordström D.C., Sorsa T., Ainola M. Infection and apoptosis associated with inflammation in periodontitis: An immunohistologic study. *Oral. Dis.* 2017; 23(8): 1144–1154. DOI: 10.1111/odi.12711
5. Araújo M.M., Albuquerque B.N., Cota L.O.M., Cortelli S.C., Cortelli J.R., Costa F.O. Periodontitis and periodontopathogens in individuals hospitalized in the intensive care unit: a case-control study. *Braz. Dent. J.* 2019; 30(4): 342–349. DOI: 10.1590/0103-6440201902480
6. Matthews D.C. Prevention and treatment of periodontal diseases in primary care. *Evid. Based. Dent.* 2014; 15(3): 68–69. DOI: 10.1038/sj.ebd.6401036
7. Lertpimonchai A., Rattanasiri S., Tamsailom S., Champai boon C., Ingsathit A., Kitiyakara C., Limpianunchai A., Attia J., Sritara P., Thakkinstian A. Periodontitis as the risk factor of chronic kidney disease: Mediation analysis. *J. Clin. Periodontol.* 2019; 46(6): 631–639. DOI: 10.1111/jcpe.13114
8. Babenya A.A. Features of manifestation of stomatologic pathology at persons with digestive tract diseases (review). *Innovatsii v Stomatologii.* 2015; 1: 72–75 (In Russ., English abstract).
9. Buryagina N.V. Chronic oral infection on a background of an ischemic heart disease. *Fundamental'nye Issledovaniya.* 2013; 5-2: 250–255 (In Russ., English abstract).
10. Candeo L.C., Rigonato-Oliveira N.C., Brito A.A., Marcos R.L., França C.M., Fernandes K.P.S., Mesquita-Ferrari R.A., Bussadori S.K., Vieira R.P., Lino-Dos-Santos-Franco A., Ligeiro-Oliveira A.P., Horliana A.C.R.T. Effects of periodontitis on the development of asthma: The role of photodynamic therapy. *PLoS One.* 2017; 12(11): e0187945. DOI: 10.1371/journal.pone.0187945
11. Sarkisov K.A., Polunina O.S., Bragin E.A., Voronina L.P., Nurjanova I.V. The condition of basal blood stream in pa-

- tients with chronic parodontitis on the phone of bronchial asthma. *Astrakhanskii Meditsinskii Zhurnal*. 2010; 5(3): 100–102 (In Russ., English abstract).
12. Shi Q., Zhang B., Xing H., Yang S., Xu J., Liu H. Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Suffer from Worse Periodontal Health-Evidence from a Meta-Analysis. *Front. Physiol.* 2018; 9: 33. DOI: 10.3389/fphys.2018.00033
 13. Chapple I.L., Sapey E., Stockley R.A. Is periodontitis a comorbidity of COPD or can associations be explained by shared risk factors/behaviors? *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 1339–1349. DOI: 10.2147/COPD.S127802
 14. Voronina L.P., Polunina O.S., Sevostyanova I.V., Kudryasheva I.A., Kagin A.V., Serdyukov V.G. The influence of oxidative stress on endothelium of microvessels at bronchial asthma. *Astrakhanskii Meditsinskii Zhurnal*. 2013; 8(4): 54–57 (In Russ., English abstract).
 15. Gorbacheva I.A., Orekhova L.Y., Sycheva, Y.A., Chudinova, T.N., Mikhailova O.V. Factors of mutual aggravation of multiple chronic foci of infection and generalized periodontitis. *The Scientific Notes of IPP-SPSMU*. 2018; 25(1): 50–55 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-1-50-55
 16. Ambati M., Rani K.R., Reddy P.V., Suryaprasanna J., Dasari R., Gireddy H. Evaluation of oxidative stress in chronic periodontitis patients following systemic antioxidant supplementation: A clinical and biochemical study. *J. Nat. Sci. Biol. Med.* 2017; 8(1): 99–103. DOI: 10.4103/0976-9668.198366
 17. Mesia R., Gholami F., Huang H., Clare-Salzler M., Aukhil I., Wallet S.M., Shaddox L.M. Systemic inflammatory responses in patients with type 2 diabetes with chronic periodontitis. *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2016; 4(1): e000260. DOI: 10.1136/bmj-drc-2016-000260
 18. Agarkov N.M., Gontarev S.N., Gontareva I.S., Lutzenko V.D., Yakovlev A.P. Modeling shifts and correlation of hematological and immunological parameters in chronic generalized periodontitis. *Stomatologiya*. 2016; 95(6): 12–16 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/stomat201695612-16
 19. Tsarev V.N., Atrushkevich V.G., Galiyeva D.T., Shkol'naya K.D. The microbial landscape of the contents of periodontal pockets and root canals in patients with lesions endodonto-periodontal IV class. *Periodontology*. 2016; 21(1): 13–17 (In Russ., English abstract).
 20. Saleh A.D., Chalmers J.D., De Soyza A., Fardon T.C., Koustas S.O., Scott J., Simpson A.J., Brown J.S., Hurst J.R. The heterogeneity of systemic inflammation in bronchiectasis. *Respir. Med.* 2017; 127: 33–39. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.04.009
 21. Dandekar A., Mendez R., Zhang K. Cross talk between ER stress, oxidative stress, and inflammation in health and disease. *Methods Mol. Biol.* 2015; 1292: 205–214. DOI: 10.1007/978-1-4939-2522-3_15
 22. Camps J., García-Heredia A. Introduction: oxidation and inflammation, a molecular link between non-communicable diseases. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014; 824: 1–4. DOI: 10.1007/978-3-319-07320-0_1
 23. *Periodontitis. General clinical recommendations*. Version: Clinical recommendations of the Russian Federation (Russia). MedElement; 2020. Available mode: <https://diseases.medelement.com/disease/пародонтит-рекомендации-рф/15120> (In Russ.).
 24. Cholewa M., Madziarska K., Radwan-Oczko M. The association between periodontal conditions, inflammation, nutritional status and calcium-phosphate metabolism disorders in hemodialysis patients. *J. Appl. Oral. Sci.* 2018; 26: e20170495. DOI: 10.1590/1678-7757-2017-0495
 25. Petrukhina N.B., Zorina O.A., Shikh E.V., Kartysheva E.V., Kudryavtsev A.V. A prognostic model for the prediction of generalized chronic periodontitis in patients with metabolic syndrome. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2019; 2: 48–52 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24075/vrgmu.2019.026
 26. Lai H., Su C.W., Yen A.M., Chiu S.Y., Fann J.C., Wu W.Y., Chuang S.L., Liu H.C., Chen H.H., Chen L.S. A prediction model for periodontal disease: modelling and validation from a National Survey of 4061 Taiwanese adults. *J. Clin. Periodontol.* 2015; 42(5): 413–421. DOI: 10.1111/jcpe.12389
 27. Krois J., Graetz C., Holtfreter B., Brinkmann P., Kocher T., Schwendicke F. Evaluating Modeling and Validation Strategies for Tooth Loss. *J. Dent. Res.* 2019; 98(10): 1088–1095. DOI: 10.1177/0022034519864889

Вклад авторов

Саркисов А.К.

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

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

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

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

Разработка и дизайн методологии, создание моделей.

Зеленский В.А.

Разработка концепции — формулировка ключевых целей и задач.

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

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

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

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

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

Полунина Е.А.

Разработка концепции — формулировка ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных.

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

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

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

Саркисов К.А.

Разработка концепции — формулировка ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

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

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

Author contributions

Sarkisov A.K.

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.

Methodology development and design, creation of models.

Zelenskiy V.A.

Conceptualisation — 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 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.

Statistical processing — the application of statistical methods for the analysis and synthesis of the research data.

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

Polunina E.A.

Conceptualisation — formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection.

Text preparation and editing — participation in scientific design; preparation and creation of a 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 a published work in terms of visualisation and data display.

Sarkisov K.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.

Сведения об авторах / Information about the authors

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

ORCID iD 0000-0001-6525-4501

Зеленский Владимир Александрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии общей практики и детской стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID iD 0000-0002-2491-4451

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

ORCID iD 0000-0002-3679-432X

Контактная информация: e-mail: gilti2@yandex.ru; тел: +7 (908) 618-41-78;

ул. Космонавтов, д. 18/1, г. Астрахань, 414000, Россия

Саркисов Карен Акопович — кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID iD 0000-0002-7767-0622

Artyom K. Sarkisov — Assistant of the Department of Orthopedic Dentistry at the Astrakhan State Medical University, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education, Ministry of Health of the Russian Federation.

ORCID iD 0000-0001-6525-4501

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

ORCID iD 0000-0002-2491-4451

Ekaterina A. Polunina* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Internal Medicine, Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University.

ORCID iD 0000-0002-3679-432X

Contact information: e-mail: gilti2@yandex.ru; tel: +7 (908) 618-41-78;

Cosmonauts str., 414000, 18/1, Astrakhan, Russia

Karen A. Sarkisov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Orthopedic Dentistry, Astrakhan State Medical University.

ORCID iD 0000-0002-7767-0622

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ЭКСПРЕССИЯ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА ТИПА А В ЭНДОМЕТРИИ ПРИ МАТОЧНОЙ ФОРМЕ БЕСПЛОДИЯ

Л. М. Чуприненко^{1,2,*}, А. А. Славинский¹, Е. С. Севостьянова^{1,2}, А. А. Вережкин¹,
В. Л. Друшевская¹, В. С. Котов¹, В. А. Крутова^{1,2}

¹ 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

² Клиника Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Зиповская, д. 4/1, г. Краснодар, 350010, Россия

Аннотация

Цель: определение уровня экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста типа А в оценке функционального состояния эндометрия при хроническом эндометрите у пациенток, страдающих бесплодием.

Материалы и методы. Исследованы биопсии эндометрия, полученные от 41 пациентки с хроническим эндометритом, который был диагностирован в качестве маточного фактора развития бесплодия. Группой сравнения стали 39 женщин с мужским фактором в развитии бесплодия и отсутствием воспалительных процессов в органах репродуктивной системы. Биопсию эндометрия брали в обе фазы менструального цикла: на 8–10-й день фолликулярной фазы и на 21–24-й день лютеиновой фазы. Иммуногистохимическое исследование эндометрия проводили с применением моноклональных антител к рецепторам сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF-A. Количественную оценку результатов иммуногистохимической реакции осуществляли с помощью программного обеспечения с открытым кодом Image J. Критерием интенсивности экспрессии VEGF-A в тканях служил предложенный нами коэффициент площади окрашивания (КПО) — отношение суммарной площади продукта иммуногистохимической реакции к площади биоптата.

Результаты. У женщин с хроническим эндометритом интенсивность экспрессии VEGF-A в фазу пролиферации в 1,4 раза выше, чем в группе сравнения ($p < 0,001$). Фаза секреции характеризуется превышением значений показателя в 1,9 раза по сравнению с женщинами без хронического эндометрита ($p < 0,001$).

Заключение. При хроническом эндометрите наблюдается гиперэкспрессия VEGF-A различными клеточными компонентами эндометрия. Оценка результатов иммуногистохимического исследования, проведенная с помощью компьютерной морфометрии, позволила получить количественные показатели, характеризующие интенсивность экспрессии маркеров ангиогенеза в эндометрии на протяжении менструального цикла. Определение уровня экспрессии VEGF-A может быть использовано как дополнительный метод, повышающий качество биопсийной диагностики у пациенток с бесплодием.

Ключевые слова: хронический эндометрит, бесплодие, сосудистый эндотелиальный фактор роста А, иммуногистохимия, компьютерная морфометрия

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Чуприненко Л.М., Славинский А.А., Севостьянова Е.С., Вережкин А.А., Друшевская В.Л., Котов В.С., Крутова В.А. Экспрессия сосудистого эндотелиального

фактора роста типа А в эндометрии при маточной форме бесплодия. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(1): 85–95. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-1-85-95>

Поступила 11.10.2019

Принята после доработки 15.12.2019

Опубликована 20.02.2020

EXPRESSION OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR A IN THE ENDOMETRIUM IN UTERINE FACTOR INFERTILITY

Liudmila M. Chuprinenko^{1,2}, Aleksandr A. Slavinsky¹, Ekaterina S. Sevostyanova^{1,2}, Aleksandr A. Verevkin¹, Vicroria L. Drushevskaya¹, Vadim S. Kotov¹, Victoria A. Krutova^{1,2}

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

²Clinic of the Kuban state medical university,
Zipovskaya str., 4/1, Krasnodar, 350010, Russia

Abstract

Aim. To assess the expression of vascular endothelial growth factor A for evaluating the functional state of the endometrium in women suffering from infertility and chronic endometritis.

Materials and methods. Endometrium biopsy specimens obtained from 41 patients with uterine factor infertility (experimental group) were examined. A comparison group was composed of 39 women diagnosed with the “male factor” infertility exhibiting no inflammatory processes of the reproductive organs. An endometrial biopsy was performed in both phases of the menstrual cycle: on days 8–10 of the follicular phase and on days 21–24 of the luteal phase. The expression of vascular endothelial growth factor receptors was evaluated on the basis of immunohistochemical staining of the biopsy specimens using monoclonal antibodies. The results of the immunohistochemical reaction were quantified using the ImageJ software. A quantitative criterion — a stained area coefficient (per cent) representing the ratio of the immunohistochemical staining area to that of a biopsy specimen — was proposed for assessing the level of VEGF-A expression.

Results. In the chronic endometritis group, the intensity of VEGF-A expression was found to be 1.4 times higher than that in the comparison group during the proliferation phase ($p < 0.001$). Expression values of the secretion phase were 1.9 times higher than those in the comparison group ($p < 0.01$).

Conclusion. Chronic endometritis is characterized by an overexpression of VEGF-A by various endometrium cellular components. Interpretation of immunohistochemical stains using the method of computer morphometry allows quantitative indicators characterizing the intensity of angiogenesis marker expression in the endometrium during the menstrual cycle to be obtained. The level of VEGF-A expression can be used as an additional marker improving the quality of biopsy diagnostics in patients with infertility.

Keywords: chronic endometritis; infertility; vascular endothelial growth factor A; immunohistochemistry; computer morphometry

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

For citation: Chuprinenko L.M., Slavinsky A.A., Sevostyanova E.S., Verevkin A.A., Drushevskaya V.L., Kotov V.S., Krutova V.A. Expression of vascular endothelial growth factor A in the endometrium in uterine factor infertility. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(1): 85–95. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-1-85-95>

Submitted 11.10.2019

Revised 15.12.2019

Published 20.02.2020

Введение

Семейство сосудистых эндотелиальных факторов роста (VEGF) принято считать основным среди всех медиаторов ангиогенеза. Это гликопротеины, стимулирующие формирование новых кровеносных и лимфатических сосудов. В ряде клинических исследований показана эффективность использования факторов роста в качестве индукторов неоангиогенеза у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей или облитерирующими поражениями коронарных артерий [1]. Семейство включает в себя 6 факторов: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E и плацентарный фактор роста (PLGF). Рецепторы VEGF экспрессируются гемопозитивскими стволовыми клетками, моноцитами, макрофагами, эндотелиальными клетками кровеносных и лимфатических сосудов [2].

Ведущую роль в ангиогенезе играет сосудистый эндотелиальный фактор роста типа А (VEGF-A). VEGF-A экспрессируется гладкомышечными клетками сосудов, макрофагами, участвует в механизмах опухолевого роста и физиологического обновления ткани [3]. Циклическое обновление эндометрия в физиологических условиях невозможно без активного участия эндотелиальных факторов роста. Являясь мощным модулятором роста и трансформации кровеносных сосудов, VEGF принимает участие в обеспечении адекватной васкуляризации эндометрия в период имплантации и полноценной плацентации хориона в конце первого триместра беременности [4].

Наличие хронического воспалительного процесса в эндометрии влечет за собой разрушение экстрацеллюлярного матрикса, изменение гистоархитектоники и последующую ишемию ткани, обусловленную склерозом стенок сосудов, что создает предпосылки к нарушению механизмов имплантации плодного яйца и развитию бесплодия [5–7]. Установлено, что полиморфизм рецепторных генов VEGF-A наиболее часто встречается у пациенток с идиопатическими формами привычного невынашивания беременности на ранних сроках [8].

Патоморфологическая оценка функционального состояния эндометрия представляется актуальной в связи с высокой распространенностью бесплодных браков и использования процедуры ЭКО. В литературе имеются единичные оценочные морфологические данные и отсутствуют количественные критерии, характеризующие экспрессию сосудистых эндотелиальных факторов роста в эндометрии [10].

Цель исследования — определение уровня экспрессии сосудистого эндотелиального фак-

тора роста типа А в оценке функционального состояния эндометрия при хроническом эндометрите у пациенток, страдающих бесплодием.

Материалы и методы исследования

Исследованы биопсии эндометрия, полученные от 41 пациентки с хроническим эндометритом, который был диагностирован в качестве маточного фактора развития бесплодия. Все женщины проходили обследование перед проведением процедуры ЭКО в Клинике ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России в 2018 году.

Критерии участия в исследовании: овуляторный менструальный цикл, диагноз хронического эндометрита, подтвержденный гистологическим исследованием, в качестве маточного фактора в развитии бесплодия. Пациенток исключали из исследования при наличии эндометриоза, аутоиммунных и эндокринных заболеваний. Всем женщинам проведено комплексное обследование, включающее анамнестические данные, клинико-лабораторные исследования, УЗИ органов малого таза. Средний возраст обследуемых составил $32,3 \pm 2,6$ года. У 30 женщин бесплодие было вторичным (73,2%), а у 11 женщин имело первичный характер. Длительность периода бесплодия составляла от 1,5 до 6 лет.

Биопсию эндометрия проводили в обе фазы менструального цикла: на 8–10-й день фолликулярной фазы и на 21–24-й день лютеиновой фазы. Фиксацию и проводку биопсийных образцов осуществляли общепринятыми методами. Из парафиновых блоков изготавливали срезы ткани толщиной 5 мкм, окрашивали гематоксилином Майера и 1%-ным водно-спиртовым раствором эозина. Диагноз хронического эндометрита ставили при обнаружении в эндометрии лимфо-макрофагальной инфильтрации стромы с периваскулярным и/или перигландулярным расположением клеточного инфильтрата, с наличием плазматических клеток и нейтрофильных лейкоцитов в сочетании со склерозом стенок спиральных артерий и фиброзом стромы. Группу сравнения составили 39 женщин (средний возраст $30,7 \pm 4,4$ года) с мужским фактором развития бесплодия и морфологически верифицированным отсутствием воспалительного процесса в эндометрии.

Иммуногистохимическое исследование проводили с помощью двойных антител с предварительной депарафинизацией и демаскировкой антигенов. Использовали разведенные готовые к применению моноклональные антитела к рецепторам сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF-A (Diagnostic Bio Systems, USA). Для визуализации антигена использовали

мультимерную безбиотиновую систему детекции REVEAL с 3,3-диаминобензидином в качестве хромогена (Spring Bio Science, USA). Ядра клеток докрашивали гематоксилином Гарриса. Количественную оценку результатов иммуногистохимического исследования осуществляли с помощью программного обеспечения с открытым кодом ImageJ [9]. Критерием интенсивности экспрессии фактора роста VEGF-A в тканях служил предложенный нами коэффициент площади окрашивания (КПО) — отношение суммарной площади продукта иммуногистохимической реакции к площади биоптата, выраженный в процентах.

При статистической обработке результатов исследования использовали программу MedCalc Statistical Software version 19.1.3 (MedCalc Software bv, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2019). Проверку характера распределения вариационных рядов производили с помощью критериев Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка. Для определения достоверности различий между средними значениями групп применяли критерий Крамера — Уэлча. Нулевую гипотезу отвергали при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У пациенток с хроническим эндометритом фаза пролиферации характеризовалась интенсивной иммуногистохимической реакцией с антителами к VEGF-A в эпителиальном и стромальном компонентах эндометрия. Эпителий желез и люминального слоя имел диффузную мембранную и цитоплазматическую реакцию. Также диффузную экспрессию рецепторов к VEGF-A наблюдали во всех клетках стромы эндометрия и в эндотелиальной выстилке сосудов (рис. 1 А).

В фазу секреции при хроническом эндометрите отмечено выраженное иммуногистохимическое окрашивание эпителиального компонента с тенденцией к формированию гранулярности продукта реакции в цитоплазме эпителия желез (рис. 1 Б). Экспрессия фактора роста эндотелием артериальных и венозных сосудов стромы носила умеренный характер. В 38 % случаев отмечена гиперэкспрессия фактора роста в эпителии отдельных желез.

У пациенток группы сравнения без хронического эндометрита фаза пролиферации характеризовалась диффузной мембранной и цитоплазматической экспрессией сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF-A эпителием желез и люминального слоя, а также клетками стромы эндометрия. В функциональном слое эндометрия продукт реакции распределялся равномерно в эпителиальном и стромальном компонентах (рис. 2 А).

Базальный слой характеризовался меньшим уровнем экспрессии фактора роста по сравнению с функциональной зоной эндометрия.

В секреторную фазу менструального цикла интенсивность иммуногистохимической реакции была несколько ниже как в эпителии желез, так и в клетках стромы эндометрия по сравнению с фазой пролиферации (рис. 2 Б). Продукт реакции хорошо выявлялся в эндотелии формирующихся «клубков» спиральных сосудов функционального слоя слизистой оболочки.

Таким образом, в эндометрии пациенток без воспалительного процесса рецепторы к VEGF-A экспрессируют не только эндотелиоциты сосудов, но и фибробластоподобные клетки стромы, эпителий желез и люминального слоя эндометрия. При хроническом эндометрите экспрессия рецепторов к VEGF-A наблюдается в тех же структурных компонентах слизистой оболочки, однако распределение продукта иммуногистохимической реакции изменяется.

Для количественной оценки результатов иммуногистохимических реакций проведена компьютерная морфометрия изображений с определением суммарной площади продукта реакции и площади биоптата. Статистический анализ показал, что все вариационные ряды результатов исследования в сравниваемых группах имеют нормальное распределение. Поэтому количественные признаки представлены величиной среднего арифметического значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). При статистической проверке однородности групп по возрастному показателю подтверждена нулевая гипотеза.

Компьютерная морфометрия показала, что у женщин без хронического эндометрита интенсивность экспрессии VEGF-A, определенная по коэффициенту площади окрашивания, в фазу пролиферации составила в среднем $23,39 \pm 0,28\%$ (рис. 3). В секреторном эндометрии установлено снижение показателя в 1,8 раза ($p < 0,001$). При хроническом эндометрите в фазе пролиферации интенсивность экспрессии VEGF-A в 1,4 раза выше, чем в группе сравнения ($p < 0,001$) и составляет $31,18 \pm 0,68\%$. В фазе секреции коэффициент площади окрашивания в 1,9 раза превышает аналогичный показатель группы сравнения ($p < 0,001$).

Значения коэффициента площади окрашивания у пациенток с хроническим эндометритом и у женщин без воспалительного процесса в эндометрии в фазу пролиферации выше, чем в фазу секреции. Это указывает на более интенсивную экспрессию рецепторов фактора роста сосудов структурными компонентами пролиферативного эндометрия,

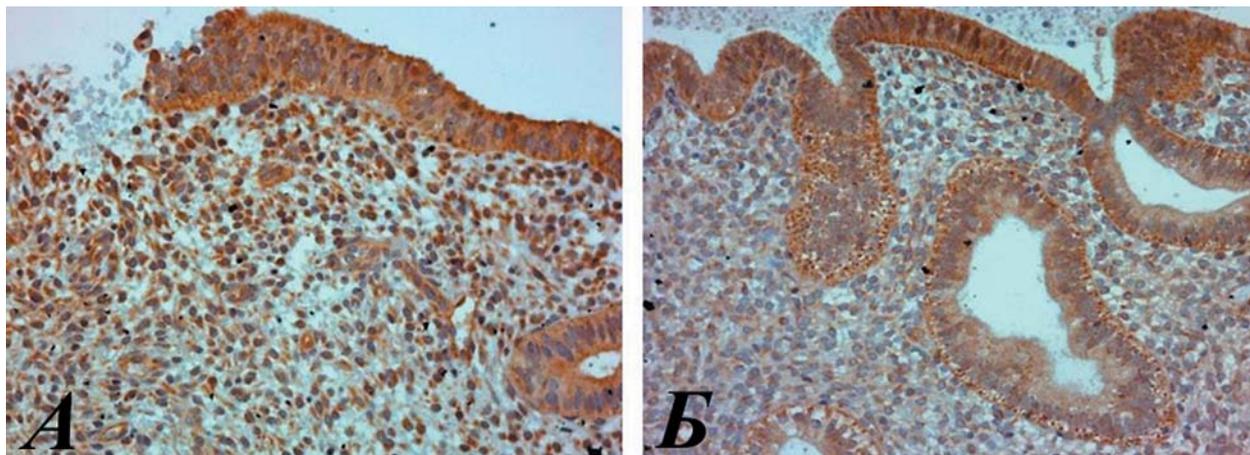


Рис. 1. Экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста клетками пролиферативного (А) и секреторного (Б) эндометрия при хроническом эндометрите. Иммуногистохимическая реакция с антителами к VEGF-А Безбиотиновый метод детекции, ув. об. $\times 20$, докраска ядер гематоксилином.
Fig. 1. Expression of vascular endothelial growth factor in the proliferative (A) and secretory (B) endometrium in patients with chronic endometritis. Immunohistochemistry with VEGF-A antibodies. Non-biotin detection. Magn. $\times 20$. Additional hematoxylin staining.

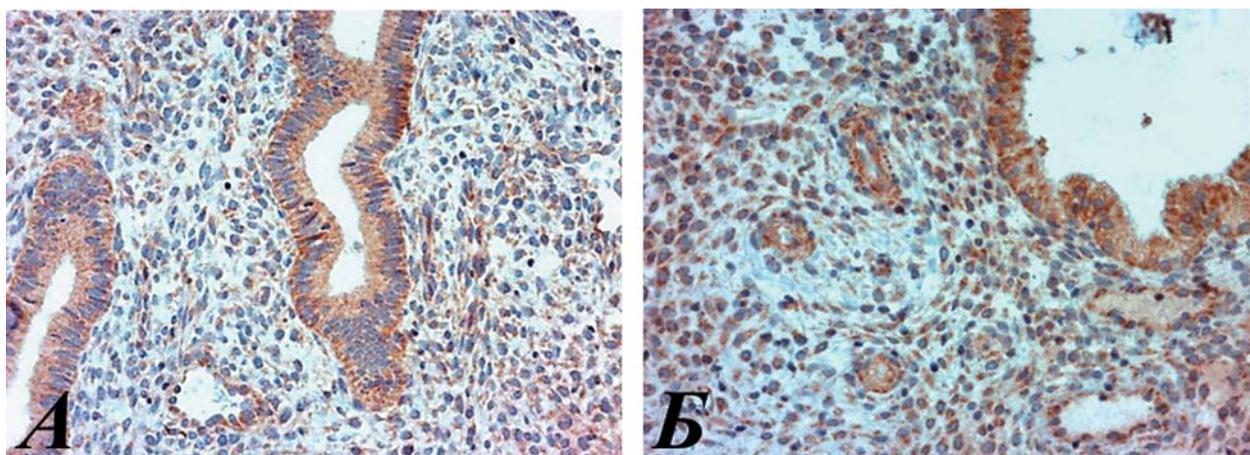


Рис. 2. Экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста клетками пролиферативного (А) и секреторного (Б) эндометрия у пациенток группы сравнения. Иммуногистохимическая реакция с антителами к VEGF-А Безбиотиновый метод детекции, ув. об. $\times 20$, докраска ядер гематоксилином.
Fig. 2. Expression of vascular endothelial growth factor in the proliferative (A) and secretory (B) endometrium in the control group. Immunohistochemistry with VEGF-A antibodies. Non-biotin detection. Magn. $\times 20$. Additional hematoxylin staining.

что определяет повышение скорости ангиогенеза, необходимого для адекватного кровоснабжения ткани. Последующее ремоделирование слизистой оболочки в фазу секреции и децидуоподобные изменения стромального компонента напрямую зависят от полноценного завершения пролиферативной трансформации и определяют «восприимчивость» слизистой оболочки к предстоящей имплантации бластоцисты [10, 11].

Компьютерный анализ показал, что экспрессия VEGF-А при хроническом воспалении в эндометрии на протяжении фаз менструального цикла снижается в меньшей степени, чем в группе

сравнения. Предложен расчетный критерий — коэффициент ангиогенеза (КА), который представляет собой частное от деления коэффициента площади окрашивания в пролиферативном эндометрии (Sp) на аналогичный показатель в секреторном эндометрии (Sc): $KA = Sp (\%) / Sc (\%)$. Коэффициент ангиогенеза при хроническом эндометрите составил 1,39, в группе сравнения 1,89.

Установлено, что уровень экспрессии VEGF-А при хроническом эндометрите превышает значения группы сравнения как в фазу пролиферации, так и в фазу секреции. При длительно

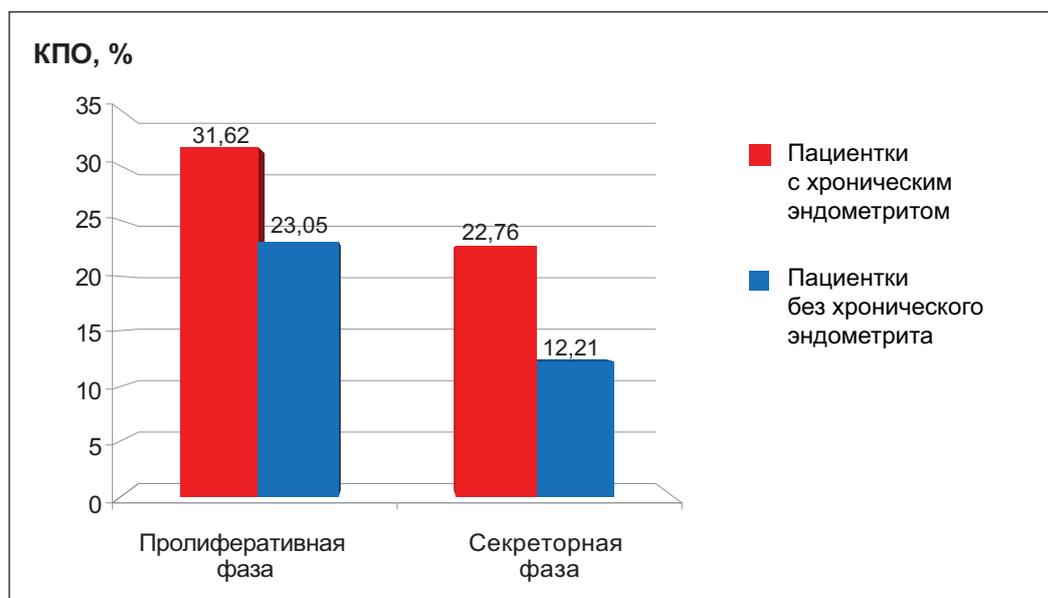


Рис. 3. Экспрессия VEGF-A в эндометрии. Компьютерная морфометрия, среднее значение коэффициента площади окрашивания (КПО, %).

Fig. 3. Endometrial VEGF-A expression. Computer morphometry, average stained area coefficient (SAC, %).

протекающей воспалительной реакции неизбежно нарушаются процессы циклической трансформации и ремоделирования эндометрия, что неизбежно приводит к нарушению фертильности и увеличению числа репродуктивных потерь [12, 13]. Важным регулятором экспрессии VEGF-A является содержание кислорода в ткани. Персистирующее течение воспалительной реакции сопряжено с усилением процесса коллагеногенеза в тканях. Периваскулярное накопление фибрилл коллагена приводит к утолщению стенок сосудов, ухудшению обменно-метаболических процессов и усиливает гипоксические изменения в тканях. Фиброз стромы, сопровождающийся структурной перестройкой сосудистого русла, часто наблюдается у пациенток с хроническим эндометритом [14]. Можно предположить, что изменение характера экспрессии ключевого фактора ангиогенеза клетками стромы и эпителием желез при эндометрите является механизмом компенсации, который направлен на стимуляцию регенеративных процессов при хроническом воспалительном процессе и прогрессирующем повреждении ткани.

Заключение

Таким образом, при хроническом эндометрите наблюдается гиперэкспрессия VEGF-A различными клеточными компонентами эндометрия. Высокий уровень экспрессии VEGF-A сохраняется на протяжении фолликулярной и лютеиновой фаз менструального цикла, что указывает на высокую интенсивность процессов ангиогенеза при хроническом воспалении в эндометрии.

Оценка результатов иммуногистохимического исследования, проведенная с помощью компьютерной морфометрии, позволяет получать количественные показатели, характеризующие интенсивность экспрессии маркеров ангиогенеза в эндометрии на протяжении менструального цикла. Определение уровня экспрессии VEGF-A может быть использовано как дополнительный метод, повышающий качество биопсийной диагностики у пациенток с маточным фактором в развитии бесплодия.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Funding

The authors declare that no funding from sponsors 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 the principles of ethics

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

Литература

1. Uccelli A., Wolff T., Valente P., Di Maggio N., Pellegrino M., Gürke L., Banfi A., Gianni-Barrera R. Vascular endothelial growth factor biology for regenerative angiogenesis. *Swiss. Med. Wkly.* 2019; 149: w20011. DOI: 10.4414/smw.2019.20011
2. Bergantino F., Guariniello S., Raucci R., Colonna G., De Luca A., Normanno N., Costantini S. Structure-fluctuation-function relationships of seven pro-angiogenic isoforms of VEGFA, important mediators of tumorigenesis. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015; 1854(5): 410–425. DOI: 10.1016/j.bbapap.2015.01.005
3. Нефедова Н.А., Харлова О.А., Данилова Н.В., Мальков П.Г., Гайфуллин Н.М. Маркеры ангиогенеза при опухолевом росте. *Архив патологии.* 2016; 2: 55–62. DOI: 10.17116/patol201678255-62
4. Келлэт Е.П., Шуршалина А.В., Корнеева Е.И. Роль эндометрия в неудачах реализации репродуктивной функции (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2010; 16(2): 16–20.
5. Козырева Е.В., Давидян Л.Ю., Кометова В.В. Хронический эндометрит в аспекте бесплодия и невынашивания беременности. *Ульяновский медицинко-биологический журнал.* 2017; 2: 56–62. DOI: 10.23648/UMBJ.2017.26.6218
6. Cicinelli E., Matteo M., Trojano G., Mitola P.C., Tinelli R., Vitagliano A., Crupano F.M., Lepera A., Miragliotta G., Resta L. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2018; 79(1). DOI: 10.1111/aji.12782
7. Крутова В.А., Чулкова А.М., Ванян Д.Л., Чуприненко Л.М., Каспарян Р.А., Копытко Е.Е. Неoadъювантная диагностика и лечение хронического эндометрита. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2018; 25(1): 23–29. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-1-23-29
8. Su M.T., Lin S.H., Chen Y.C., Kuo P.L. Gene-gene interactions and gene polymorphisms of VEGF-A and EG-VEGF gene systems in recurrent pregnancy loss. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2014; 31(6): 699–705. DOI: 10.1007/s10815-014-0223-2
9. Schneider C.A., Rasband W.S., Eliceiri K.W. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat. Methods.* 2012; 9(7): 671–675.
10. Коган Е.А., Демура Т.А., Водяной В.Я., Шуршалина А.В. Молекулярно-морфологические аспекты нарушений восприимчивости эндометрия при хроническом эндометрите. *Архив патологии.* 2012; 74(3): 15–27.
11. Wu D., Kimura F., Zheng L., Ishida M., Niwa Y., Hirata K., Takebayashi A., Takashima A., Takahashi K., Kushima R., Zhang G., Murakami T. Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2017; 15(1): 16–18. DOI 10.1186/s12958-017-0233-x
12. Лихачева В.В., Зорина В.Н., Третьякова Я.Н., Баженова Л.Г., Третьякова Т.В., Ренге Л.В. Современные представления о патогенезе хронического эндометрита. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2017; 4: 25–32.
13. Kimura F., Takebayashi A., Ishida M., Nakamura A., Kitazawa J., Morimune A., Hirata K., Takahashi A., Tsuji S., Takashima A., Amano T., Tsuji S., Ono T., Kaku S., Kasahara K., Moritani S., Kushima R., Murakami T. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2019; 45(5): 951–960. DOI: 10.1111/jog.13937
14. Коваленко Я.А., Крутова В.А., Наумова Н.В., Чуприненко Л.М. Эффективность программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов у женщин с хроническим неспецифическим эндометритом. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2017; (6): 59–64. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-6-59-64

References

1. Uccelli A., Wolff T., Valente P., Di Maggio N., Pellegrino M., Gürke L., Banfi A., Gianni-Barrera R. Vascular endothelial growth factor biology for regenerative angiogenesis. *Swiss. Med. Wkly.* 2019; 149: w20011. DOI: 10.4414/smw.2019.20011
2. Bergantino F., Guariniello S., Raucci R., Colonna G., De Luca A., Normanno N., Costantini S. Structure-fluctuation-function relationships of seven pro-angiogenic isoforms of VEGFA, important mediators of tumorigenesis. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015; 1854(5): 410–425. DOI: 10.1016/j.bbapap.2015.01.005
3. Nefedova N.A., Kharlova O.A., Danilova N.V., Malkov P.G., Gaifullin N.M. Markers of angiogenesis in tumor growth. *Arkhiv Patologii.* 2016; 2: 55–62 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/patol201678255-62
4. Kellet E.P., Shurshalina A.V., Korneeva E.I. The role of endometrium in reproductive failures. *Problemy Reproduktsii.* 2010; 16(2): 16–20 (In Russ.).
5. Kozyreva E.V., Davidjan L.U., Kometova V.V. Chronic endometritis in the aspect of infertility and pregnancy loss. *Ulj'janovskij Mediko-Biologicheskij Zhurnal.* 2017; 2: 56–62 (In Russ, English abstract). DOI: 10.23648/UMBJ.2017.26.6218
6. Cicinelli E., Matteo M., Trojano G., Mitola P.C., Tinelli R., Vitagliano A., Crupano F.M., Lepera A., Miragliotta G., Resta L. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2018; 79(1): e12782. DOI: 10.1111/aji.12782

7. Krutova V.A., Chulkova A.M., Vanyan D.L., Chuprinenko L.M., Kasparyan R.A., Kopytko E.E., Dyakova T.G. Neoadjuvant diagnosis and management of chronic endometritis. *Kubanskij Nauchnyj Medicinskij Vestnik*. 2018; 25(1): 23–29 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-1-23-29
8. Su M.T., Lin S.H., Chen Y.C., Kuo P.L. Gene-gene interactions and gene polymorphisms of VEGF-A and EG-VEGF gene systems in recurrent pregnancy loss. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2014; 31(6): 699–705. DOI: 10.1007/s10815-014-0223-2
9. Schneider C.A., Rasband W.S., Eliceiri K.W. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat. Methods*. 2012; 9(7): 671–675.
10. Kogan E.A., Demura T.A., Vodyanoy V.Y., Shurshalina A.V. Molecular and morphological aspects of endometrium receptivity malfunction in chronic endometritis. *Arkhiv Patologii*. 2012; 74(3): 15–27 (In Russ., English abstract).
11. Wu D., Kimura F., Zheng L., Ishida M., Niwa Y., Hirata K., Takebayashi A., Takashima A., Takahashi K., Kushima R., Zhang G., Murakami T. Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2017; 15(1): 16–18. DOI 10.1186/s12958-017-0233-x
12. Likhacheva V.V., Zorina V.N., Tretyakova Y.N., Bazhenova L.G., Tretyakova T.V., Renge L.V. Current views on the chronic endometritis pathogenesis. *Rossiiskiy Vestnik Akushera-Ginekologa*. 2017; 4: 25–32 (In Russ., English abstract).
13. Kimura F., Takebayashi A., Ishida M., Nakamura A., Kitazawa J., Morimune A., Hirata K., Takahashi A., Tsuji S., Takashima A., Amano T., Tsuji S., Ono T., Kaku S., Kasahara K., Moritani S., Kushima R., Murakami T. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2019; 45(5): 951–960. DOI: 10.1111/jog.13937
14. Kovalenko Y.A., Krutova V.A., Naumova N.V., Chuprinenko L.M. The effectiveness of in vitro fertilization and embryo transfer in women suffering from non-specific chronic endometritis. *Kubanskij Nauchnyj Medicinskij Vestnik*. 2017; (6): 59–64 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-6-59-64

Вклад авторов

Чуприненко Л.М.

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

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии.

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 и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление лабораторных образцов.

Славинский А.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 измерительных приборов, вычислительных ресурсов для анализа.

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

Севостьянова Е.С.

Проведение исследования — сбор и анализ полученных данных.

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

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.

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

Беревкин А.А.

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.

Друшевская В.Л.

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.

Котов В.С.

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.

Крутова В.А.

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.

Author contribution

Chuprinenko L.M.

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

Methodology development — methodology development and design.

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 — provision of laboratory samples.

Slavinsky A.A.

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.

Resource support of the research — provision of measurement instruments, calculation resources for analysis.

Statistical processing — the application of statistical methods for the analysis and synthesis of the research data.

Sevostyanova E.S.

Conducting research — data collection and analysis.

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

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

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

Statistical processing — the application of statistical methods for the analysis and synthesis of the research data.

Verevkin A.A.

Conceptualisation — 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.

Drushevskaya V.L.

Conceptualisation — 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.

Kotov V.S.

Conceptualisation — 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.

Krutova V.A.

Conceptualisation — 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.

Сведения об авторах / Information about the authors

Чуприненко Людмила Михайловна* — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патологической анатомии; заведующая патологоанатомическим отделением клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID iD 0000-0002-2770-3529

Контактная информация: e-mail: lmchbox@mail.ru; тел.: +7 (960) 481-38-15;

ул. Симиренко, д. 71/1, кв. 55, г. Краснодар, 350062, 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.

ORCID iD 0000-0001-9824-9186

Севостьянова Екатерина Сергеевна — ассистент кафедры патологической анатомии; врач клинической лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID iD 0000-0003-0128-5848

Веревкин Александр Александрович — ассистент кафедры патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID iD 0000-0002-4159-2618

Lyudmila M. Chuprinenko* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pathological Anatomy, Kuban State Medical University; Head of the Pathology Department, Clinic of the Kuban State Medical University.

ORCID iD 0000-0002-2770-3529

Contact information: e-mail: lmchbox@mail.ru; tel.: +7 (960) 481-38-15;

Simirenko str., 71/1, 55, Krasnodar, 350062, Russia

Alexander A. Slavinsky — Dr. Sci. (Biology), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Kuban State Medical University.

ORCID iD 0000-0001-9824-9186

Ekaterina S. Sevostyanova — Research Assistant, Department of Pathological Anatomy, Kuban State Medical University; Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Clinical Diagnostic Laboratory, Clinic of the Kuban State Medical University.

ORCID iD 0000-0003-0128-5848

Alexander A. Verevkin — Research Assistant, Department of Pathological Anatomy, Kuban State Medical University.

ORCID iD 0000-0002-4159-2618

Друшевская Виктория Леонидовна — доцент кафедры патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID iD 0000-0002-2845-566X

Котов Вадим Сергеевич — студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID iD 0000-0001-5469-3218

Крутова Виктория Александровна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии; главный врач клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID iD 0000-0002-9907-7491

Victoria L. Drushevskaya — Assoc. Prof., Department of Pathological Anatomy, Kuban State Medical University.

ORCID iD 0000-0002-2845-566X

Vadim S. Kotov — Student, Kuban State Medical University.

ORCID iD 0000-0001-5469-3218

Victoria A. Krutova — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University; Chief Doctor, Clinic of the Kuban State Medical University.

ORCID iD 0000-0002-9907-7491

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

РОЛЬ И ЗНАЧЕНИЕ АСПРОСИНА В РЕГУЛЯЦИИ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ И МЕТАБОЛИЗМА

Р. Х. Салимханов, В. Р. Шарифуллин, Ю. Р. Кушнарева*, А. Х. Каде, П. П. Поляков

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

Данный обзор предоставляет обобщенные сведения об аспросине — гормоне белой жировой ткани, открытом в 2016 году. Рассмотрена история открытия, механизм действия и основные мишени гормона, проанализированы изменения в плазменном уровне аспросина при различных патологических состояниях. Актуальность изучения этого вещества обусловлена его функцией: аспросин выступает в качестве регулятора ответа организма на непродолжительное голодание и играет существенную роль в развитии некоторых метаболических расстройств, в частности связанных с инсулинорезистентностью. Несмотря на сравнительно небольшое количество посвященных аспросину исследований, имеющиеся данные позволяют рассматривать его как потенциальную мишень в фармакотерапии сахарного диабета и ожирения, а также как диагностический маркер при этих и некоторых других состояниях.

Ключевые слова: *FBN1*, марфаноид-прогероидный синдром, белая жировая ткань, инсулинорезистентность

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Салимханов Р.Х., Шарифуллин В.Р., Кушнарева Ю.Р., Каде А.Х., Поляков П.П. Роль и значение аспросина в регуляции пищевого поведения и метаболизма. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(1): 96–104. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-1-96-104>

Поступила 17.11.2019

Принята после доработки 27.12.2019

Опубликована 20.02.2020

ROLE AND SIGNIFICANCE OF ASPROSIIN IN FEEDING BEHAVIOUR AND METABOLISM

Rustam H. Salimkhanov, Vladislav R. Sharifullin, Yulia R. Kushnareva*, Azamat Kh. Kade, Pavel P. Polyakov

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

Abstract

This article presents a review of available information on asprosin — a hormone of white adipose tissue discovered in 2016. The history of its discovery, as well as its action mecha-

nisms and main targets are examined. Changes in the plasma level of asprosin under some pathological conditions are analysed. The importance of studying asprosin is determined by its functions: asprosin regulates physiological processes during fasting and plays an important role in the development of metabolic disorders, such as insulin resistance. There are relatively few studies concerned with asprosin; however, this hormone can already be considered as a diagnostic marker and a potential target in the treatment of certain metabolic disorders, e.g. diabetes mellitus and obesity.

Keywords: *FBN1*, marfanoid-progeroid-lipodystrophy syndrome, white adipose tissue, insulin resistance

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

For citation: Salimkhanov R.H., Sharifullin V.R., Kushnareva Y.R., Kade A.Kh., Polyakov P.P. Role and significance of asprosin in feeding behaviour and metabolism. *Kubanskiy Nauchnyi Meditsinskiy Vestnik*. 2020; 27(1): 96–104. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-1-96-104>

Submitted 17.11.2019

Revised 27.12.2019

Published 20.02.2020

Введение

Адипокины — гормоны жировой ткани, задействованные в регуляции пищевого поведения и метаболизма. Хотя первые адипокины были открыты еще в 1994 г. [1], эта группа биологически активных веществ до сих пор остается относительно малоизученной и привлекает внимание исследователей как потенциальный источник новых идей в лечении метаболических расстройств.

В 2016 году группа исследователей из США во главе с Romere обнаружила новый гормон из группы адипокинов. Названный в честь преимущественно синтезирующей его белой жировой ткани (от гр. *aspros* — белый) аспросин является регулятором важнейших реакций организма на непродолжительное голодание, таких как высвобождение глюкозы из печени и усиление аппетита [2, 3].

Функции аспросина предполагают его тесную связь с развитием нарушений метаболизма. Исследования показывают, что изменение плазменного уровня аспросина отражается на чувствительности к инсулину, уровне гликемии и пищевом поведении. Настоящий обзор ставит целью обобщить имеющиеся на данный момент сведения об аспросине, его основных свойствах и возможностях коррекции таких обменных заболеваний, как ожирение или сахарный диабет 2-го типа, путем воздействия на уровень аспросина в крови.

Аспросин — гормон белой жировой ткани

Аспросин был открыт в 2016 году при изучении группой Romere редкого наследственного заболевания, известного как неонатальный про-

героидный синдром (НПС), или синдром Видемана — Раутенштрауха (OMIM: 264090). НПС характеризуется гипофагией и частичной липодистрофией, затрагивающей в основном подкожную жировую клетчатку лица и конечностей. Название болезни отражает фенотипическое сходство с прогерией, вызванное специфическим лицевым дисморфизмом, при этом признаки истинной прогерии (преждевременное старение) отсутствуют.

Согласно обзору Paolacci и соавт., к началу 2017 года был зарегистрирован 51 случай НПС, но лишь у 15 пациентов этот диагноз не вызывает сомнений. Другие 24 пациента, вероятно, страдают от иных, фенотипически похожих на НПС заболеваний, тогда как для оставшихся 12 верификация диагноза невозможна ввиду недостатка данных [4].

Полноэкзомное секвенирование, проведенное группой Romere у двух изучаемых ими пациентов с диагнозом НПС, выявило гетерозиготные мутации гена *FBN1* (OMIM: 134797). Эти мутации расположены в предпоследнем экзоне *FBN1*, при этом дефектный транскрипт «защищен» от нонсенс-опосредованной дегградации РНК (*Nonsense-mediated decay, NMD*). Анализ литературы подтвердил наличие идентичных мутаций у еще пяти больных, которым ранее был поставлен диагноз НПС [5–9].

Подобный характер наследования, а также выраженные в той или иной степени у всех больных черты синдрома Марфана, позволили объединить эти случаи под названием марфанойд-прогероидного синдрома (МПС), или липодистрофии Марфана (OMIM: 616914). Впервые это название предложили Takenouchi и соавт.

в статье 2013 года, однако окончательное утверждение МПС в качестве отдельной нозологической единицы произошло после выхода обзора Passarge и соавт. в 2016 году [10]. Существовавшая на протяжении нескольких лет неопределенность привела к тому, что авторы некоторых статей, включая группу Romere, продолжали использовать неонатальный прогероидный синдром как диагноз для людей, страдающих в действительности марфаноид-прогероидным синдромом [2].

Продукт *FBN1* — профибриллин, состоит из 2871 аминокислоты и подвергается протеолизу сериновой протеазой фурином (КФ 3.4.21.94) [11, 12]. В результате образуется структурный белок фибриллин-1 и С-концевой 140-аминокислотный протеин с молекулярной массой 30 кДа, которым и является аспросин. Отщепленный С-концевой фрагмент подвергается посттрансляционным модификациям, несвойственным для аспросина бактериального происхождения, который тем не менее обладает сходными эффектами [2]. Таким образом, за синтез аспросина отвечают два последних экзона *FBN1*. Мутации в них приводят к образованию белкового продукта, оказывающего доминантно-негативный эффект, что выражается в аномально низкой концентрации гормона.

Наибольшая экспрессия *FBN1* обнаруживается в белой жировой ткани (БЖТ) [2]. Она является основным (но, вероятно, не единственным) источником аспросина в организме. В пользу этого говорит двукратное снижение концентрации гормона у животных с моделью синдрома Берардинелли — Сейпа (гомозиготная утрата *BSCL2* (OMIM: 606158)) [2], при котором отсутствует до 70% жировой ткани. Синтезированный аспросин накапливается внутри адипоцитов и высвобождается при снижении плазменной концентрации глюкозы. Из-за подобного паттерна секреции уровень аспросина в крови подвержен циркадным колебаниям: наибольшая концентрация гормона отмечается утром, после ночного голодания, а прием пищи приводит к резкому ее падению. Высокое содержание глюкозы в крови снижает уровень секреции аспросина по механизму отрицательной обратной связи, однако не уменьшает интенсивность его синтеза. Период полувыведения гормона составляет примерно 145 минут (для синтезированного бактериями аспросина — 20 минут). Отличий в плазменной концентрации аспросина у мужчин и женщин не наблюдалось.

Сниженная плазменная концентрация инсулина, сопровождаемая нормальной чувствительностью к нему и эугликемией, отличает МПС

от врожденных генерализованных липодистрофий, обычно ассоциированных с развитием инсулинорезистентности. Как выяснилось в ходе исследований, плазменный уровень аспросина у пациентов Romere был значительно ниже нормальных значений [2].

Центральные и периферические эффекты аспросина

Используя меченный рекомбинантный аспросин, исследователи установили, что гормон, синтезированный в БЖТ, доставляется прежде всего в печень. Аспросин может проходить через ГЭБ и попадает в головной мозг, в частности в аркуатное ядро гипоталамуса, и обнаруживается в ликворе в концентрации в 4–5 раз меньше плазменной. Периферическое происхождение в сочетании с центральным действием роднит аспросин с другим регулятором аппетита — лептином [2, 3].

В печени мишенью аспросина является обонятельный рецептор *OR4M1*, связанный с Gs-белком и активирующий таким образом цАМФ/ПКА-зависимый путь передачи сигнала [13]. Обонятельные рецепторы представляют собой наиболее многочисленный тип рецепторов, связанных с G-белком. Хотя основная их локализация — обонятельный эпителий носа и обонятельные луковицы, они также экспрессируются и в других тканях, играя специфическую роль в развитии и регенерации скелетных мышц, пролиферации клеток при раке предстательной железы, метаболизме глюкозы в почках и других процессах. В гепатоцитах человека и мышей была обнаружена умеренная экспрессия *OR4M1* и его мышинового ортолога *OLFR734* соответственно [13].

Через цАМФ/ПКА-зависимый путь аспросин активирует глюконеогенез и выброс глюкозы из печени в кровь. Действие гормона имеет дозозависимый характер. Глюкагон, используя те же внутриклеточные пути, вызывает примерно в два раза более выраженный эффект. При этом аспросин и глюкагон действуют независимо друг от друга, что подтвердилось экспериментами на мышах с гомозиготной утратой *OLFR734* [13]. Полное ингибирование рецепторов глюкагона и катехоламинов также не отразилось на способности аспросина влиять на выброс глюкозы гепатоцитами.

Действие инсулина является антагонистическим по отношению к аспросину. С помощью применения гиперинсулинемического-эугликемического клэмпа на модели мышей с гипоморфной мутацией *FBN1* (также известна как MgR-мутация, снижает экспрессию *FBN1* до 20%) было

показано, что уровень инсулина не зависит от аспросина напрямую, а изменяется только в соответствии с уровнем глюкозы, который, в свою очередь, регулируется аспросином. Изменений в чувствительности тканей к инсулину под действием аспросина отмечено не было [2].

Интересно, что мыши, нокаутные по гену *OLFR734*, демонстрировали менее выраженную реакцию на аспросин, но не полное ее отсутствие. Это позволяет предположить, что в печени имеются и другие рецепторы, опосредующие действие этого гормона [13].

В гипоталамусе аспросин через цАМФ/ПКА-зависимый путь воздействует на нейроны, продуцирующие агути-родственный пептид (Agouti-related protein, AgRP). AgRP-нейроны при активации аспросином и другими регуляторными гормонами (например, грелином) угнетают деятельность анорексигенных проопиомеланокортин-продуцирующих (ПОМК) нейронов [14–18]. В результате активации подобного каскада усиливается аппетит и активируется пищевое поведение. Помимо орексигенного эффекта AgRP-нейроны способны также снижать расход энергии организмом. Однако в экспериментах не было выявлено значимого влияния аспросина на этот параметр [15]. Вероятно, разные популяции AgRP-нейронов в разной степени специализируются на повышении аппетита или снижении энергозатрат, и в случае действия аспросин-чувствительных клеток преобладает орексигенный эффект.

Абляция данных нейронов на фоне сбалансированной диеты приводит к исчезновению центральных эффектов аспросина. Это доказывает ключевую роль указанных нейронов в аспросин-опосредованной регуляции аппетита [16]. Однако при высококалорийном, богатом жирами питании влияние аспросина снова становится заметным, что говорит в пользу существования дополнительных путей реализации его эффектов [19]. Кроме того, показано, что лишь около 50% от всех AgRP-нейронов способны отвечать на действие аспросина, и часть этой популяции подвержена влиянию грелина. Помимо прочего, аспросин повышает возбудимость AgRP-нейронов, поэтому дефицит аспросина проявляется снижением чувствительности данной популяции нейронов к грелину [3].

Аспросин оказывает крайне незначительное действие на другие нейроны, задействованные в регуляции энергетического обмена: 5-НТ-продуцирующие, SF1-продуцирующие, дофаминергические, нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса (ПВЯ). Тем не менее измененная активность AgRP-нейронов при недостатке ас-

просина у мышей с моделью МПС приводит к повышению активности нейронов ПВЯ. Учитывая взаимосвязь ПВЯ с меланокортиновой системой [20], группа Duerschmid провела дополнительные эксперименты на мышах с хроническим меланокортиновым антагонизмом. У таких мышей нейтрализация аспросина моноклональными антителами не оказала значимого влияния на аппетит, в отличие от контрольной группы. Это позволяет предположить, что для адекватного действия аспросина на AgRP-нейроны необходимо нормальное функционирование меланокортиновой системы [3].

Роль дисфункции аспросина в патологии человека и перспективы патогенетической терапии

Повышенный уровень аспросина в плазме ассоциирован с инсулинорезистентностью. Подобный результат был зарегистрирован у пациентов с ожирением, преддиабетом и сахарным диабетом 2-го типа, синдромом поликистозных яичников, а также у мышей с ожирением, вызванным либо высокожировой диетой, либо мутацией лептина или его рецептора [2, 3, 22, 23]. Анализ распределения мРНК *FBN1* показал гиперэкспрессию гена в тканях, непосредственно задействованных в развитии инсулинорезистентности, а именно в белой и бурой жировой ткани и скелетных мышцах. Важно, что изменения в экспрессии *FBN1* не характерны для других состояний с выраженными отклонениями в уровне аспросина от нормы, как, например, голодание или стрептозотоцин-индуцированный диабет (абляция β-клеток поджелудочной железы, ведущая к гипoinsулинемии, гипергликемии и подавлению синтеза аспросина по механизму отрицательной обратной связи). Аспросин, таким образом, может быть связан с инсулинорезистентностью, приводя к избыточному выбросу глюкозы из печени в условиях гиперинсулинемии [2].

Введение специфических моноклональных антител к аспросину мышам с инсулинорезистентностью приводило к резкому падению плазменных концентраций аспросина и инсулина, гипофагии и снижению активности AgRP-нейронов [2, 3]. Подобные эффекты делают иммунологическую нейтрализацию аспросина перспективным методом для лечения ожирения и сахарного диабета 2-го типа.

Для изучения изменений, сопровождающих дефицит аспросина, была воссоздана модель МПС у мышей путем внесения небольшой делеции в последний экзон *FBN1* системой CRISPR/Cas9, что обеспечило сдвиг рамки считывания и гетерозиготную потерю аспросин-кодирующего

региона. Такие животные имели сниженную массу тела и аппетит, низкую концентрацию лептина в плазме, при этом гемодинамические параметры и функция щитовидной железы оставались в пределах нормы. Получая высокожировую диету на протяжении 6 месяцев, больные мыши оказались полностью защищены от развития ожирения и сахарного диабета 2-го типа [3]. Похожие результаты были получены и на мышцах, нокаутных по гену *OLFR734* [13].

Все вышеизложенное говорит о критической роли аспросина в развитии метаболических расстройств. Кроме того, последние исследования свидетельствуют о том, что аспросин может иметь более широкий диапазон действия в организме. Так, Zhang и соавт. отметили положительное антифибротическое действие аспросина на миокард в постинфарктный период [21].

Другие исследователи предлагают использовать аспросин в качестве маркера злокачественных новообразований, в частности злокачественной мезотелиомы [24, 25]. В то же время работ, посвященных применению аспросина непосредственно в клинической практике, на данный момент нет. Таким образом, гормон аспросин может оказаться полезным в самых разных областях медицины, но для этого требуется дальнейшее изучение возможных механизмов его действия и мишеней.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Funding

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

Список литературы

- Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman J.M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994; 372(6505): 425–432. DOI: 10.1038/372425a0.
- Romere C., Duerschmid C., Bournat J., Constable P., Jain M., Xia F., Saha P.K., Del Solar M., Zhu B., York B., Sarkar P., Rendon D.A., Gaber M.W., LeMaire S.A., Coselli J.S., Milewicz D.M., Sutton V.R., Butte N.F., Moore D.D., Chopra A.R. Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone. *Cell*. 2016; 165(3): 566–579. DOI: 10.1016/j.cell.2016.02.063
- Duerschmid C., He Y., Wang C., Li C., Bournat J.C., Romere C., Saha P.K., Lee M.E., Phillips K.J., Jain M., Jia P., Zhao Z., Farias M., Wu Q., Milewicz D.M., Sutton V.R., Moore D.D., Butte N.F., Krashes M.J., Xu Y., Chopra A.R. Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nat. Med.* 2017; 23(12): 1444–1453. DOI: 10.1038/nm.4432
- Paolacci S., Bertola D., Franco J., Mohammed S., Tartaglia M., Wollnik B., Hennekam R. C. Wiedemann-Rautenstrauch syndrome: A phenotype analysis. *Am. J. Med. Genet. A.* 2017; 173(7): 1763–1772. DOI: 10.1002/ajmg.a.38246
- Goldblatt J., Hyatt J., Edwards C., Walpole I. Further evidence for a marfanoid syndrome with neonatal progeroid features and severe generalized lipodystrophy due to frameshift mutations near the 3' end of the FBN1 gene. *J. Med. Genet. A.* 2011; 155A(4): 717–720. DOI: 10.1002/ajmg.a.33906
- Graul-Neumann L.M., Kienitz T., Robinson P.N., Baasanjav S., Karow B., Gillissen-Kaesbach G., Fahsold R., Schmidt H., Hoffmann K., Passarge E. Marfan syndrome with neonatal progeroid syndrome-like lipodystrophy associated with a novel frameshift mutation at the 3' terminus of the FBN1-gene. *J. Med. Genet. A.* 2010; 152A(11): 2749–2755. DOI: 10.1002/ajmg.a.33690
- Horn D., Robinson P.N. Progeroid facial features and lipodystrophy associated with a novel splice site mutation in the final intron of the FBN1 gene. *J. Med. Genet. A.* 2011; 155A(4): 721–724. DOI: 10.1002/ajmg.a.33905
- Jacquinet A., Verloes A., Callewaert B., Coremans C., Coucke P., de Paepe A., Debray F.G. Neonatal progeroid variant of Marfan syndrome with congenital lipodystrophy results from mutations at the 3' end of FBN1 gene. *Eur. J. Med. Genet.* 2014; 57(5): 230–234. DOI: 10.1016/j.ejmg.2014.02.012
- Takenouchi T., Hida M., Sakamoto Y., Torii C., Kosaki R., Takahashi T., Kosaki K. Severe congenital lipodystrophy and a progeroid appearance: Mutation in the penultimate exon of FBN1 causing a recognizable phenotype. *J. Med. Genet. A.* 2013; 161A(12): 3057–3062. DOI: 10.1002/ajmg.a.36157
- Passarge E., Robinson P., Graul-Neumann L. Marfanoid-progeroid-lipodystrophy syndrome: a newly recognized fibrillinopathy. *Eur. J. Hum. Genet.* 2016; 24(9): 1244–1247. DOI: 10.1038/ejhg.2016.6
- Lönnqvist D., Reinhardt L., Sakai L., Peltonen L. Evidence for furin-type activity-mediated C-terminal processing of profibrillin-1 and interference in the processing by certain mutations. *Hum. Mol. Genet.* 1998; 7(13): 2039–2044. DOI: 10.1093/hmg/7.13.2039
- Milewicz D.M., Grossfield J., Cao S.N., Kielty C., Covitz W., Jewett W. A mutation in FBN1 disrupts profibrillin processing and results in isolated skeletal features of the Marfan syndrome. *J. Clin. Invest.* 1995; 95(5): 2373–2378. DOI: 10.1172/JCI117930
- Li E., Shan H., Chen L., Long A., Zhang Y., Liu Y., Jia L., Wei F., Han J., Li T., Liu X., Deng Y., Wang Y.

- OLFR734 Mediates Glucose Metabolism as a Receptor of Asprosin. *Cell Metabolism*. 2019; 30(2): 319–328. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.05.022
14. Aponte Y., Atasoy D., Sternson S.M. AgRP neurons are sufficient to orchestrate feeding behavior rapidly and without training. *Nat. Neurosci.* 2011; 14(3): 351–355. DOI: 10.1038/nn.2739
15. Krashes M.J., Koda S., Ye C., Rogan S.C., Adams A.C., Cusher D.S., Maratos-Flier E., Roth B.L., Lowell B.B. Rapid, reversible activation of AgRP neurons drives feeding behavior in mice. *J. Clin. Invest.* 2011. 121(4): 1424–1428. DOI: 10.1172/JCI46229
16. Luquet S., Perez F.A., Hnasko T.S., Palmiter, R.D. NPY/AgRP neurons are essential for feeding in adult mice but can be ablated in neonates. *Science*. 2005; 310(5748): 683–685. DOI: 10.1126/science.1115524
17. Atasoy D., Betley J.N., Su H.H., Sternson S.M. Deconstruction of a neural circuit for hunger. *Nature*. 2012; 488(7410): 172–177. DOI: 10.1038/nature11270
18. Tong Q., Ye C.P., Jones J.E., Elmquist J.K., Lowell B.B. Synaptic release of GABA by AgRP neurons is required for normal regulation of energy balance. *Nat. Neurosci.* 2008; 11(9): 998–1000. DOI: 10.1038/nn.2167
19. Denis R.G., Joly-Amado A., Webber E., Langlet F., Schaeffer M., Padilla S.L., Cansell C., Dehouck B., Castel J., Delbès A.S., Martinez S., Lacombe A., Rouch C., Kassis N., Fehrentz J.A., Martinez J., Verdié P., Hnasko T.S., Palmiter R.D., Krashes M.J., Güler A.D., Magnan C., Luquet S. Palatability can drive feeding independent of AgRP neurons. *Cell Metabolism*. 2015; 22(4): 646–657. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.07.011
20. Garfield A.S., Li C., Madara J.C., Shah B.P., Webber E., Steger J.S., Campbell J.N., Gavrilo O., Lee C.E., Olson D.P., Elmquist J.K., Tannous B.A., Krashes M.J., Lowell B.B. A neural basis for melanocortin-4 receptor-regulated appetite. *Nat. Neurosci.* 2015; 18(6): 863–871. DOI: 10.1038/nn.4011
21. Zhang X., Jiang H., Ma X., Wu H. J. Increased serum level and impaired response to glucose fluctuation of asprosin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J. Diabetes Investig.* 2019; 16. DOI: 10.1111/jdi.13148
22. Wang Y., Qu H., Xiong X., Qiu Y., Liao Y., Chen Y., Zheng Y., Zheng H. Plasma asprosin concentrations are increased in individuals with glucose dysregulation and correlated with insulin resistance and first phase insulin secretion. *Mediators Inflamm.* 2018; 2018: 9471583. DOI: 10.1155/2018/9471583
23. Alan M., Gurlek B., Yilmaz A., Aksit M., Aslanipour B., Gulhan İ., Mehmet C., Taner C. E. Asprosin: a novel peptide hormone related to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol.* 2018; 35(3): 220–223. DOI: 10.1080/09513590.2018.1512967
24. Kocaman N., Artaş G. Can novel adipokines, asprosin and meteorin-like, be biomarkers for malignant mesothelioma? *Biotech. Histochem.* 2019; 1: 1–5. DOI: 10.1080/10520295.2019.1656344
25. Zhang Z., Tan Y., Zhu L., Zhang B., Feng P., Gao E., Xu C., Wang X., Yi W., Sun Y. Asprosin improves the survival of mesenchymal stromal cells in myocardial infarction by inhibiting apoptosis via the activated ERK1/2-SOD2 pathway. *Life Sci.* 2019; 231: 116554. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116554

References

1. Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman J.M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994; 372(6505): 425–432. DOI: 10.1038/372425a0.
2. Romere C., Duerschmid C., Bournat J., Constable P., Jain M., Xia F., Saha P.K., Del Solar M., Zhu B., York B., Sarkar P., Rendon D.A., Gaber M.W., LeMaire S.A., Coselli J.S., Milewicz D.M., Sutton V.R., Butte N.F., Moore D.D., Chopra A.R. Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone. *Cell*. 2016; 165(3): 566–579. DOI: 10.1016/j.cell.2016.02.063
3. Duerschmid C., He Y., Wang C., Li C., Bournat J.C., Romere C., Saha P.K., Lee M.E., Phillips K.J., Jain M., Jia P., Zhao Z., Farias M., Wu Q., Milewicz D.M., Sutton V.R., Moore D.D., Butte N.F., Krashes M.J., Xu Y., Chopra A.R. Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nat. Med.* 2017; 23(12): 1444–1453. DOI: 10.1038/nm.4432
4. Paolacci S., Bertola D., Franco J., Mohammed S., Tartaglia M., Wollnik B., Hennekam R. C. Wiedemann-Rautenstrauch syndrome: A phenotype analysis. *Am. J. Med. Genet. A.* 2017; 173(7): 1763–1772. DOI: 10.1002/ajmg.a.38246
5. Goldblatt J., Hyatt J., Edwards C., Walpole I. Further evidence for a marfanoid syndrome with neonatal progeroid features and severe generalized lipodystrophy due to frameshift mutations near the 3' end of the FBN1 gene. *J. Med. Genet.* A 2011; 155A(4): 717–720. DOI: 10.1002/ajmg.a.33906
6. Graul-Neumann L.M., Kienitz T., Robinson P.N., Baas-anjav S., Karow B., Gillessen-Kaesbach G., Fahsold R., Schmidt H., Hoffmann K., Passarge E. Marfan syndrome with neonatal progeroid syndrome-like lipodystrophy associated with a novel frameshift mutation at the 3' terminus of the FBN1-gene. *J. Med. Genet.* A. 2010; 152A(11): 2749–2755. DOI: 10.1002/ajmg.a.33690
7. Horn D., Robinson P.N. Progeroid facial features and lipodystrophy associated with a novel splice site mutation in the final intron of the FBN1 gene. *J. Med. Genet.* A. 2011; 155A(4): 721–724. DOI: 10.1002/ajmg.a.33905
8. Jacquinet A., Verloes A., Callewaert B., Coremans C., Coucke P., de Paepe A., Debray F.G. Neonatal progeroid variant of Marfan syndrome with congenital lipodystrophy results from mutations at the 3' end of

- FBN1 gene. *Eur. J. Med. Genet.* 2014; 57(5): 230–234. DOI: 10.1016/j.ejmg.2014.02.012
9. Takenouchi T., Hida M., Sakamoto Y., Torii C., Kosaki R., Takahashi T., Kosaki K. Severe congenital lipodystrophy and a progeroid appearance: Mutation in the penultimate exon of FBN1 causing a recognizable phenotype. *J. Med. Genet. A.* 2013; 161A(12): 3057–3062. DOI: 10.1002/ajmg.a.36157
 10. Passarge E., Robinson P., Graul-Neumann L. Marfanoid-progeroid-lipodystrophy syndrome: a newly recognized fibrillinopathy. *Eur. J. Hum. Genet.* 2016; 24(9): 1244–1247. DOI: 10.1038/ejhg.2016.6
 11. Lönnqvist D., Reinhardt L., Sakai L., Peltonen L. Evidence for furin-type activity-mediated C-terminal processing of profibrillin-1 and interference in the processing by certain mutations. *Hum. Mol. Genet.* 1998; 7(13): 2039–2044. DOI: 10.1093/hmg/7.13.2039
 12. Milewicz D.M., Grossfield J., Cao S.N., Kielty C., Covitz W., Jewett W. A mutation in FBN1 disrupts profibrillin processing and results in isolated skeletal features of the Marfan syndrome. *J. Clin. Invest.* 1995; 95(5): 2373–2378. DOI: 10.1172/JCI117930
 13. Li E., Shan H., Chen L., Long A., Zhang Y., Liu Y., Jia L., Wei F., Han J., Li T., Liu X., Deng Y., Wang Y. OLFRL1 Mediates Glucose Metabolism as a Receptor of Asprosin. *Cell Metabolism.* 2019; 30(2): 319–328. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.05.022
 14. Aponte Y., Atasoy D., Sternson S.M. AgRP neurons are sufficient to orchestrate feeding behavior rapidly and without training. *Nat. Neurosci.* 2011; 14(3): 351–355. DOI: 10.1038/nn.2739
 15. Krashes M.J., Koda S., Ye C., Rogan S.C., Adams A.C., Cusher D.S., Maratos-Flier E., Roth B.L., Lowell B.B. Rapid, reversible activation of AgRP neurons drives feeding behavior in mice. *J. Clin. Invest.* 2011. 121(4): 1424–1428. DOI: 10.1172/JCI46229
 16. Luquet S., Perez F.A., Hnasko T.S., Palmiter, R.D. NPY/AgRP neurons are essential for feeding in adult mice but can be ablated in neonates. *Science.* 2005; 310(5748): 683–685. DOI: 10.1126/science.1115524
 17. Atasoy D., Betley J.N., Su H.H., Sternson S.M. Deconstruction of a neural circuit for hunger. *Nature.* 2012; 488(7410): 172–177. DOI: 10.1038/nature11270
 18. Tong Q., Ye C.P., Jones J.E., Elmquist J.K., Lowell B.B. Synaptic release of GABA by AgRP neurons is required for normal regulation of energy balance. *Nat. Neurosci.* 2008; 11(9): 998–1000. DOI: 10.1038/nn.2167
 19. Denis R.G., Joly-Amado A., Webber E., Langlet F., Schaeffer M., Padilla S.L., Cansell C., Dehouck B., Castel J., Delbès A.S., Martinez S., Lacombe A., Rouch C., Kassis N., Fehrentz J.A., Martinez J., Verdié P., Hnasko T.S., Palmiter R.D., Krashes M.J., Güler A.D., Magnan C., Luquet S. Palatability can drive feeding independent of AgRP neurons. *Cell Metabolism.* 2015; 22(4): 646–657. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.07.011
 20. Garfield A.S., Li C., Madara J.C., Shah B.P., Webber E., Steger J.S., Campbell J.N., Gavrilova O., Lee C.E., Olson D.P., Elmquist J.K., Tannous B.A., Krashes M.J., Lowell B.B. A neural basis for melanocortin-4 receptor-regulated appetite. *Nat. Neurosci.* 2015; 18(6): 863–871. DOI: 10.1038/nn.4011
 21. Zhang X., Jiang H., Ma X., Wu H. J. Increased serum level and impaired response to glucose fluctuation of asprosin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J. Diabetes Investig.* 2019; 16. DOI: 10.1111/jdi.13148
 22. Wang Y., Qu H., Xiong X., Qiu Y., Liao Y., Chen Y., Zheng Y., Zheng H. Plasma asprosin concentrations are increased in individuals with glucose dysregulation and correlated with insulin resistance and first phase insulin secretion. *Mediators Inflamm.* 2018; 2018: 9471583. DOI: 10.1155/2018/9471583
 23. Alan M., Gurlek B., Yilmaz A., Aksit M., Aslanipour B., Gulhan İ., Mehmet C., Taner C. E. Asprosin: a novel peptide hormone related to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol.* 2018; 35(3): 220–223. DOI: 10.1080/09513590.2018.1512967
 24. Kocaman N., Artaş G. Can novel adipokines, asprosin and meteorin-like, be biomarkers for malignant mesothelioma? *Biotech. Histochem.* 2019; 1: 1–5. DOI: 10.1080/10520295.2019.1656344
 25. Zhang Z., Tan Y., Zhu L., Zhang B., Feng P., Gao E., Xu C., Wang X., Yi W., Sun Y. Asprosin improves the survival of mesenchymal stromal cells in myocardial infarction by inhibiting apoptosis via the activated ERK1/2-SOD2 pathway. *Life Sci.* 2019; 231: 116554. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116554

Вклад авторов

Салимханов Р.Х.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор, анализ и интерпретация данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи с внесением ценного содержания.

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

Шарифуллин В.Р.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация данных.

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

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

Кушнарева Ю.Р.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор и анализ данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, критический пересмотр и внесение ценного интеллектуального содержания.

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

Каде А.Х.

Разработка концепции — формулировка ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика.

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

Поляков П.П.

Разработка концепции — формулирование идеи.

Проведение исследования — сбор данных.

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

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

Contribution of the authors

Salimkhanov R.Kh.

Conceptualisation — formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — complication of a draft manuscript with valuable 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.

Sharifullin V.R.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — complication 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.

Kushnareva Y.R.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — collection and analysis of data.

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.

Kade A.Kh.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — analysis of data.

Text preparation and editing — critical review 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.

Polyakov P.P.

Conceptualisation — formulation of an idea.

Conducting research — collection of data.

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

Салимханов Рустам Халилович — студент 6-го курса лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID iD 0000-0001-8694-9679

Шарифуллин Владислав Рифкатович — студент 6-го курса лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID iD 0000-0003-3125-6159

Кушнарева Юлия Романовна* — студентка 4-го курса лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID iD 0000-0001-7873-4627

Контактная информация: e-mail: rafflezia.ju@yandex.ru, тел.: +7 (953) 114-63-64;

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

Каде Азамат Халидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID iD 0000-0002-0694-9984

Поляков Павел Павлович — ассистент кафедры общей и клинической патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID iD 0000-0002-9532-0626

Rustam H. Salimkhanov — 6th-year Student, General Medicine Department, Kuban State Medical University.

ORCID iD 0000-0001-8694-9679

Vladislav R. Sharifullin — 6th-year Student, General Medicine Department, Kuban State Medical University.

ORCID iD 0000-0003-3125-6159

Julia R. Kushnareva* — 4th-year Student, General Medicine Department, Kuban State Medical University.

ORCID iD 0000-0001-7873-4627

Contact information: e-mail: rafflezia.ju@yandex.ru, tel.: +7 (953) 114-63-64;

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

Azamat Kh. Kade — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of General and Clinical Pathological Physiology, Kuban State Medical University.

ORCID iD 0000-0002-0694-9984

Pavel P. Polyakov — Research Assistant, Department of General and Clinical Pathological Physiology, Kuban State Medical University.

ORCID iD 0000-0002-9532-0626

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ ВАРИКОЗНОЙ И ПОСТТРОМБОТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЕЙ

И.Н. Шанаев

Государственное бюджетное учреждение Рязанской области
«Областной клинический кардиологический диспансер»,
ул. Стройкова, д. 96, г. Рязань, 390026, Россия

Аннотация

Хронические заболевания вен нижних конечностей включают в себя патологию сосудов в пределах венозной системы и исключают заболевания, при которых вены страдают вторично (хроническая сердечная недостаточность, ятрогенные повреждения, опухолевая окклюзия). К основным клинико-морфологическим формам хронических заболеваний вен нижних конечностей относят: варикозную болезнь, посттромботическую болезнь и флебодисплазии. При этом, согласно данным литературы, на варикозную болезнь приходится основной процент встречаемости — примерно от 70 до 86%. Посттромботическая болезнь встречается от 14 до 29% случаев и развивается, как правило, в течение первых двух лет после перенесенного эпизода тромбоза глубоких вен нижних конечностей у 20–50% пациентов. Именно эти два заболевания являются основной причиной развития хронической венозной недостаточности со значительным снижением трудоспособности и качества жизни в возрасте до 60 лет. Несмотря на достижения современной науки, этиопатогенез этих заболеваний еще до конца не изучен. При проведении инструментальной диагностики главной находкой становится патологический ретроградный кровоток в результате несостоятельности клапанов венозной системы нижних конечностей. Однако на сегодняшний день остается открытым вопрос, что появляется первым — несостоятельность клапанов или деформация самой венозной стенки. Данная статья посвящена обзору современных теорий о механизмах формирования клапанной недостаточности при варикозной и посттромботической болезнях. В обзоре также рассматриваются вопросы системных нарушений гемодинамики (морфологии и гемодинамики сердца) на фоне хронических заболеваний вен нижних конечностей.

Ключевые слова: варикозная болезнь, посттромботическая болезнь, клапанная недостаточность, нарушения системной гемодинамики

Конфликт интересов: автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шанаев И.Н. Современные представления о механизмах развития варикозной и посттромботической болезн. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(1):105–125. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-1-105-125>

Поступила 14.08.2019

Принята после доработки 10.12.2019

Опубликована 20.02.2020

MODERN VIEWS ON THE DEVELOPMENT OF VARICOSE AND POST-THROMBOTIC DISEASES

Ivan N. Shanaev

Ryazan Regional Clinical Cardiology Dispensary,
Stroykova str., 96, Ryazan, 390026, Russia

Abstract

Chronic diseases of the veins of the lower extremities include vascular pathologies within the venous system and exclude those, in which the veins suffer secondarily (chronic heart failure, iatrogenic damage, tumour occlusion). The main clinical and morphological forms of chronic diseases of the veins of the lower extremities include: varicose veins, post-thrombotic disease and phlebodysplasia. Moreover, according to publications, varicose disease accounts for the main percentage of occurrence, i.e. from about 70 to 86%. Post-thrombotic disease occurs from 14 to 29% of cases and develops, as a rule, during the first two years after an episode of deep vein thrombosis of the lower extremities in 20–50% of patients. These two diseases are the main reason for the development of chronic venous insufficiency with a significant decrease in working capacity and quality of life under the age of 60. Despite the achievements of modern science, the etiopathogenesis of these diseases is yet to be understood. Instrumental diagnostics allows a pathological retrograde blood flow due to the failure of the valves of the venous system of the lower extremities to be determined. However, the issue of what is primary — valvular insufficiency or venous wall deformation — remains open at the present time. This article is devoted to a review of modern theories about the mechanisms underpinning the formation of valvular insufficiency in varicose and post-thrombotic diseases. The review also addresses systemic hemodynamic disorders (heart morphology and hemodynamics) against the background of chronic diseases of the veins of lower extremities.

Keywords: varicose disease, post-thrombotic disease, valvular insufficiency, systemic hemodynamic disturbances

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

For citation: Shanaev I.N. Modern views on the development of varicose and post-thrombotic diseases. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(1): 105–125. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-1-105-125>

Submitted 14.08.2019

Revised 10.12.2019

Published 20.02.2020

Впервые патогенетическую роль венозных клапанов описал в 1676 г. R. Wiseman. Он связывал появление варикозно-измененных вен нижних конечностей с несостоятельностью клапанов. В 1806 г. Tomaso Rimma также связывал появление варикозных вен с клапанной недостаточностью, но причин этого объяснить не мог. Vardenben в 1880 г. предположил, что это происходит из-за возрастной инволюции. В 1953 г. Saphir обнаружил, что после 30 лет в венозных клапанах увеличивается количество коллагеновых волокон, но эти изменения не приводят к значительным нарушениям их функции [1–3]. Действительно, если развитие клапанов зависит от гемодинамических условий в регионе, в котором они локализируются [4], то с возрастом, из-за уменьшения движения, они несут снижен-

ную нагрузку, что может обуславливать их инволюцию. Г.А. Маринов приводит следующие данные: в возрасте до 25 лет в заднебольшеберцовых венах (ЗББВ) встречается в среднем 2,8 неполноценного клапана; в большой подкожной вене (БПВ) — 3,0; в малой подкожной вене (МПВ) — 4,0. В возрасте 25–60 лет в ЗББВ встречается 6,9 несостоятельного клапана, в БПВ — 4,9, в МПВ — 16,7. В возрасте старше 60 лет: в ЗББВ — 11,1; в БПВ — 15,3; в МПВ — 18,7 несостоятельного клапана соответственно [1]. Но несмотря на то что прослеживается связь между старением и процессом ремоделирования венозной стенки, возрастная инволюция и варикозная болезнь — это разные состояния [2].

Варикозная болезнь вен нижних конечностей (ВБВНК) — заболевание, главным признаком

которого является деформация венозных стволов за счет поражения опорно-сократительных элементов венозной стенки [4, 5]. Ведущим процессом в развитии ВБВНК является прогрессирующий регионарный флебосклероз. Под этим понимается, что склеротические изменения в венозной стенке начинают последовательно формироваться во всех отделах венозной системы, начиная с наиболее трудно дренируемых в ортостазе, т.е. поверхностной венозной системы. Прогрессирующий характер флебосклероза является важным качественным признаком, и это относится как к объему поражения, так и к степени изменения венозной стенки. Именно эта особенность отличает его от изменений, возникающих при возрастной инволюции, которые описываются как равномерное обеднение венозной стенки мышечными и эластическими элементами [2, 4].

Основная находка при инструментальном обследовании пациентов с ВБВНК — наличие патологических токов крови через уровень клапана [6, 7]. Интересно, что на сегодняшний день в зарубежной литературе остается открытым вопрос, что является первым — несостоятельность клапанов или деформация венозной стенки [1, 8]. Отечественные ученые однозначно отвечают на этот вопрос — пластичность венозных клапанов противоречит возможности изолированного поражения клапанов без изменения венозной стенки [4].

В классических работах Тренделенбурга и Делбе ведущая роль в механизме развития варикозного расширения вен нижних конечностей отводится рефлюксу крови по наружной подвздошной и проксимальному отделу бедренной вены. С учетом данных о распространенности клапанов на этом сегменте их наиболее постоянной локализацией будет участок бедренной вены (БВ) ниже устья глубокой вены бедра и на уровне сафенофemorального соустья (СФС). Однако из-за того, что клапаны глубоких вен будут находиться под защитой мышц бедра, на остиальный клапан СФС будет приходиться основная нагрузка, и он будет иметь наибольший риск развития недостаточности. Однако на современном этапе данный взгляд на патогенез ВБВНК выглядит достаточно упрощенным. Основными компонентами патогенеза ВБВНК являются:

- 1) первичное замедление оттока крови из нижних конечностей в ортостазе;
- 2) локальное расширение венозной стенки на уровне основания клапана при переходе в положение ортостаза;
- 3) формирование на поверхности эндотелия зон с низкой силой сдвига;
- 4) «относительная» гипоксия в результате венозного стаза или замедления оттока;

5) гиперпродукция тканевых вазоактивных регуляторов транскапиллярного обмена (гистамин, серотонин);

- 6) морфологические изменения венозной стенки;
- 7) варикозная деформация венозных стволов;
- 8) формирование клапанной недостаточности;
- 9) возможное развитие тромбоза в варикозно-измененных венах.

Под первичным замедлением венозного оттока из нижних конечностей подразумевается начальное нарушение гемодинамики в связи с действием так называемых «производящих» этиологических факторов. Под этими факторами в первую очередь понимается специфика профессиональной нагрузки: длительная работа, сидя или стоя с ограниченной подвижностью, а также тяжелая работа с повышением давления в брюшной полости и замедлением кровотока в нижней полой вене [2, 5]. При этом отечественные ученые считают, что значение этих факторов проявляется не столько в создании венозной гипертензии, так как в подобных случаях значительного увеличения венозного давления не происходит, сколько депонировании дополнительных объемов крови в нижних конечностях и замедлении кровотока.

Согласно П.Г. Швальбу, реакция сосудистого русла нижних конечностей на вертикальную позицию характеризуется дилатацией вен [4]. При этом локальное расширение венозной стенки на уровне основания клапана может увеличить физиологический рефлюкс. Эта «утечка» может, в свою очередь, еще больше расширить вену. F. Calota также считает, что клапанный сегмент больше всего страдает при длительном ортостазе [8]. Геометрия венозного сегмента меняется от эллипса до цилиндрической формы и при движении к «периферии» створки клапанов образуют наибольшую щель в области комиссур, через которую постепенно все больший объем крови направляется ретроградно. Клапанные комиссуры, отмечает автор, наиболее подвержены риску повреждения от длительного повышения венозного давления. В дальнейшем происходит очевидное увеличение рефлюксной щели, которая становится ограниченной комиссурой клапана, синусом венозной стенки, краниальной поверхностью основания клапана и аксиальной стороной створки. Рефлюкс часто направляется от основания клапана к противоположной стенке вены, что может привести к асимметричному расширению венозной стенки под клапаном. Но F. Calota отмечает, что подобные функциональные поражения клапана являются диспластическими, т.е. на фоне уже

имеющихся дефектов в структуре клапана, вызванных врожденными или приобретенными факторами.

В работах А. Н. Веденского отмечено, что длительный рефлюкс способствует морфологическим изменениям венозной стенки [9]. В то же время, по современным представлениям, даже в отсутствие рефлюкса венозный стаз вызывает формирование на поверхности эндотелия зон с низкой или нулевой силой сдвига (механического воздействия тока крови — shear stress), что, в свою очередь, может привести к структурным изменениям венозной стенки [10]. Кроме того, замедление оттока крови изменяет насыщенность синусов клапанов кислородом, что потенциально может привести к формированию тромбов [5].

Другим патогенетическим механизмом развития ВБВНК является гиперпродукция тканевых вазоактивных регуляторов трансапиллярного обмена и их избыточное поступление в отводящую венозную систему в ответ на замедление кровотока в венах нижних конечностей [4]. Доказательством этому являются:

а) выраженная тучноклеточная реакция ускоренного цикла развития этих клеток с дегрануляцией и пузырьковидной секрецией в соединительной ткани конечности, особенно в коже;

б) высокое содержание в них гистамина;

в) биологическое свойство продуктов секреции тучных клеток (гистамина, серотонина и активированных ими других биологически активных веществ, например кининов) вызывать мобилизацию, пролиферацию и фибробластическую трансформацию соединительнотканых клеток;

г) развитие фибропластических процессов во всех отделах венозной системы со стороны подкожных вен (как известно, кожа является одним из основных «депо» гистамина в организме);

д) очаговое усиление активности моноаминоксидазы в интима измененных вен;

е) постоянное наличие очаговых острых дистрофических процессов в интима измененных вен;

ж) активирование реакции тучных клеток на путях циркуляции лимфы в регионарных лимфоузлах.

Дополнительным подтверждением значения фактора гиперпродукции тканевых вазоактивных регуляторов трансапиллярного обмена в развитии ВБВНК является разбор возможного влияния беременности как этиологического фактора.

Общепринятым является мнение, что у большинства женщин варикозное расширение вен появляется впервые во время беременности [11]. При этом высокая частота встречаемости данной патологии объясняется особенностями гестационного процесса:

1) увеличением объема циркулирующей крови до 130 %; замедлением скорости оттока от нижних конечностей (отток крови от матки увеличивается почти в 20 раз, поэтому вены подвздошного сегмента переполняются и не могут осуществить нормальный отток из нижних конечностей);

2) гормональная перестройка организма, которая включает повышение уровня прогестерона (до 250 раз), снижающего венозный тонус. Но кроме повышения прогестерона в организме значительно увеличиваются концентрации свободного гистамина. Увеличение концентрации гистамина связывается с интенсивным ростом тканей плода. Интересно отметить, что варикозная трансформация при беременности может иметь обратимый характер. Однако временная резкая активация продукции гистамина в определенных условиях может и быть причиной появления варикозной болезни.

Как уже было сказано выше, структурные изменения затрагивают не только поверхностные и глубокие вены нижних конечностей, но и перфорантные вены (ПВ), при этом их развитие должно рассматриваться как результат сочетанного действия и фактора замедления кровотока, и фактора биогенных продуктов [4, 11–13]. Так как опорно-сократительные элементы венозной стенки локализованы в среднем слое, то особое значение имеет перестройка средней оболочки в деформации венозных стволов [4, 5]:

1) первоначально процесс склероза охватывает главным образом соединительнотканые прослойки, формирующие вторичный коллагеновый каркас стенки вены, мало затрагивая сами мышечные пучки. Происходит равномерное утолщение соединительнотканых прослоек между пучками мышечных волокон. В том числе в самых внутренних отделах меди, где волокна обычно всегда тонки и располагаются диффузно. Также отмечается гипертрофия эластической оболочки в области внутренней мембраны и гипертрофия незначительных мышечных волокон. При этом толщина средней оболочки еще практически не меняется;

2) далее поражаются мышечные пучки за счет утолщения межпучковой соединительной ткани, которая как бы врастает в мышечные пучки или равномерно и диффузно охватывает гладкомышечные клетки. В результате происходит

гипертрофия большинства мышечных волокон внутри пучков. Также происходит утолщение внутренней эластической мембраны, ее удвоение или расслоение. Число наружных эластических мембран увеличивается, но эластические волокна, локализуемые внутри мышечных пучков, оказываются истонченными или фрагментируются. Эти изменения сопровождаются утолщением средней оболочки;

3) на следующей стадии вначале полностью исчезают тонкие внутрипучковые эластические волокна, потом атрофируется вся сеть продольных волокон, затем — внутренние эластические мембраны и в конце — наружные. Разрушение эластического каркаса обуславливает типичный для ВБВНК признак — извитость вен. Атрофические изменения гладкой мышечной ткани выражаются в общем уменьшении ее массы и в потере нормальной структуры мышечных пучков на фоне истощения стенки сосудов;

4) заключительное состояние средней оболочки при ВБВНК характеризуется абсолютным преобладанием склеротических изменений. Медиа при этом утрачивает свои черты и практически полностью состоит из плотной волокнистой соединительной ткани.

Эти изменения в средней оболочке венозной стенки на голени всегда более тяжело выражены, чем на бедре [4].

Структурные изменения интимы и адвентиции очень близки к изменениям в средней оболочке [4, 13]. Но интересно, что в 10,6% случаев изменений в интиме не наблюдается при сопутствующем поражении меди. Это позволяет характеризовать флебосклероз меди как самостоятельный и независимый процесс [4].

Производное интимы — клапаны, которые являются основной функциональной единицей вен [5, 14]. Клапанный аппарат поверхностных и глубоких вен имеет отличия в строении: синусы поверхностных вен содержат мышечные элементы [14]. Поэтому логично предположить, что функция клапанов поверхностных вен будет нарушаться уже на стадии гипертрофии. Синусы теряют эластичность за счет гипертрофии продольной мускулатуры; как следствие, створки теряют приспособления натяжения и расслабления и нарушается венозный отток. Синусы глубоких вен не содержат мышечные волокна, поэтому недостаточность клапанов появляется гораздо позже.

По данным П.Г. Швальба и Ю.И. Ухова, при поражении клапанного аппарата в большинстве случаев возникает фиброэластоз створок

с равномерным или неравномерным утолщением за счет образования грубоволокнистого коллагена с характерной извитостью хода пучков. Интересно, что при этом может наступать весьма своеобразное укорочение створок, когда они не только укорачиваются, но еще и утолщаются с самих краев, давая микроскопическую картину полипа или булавы. В то же время рубцовый склероз может начаться с основания клапана — клапанного валика, где определяется только грубоволокнистая соединительная ткань. При этом отмечается общая тенденция к утолщению всей створки и ее укорочению. Но клапаны становятся несостоятельными только в стадии диффузного склероза [4]. По данным С.А. Сушкова, клапанная недостаточность также появляется только при диффузном склерозе и атрофии опорно-двигательных элементов [12]. В результате полной атрофии на месте локализации клапанов остаются только эндотелиальные складки. Синусы не определяются, а венозные стволы имеют вид «трубы».

Развитие основных симптомов ВБВНК и значимого нарушения венозного оттока реализуется через поврежденный клапанный аппарат и в меньшей степени из-за нарастающей жесткости венозной стенки [4].

Среди практических врачей существуют два взгляда на начальные уровни формирования клапанной недостаточности при варикозной болезни:

1) начало варикозной трансформации связано с расширением отдельных венозных веточек, а несостоятельность магистральных стволов подкожных вен присоединяется гораздо позже. Эта теория развития лежит в основе органосохраняющих методик лечения ВБВНК (ASVAL) [15];

2) варикозная болезнь вен нижних конечностей начинается с сафенофemorального или сафенопопliteального соустья (СПС) и очень редко с коммуникантных и подкожных вен [7, 9].

Данные современной литературы и практические наблюдения показывают, что второй вариант встречается гораздо чаще: рефлюкс в области СФС встречается до 66% случаев, в области СПС до 10% [5, 9].

Верхняя треть бедра и область СФС не случайно оказываются в зоне риска, тому есть анатомические предпосылки: у фасциального влагалища бедренных сосудов с суставной капсулой тазобедренного сустава имеется связь. У новорожденного влагалище сосудов и капсула сустава непосредственно сращены на значительном протяжении. С увеличением объема

мышц эта связь, обуславливающая влияние движений в тазобедренном суставе на кровоток в сосудах нижней конечности, осуществляется посредством фасциального отрога. Этот отрог от общего фасциального влагалища бедренных сосудов идет к капсуле тазобедренного сустава и участвует в образовании переднего фасциального узла. Движение в тазобедренном суставе способствует опорожнению зоны сафенофemorального соустья. Фасциальное влагалище подколенных сосудов связано с коленным суставом похожим образом. Малоподвижная работа может привести к венозному застою и расширению магистральных стволов подкожных вен ноги, вследствие чего нарушается работа клапанов и становится возможным ретроградный кровоток [9]. При несостоятельности СФС рефлюкс по БПВ наблюдается в более чем 50% случаев (и далее переходит на подкожный приток на бедре или голени), рефлюкс по МПВ наблюдается до 6,2% случаев [5, 7, 9]. Несостоятельность перфорантных вен появляется по мере нарастания патологической венозной емкости в поверхностных венах и характеризуется появлением в большинстве случаев одной или двух несостоятельных ПВ на голени, так как идет перераспределение патологического объема крови из поверхностной венозной сети через ПВ в глубокие вены [7, 9, 16]. Интересно, что по современным представлениям недостаточность ПВ считается обратимой после устранения рефлюкса из поверхностной венозной сети [16, 17].

Под влиянием увеличенного притока крови из поверхностной венозной сети глубокие вены дилатируются. И в первую очередь расширяются магистральные вены голени. В норме диаметр ЗБВВ составляет 1,7–2,5 мм, при варикозной болезни вен нижних конечностей они могут сегментарно дилатироваться в два раза, на уровне впадения перфорантной вены, через которую идет возврат патологического объема крови [9, 17]. В иностранной литературе данный механизм повреждения перфорантных вен называется «ge-entery» [5]. Также могут дилатироваться подколенная вена и БВ с появлением сегментарной клапанной недостаточности [9]. Но, несмотря на это, глубокие вены не могут полностью компенсировать патологический объем крови из поверхностных вен. В этих условиях на мышечно-венозную помпу голени будет возлагаться главная компенсирующая роль, в том числе и за счет депонирования крови во внутримышечных коллекторах [4, 18]. По данным А. Б. Санникова и соавт., при клиническом классе хронических заболеваний вен (ХЗВ) С0 (по классификации CEAP) внутримышечные коллекторы голени в 76,6% имеют цилиндрическую

форму, в 16,7% — фузиформную локальную, в 6,6% — фузиформную протяженную. При классе ХЗВ С1 — эти цифры составляют 53,4; 33,3; 13,3%. При классе ХЗВ С2,3–11,2; 64,4; 24,4%. При классе ХЗВ С4–6–12,9; 38,7; 48,4% [18]. Депонирование крови в суральных венах ведет к перегрузке и неэффективной работе мышечно-венозной помпы голени, а патологическая гиперволемиа приводит к вовлечению еще большего количества ПВ, связанных с мышечно-венозной помпой голени. При полной дисфункции мышечно-венозной помпы в патологический процесс вовлекаются надлодыжечные ПВ, которые и считаются главной причиной появления трофических расстройств [4].

Помимо классического варикоза с поражением магистральных стволов подкожных вен, некоторые современные авторы выделяют изолированный варикоз притоков магистральных стволов с сохранением функции клапанов БПВ и МПВ [19]. Частота выявления изолированного варикозного расширения притоков без стволового рефлюкса по магистральным поверхностным венам колеблется от 3,9 до 17,9%. А. А. Малинин и соавт. предлагают классификацию изолированного варикоза, построенную на принципе определения бассейна впадения варикозных притоков: сафенные, несафенные и сочетанные варианты. Сафенные венозные притоки характеризуются непосредственным впадением в БПВ на разных уровнях, и, по данным авторов, их можно выделить в 35,9% случаев. Несафенные притоки впадают непосредственно в глубокие вены и встречаются в 55% случаев. Из них притоки несостоятельных ПВ встречаются у 41,5% пациентов, а притоки глубокой венозной системы ягодичной области и таза имеются у 8,2% больных. Сочетанный вид поражения был выявлен авторами у 9,1% пациентов. Интересно, что авторы не описывают несостоятельность СФС при наличии сафенных варикозно-измененных притоков. Но рефлюкс по СФС и БПВ может быть асимметричным, низкоинтенсивным, и зафиксировать его часто трудно с помощью ультразвукового дуплексного сканирования [20].

Возвращаясь к вопросам патогенеза ВБВНК, необходимо отметить, что еще одной, однако, нечастой причиной несостоятельности клапанов может быть травма [3, 5, 8]. F. Calota выделяет два вида поражения клапанов травматической природы:

- 1) на фоне большого внезапного напряжения;
- 2) на фоне предшествующей лейкоцитарной инфильтрации створок клапанов, что приводит к апоптозу эндотелиальных клеток и, соответственно, нарушению структуры створок [8].

Но большинство ученых рассматривают воспалительное ремоделирование клапанов только вместе с ремоделированием венозной стенки. J. Vergan приводит данные, что при исследовании клапанов БПВ, взятых у пациентов с хроническими заболеваниями вен, обнаружена инфильтрация моноцитами и макрофагами створок клапанов: инфильтрация в большей степени появлялась в клапанном синусе, чем в дистальных частях створок и венозной стенки. Автор считает, что это говорит о наличии связи с венозной гипертензией в нижних конечностях, которое является причиной возникновения воспалительных реакций и последующих изменений в венозных клапанах, ведущих к их повреждению [3].

Пусковой фактор воспалительных изменений венозной стенки на сегодняшний момент точно не установлен, возможным вариантом является изменение силы сдвига, которое ведет к усилению апоптоза эндотелиоцитов, увеличению межклеточных промежутков в эндотелии и повышению его проницаемости. На этом фоне происходит роллинг и адгезия лейкоцитов к интиме [21]. Синтезируемые лейкоцитами и макрофагами вещества оказывают повреждающее воздействие на стенку вены, и возникает цепь реакций морфологической перестройки венозной стенки [5, 20, 21].

Однако серьезные возражения против этой теории приводят П.Г. Швальб и Ю.И. Ухов. Согласно их данным при гистологическом исследовании венозной стенки у пациентов с ВБВНК данных за лейкоцитарную инфильтрацию венозной стенки и клапанов получено не было. Также не было получено данных за повышенное содержание в крови лейкоцитов, при заборе крови как из кубитальной вены, так и варикозно-измененной вены в зоне трофических расстройств [4]. Кроме того, термин «венозная гипертензия» неправомерен, так как давление в вертикальном положении в поверхностных и глубоких венах у пациентов без патологии вен нижних конечностей и с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей соответствует расстоянию до сердца и является величиной постоянной [4].

Определяющим фактором при лейкоцитарном повреждении венозной стенки считается эндотелиальная дисфункция [5, 22, 23]. Термин «эндотелиальная дисфункция» был предложен в 1960 г. Williams-Kretshmer для обозначения морфологических изменений эндотелия при различных патологических процессах. При дальнейшем изучении он приобрел более расширенное толкование. На сегодняшний день под термином «эндотелиальная дисфункция» понимается генерализованное изменение функции эндоте-

лиальной выстилки, проявляющееся расстройством регуляции местного или системного кровообращения, увеличением прокоагулянтной, проагрегантной, антифибринолитической активности крови, повышением воспалительного потенциала. В отличие от интактного эндотелия, поврежденный эндотелий имеет низкую толерантность к действию механизмов клеточной адгезии и агрегации форменных элементов крови, а также к ангиоспазму. Результаты современных исследований позволяют считать эндотелиальную дисфункцию одним из важнейших факторов риска многих сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и заболеваний вен нижних конечностей [24].

Согласно данным отечественных и зарубежных ученых, дисфункция эндотелия у пациентов с варикозной болезнью первоначально проявляется на микрососудистом уровне, то есть на уровне *vasa vasorum* средней оболочки и адвентиции [23, 25]. Так, при классе С2 в меди и адвентиции отмечается пролиферация эндотелия и гладкомышечных клеток. Патологическая гиперволемиа может вызвать сдавление *vasa vasorum*, десквамацию эндотелия и как следствие — появление в крови эндотелиальных клеток. Число циркулирующих эндотелиальных клеток в норме не превышает 6×10^4 в 1 мл крови. Превышение этих показателей считается достоверным проявлением эндотелиальной дисфункции (ЭД) [22]. Наибольшие показатели числа циркулирующих эндотелиальных клеток выявляются на ранних стадиях заболевания. При клиническом классе С3 дисфункция эндотелия определяется уже на уровне капиллярного и посткапиллярного русла [23]. В случае же наличия трофических расстройств эндотелиальные клетки в крови появляются только при ухудшении течения заболевания. Вероятно, это связано с тем, что *vasa vasorum* подвергается стойким изменениям и просвет сосудов практически полностью закрыт, а десквамация эндотелия идет уже на макроуровне [22]. П.Г. Швальб и Ю.М. Стойко считают, что ЭД играет важнейшую роль в ремоделировании венозной стенки [23]. Однако почему появляется ЭД, остается еще полностью непонятным. Возможным вариантом запуска ЭД можно считать «относительную» гипоксию в результате первичного замедления оттока крови [25–27]. Как клеточный ответ на гипоксию в венозной стенке появляются HIF-1a и HIF-2a белки, которые считаются основными регуляторами транскрипции клеточного и развивающегося на гипоксию ответа [27–29]. По данным J. Vujan и соавт., HIF-1a проявляется у молодых людей с минимальным рефлюксом по магистральным подкожным венам (или даже без него) чаще, чем

у людей старшего возраста с теми же гемодинамическими параметрами, что говорит о большей степени гипоксии в молодом возрасте [25]. Кроме того, значительное увеличение HIF-1а было связано с повышением присутствия BCL2 (В-клетка/белок CLL лимфомы 2) на эндотелии сосудов, что приводит к ингибированию апоптоза и увеличению дилатации венозной стенки. Экспрессия белка HIF-2а была ниже и выявлялась только в 49% случаев. Интересно, что у пациентов со значительным рефлюксом экспрессии белка HIF-2а была меньше, чем с небольшим рефлюксом. Lim C.S. и соавт. также приводит данные, что при БВБНК экспрессия HIF-1а и -2а была повышенной и обратно пропорциональна процессам гипоксии [29]. Присутствие гиперэкспрессии HIF-1а и -2а может быть маркером гипоксической среды в начале патологического процесса, считают авторы. HIF-1а и -2а достигают пиковой экспрессии во время умеренного рефлюкса и уменьшаются с развитием тяжелой гипоксии. Процесс клеточного деления зависит от доступности кислорода, но ингибирование пролиферации клеток не всегда наступает в гипоксических ситуациях. В этом контексте HIF-1а в отличие от HIF-2а играет роль ослабления автономной клеточной пролиферации. При умеренной гипоксии количество кислорода достаточно, чтобы вызвать клеточную пролиферацию, HIF-2а легко активируется, так как не зависит от вовлечения в этот процесс других молекул. Повышенная экспрессия HIF-1а наблюдается при тяжелой гипоксии, которая замедляет пролиферацию клеток. Эти изменения совместимы с последовательностью стадий гипертрофии-атрофии, которая происходит во время ремоделирования венозной стенки.

В состоянии гипоксии клетками эндотелия также выделяется фактор VEGF. VEGF влияет на пролиферацию эндотелия, повышение проницаемости сосудистой стенки, и его эффекты на уровне *vasa vasorum* могут приводить к нарушению трофики венозной стенки и развитию морфологических изменений [5, 20].

По другим данным повреждения эндотелия могут быть вызваны различными видами токсинов, аллергическими реакциями [24]. Также в литературе встречаются данные, что повреждение гликокаликса может привести к появлению эндотелиальной дисфункции [30, 31]. Эндотелиальный клеточный гликокаликс представляет собой неровный полисахаридный «ворс» над сосудистой стенкой, расположенный на ее клеточной поверхности к просвету сосуда и отличающийся заметной подвижностью и деформируемостью. Эта полисахаридная выстилка на поверхности

клеток состоит из углеводных компонентов протеогликанов и гликопротеинов, которые закреплены на клеточной мембране и способны связывать ингредиенты крови. Толщина гликокаликса составляет 0,4–0,5 нм, занимая 10–20% внутрисосудистого объема. Вся структура гликокаликса вместе с находящимися в нем молекулами и экстравазированной плазмой называется эндотелиальным поверхностным слоем, который рассматривается как защитный слой на сосудистой стенке:

а) защищает эндотелиальные клетки от избыточного слушивания, вызванного током крови;

б) способен связывать ферменты, блокирующие свободные радикалы кислорода (эти ферменты помогают поддерживать биодоступность оксида азота, предотвращая, таким образом, эндотелиальную дисфункцию);

в) является транспортным сетевым барьером для трансэндотелиального передвижения молекул и пористым гидродинамическим партнером взаимодействия с красными и белыми клетками крови в микрососудах.

По своему эмбриональному и филогенетическому происхождению и, соответственно, функциям эндотелиоциты родственны лейкоцитам [31]. Лейкоциты и эндотелиоциты показывают высокую тропность и комплементарность друг к другу в условиях прекращения кровотока. При гипоперфузии лейкоциты устремляются к эндотелиоцитам и плотно фиксируются на них при условии повреждения гликокаликса. Самой распространенной причиной повреждения гликокаликса может быть влияние слушивающего механического воздействия крови. Однако тут надо отметить, что, во-первых, данная ситуация больше подходит для спортсменов или лиц, занимающихся интенсивным физическим трудом, а во-вторых, в норме при увеличении *shear-stress*, эндотелиальные клетки усиливают выработку гиалуроновой кислоты — одной из пяти гликозамингликановых цепей, входящих в состав протеингликанов. Это является механизмом, способным компенсировать слушивающее воздействие крови. И только при наличии дополнительного воздействия медиаторов воспаления: С-реактивного белка, TNF- α , брадикинина, гистамина, деструкция гликокаликса уже не может компенсироваться. В дальнейшем освобождаются молекулы адгезии, вызывая соприкосновение форменных элементов крови со стенкой сосуда с последующей адгезией. Это активирует гены, отвечающие за экспрессию воспалительных и адгезивных молекул, которые вызывают дисфункцию эндотелия. Другой причи-

ной повреждения гликокаликса может быть влияние алиментарного фактора: увеличение жиров и холестерина в пище. Кроме того, гиповолемия помимо прямого повреждения гликокаликса является триггером выброса предсердного натрий-уретического пептида, который оголяет эндотелиальный поверхностный слой [32].

Важнейшим патогенетическим фактором ЭД считается нарушение образования оксида азота эндотелиоцитами [23, 33, 34]. Оксид азота является молекулярным мессенджером для регуляции тонуса сосудов. Повышение слущивания эндотелия вызывает увеличение синтеза оксида азота, который, расширяя просвет сосуда, уменьшает механическое воздействие крови на поверхность эндотелия. Кроме того, оксид азота опосредует воспалительный ответ — увеличивает функциональную активность моноцитов и макрофагов, а также активизирует матриксные металлопротеиназы [2, 5].

Металлопротеиназы — семейство внеклеточных Zn- и Ca-зависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса. Они принимают участие в ремоделировании тканей, ангиогенезе, пролиферации, миграции, дифференциации клеток, апоптозе, задержании роста опухолевых клеток. Секретируются различными клетками: нейтрофилами, макрофагами, фибробластами, гладкомышечными клетками эндотелия. Существует определенный баланс в составе металлопротеиназ и соотношении их с естественными тканевыми ингибиторами, нарушение которого и может привести к ВБВНК.

К.А. Khalil одним из первых предположил, что активация металлопротеиназ ведет к появлению воспалению и фиброза венозной стенки с последующей варикозной трансформацией [1, 35].

В. Nalk и соавт. отмечают суперэкспрессию MMP-1 до 92% в фрагментах варикозно-измененных вен по сравнению с неизмененными венами. Также наблюдается суперэкспрессия MMP-9 до 49% в интима и адвентиции варикозно-измененных вен [36].

J. Vujan и соавт. выявили суперэкспрессию MMP-2 и MMP-9 в варикозно-измененных венах. Авторы отмечают, что MMP-9 ответственна за позднее ремоделирование венозной стенки, а MMP-2 может наблюдаться, даже если рефлюкс еще не развился [25].

Р.Е. Калинин и соавт. также сообщают об увеличении содержания MMP-9 и MMP-1 у пациентов с ВБВНК. Кроме того, у пациентов с ва-

рикозом наблюдается уменьшение тканевого ингибитора металлопротеиназ (ТИМП-1) и ионов магния [37]. При этом нормализация показателей магния положительно влияет на содержание металлопротеиназ. Согласно рекомендациям авторов, помимо оперативного лечения, пациентам после операции необходимо назначить и фармакотерапию препаратами магния для предотвращения прогрессирования заболевания, так как магний стимулирует образование кальцитонина, который выводит ионы Ca из мягких тканей и плазмы крови и усиливает его захват остеобластами, тем самым снижая синтез MMP.

Однако воспринимать MMP как специфические маркеры при ВБВНК нельзя. Увеличение содержания MMP-9 и ТИМП-1 отмечается при атеросклерозе [5]. Кроме того, экспрессия MMP-1 и MMP-9 играет важную роль в процессе метастазирования при плоскоклеточном раке легкого и шейки матки, опухолях молочных желез. Поэтому повышение показателей данных белков можно воспринимать только в качестве маркеров воспаления.

А.И. Шевела и соавт. сообщают, что нарушение активности металлопротеиназ может происходить из-за дефектов генов. При этом у носителей аллеля А гена MMP при наличии повреждающего фактора происходит не только непосредственное повреждение венозной стенки под влиянием активации и высвобождения протеаз, но и еще процесс замедления восстановления венозной стенки, что приводит к формированию ВБВНК [38].

Многими работами доказано, что в этиологии заболевания большое значение имеет наследственный момент [3, 5, 33]. Е. Рососк и соавт. указывают на генетически обусловленную нарушенную способность к сократимости гладкомышечных клеток венозной стенки, что приводит к нарушению основной функции и появлению нетипичной для гладкомышечных клеток — синтетической [39]. Также в измененных клетках уменьшено количество цепей гладкомышечного миозина.

Варикозное расширение вен, связанное с врожденным нарушением структуры венозной стенки, относят часто к малым формам недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) [40, 41]. В основе синдрома лежит нарушение синтеза коллагена III типа с увеличением количества проколлагена. Это приводит к нарушению прочности соединительной ткани в органах и тканях, в том числе и в сосудистой стенке. Кроме того, согласно данным С.А. Сушкова, в венозной стенке происходит уменьшение

содержания коллагена IV типа и увеличение содержания коллагена VI [13]. Эти изменения направлены на сохранение прочности коллагенового каркаса венозной стенки, страдающего за счет перестройки крупных фибрилл, формируемых коллагеном III типа. Но эти данные не дают достоверного объяснения механизмам реализации этой предрасположенности к заболеванию, которое возникает не в раннем детстве, а лишь в молодом и зрелом возрасте. Поэтому вполне обосновано мнение П. Г. Швальба, что только изменения структуры коллагенового каркаса для реализации деформирующего эффекта недостаточно — требуется еще наличие высокой гидродинамической нагрузки, критическое ослабление сократительных способностей гладкой мускулатуры и нарушение структуры эластических волокон [4].

В то же время диспластические изменения могут быть обусловлены: неблагоприятной экологической обстановкой, нездоровым питанием, стрессами. Существуют данные литературы о роли дефицита магния в развитии дисплазии соединительной ткани, нехватки витамина С [5, 9]. Значительно влияют на изменение содержания коллагена глюкокортикоиды и эстрогены [2, 5]. Кроме того, эстрогены обладают активизирующим действием на метаболизм гистамина.

Нередко длительное течение ВБВНК и особенно декомпенсированные формы болезни с дерматитом и экземой могут осложняться тромбозом. Данный механизм развития клапанной недостаточности был одним из первых описан J. Nomans еще в 1917 г. [2]. По данным П. Г. Швальба и Ю. И. Ухова, в венах могут наблюдаться три вида тромботического процесса [4]:

1) тромбы с полным или частичным закрытием просвета вен при отсутствии признаков острого воспаления в венозной стенке, флеботромбоз;

2) тромбы с наличием той или иной степени диффузной острой воспалительной реакцией в венозной стенке — тромбофлебит;

3) микротромбы небольшой поверхностной локализации.

При флеботромбозах морфологическая перестройка венозной стенки, и особенно внутренней оболочки, является важным фактором возникновения тромбов.

Образование тромбов при тромбофлебитах считается обусловленным токсическим и коагуляционным эффектами бактериальных токсинов и появляется как результат воспалительного процесса, распространяющегося на стенку вены со стороны адвентиции по ходу *vasa vasorum*.

Микротромбы встречаются наиболее часто. Их можно обнаружить в большинстве удаленных варикозно-измененных вен, где имеются изменения интимы, особенно фиброзного характера. При этом отмечаются участки сдвигания набухшего эндотелия — проявление эндотелиальной дисфункции на более поздних стадиях заболевания и обнажение тромбогенного слоя субэндотелиальной соединительной ткани. Однако нарушения венозного оттока при этом не происходит, и они могут протекать без характерной клиники.

Организация тромба происходит по двум путям:

1) вращение *vasa vasorum* в толщу соединительной ткани, организующей тромб, что характерно для тромбофлебитов;

2) при флеботромбозах организация тромба идет со стороны сохранившегося просвета.

В любом случае, в ходе организации тромба происходит подтягивание и укорочение створок, а также нарушение эластичности венозного синуса. Это прямые механизмы, ведущие к формированию клапанной недостаточности. Но наиболее тяжелыми проявлениями клапанной недостаточности будут на фоне перенесенного тромбоза глубоких вен.

Согласно современным представлениям в этиологии тромбозов глубоких вен (ТГВ) важную роль, помимо первичного замедления венозного оттока, ЭД [34], имеет патология свертывающей системы крови [4, 5, 33]. Нормальная венозная стенка обладает большой фибринолитической активностью, которая еще больше возрастает при замедлении кровотока. При флебосклерозе происходит уменьшение концентрации кислых мукополисахаридов в соединительной ткани интимы, что снижает ее антикоагуляционные свойства. Но даже при длительном течении заболевания тромбофлебиты в системе поверхностных вен встречаются только у 14 % больных. Частота тромбозов глубоких вен не больше 4 %. Это притом что из трех факторов, составляющих триаду Вирхова и обуславливающую тромбообразование, при ВБВНК два фактора присутствуют постоянно: замедление тока крови и патология сосудистой стенки. Четких же данных о нарушении коагуляционных свойств крови в варикозно-измененных венах не получено [4].

Патология свертывающей системы может встречаться на фоне травм, беременности, родов, перенесенной операции. Она может проявляться на фоне сахарного диабета, системной красной волчанки, гиперлипидемии, болезни Бехтерева, миелопролиферативных заболеваний,

ВИЧ-инфекции, бактериального эндокардита, антифосфолипидного синдрома, сепсиса, тиреотоксикоза, а также при приеме некоторых лекарственных средств (гормональные препараты, фибринолитические препараты, некоторые виды антибиотиков) [33]. Одним из значимых факторов риска развития ТГВ является пожилой и старческий возраст [2, 33]. Злокачественные новообразования до 67 % повышают риск возникновения ТГВ. Пусковым механизмом коагуляции является тканевый фактор, вырабатываемый опухолевыми клетками. Как результат — активация факторов IX и X. Также к процессу тромбообразования подключается фактор некроза опухолей TNF- α . Под его влиянием активируются тучные клетки, высвобождая цитокины, протеазы, гистамин и гепариназу, что повреждает гликокаликс. Кроме того, из-за активности опухолевых клеток усиливается спонтанная агрегация тромбоцитов [32], что на фоне поврежденного эндотелиального поверхностного слоя еще более увеличивает риск тромбообразования.

Среди наследственных факторов можно выделить мутацию гена фибриногена, фактора свертывания V, метионин-синтазы-редуктазы [32, 41]. Р.Е. Калинин и соавт. сообщают, что наиболее часто встречающейся мутацией стала мутация в гене метионин-синтазы-редуктазы, которая может привести к гипергомоцистеинемии и оказывает влияние на формирование тяжелых форм венозной недостаточности [40].

П.Г. Швальб считает, что именно наследственные факторы патологии антикоагулянтной системы играют большую роль в возникновении тромбозов глубоких вен, и прежде всего — тромбофилия, клиническое значение которой не всегда оценивается [4]. Тромбофилия — дефект гемостаза, ведущий к высокому риску тромбообразования. Наиболее часто встречается врожденная патология гемостаза, связанная с дефицитом антитромбина III (до 0,2%), протеинов C и S (также до 0,2%, но с возрастом может увеличиваться до 50%), повышением уровня факторов VII и II [33].

Результатом перенесенного тромбоза глубоких вен становится посттромботическая болезнь (ПТБ), являющаяся наиболее частой причиной декомпенсированных форм хронической венозной недостаточности (ХВН) [2, 4, 5].

Несмотря на то что в литературе имеются сообщения, что ХВН развивается примерно у половины пациентов, перенесших ТГВ [5], на практике недостаточность венозного оттока из нижних конечностей наблюдается практически всегда в той или иной степени выраженности. Поэтому

тромбоз глубоких вен можно больше характеризовать как необратимый процесс, и ликвидация его без значительных последствий — это скорее исключение, чем правило.

Патогенез ПТБ достаточно сложен и начинает формироваться с момента образования тромба, нарушения венозного оттока и начала лизиса/реканализации тромба. П.Г. Швальб и Ю.И. Ухов так описывают эти процессы: «С гистологической точки зрения динамика организации тромба в глубоких венах голени или бедра однотипна: в венах бедра и голени выявляется картина разрастания плотной волокнистой соединительной ткани на месте тромба с замурованными островками грануляционной ткани и очагами скопления гемосидероцитов. Капилляры грануляционной ткани через разрушенную внутреннюю эластическую мембрану соединяются с расширенными и полнокровными *vasa vasorum*». Авторы подчеркивают, что выраженная васкуляризация при посттромботическом разрастании соединительной ткани является важным специфическим признаком, отличающим его от всех других видов пролиферативных процессов во внутренней оболочке [4].

Процесс организации тромбов во времени с учетом фактора повреждения эндотелия хорошо описан группой ученых из Белоруссии при экспериментальном исследовании [43]: В 1-е сутки эндотелий определяется на всей поверхности тромбированного участка вены. В то же время отмечается гофрированность эндотелиальной выстилки, набухание эндотелиоцитов, максимально выраженные в сроки 24 ч. К исходу 1-х суток в стенке вен определялось набухание меди, что явилось следствием изменения проницаемости эндотелия и выхода компонентов плазмы из просвета сосуда. Морфологические изменения в стенке вен на 3-и и 6-е сутки выражались в появлении участков десквамации эндотелия, дистрофических изменениях во внутренней оболочке венозной стенки и меди, явлений реактивного воспаления. В просвете сосуда определялся тромб с признаками организации. На 15-е сутки просвет сосуда был частично закрыт тромбом в стадии организации с появлением выстланных эндотелием щелей. При этом наряду фибробластами в толще тромба определялись формирующиеся волокнистые элементы. 30-е сутки характеризовались появлением в толще тромба большого количества новообразующихся сосудов. На 45-е сутки тромб был полностью замещен сетью мелких сосудов, что отражало завершение процесса ревазуляризации и определяло восстановление кровотока. На 90-е сутки в части препаратов выявлялся

небольшой, занимающий треть просвета организованный тромб с хорошо окрашенными коллагеновыми волокнами.

Эти данные приводятся неслучайно, по современным представлениям фактор эндотелиальной дисфункции является значимым не только в развитии ТГВ, но и в формировании тяжелых форм ПТБ, так как организация тромба не всегда идет хорошо при наличии выраженных признаков ЭД [33].

С точки зрения практического врача реканализация тромба может завершаться по разному [4, 5, 11]:

- 1) окклюзией тромбированного очага вены и формированием кровотока через коллатерали;
- 2) неравномерной, частичной реканализацией тромбов;
- 3) удовлетворительной и хорошей реканализацией тромбов и восстановлением венозного оттока.

Исходя из этих данных, в клинике выделяют следующие формы ПТБ: окклюзивную, смешанную и реканализованную. Наиболее благоприятным исходом считается третий вариант, так как отток крови восстанавливается из нижних конечностей. Окклюзия на уровне выходного отверстия мышечно-венозной помпы голени (МВП) и выше является важным фактором развития тяжелых форм хронической венозной недостаточности за счет нарушения оттока и ремоделирования работы МВП голени [4]. П.Г. Швальб отмечает, что на первом этапе (при тромбозе) наступает перегрузка МВП избыточным количеством крови из-за отсутствия путей оттока, но извращение кровотока не наступает и трофических расстройств нет. На втором этапе происходит патологическое извращение кровотока за счет появления горизонтального рефлюкса, т.е. ретроградного кровотока через перфорантные вены, связанные с работой МВП, который фиксируется даже в покое. Третий этап — усиление ретроградного кровотока через несостоятельные перфоранты. Основным моментом в развитии декомпенсированных форм ХВН является ретроградный кровоток по надлодыжечным ПВ, разрушающий клапаны в более мелких сосудах, с ними связанных, и ведущий к нарушению микроциркуляции в покровных тканях. Однако почему у части больных венозные язвы не образуются даже при значительном нарушении работы МВП, до сих пор остается неясным [2–5].

В обзоре литературы, посвященной вопросам этиопатогенеза ХЗВ, нельзя пройти еще мимо одного вопроса — системных нарушений гемоди-

намики. Сосуды системы нижней поллой вены, которые и поражаются при ХЗВ, напрямую связаны с правыми отделами сердца. Поэтому трудно предположить, что патология венозной системы нижних конечностей не повлияет на работу сердца.

ХЗВ объединяет нарушение венозного оттока вследствие феномена повышенного сопротивления [4]. При ВБВНК это создается за счет дилатации вен, а при ПТБ, наоборот, за счет резкого уменьшения суммарной площади оттока. При этом физический смысл величины венозного сопротивления определяется главным образом количеством крови, которое должно быть возвращено к сердцу. В норме количество крови, притекающей к сердцу, является основой для минутного объема (т.е. количество крови, выбрасываемое желудочком в одну минуту). Однако сердечный выброс определяется не только функцией самого миокарда, но и количеством крови, притекающей к сердцу по венам. Сердце не способно отдать больше крови в артериальную систему, чем получено из венозной системы. Поэтому депонирование возрастающих объемов крови при ВБВНК и ПТБ может сопровождаться вовлечением в патологический процесс сердца за счет «недогрузки».

Однако работ в литературе, посвященных этому вопросу, единицы. Наиболее детальные исследования вопросов нарушения системной гемодинамики были проведены И.Г. Костенко в 1980 году, как считают П.Г. Швальб и И.М. Игнатъев [4, 44]. В своей работе И.Г. Костенко показала, что увеличение объема циркулирующей крови является важнейшим механизмом долговременной адаптации и компенсации уменьшенного венозного возврата и «недогрузки» сердца как при ВБВНК, так и ПТБ [4, 44].

Исследование показало, что у всех пациентов с ВБВНК (73 человека) в горизонтальном положении объем циркулирующей крови (ОЦК) превышал на 20 % показатели здоровых людей и оказывался на полтора литра больше, чем в норме. Центральное венозное давление (ЦВД) было увеличено в 2 раза. У пациентов отмечались увеличение показателей сердечного индекса, индексов минутной и ударной работы. В вертикальном положении ОЦК уменьшалось в среднем на 12 % (у здоровых людей только на 3 %) и дефицит составлял от 230 до 2020 мл. Показатели сердечного выброса уменьшались, ударный индекс уменьшался на 25 %, сердечный индекс уменьшался более чем на 15 %. При этом даже тахикардия не могла нормализовать сердечный индекс. Уменьшение показателя сердечного выброса происходило по мере увеличения депонирования крови в вертикальном поло-

жени, но автор отмечает, что тенденция была слабая и степень уменьшения ОЦК в вертикальном положении в среднем оказывалась меньше, чем степень уменьшения сердечного индекса. И.Г. Костенко предполагает, что уменьшение сердечного выброса обусловлено не только истинным депонированием крови, но и другими факторами. Среди возможных причин:

1) уменьшение венозного тонуса, что автор объясняет атрофией мышечных клеток венозной стенки и невозможностью воздействия катехоламинов на нее;

2) слабость сердечной мышцы, возможной причиной которой является «недогрузка» сердца, что уменьшает сердечный выброс и, соответственно, коронарный кровоток.

Но «недогрузка» у пациентов с ВБВНК в вертикальном положении не абсолютная, а относительная, так как цифры ЦВД соответствуют норме и в горизонтальном положении нормализуются сердечный и ударный выбросы.

При измерении давления в правом предсердии (ПП) у пациентов с ВБВНК в горизонтальном положении отмечается увеличение показателей до $4,25 \pm 0,32$ мм рт. ст. против 2,8 мм рт. ст. в норме. Кроме того, обращает на себя внимание выраженное колебание давления в ПП, связанное с дыханием, которое оказывалось больше, чем у больных с пороками сердца. Систолическое давление в правом желудочке (ПЖ) было нормальным, диастолическое давление в начале нормальным, а в конце — на верхней границе нормы. В вертикальном положении давление в ПП было в 10 раз ниже, чем в горизонтальном положении. Значительно уменьшалось и конечное диастолическое давление в ПЖ, что указывает на уменьшение диастолического наполнения ПЖ.

На ЭКГ в горизонтальном положении отмечалось значительное удлинение фазы изометрического сокращения и всего периода напряжения. В то же время продолжительность фазы изгнания была в норме. И.Г. Костенко считает, что это отражает ослабление сократительных свойств миокарда, и описывает это как элемент «синдрома гиподинамии миокарда». У трети пациентов на ЭКГ наблюдалась депрессия сегмента S–T, уплощение интервала T, что свидетельствует о нарушении питания миокарда. Регистрация этих же признаков и в вертикальном положении может указывать на развитие морфологических изменений в сердце, считает автор.

Одним из факторов нормализации венозного возврата в вертикальном положении должна

являться работа МВП голени. Но из 12 пациентов давление не нормализовалось у 9 пациентов в процессе физической нагрузки. И только у 3 пациентов было отмечено повышение сердечного давления к концу ходьбы с 0,6 до 2,4 мм рт. ст., что подтверждает недостаточность функции МВП голени у пациентов с ВБВНК и обосновывает цель нормализации ее функции как главную цель при проведении оперативного лечения. В то же время автор указывает, что оперативное лечение лишь на время разрывает порочный круг, и общециркуляторные изменения не подвергаются полностью обратному развитию и могут служить причиной послеоперационных рецидивов. Этой же точки зрения придерживается и С.М. Лазарев и соавт. [45].

Группа пациентов с ПТБ включала 29 пациентов с декомпенсированными формами болезни (из них у 13 был синдром нижней полой вены) и 17 пациентов с отеочной формой. В горизонтальном положении у них отсутствовали выраженные изменения кровообращения, но была тенденция к уменьшению сердечного выброса и увеличению ОЦК. И.Г. Костенко отмечает, что отсутствие статистически значимой разницы связано с неоднородностью группы.

У пациентов с отеочной формой ПТБ (продолжительность заболевания до 2 лет) отмечалось уменьшение сердечного выброса как в горизонтальном, так и в вертикальном положении. В то же время отмечается незначительное увеличение ОЦК на 7% без гидростатического перераспределения роли. При этом только тахикардия (до 98 ударов в минуту) препятствовала значительному падению сердечного выброса в вертикальном положении у этих больных.

У пациентов с декомпенсированными формами (длительность заболевания была около 5 лет) увеличение ОЦК в горизонтальном положении было на 21% выше нормы. В вертикальном положении ОЦК был на 11% меньше, чем в горизонтальном. Несмотря на повышение ОЦК, показатели сердечного выброса были близки к норме в горизонтальном положении. В вертикальном же положении отмечалось статистически значимое уменьшение ударного на 26% и сердечного на 15% индексов. Интересно, что у пациентов с синдромом нижней полой вены на фоне тахикардии (84 удара в минуту) ударный показатель сердечного выброса был уменьшен на 23% в горизонтальном положении, сердечный индекс был на 13% ниже нормы, ОЦК был увеличен на 17%. В вертикальной позиции происходило дальнейшее уменьшение сердечного выброса и учащение сердцебиения.

У 16 пациентов с ПТБ было исследовано давление в правых отделах сердца. В горизонтальном положении: в ПП давление составило $4,04 \pm 0,32$ мм рт. ст.: систолическое давление в ПЖ также было увеличено до $27,2 \pm 1,5$ мм рт. ст., конечное диастолическое — до $3,0 \pm 0,6$ мм рт. ст. После 10-минутного пребывания в вертикальном положении значительно уменьшалось давление в ПП и конечное диастолическое давление в ПЖ. На ЭКГ при анализе продолжительности фаз сокращения левого желудочка (ЛЖ) было установлено удлинение общей продолжительности сердечного цикла, увеличение продолжительности фазы изометрического сокращения и всего периода напряжения, тогда как продолжительность фазы изгнания соответствовала норме. Эти изменения усугублялись вертикальным положением. Автор делает заключение, что это свидетельствует о снижении сократительной функции ЛЖ. При этом у пациентов с отеочной формой ПТБ продолжительность фаз приходит в соответствие с количеством поступающей в сердце крови во время диастолы. И. Г. Костенко считает, что на этой стадии имеет место истинная перегрузка сердца. На стадии трофических изменений синдром гиподинамии миокарда возникает преимущественно за счет состояния сердечной мышцы, так как увеличение ОЦК компенсирует показатель сердечного выброса в горизонтальном положении.

Развивающаяся слабость сердечной мышцы, в свою очередь, может способствовать прогрессированию нарушения местной гемодинамики, формируя «патологический венозный континуум». Термин был предложен П. Г. Швальбом для характеристики постоянного взаимозависимого процесса ремоделирования сердечно-сосудистой системы на фоне ХЗВ [4, 11].

Но не всегда практические врачи обращают внимание на взаимосвязь региональной и системной гемодинамики. Как указывает П. Г. Швальб, врачи и сами пациенты часто предпочитают объяснять кардиологические жалобы реакциями типа рефлекторной стенокардии [4]. Возможно, поэтому современных работ, посвященных изучению системных нарушений гемодинамики при ХЗВ, единицы [45–47].

И. Н. Леухненко приводит данные исследования, целью которого было определить характеристики ремоделирования миокарда у пациентов с ВБВНК [46]. В исследование были включены 30 мужчин, средний возраст которых составил $40,7 \pm 15,0$ года. К сожалению, не приводится длительность заболевания и классификация по клиническим классам. Группа сравнения была представлена здоровыми пациентами.

Основными методами исследования были УЗИ вен нижних конечностей и сердца. По результатам исследования автор сообщает, что у пациентов было отмечено увеличение массы миокарда ЛЖ и индекс массы миокарда. Также было выявлено увеличение средних размеров ПЖ до $3,51 \pm 0,42$ см по сравнению с группой здоровых добровольцев — $3,32 \pm 0,31$ см, увеличение размеров средней стенки ПЖ до $0,53 \pm 0,7$ см, увеличение размеров ПП до $17,99 \pm 2,75$ см², увеличение систолической функции ПЖ. И. Н. Леухненко считает, что при ВБВНК развивается ремоделирование правых отделов сердца, проявляющееся в виде дилатации и развитии эксцентрической гипертрофии ПЖ, которое является следствием огромной перегрузки. При этом уменьшение показателей фракции укорочения правого желудочка указывает на напряжение компенсаторных механизмов и намечает тенденцию к уменьшению сократительной функции ПЖ.

В другом исследовании изучались характеристики реакции сосудов малого круга кровообращения и особенности изменения систолической функции ПЖ при переходе в вертикальное положение у пациентов в ВБВНК [47]. В исследование были включены 34 мужчины со средним возрастом $36,7 \pm 10,3$ года, длительность заболевания не указывалась. Структура пациентов была следующей (по классификации CEAP): 26 человек — класс С1, класс С2 — 8 человек, класс С3 — 2 человека. Группа сравнения была представлена здоровыми добровольцами. Обращает внимание, что большинство пациентов были с классом С1, а он, как известно, не создает патологических объемов крови в нижних конечностях. Но поражение венозной системы нижних конечностей часто сопровождается поражением вен малого таза, которые обладают большой емкостью [48].

В результате исследования было выявлено, что в горизонтальном положении были достоверно выше показатели систолической функции ПЖ, толщины передней стенки ПЖ, конечного диастолического объема ПЖ по сравнению с нормой. В вертикальной позиции данные показатели несколько уменьшались, но были выше, чем у здоровых добровольцев.

Кроме того, индекс периферического легочного сопротивления у пациентов с ВБВНК в вертикальном положении достоверно увеличивался, в то время как у здоровых пациентов он снижался. Авторы предполагают, что венозная кровь в варикозно-измененных венах содержит повышенный уровень эндотелина-1, который является одним из главных вазоконстрикторов. При вертикальном положении происходит усиление отто-

ка в венах нижних конечностей и эндотелин-1 поступает в систему легочной артерии, что обуславливает повышение сосудистого сопротивления в системе малого круга кровообращения. Но повышение показателей индекса периферического легочного сопротивления может быть следствием компенсаторной реакции системы легочной артерии (ЛА) на ортостатическую гиповолемию. Б. И. Ткаченко в эксперименте на животных показал, что замедление поступления крови в систему ЛА сопровождается повышением легочного сопротивления [49]. А. Ю. Юров публикует такие же результаты [50].

С. М. Лазарев и соавт., проводя исследование 100 пациентов с ВБВНК, ставили задачу определить состояние сердечной деятельности [45]. Все пациенты были распределены по шести возрастным группам: 1) от 20 до 30 лет; 2) 31–40 лет; 3) 41–50 лет; 4) 51–60 лет; 5) 61–71 год; 6) более 71 года. Пациенты были без трофических изменений. По результатам ультразвукового исследования сердца в разных возрастных группах отмечалось увеличение:

а) толщины передней стенки ПЖ с 0,33 до 0,5 см (на 51 %);

б) диастолического размера ПЖ с 2,03 до 2,76 см (на 36 %);

в) толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) с 0,86 до 1,18 см (на 37 %);

г) фракции укорочения (ФУ) ПЖ с 35 до 47 % (на 12 %);

д) фракции выброса (ФВ) ПЖ с 65 до 79 % (на 12 %);

е) диаметра ЛА с 2,5 до 3 см (на 20 %);

ж) систолического давления в ЛА с 25 до 36 мм рт. ст. (на 44 %);

з) КСО ПЖ на 30 %;

и) толщина задней стенки ЛЖ в диастолу на 26 %.

Отмечено уменьшение показателей:

а) систолического размера ЛЖ на 18 %;

б) максимального градиента давления на ТК на 28 %.

Не изменился диастолический размер ЛЖ и КСО конечный систолический объем ЛЖ.

Нарушение диастолической функции ПЖ было максимальным в 1-й группе пациентов (33 %) с последующим снижением, во 2-й группе — до 15 %, в 3-й группе — до 18 %, в 4-й группе — 7 %. В 5-й и 6-й группах она была более 20 %.

При этом диастолическая функция ЛЖ была сохранена. В то же время наибольший процент пациентов с нарушением диастолической функции ЛЖ при сохранной функции ПЖ приходился на 2, 4, 5, 6-ю группы. Сочетанное нарушение диастолической функции ПЖ и ЛЖ появляется только у пациентов 3-й группы (более 5 %) с постепенным нарастанием в последующих группах (более 40 % в 6-й группе). Наибольший процент пациентов, имеющих нормальные показатели диастолической функции обоих желудочков, был в 3-й группе (более 80 %) с последующим прогрессивным снижением (до 20 % в 5-й группе и 0 % в 6-й группе).

Интересно также, что по результатам исследования признаки нарушения диастолической функции ЛЖ и ПЖ при ХВН 0 степени были выявлены у 29 % пациентов. При ХВН I степени — у 55 %, а при ХВН II степени — у 82 % пациентов. Основной вклад вносило изменение диастолической функции ЛЖ и меньше ПЖ. Так, при ХВН 0 степени нарушение диастолической функции ЛЖ было выявлено у 18 % пациентов, а ПЖ — только у 11 % пациентов. В ХВН I степени эти цифры составили 36 и 19 % соответственно, при II степени ХВН нарушение диастолической функции ЛЖ было выявлено у 46 % пациентов, а нарушение диастолической функции ПЖ — у 36 %. Изучение влияния длительности заболевания на нарушение диастолической функции желудочков показало, что с увеличением срока заболевания варикозной болезни процент пациентов с нормальной диастолической функцией уменьшался.

На основании проведенного исследования авторы приходят к выводам:

1) изучение функции сердца является обязательным у пациентов с варикозной болезнью;

2) наиболее информативным параметром является диастолическая функция желудочков;

3) возникновение варикозной болезни у пациентов после 40 лет может быть следствием сердечно-сосудистых заболеваний (гипертоническая болезнь, легочная гипертензия и т. д.).

Диастолическая дисфункция — это снижение способности желудочков к расслаблению, она часто предшествует систолической дисфункции [51–53]. Хотя на сегодняшний день систолическая функция желудочков остается главным предиктором развития прогноза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, но низкая фракция выброса и сократимость желудочков не всегда определяют тяжесть компенсации, устойчивость к физическим нагрузкам и прогноз при сердечной недостаточности. В то же время

показатели диастолической функции в большей степени, чем сократимость миокарда, коррелируют с клиникой и инструментальными маркерами декомпенсации и даже с качеством жизни. В.А. Войнов указывает, что показатели диастолической функции точнее систолических отражают функциональное состояние миокарда и надежнее других показателей могут быть использованы для оценки эффективности лечебных мероприятий [24].

Преднагрузка в строго физиологическом смысле — максимальная степень растяжения саркомеров миокарда желудочков под влиянием диастолического наполнения кровью. В соответствии с законом Франко — Старлинга — Штрауба чем больше преднагрузка как величина растяжения саркомеров миокарда, тем больше силы сокращений стенок желудочков в фазу изгнания. Вот почему вполне обоснованно мнение, что параметры диастолической функции будут более информативными.

К основным причинам возникновения диастолической дисфункции желудочков относят: первичную гипертрофию миокарда, инфильтративную кардиомиопатию, ишемию, а также артериальную гипертензию. Все перечисленные причины в своей основе имеют два фактора нарушения заполнения кровью желудочков [24]:

1) нарушение активного расслабления миокарда;

2) снижение растяжимости стенок желудочков.

В то же время, как показало исследование С.М. Лазаренко и соавт., еще одной причиной развития диастолической дисфункции желудочков может быть нарушение притока к правым отделам сердца [45]. Как уже было сказано выше, ПТБ и ВБВНК объединяют феномен повышенного сопротивления венозному оттоку из нижних конечностей, при этом в обоих случаях происходит избыточное депонирование крови в нижних конечностях (~1,5 л) [4]. На фоне ХЗВ не будет полного расслабления миокарда, так как нарушен приток к правым отделам сердца. Кроме того, в горизонтальном положении весь объем крови, депонированной в нижних конечностях, устремится в правые отделы сердца. На фоне этой перегрузки патологическим объемом крови может происходить увеличение толщины стенок желудочков (в первую очередь правого) и уменьшение их растяжимости с сопутствующим повышением внутрижелудочкового объема (что было показано в исследовании И.Н. Леухненко) [46]. Также в экспериментальных моделях доказано, что содержание макроэргических фосфатов в «перегруженном» сердце уменьшается,

что влияет на энергозатратные фазы диастолы и на систолу [24].

В эхокардиографии выделяют три основных типа нарушения диастолической функции желудочков [52]:

1) первый тип (или начальные проявления нарушения расслабления миокарда желудочков) характеризуется тем, что большая часть крови поступает в фазу медленного диастолического наполнения или во время систолы предсердия;

2) псевдонормальный тип развивается при дальнейшем прогрессировании процесса. В результате нарушается податливость стенок желудочков в диастолу и происходит повышение конечного диастолического давления в полости желудочков;

3) второй тип (или рестриктивный) характеризуется тем, что происходит увеличение давления в левом или правом предсердии, что приводит к увеличению потока в раннюю диастолу, увеличению конечного диастолического давления в желудочке, значительному снижению потока в фазу предсердия систолы.

Данный тип кровотока имеет наихудший прогноз у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [53]. При этом ремоделирование сердца происходит до такого уровня, что нарушение систолической функции уже не играет главной роли. Рестриктивный тип кровотока является важнейшим предиктором сердечно-сосудистой смертности [24]. В исследовании, проведенном С.М. Лазаренко и соавт., сообщается, что у пациентов с варикозной болезнью был выявлен первый тип нарушения диастолической функции желудочков [45]. В то же время венозный отток из нижних конечностей в большей степени страдает при ПТБ, однако современных работ, посвященных изучению функции сердца у пациентов с ПТБ, в литературе не встретилось.

Заключение

1. Анализ литературы в изучении механизмов возникновения клапанной недостаточности при ВБВНК и ПТБ показал, что пока еще невозможно выстроить полную хронологическую схему этиопатогенеза этих заболеваний.

2. Основываясь на имеющихся данных литературы, можно сделать вывод, что изменения в сердце являются неотъемлемой частью хронической венозной недостаточности на фоне ВБВНК и ПТБ, что обосновывает диагноз «варикозная болезнь вен нижних конечностей» против часто встречающегося на практике диагноза «ва-

рикозное расширение подкожных вен» и диагноз «посттромботическая болезнь» вместо «посттромбофлебитический синдром».

3. Работ, посвященных вопросу системных нарушений гемодинамики у пациентов с ХЗВ, не так много, и требуются дальнейшие исследования в данном направлении.

Источник финансирования

Автор заявляет об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Funding

The author declares that no funding was received for the research.

Список литературы

- Caggiati A. Venous valves: gateway to the circulation. *Medicographia*. 2016; 38 (2): 135–141. Available at: <https://www.medicographia.com/2017/03/editorial-n127/>. Accessed November 01, 2019.
- Gloviczki P., Yao J. *Handbook of venous disorders Guidelines of the American Venous Forum*. 3rd ed. London: Arnold; 2009. 769 p.
- Bergan J.J., Bunke N., editors. *The vein book*. 2nd ed. Oxford University press; 2014. 568 p.
- Швальб П.Г., Ухов Ю.И. *Патология венозного возврата из нижних конечностей*. Рязань: Тигель; 2009. 152 с.
- Cronenwett J.L., Johnston K.W. *Rutherford's vascular surgery*. 8th ed. Elsevier; 2014. 2784 p.
- Куликов В.П. *Основы ультразвукового исследования сосудов*. М.: Видар; 2015. 392 с.
- Потапов М.П., Ставер Е.В. Особенности патологического рефлюкса при варикозной болезни нижних конечностей в системе большой подкожной вены. *Флебология*. 2013; 7(1): 17–21.
- Calotă F. Endoscopic and ultrasonographic observations of damaged venous valves. *Medicographia*. 2016; 38(2): 141–148. Available at: <https://www.medicographia.com/2016/12/endoscopic-and-ultrasonographic-observations-of-damaged-venous-valves/>. Accessed November 01, 2019.
- Калинин Р.Е., Сучков И.А., Шанаев И.Н., Пучкова Г.А. *Клапанная недостаточность при варикозной болезни вен нижних конечностей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 112 с.
- Сапелкин С.В., Тимина Е.И., Дударева А.С. Хронические заболевания вен: функция клапанов и лейкоцитарно-эпителиальное взаимодействие, возможности фармакотерапии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2017; (23)3: 1–8.
- Швальб П.Г., Стойко Ю.М. *Очерки терапевтической флебологии*. Рязань: Узоречье; 2011. 288 с.
- Сушков С.А., Мяделец О.Д. Сравнительный анализ морфологических изменений в глубоких венах при разных формах варикозной болезни. *Флебология*. 2012; 6(3): 46–51.
- Сушков С.А., Самсонова И.В., Голышевич М.М. Экспрессия коллагенов IV и VI типов в стенке поверхностных и глубоких вен голени при варикозной болезни. *Флебология*. 2014; 8(4): 4–11.
- Крстич Р.В. *Атлас микроскопической анатомии человека*. М.: Мир и образование; 2010. 608 с.
- Золотухин И.А., Селиверстов Е.И., Захарова Е.А., Кириенко А.И. Изолированное удаление притоков несостоятельной большой подкожной вены приводит к восстановлению функции ее клапанов. *Флебология*. 2016; 10(1): 8–18. DOI: 10.17116/flebo20161018-16
- Золотухин И.А., Каралкин А.В., Ярич А.Н., Селиверстов Е.И., Кириенко А.И. Отказ от диссекции перфорантных вен не влияет на результат флебэктомии у пациентов с варикозной болезнью. *Флебология*. 2012; 6(3): 16–19.
- Калинин Р.Е., Сучков И.А., Шанаев И.Н., Пучкова Г.А., Грязнов С.В., Баранов С.В. Оценка результатов флебэктомии без лигирования несостоятельных перфорантных вен при варикозной болезни. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2017; 176(1): 46–51. DOI: 10.24884/0042-4625-2017-176-1-46-51
- Санников А.Б., Емельяненко В.М., Рачков М.А. Особенности строения внутримышечных вен голени в норме и при хронических заболеваниях по данным мультиспиральной компьютерной флебографии. *Флебология*. 2018; 12(4): 292–299. DOI: 10.17116/flebo201812041292
- Малинин А.А., Дюржанов А.А., Прядко С.И., Джабаева М.С., Сергеев С.Ю. Сравнительная оценка методов лечения ранних видов изолированного варикозного расширения вен. *Анналы хирургии*. 2015; 1: 41–48.
- Goldman M.P., Guex J.J., Weiss R.A. *Sclerotherapy. Treatment of varicose and telangiectatic leg veins*. 5th ed. Elsevier; 2011; 402 p.
- Золотухин И.А., Гаврилов С.Г., Кириенко А.И. Флебология сегодня. *Анналы хирургии*. 2016; 21(1–2): 19–25. DOI: 10.18821/1560-9502-2016-21-1-19-25
- Стойко Ю.М., Гудымович В.Г., Никитина А.М. Эндотелиальная дисфункция с позиции современной оценки патогенеза варикозной трансформации вен нижних конечностей и возможности ее коррекции. *Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2012; 1: 10–13.
- Швальб П.Г., Швальб А.П., Качинский А.Е. Морфологические основы клинической классификации CEAP и их терапевтическое значение. *Флебология*. 2012; 6(3): 10–15.

24. Войнов В.А. *Патофизиология сердца и сосудов*. М.: Бином; 2017. 208 с.
25. Buján J., Ortega M. A., Mesa-Ciller C., Sainz F., Leal J. Hypoxia, inflammation, and the occurrence of venous reflux and its interaction with aging. *Medicographia*. 2016; 38(2): 162–169. Available at: www.medicographia.com/2017/01/hypoxia-inflammation-and-the-occurrence-of-venous-reflux-and-its-interaction-with-aging/. Accessed November 01, 2019.
26. Zhang J., Liu Q., Fang Z. Hypoxia induces the proliferation of endothelial progenitor cells via upregulation of Apelin/APLNR/MAPK signaling. *Mol. Med. Rep.* 2015; 13(2): 1801–1806. DOI: 10.3892/mmr.2015.4691
27. Lim C.S., Kiriakidis S, Paleolog E.M., Davies A.H. Increased activation of the hypoxia inducible factor pathway in varicose veins. *J. Vasc. Surg.* 2012; 55(5): 1427–1439. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.10.111
28. Lee J.D., Yang W.K., Lee T.H. Increased expression of hypoxia-inducible factor-1a and Bcl-2 in varicocoele and varicose veins. *Ann. Vasc. Surg.* 2012; 26(8): 1100–1105. DOI: 10.1016/j.avsg.2011.12.014
29. Lim C.S., Kiriakidis S., Sandison A., Paleolog E.M., Davies A.H. Hypoxia-inducible factor pathway and diseases of the vascular wall. *J. Vasc. Surg.* 2013; 58(1): 219–230. DOI: 10.1016/j.jvs.2013.02.240
30. Андрияшкин В.В., Богачев В.Ю., Сапелкин С.В., Стойко Ю.М., Чупин А.В. *Посттромботическая болезнь в клинической практике. Реалии и перспективы*. Ю.М. Стойко, редактор. М.: Ремдер; 2017. 51 с.
31. Сорока В.В. *Венозные тромбозы и варикоз*. СПб: ИПК Береста; 2019. 368 с.
32. Сокологорский С.В. Гликокаликс — рождение новой клинической парадигмы. *Анестезиология и реаниматология*. 2018; 63(4): 22–29. DOI: 10.17116/anaesthesiology201804122
33. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М. *Основы клинической флебологии*. М.: Шико; 2013. 336 с.
34. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Рудакова И.Н., Исаков С.А. Уровень оксида азота при посттромботическом синдроме. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2016; 24(2): 79–85.
35. Kucukguven A., Khalil R.A. Matrix metalloproteinases as potential targets in the venous dilation associated with varicose veins. *Curr. Drug. Targets*. 2013; 14(3): 287–324. DOI: 10.2174/138945013804998972
36. Nalk B., Kumar M., Khanna A.K., Suman P.K. Clinico-histopathological study of varicose veins and role of matrix metalloproteinases-1, matrix metalloproteinases-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in varicose vein formation. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2016; 59(1): 25–30. DOI: 10.4103/0377-4929.178217
37. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Камаев А.А., Пшенников А.С. Мжаванадзе Н.Д. Концентрация матриксных металлопротеиназ и ионов магния при варикозной болезни вен нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2016; (22)4: 24–29.
38. Шевела А.И., Новак Е.В., Серяпина Ю.В., Морозов В.В., Воронина Е.Н. Полиморфные варианты генов матриксных металлопротеиназ и VEGF — предикторы варикозной болезни? *Фундаментальные исследования*. 2014; 10(7): 1399–1403.
39. Pociock E.S., Alsaigh T., Mazor R., Schmid-Schonbein G.W. Cellular and molecular basis of venous insufficiency. *Vasc. Cell.* 2014; 6(1): 24. DOI: 10.1186/s13221-014-0024-5
40. Потапов М.П., Ставер Е.В. Клинико-лабораторные критерии неспецифической дисплазии соединительной ткани как предикторы рецидива варикозной болезни нижних конечностей. *Флебология*. 2013; 7(4): 25–32.
41. Студенкова В.В., Севергина Л.О., Дзюндзе А.Н., Коровин И.А. Механизмы развития и особенности варикозной болезни вен нижних конечностей в детском и молодом возрасте. *Архив патологии*. 2017; 79(4): 56–60. DOI: 10.17116/patol201779456-60
42. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Рудакова И.Н., Пшенников А.С., Никифорова Л.В. Гипергомоцистемия и возможности ее коррекции при посттромботическом синдроме нижних конечностей. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия Медицина*. 2016; 1: 61–67.
43. Сушков С.А., Небылицин Ю.С., Самсонова И.В., Клопова В.А., Пасевич Д.М., Демидов С.И., Кондратьева В.И. Нарушение структуры и функции эндотелия кровеносных сосудов при экспериментальном посттромботическом синдроме. *Смоленский медицинский альманах*. 2018; 4: 202–204.
44. Игнатъев И.М. *Реконструктивная хирургия посттромботической болезни*. Казань: Медицина; 2017. 172 с.
45. Лазарев С.М., Шилко В.Г., Кузнецов А.А. Состояние сердечной деятельности у больных с варикозной болезнью вен нижних конечностей. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2010; 169(1): 89–95.
46. Леухненко И.Н. Особенности ремоделирования сердца у пациентов, страдающих варикозной болезнью нижних конечностей. *Фундаментальные исследования*. 2013; 9(6): 1034–1037.
47. Леухненко И.Н., Теплякова О.Н., Гришина И.Ф. Особенности адаптивных реакций правого желудочка и сосудов малого круга кровообращения в ответ на вертикализацию у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей. *Уральский медицинский журнал*. 2015; 125(2): 117–121.
48. Гаврилов С.Г., Москаленко Е.П., Ефремова О.И. Влияет ли расширение внутритазовых вен на симптомы хронического заболевания вен у пациенток с сочетанной варикозной болезнью таза и нижних конечностей? *Флебология*. 2019; 13(2): 112–118. DOI: 10.17116/flebo201913021112

49. Ткаченко Б.И., Евлахов В.И., Поясов И.З. Гемодинамические механизмы снижения венозного возврата и параметров легочного кровообращения при экспериментальной ишемии миокарда. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2009; 147(1): 31–35. DOI: 10.1007/s10517-009-0455-9
50. Юров А.Ю. Динамические компоненты взаимосвязи параметров преднагрузки сердца — венозного возврата и центрального венозного давления. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2011; 97(1): 47–56.
51. Лутра А. *ЭхоКГ понятным языком*. Богачев А.А., редактор. М.: Практическая медицина; 2017. 224 с.
52. Рыбакова М.К., Митьков В.В., Балдин Д.Г. *Эхокардиография от М.К. Рыбаковой*. 2-е изд. М.: Видар; 2018. 600 с.
53. Камышникова, Л.А., Ефремова О.А. Диастолическая дисфункция при хронической сердечной недостаточности — основные диагностические параметры и критерии тяжести. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2009; 4(59): 9–13.

References

- Caggiati A. Venous valves: gateway to the circulation. *Medicographia*. 2016; 38 (2): 135–141. Available at: <https://www.medicographia.com/2017/03/editorial-n127/>. Accessed November 01, 2019.
- Gloviczki P., Yao J. *Handbook of venous disorders Guidelines of the American Venous Forum*. 3rd ed. London: Arnold; 2009. 769 p.
- Bergan J.J., Bunke N., editors. *The vein book*. 2nded. Oxford University press; 2014. 568 p.
- Shval'b P.G., Ukhov Yu.I. *Patologiya venoznogo vozvrata iz nizhnikh konechnostei [Pathology of venous return from the lower extremities]*. Ryazan': Tigel'; 2009. 152 p. (In Russ.).
- Cronenwett J.L., Johnston K.W. *Rutherford's vascular surgery*. 8thed. Elsevier; 2014. 2784 p.
- Kulikov V.P. *Osnovy ul'trazvukovogo issledovaniya sudov [Basics of ultrasound examination of blood vessels]*. Moscow: Vidar; 2015. 392 p. (In Russ.).
- Potapov M.P., Staver E.V. Peculiar features of pathological reflux in the patients with primary varicosis of the lower extremities in the system of great saphenous vein. *Flebologiya*. 2013; 7(1): 17–21 (In Russ., English abstract).
- Calotă F. Endoscopic and ultrasonographic observations of damaged venous valves. *Medicographia*. 2016; 38(2): 141–148. Available at: <https://www.medicographia.com/2016/12/endoscopic-and-ultrasonographic-observations-of-damaged-venous-valves/>. Accessed November 01, 2019.
- Kalinin R.E., Suchkov I.A., Shanaev I.N., Puchkova G.A. *Klapannaya nedostatochnost' pri varikoznoi bolezni ven nizhnikh konechnostei [Valvular insufficiency with varicose veins of the lower extremities]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 112 p. (In Russ.).
- Sapelkin S.V., Timina E.I., Dudareva A.S. Khronicheskie zabolevaniya ven: funktsiya klapanov i leukotsitarno-epitelial'noe vzaimodeistvie, vozmozhnosti farmakoterapii [Chronic venous disease: the function of the valves and leukocyte-epithelial interactions, and the possibilities of pharmacotherapy]. *Angiologiya i Sosudistaya Khirurgiya*. 2017; (23)3: 1–8 (In Russ., English abstract).
- Shval'b P.G., Stoiko Yu.M. *Ocherki terapevticheskoi flebologii [Essays in therapeutic phlebology]*. Ryazan': Uzorech'e; 2011. 288 p. (In Russ.).
- Sushkov S.A., Myadelets O.D. Comparative analysis of morphological alterations in deep veins in different forms of primary varicosis. *Flebologiya*. 2012; 6(3): 46–51 (In Russ., English abstract).
- Sushkov S.A., Samsonova I.V., Golyshevich M.M. Expression of type IV and VI collagens in the walls of the superficial and deep veins of the patients presenting with primary varicose veins of the lower extremities. *Flebologiya*. 2014; 8(4): 4–11 (In Russ., English abstract).
- Krstich R.V. *Atlas mikroskopicheskoi anatomii cheloveka [Atlas of microscopic human anatomy]*. Moscow: Mirio-brazovanie; 2010. 608 p. (In Russ.).
- Zolotukhin I.A., Seliverstov E.I., Zakharova E.A., Kirienko A.I. Isolated phlebectomy leads to disappearance of great saphenous vein reflux. *Flebologiya*. 2016; 10(1): 8–18 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/flebo20161018-16
- Zolotukhin I.A., Karalkin A.V., Yarich A.N., Seliverstov E.I., Kirienko A.I. Dissection of the perforating veins does not improve the results of phlebectomy. *Flebologiya*. 2012; 6(3): 16–19 (In Russ., English abstract).
- Kalinin R.E., Suchkov I.A., Shanaev I.N., Puchkova G.A., Gryaznov S.V., Baranov S.V. Evaluation of the results of phlebectomy without ligation of incompetent perforating veins in primary varicose veins of lower extremities. *Vestnik Khirurgii im. I.I. Grekova*. 2017; 176(1): 46–51 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24884/0042-4625-2017-176-1-46-51
- Sannikov A.B., Emel'yanenko V.M., Rachkov M.A. The specific anatomical features of the structure of the calf intramuscular veins in the healthy subjects and in the patients presenting with chronic venous disease: the data obtained by multi-spiral computed phlebography. *Flebologiya*. 2018; 12(4): 292–299 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/flebo201812041292
- Malinin A.A., Dyurzhanov A.A., Pryadko S.I., Dzhabaeva M.S., Sergeev S.Yu. Comparative evaluation of

- treatments for various types of isolated varicose veins. *Annaly Khirurgii*. 2015; 1: 41–48 (In Russ., English abstract).
20. Goldman M.P., Guex J.J., Weiss R.A. *Sclerotherapy. Treatment of varicose and telangiectatic leg veins*. 5th ed. Elsevier; 2011; 402 p.
 21. Zolotukhin I.A., Gavrilov S.G., Kirienko A.I. Phlebology today. *Annaly Khirurgii*. 2016; 21(1–2): 19–25 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/1560-9502-2016-21-1-19-25
 22. Stoiko Yu.M., Gudymovich V.G., Nikitina A.M. Endotelial'naya disfunktsiya s pozitsii sovremennoi otsenki patogeneza varikoznoi transformatsii ven nizhnikh konechnostei i vozmozhnosti ee korrektsii [Endothelial dysfunction from the position of modern assessment of the pathogenesis of varicose veins of the lower extremities and the possibility of its correction]. *Khirurgiya. Appendix to the Journal Consilium Medicum*. 2012; 1: 10–13 (In Russ., English abstract).
 23. Shval'b P.G. Shval'b A.P., Kachinskii A.E. The morphological basis of the CEAP clinical classification and its therapeutic significance. *Flebologiya*. 2012; 6(3): 10–15 (In Russ., English abstract).
 24. Voinov V.A. *Patofiziologiya serdtsa i sosudov [Pathophysiology of heart and blood vessels]*. Moscow: Binom; 2017. 208 p. (In Russ.).
 25. Buján J., Ortega M.A., Mesa-Ciller C., Sainz F., Leal J. Hypoxia, inflammation, and the occurrence of venous reflux and its interaction with aging. *Medicographia*. 2016; 38(2): 162–169. Available at: www.medicographia.com/2017/01/hypoxia-inflammation-and-the-occurrence-of-venous-reflux-and-its-interaction-with-aging/. Accessed November 01, 2019.
 26. Zhang J., Liu Q., Fang Z. Hypoxia induces the proliferation of endothelial progenitor cells via upregulation of Apelin/APLNR/MAPK signaling. *Mol. Med. Rep.* 2015; 13(2): 1801–1806. DOI: 10.3892/mmr.2015.4691
 27. Lim C.S., Kiriakidis S., Paleolog E.M., Davies A.H. Increased activation of the hypoxia inducible factor pathway in varicose veins. *J. Vasc. Surg.* 2012; 55(5): 1427–1439. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.10.111
 28. Lee J.D., Yang W.K., Lee T.H. Increased expression of hypoxia-inducible factor-1a and Bcl-2 in varicocele and varicose veins. *Ann. Vasc. Surg.* 2012; 26(8): 1100–1105. DOI: 10.1016/j.avsg.2011.12.014
 29. Lim C.S., Kiriakidis S., Sandison A., Paleolog E.M., Davies A.H. Hypoxia-inducible factor pathway and diseases of the vascular wall. *J. Vasc. Surg.* 2013; 58(1): 219–230. DOI: 10.1016/j.jvs.2013.02.240
 30. Andriyashkin V.V., Bogachev V.Yu., Sapelkin S.V., Stoiko Yu.M., Chupin A.V. *Posttromboticheskaya bolezni v klinicheskoi praktike. Realii i perspektivy [Post-thrombotic disease in clinical practice. Realities and prospects]*. Yu.M. Stoiko, editor. Moscow: Remder; 2017. 51 p. (In Russ.).
 31. Soroka V.V. *Venoznye trombozy i varikoz [Venous thrombosis and varicose veins]*. Saint Peterburg: IPK Beresta; 2019. 368 p. (In Russ.).
 32. Sokologorskii S.V. Glycocalyx — birth of a new clinical paradigm. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2018; 63(4): 22–29 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/anaesthesiology201804122
 33. Shevchenko Yu.L., Stoiko Yu.M. *Osnovy klinicheskoi flebologii [Fundamentals of clinical phlebology]*. Moscow: Shiko; 2013. 336 p. (In Russ.).
 34. Kalinin R.E., Suchkov I.A., Pshennikov A.S., Rudakova I.N., Isakov S.A. The level of nitric oxide in post-thrombotic syndrome. *Rossiiskii Mediko-Biologicheskii Vestnik imeni Akademika I.P. Pavlova*. 2016; 24(2): 79–85 (In Russ., English abstract).
 35. Kucukguven A., Khalil R.A. Matrix metalloproteinases as potential targets in the venous dilation associated with varicose veins. *Curr. Drug. Targets*. 2013; 14(3): 287–324. DOI: 10.2174/138945013804998972
 36. Nalk B., Kumar M., Khanna A.K., Suman P.K. Clinico-histopathological study of varicose veins and role of matrix metalloproteinases-1, matrix metalloproteinases-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in varicose vein formation. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2016; 59(1): 25–30. DOI: 10.4103/0377-4929.178217
 37. Kalinin R.E., Suchkov I.A., Kamaev A.A., Pshennikov A.S., Mzhavanadze N.D. Kонтсентратсия matriksnykh metalloproteinaz i ionov magniya pri varikoznoi bolezni ven nizhnikh konechnostei [Concentration of matrix metalloproteinases and magnesium ions in varicose veins of the lower extremities]. *Angiologiya i Sosudistaya Khirurgiya*. 2016; (22)4: 24–29 (In Russ., English abstract).
 38. Shevela A.I., Novak E.V., Seryapina Yu.V., Morozov V.V., Voronina E.N. Whether polymorphisms in the genes of matrix metalloproteinases and VEGF predictors of varicose disease? *Fundamental'nye Issledovaniya*. 2014; 10(7): 1399–1403 (In Russ., English abstract).
 39. Pocock E.S., Alsaigh T., Mazor R., Schmid-Schonbein G.W. Cellular and molecular basis of venous insufficiency. *Vasc. Cell*. 2014; 6(1): 24. DOI: 10.1186/s13221-014-0024-5
 40. Potapov M.P., Staver E.V. Clinical and laboratory criteria for non-specific connective tissue dysplasia as a predictors of recurrent lower limb varicose veins. *Flebologiya*. 2013; 7(4): 25–32 (In Russ., English abstract).
 41. Studenkova V.V., Severgina L.O., Dzyundze A.N., Korovin I.A. Lower extremity varicose veins in childhood and at a young age: Mechanism of development and specific features. *Arkhiv Patologii*. 2017; 79(4): 56–60 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/patol201779456-60
 42. Kalinin R.E., Suchkov I.A., Rudakova I.N., Pshennikov A.S., Nikiforova L.V. Hyperhomocysteinemia and its correction in postthrombotic syndrome of the lower limbs. *Vestnik Rossiiskogo Universiteta Druzhy Narodov. Seriya Meditsina*. 2016; 1: 61–67 (In Russ., English abstract).

43. Sushkov S.A., Nebylicin Yu.S., Samsonova I.V., Klopaeva V.A., Pasevich D.M., Demidov S.I., Kondrat'eva V.I. Narushenie struktury i funkcii endoteliya krovenosnyh sosudov pri eksperimental'nom posttromboticheskom syndrome [Disturbances of the structure and function of blood vessels endothelium in experimental post-thrombotic syndrome]. *Smolenskij medicinskij al'manah*. 2018; 4: 202–204 (In Russ., English abstract).
44. Ignat'ev I.M. *Rekonstruktivnaya khirurgiya posttromboticheskoi bolezni [Reconstructive surgery of post-thrombotic disease]*. Kazan': Meditsina; 2017. 172 p. (In Russ.).
45. Lazarev S.M., Shilko V.G., Kuznetsov A.A. State of cardiac activity in patients with varicose disease of the lower extremity veins. *Vestnik Khirurgii im. I.I. Grekova*. 2010; 169(1): 89–95 (In Russ., English abstract).
46. Leukhnenko I.N. Features of myocardial remodeling in patients with the lower-extremity venous disease. *Fundamental'nye Issledovaniya*. 2013; 9(6):1034–1037 (In Russ., English abstract).
47. Leukhnenko I.N., Teplyakova O.N., Grishina I.F. Features of adaptive responses of the right ventricle and the pulmonary vascular circulation in orthostasis in patients with lower extremity venous disease. *Ural'skii Meditsinskii Zhurnal*. 2015; 125(2): 117–121 (In Russ., English abstract).
48. Gavrilov S.G., Moskalenko E.P., Efremova O.I. Does intrapelvic veins enlargement influence symptoms of chronic venous disease in patients with concomitant varicose veins of pelvis and lower extremities? *Flebologiya*. 2019; 13(2): 112–118 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/flebo201913021112
49. Tkachenko B.I., Evlakhov V.I., Poyasov I.Z. Hemodynamic mechanisms of reduction of venous return and pulmonary circulation during experimental myocardial ischemia. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2009; 147(1): 31–35. DOI: 10.1007/s10517-009-0455-9
50. Yurov A.Yu. Dynamic components of interrelation among the parameters of heart preload, venous return and central venous pressure. *Rossiiskii Fiziologicheskii Zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2011; 97(1): 47–56 (In Russ., English abstract).
51. Lutra A. *EkhoKG ponyatnym yazykom [EchoCG in clear language]*. Bogachev A.A., editor. M.: Prakticheskaya meditsina; 2017. 224 p. (In Russ.).
52. Rybakova M.K., Mit'kov V.V., Baldin D.G. *Ekhokardiografiya ot M.K. Rybakovoi [Echocardiography from M.K. Rybakova]*. 2nded. M.: Vidar; 2018. 600 p. (In Russ.).
53. Kamyshnikova L.A., Efremova O.A. Diastolic dysfunction in chronic cardiac insufficiency — basic diagnostic parameters and criteria of severity. *Nauchnye Vedomosti Belgorodskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*. 2009; 4(59): 9–13 (In Russ., English abstract).

Сведения об авторе / Information about the author

Шанаев Иван Николаевич — кандидат медицинских наук, врач отделения ультразвуковой и функциональной диагностики Рязанского областного клинического кардиологического диспансера.

ORCID iD 0000-0002-8967-3978

Контактная информация: e-mail: c350@yandex.ru, тел.: +7 (920) 969-08-15;

ул. Зубковой, д. 26, корп. 1, кв. 399, г. Рязань, 390048, Россия

Ivan N. Shanaev — Cand. Sci. (Med.), Ultrasound Specialist, Department of Ultrasound and Functional Diagnostics, Ryazan Regional Clinical Cardiology Dispensary.

ORCID iD 0000-0002-8967-3978

Contact information: e-mail: c350@yandex.ru, phone: +7 (920) 969-08-15;

Zubkovoy str., 26/1, apt. 399, Ryazan, 390048, Russia

СИНДРОМ КАЛЬМАНА У МАЛЬЧИКА 17 ЛЕТ

А. В. Бурлуцкая, О. Г. Коробкина*, А. В. Статова

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. Описать редкое наследственное заболевание — синдром Кальмана у мальчика 17 лет.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ анамнестических сведений, течения заболевания, лабораторных и инструментальных данных, а также проводимой терапии пациента 17 лет с синдромом Кальмана, который наблюдался в марте 2019 г. в гастроэнтерологическом отделении государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница») г. Краснодара.

Результаты: Пациент К., 17 лет, поступил в гастроэнтерологическое отделение государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» министерства здравоохранения Краснодарского края в марте 2019 года с жалобами на слабость, тошноту, «голодные» боли в животе, сниженный аппетит. В результате обследования у ребенка выявлена язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки. Однако при углубленном опросе выяснили, что мальчик отстает в физическом и половом развитии. В связи с чем потребовалось эндокринологическое обследование, в ходе которого выявлено: снижение концентрации половых гормонов относительно возрастной нормы (лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, тестостерон), отставание костного возраста от паспортного, несоответствие размера яичек таковым для возраста пациента, гипоплазия обонятельных луковиц по данным МРТ головного мозга, нарушение обоняния I ст., наличие мутации в гене KAL1. Поставлен диагноз. Основной диагноз: синдром Кальмана, X-сцепленный рецессивный тип наследования. Осложнения: гипогонадотропный гипогонадизм.

Начато лечение: пролонгированные эфиры тестостерона для парентерального введения 250 мг с кратностью введения 1 раз в 3–4 недели.

На фоне проводимой терапии спустя 6 месяцев наблюдалась положительная динамика: увеличение роста на 2 см, объема яичек на 3 мл, появление единичных волос у основания полового члена.

Заключение. Синдром Кальмана — редкая патология, основным проявлением которой является задержка полового развития и гипо- или аносмия. Необходимо обращать внимание на симптомы, детально обследовать больных, своевременно ставить диагноз и начинать терапию. Благодаря вовремя начатому гормональному лечению половое созревание происходит во всех случаях, что позволяет социально и психологически адаптировать таких детей.

Ключевые слова: дети, подростки, синдром Кальмана, гипогонадотропный гипогонадизм, задержка полового развития, аносмия

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Бурлуцкая А. В., Коробкина О.Г., Статова А.В. Синдром Кальмана у мальчика 17 лет. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(1): 126–134. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-1-126-134>

Поступила 11.11.2019

Принята после доработки 27.12.2019

Опубликована 20.02.2020

KALLMANN SYNDROME IN A 17-YEAR-OLD BOY

Alla V. Burlutskaya, Ol'ga G. Korobkina*, Anastasiya V. Statova

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

Abstract

Aim. To describe a rare hereditary disease — Kallmann syndrome — in a 17-year-old boy.

Materials and methods. A retrospective analysis of anamnestic information, the course of the disease, laboratory and instrumental data and treatment of a 17-year-old patient with Kallmann syndrome was carried out. The patient underwent treatment in a gastroenterological department of the Children's Regional Clinical Hospital in Krasnodar in March 2019.

Results. Patient K., 17 years old, was admitted to the gastroenterological department of the Children's Regional Clinical Hospital in March 2019 with complaints of weakness, nausea, "hungry" abdominal pain and decreased appetite. Upon examination, the child revealed duodenal ulcer. However, an in-depth examination found that the boy was lagging behind in physical and sexual development. In this connection, an endocrinological examination was performed, which discovered: a decrease in the concentration of sex hormones relative to the age norm (luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, testosterone), delayed bone age as compared to the passport age, discrepancy between the testicular size and the patient's age, olfactory bulb hypoplasia according to brain MRI, 1st degree smell disorder, the presence of a mutation in the KAL1 gene. The boy was diagnosed with: Kallmann syndrome, X-linked recessive inheritance. Complications: hypogonadotropic hypogonadism. The chosen treatment included prolonged testosterone esters for parenteral administration of 250 mg once per 3–4 weeks. Following 6 months of therapy, positive signs were observed: an increase in height by 2 cm, an increase in testicular volume by 3 ml, the appearance of single hairs at the base of the penis.

Conclusion. Kallmann syndrome is a rare pathology, whose main manifestations include delayed sexual development and hypo- or anosmia. For a timely diagnosis and treatment, it is of great importance to identify symptoms and conduct a comprehensive examination. Timely initiation of hormonal treatment allows puberty to occur in all cases, thus facilitating social and psychological adaptation of such patients.

Keywords: children, adolescents, Kallmann syndrome, hypogonadotropic hypogonadism, delayed sexual development, anosmia

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

For citation: Burlutskaya A. V., Korobkina O.G., Statova A.V. Kallmann syndrome in a 17-year-old boy. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(1): 126–134. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-1-126-134>

Submitted 11.11.2019

Revised 27.12.2019

Published 20.02.2020

Введение

Патология гипоталамо-гипофизарной системы проявляется множеством симптомов, которые могут быть связаны с повышенной и пониженной секрецией гормонов. В основе сложных механизмов регуляции функции репродуктивной системы лежит строго последовательная взаимосвязь между уровнем и ритмом секреции гипоталамических, гипофизарных и половых гормонов, которые постоянно контролируются релизинг-гормонами гипоталамуса. Различные этиологические факторы могут приводить к нарушению в цепи ЦНС — гипоталамус — гипофиз — репродуктивные органы [1].

Синдром Кальмана, или ольфакто-генитальная дисплазия, — это наследственное заболевание, которое характеризуется гипогонадотропным гипогонадизмом и аносмией. Данный синдром рассматривается как наиболее частая причина гипогонадотропного гипогонадизма у мальчиков. Частота встречаемости переменна и определяется в пределах 1 на 10 000 новорожденных мальчиков и 1 на 50 000 новорожденных девочек [2, 3]. Синдром Кальмана встречается в пять раз чаще у мужчин, чем у женщин [4].

Этот синдром был описан американским психологом и генетиком Францем Йозефом Кальманом в 1944 году. Однако намного раньше, в 1856 году, испанский врач Ауреалино Маэстре де Сан Хуан (синдром De Morsier) сообщил о больном с аносмией и гипогонадизмом, а на вскрытии заметил отсутствие у него обонятельных луковиц [5].

В основе заболевания лежит дефицит гонадотропин-релизинг гормонов (ГнРГ) в гипоталамусе. Недостаток ГнРГ приводит к вторичному дефициту лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), которые, в свою очередь, приводят к гипогонадизму. Аносмия проявляется в результате гипоплазии или аплазии обонятельных (ольфакторных) луковиц и обонятельного тракта [1].

Этот синдром имеет 3 варианта наследования: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный и X-сцепленный. Более частая встречаемость у мужчин позволяет предположить о преобладании X-сцепленного варианта наследования в популяции.

Выделяют 3 типа синдрома. 1-й тип — клинически (кроме базовых признаков — отсутствия вторичных половых признаков и аносмии) отмечается билатеральная синкинезия, атаксия, агенезия почки. Данный тип обусловлен мутациями в гене KALIG1 (Xp22.3), наследуется по аутосомно-доминантному типу. При 2-м типе кроме базовых признаков — умственная отсталость,

атрезия хоан, нейросенсорная тугоухость, пороки сердца, низкий рост. Данный тип обусловлен мутациями в гене KAL2 (8p11.2-h11.1). При 3-м типе кроме базовых признаков отмечаются расщелины губы и неба, гипотелоризм, агенезия почки (KAL3–20h13). Наследуется по X-сцепленному рецессивному и аутосомно-доминантному типам наследования [6].

Диагноз чаще всего ставится в подростковом возрасте при отсутствии проявлений полового созревания, ассоциированного с расстройством обоняния, с визуализацией на МРТ головного мозга гипоплазии или даже аплазии луковиц и/или обонятельных долей [7]. Клиническая картина заболевания отличается выраженным полиморфизмом. Синдром Кальмана, как и другие формы гипогонадизма, характеризуется репродуктивными особенностями, сосредоточенными вокруг отсутствия полового созревания в период пубертата. Эти признаки могут включать отсутствие развития гонад, определяемое объемом яичек у мужчин, и отсутствие менструаций (аменорея) у женщин. У части лиц мужского пола может встречаться крипторхизм, микропенис. Также отмечается отсутствие лобковых волос и недоразвитость молочных желез. Все эти признаки связаны с низким уровнем ЛГ и ФСГ, что, в свою очередь, приводит к снижению тестостерона у мужчин и эстрогенов и прогестерона у женщин [8]. Отсутствие половых гормонов в период полового созревания приводит к росту конечностей, нарушению соотношения верхнего и нижнего сегмента тела, формированию евнухоидных пропорций [6].

Во всех случаях необходимо искать клинические признаки, связанные с синдромом Кальмана, такие как гипо- или аносмия, билатеральная синкинезия, атаксия, аномалия цветового восприятия, аномалия моторики глаз, птоз, глухота, расщелина губы и/или неба, агенезия зубов, почечная агенезия [7].

Лечение детей с синдромом Кальмана должно включать в себя своевременно начатую гормонозаместительную терапию, а при необходимости — хирургическое вмешательство для коррекции неопущенных яичек [8]. В очень редких случаях возможно развитие обратимого гипогонадотропного гипогонадизма, когда спонтанно восстанавливалась секреция гонадотропина и тестостерона [9].

Своевременная постановка диагноза позволяет вовремя начать лечение и социально адаптировать больных: ростовой и репродуктивный прогноз благоприятны. К сожалению, при отсутствии вовремя начатого лечения в более поздние сро-

ки жизни эти пациенты имеют еще и повышенный риск развития остеопороза из-за снижения выработки ими половых гормонов и часто требуют назначения препаратов витамина D и бисфосфонатов [10].

Цель исследования: описать редкое наследственное заболевание — синдром Кальмана у мальчика 17 лет.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ анамнестических сведений, течения заболевания, результатов лабораторных (уровень половых гормонов, биохимический анализ крови, проба с аналогами ГнРг) и инструментальных методов исследования (УЗИ органов мошонки, рентгенография кисти с определением костного возраста, МРТ головного мозга, медико-генетическое исследование), а также проводимой терапии пациента 17 лет с синдромом Кальмана, который наблюдался в марте 2019 г. в гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» министерства здравоохранения Краснодарского края. Были использованы данные из медицинской карты стационарного больного.

Результаты и обсуждения

Пациент К., 17 лет, поступил в гастроэнтерологическое отделение в марте 2019 года с жалобами на слабость, тошноту, «голодные» боли в животе, сниженный аппетит. В ходе обследования у ребенка выявлена язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки. Однако при объективном исследовании выявлено, что мальчик отстает в физическом и половом развитии. Дополнительно выяснено, что мальчик плохо различает запахи, в связи с чем потребовалось эндокринологическое обследование.

Анамнез. Анамнез жизни. Ребенок от второй беременности, вторых срочных родов. Беременность протекала на фоне угрозы прерывания в I половине и острого респираторного заболевания в первом триместре. Мальчик родился самопроизвольными родами с массой 3530 г и длиной тела 53 см. Закричал сразу, к груди приложен в родильном зале. Оценка по шкале Апгар — 9 баллов. Ребенок находился на грудном вскармливании до 6 месяцев. Прикорм был введен вовремя. Психомоторное развитие до года по возрасту. Прививки проведены в соответствии с национальным календарем. Из перенесенных заболеваний — ветряная оспа в 4 года, ОРЗ с частотой 1–2 раза в год.

Анамнез заболевания. Отсутствие ростового скачка отмечается с 13–14 лет, затем мальчик стал отставать в росте от сверстников. К врачу

не обращались. Впервые признаки задержки полового развития заметили в 15 лет, было рекомендовано проведение обследования. Однако оно не выполнено, родители к врачу не обращались.

Семейный анамнез. Мать 48 лет, хронический эрозивный эзофагит. Рост матери 168 см. Отец 62 года, здоров. Рост отца 182 см. Первый ребенок — дочь, 24 года, соматически здорова, рост 170 см. Наследственный анамнез отягощен по заболеваниям желудочно-кишечного тракта.

Данные объективного осмотра. При осмотре состояние средней тяжести за счет диспептических расстройств по основному заболеванию. Кожные покровы розовые, чистые. Подкожно — жировой слой развит умеренно, распределен равномерно. Тургор тканей сохранен. Периферические лимфоузлы не увеличены. Деформаций костей нет, суставы симметричные, движения в объеме не ограничены. Отмечается евнухоидное телосложение. Дыхание через нос не затруднено. При детальном опросе пациента К., выявлено, что он плохо различает запахи. Слизистые полости рта и ротоглотки чистые, не гиперемированы. Перкуторно — ясный легочный звук, аускультативно — везикулярное дыхание. Деформаций в области сердца нет. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. Аускультативно тоны сердца ясные, ритмичные. Язык обложен белым налетом. Живот симметричный, болезненный в области эпигастрия. Печень и селезенка не увеличены. Область почек не изменена, безболезненна при поколачивании. Щитовидная железа 0-й степени, пальпаторно не увеличена.

Обращает на себя внимание отставание в физическом развитии, инфантилизм и евнухоидизм. Рост пациента 147 см, масса — 40 кг. Физическое развитие сверхнизкое, гармоничное, соответствует 13 годам.

Половое развитие Tanner1, половая формула соответствует Aх0P0F0L0. Наружные половые органы сформированы правильно, по мужскому типу, отмечается задержка полового развития. Стигм дисэмбриогенеза не было выявлено. При общении мальчик застенчивый, пытается казаться старше своих лет. Отмечается бимануальная синкинезия (ребенок синхронно выполняет одинаковые движения обеими руками).

Данные лабораторных и инструментальных методов исследования.

В общем анализе крови: без особенностей. По данным биохимического анализа крови выявлена гиперхолестеринемия (холестерин

6,2 ммоль/л), нормальный уровень глюкозы натощак (4,4 ммоль/л).

Проведен ИФА крови на содержание гормонов: отмечается снижение уровня ЛГ



Рис.1. Рентгенограмма кисти.
Fig. 1. X-ray of the palm.



Рис.2. МРТ снимок гипоплазии обонятельных луковиц.
Fig. 2. MRI image of olfactory bulb hypoplasia.

(<0,03 мМЕ/мл), ФСГ (0,1 мМЕ/мл), низкий уровень тестостерона — 0,074 нмоль/л при норме 0,52–38,17 нмоль/л. Данная картина соответствует гипогонадотропному гипогонадизму.

Дополнительно для дифференциальной диагностики и определения уровня поражения в системе гипоталамус — гипофиз — половые органы проводится проба с аналогом ГнРг короткого действия. В качестве аналогов ГнРг используются такие препараты, как Бусерелин (Бусерелин, Ф-Синтез ЗАО, Россия), Диферелин (Трипторелин, ИПСЕН ФАРМА, Франция) или Декапептил (Трипторелин, Ferring GmbH, Германия). Методика выполнения пробы заключается в следующем: определяют базальный уровень ЛГ и ФСГ в крови, затем вводят лекарственный препарат в соответствии с инструкцией с последующим исследованием уровня этих же гормонов через 1 и 4 часа после введения. Проба считается положительной при подъеме ЛГ выше 10 мЕд/л.

У пациента К. проводилась данная проба с диферелином. Базальный уровень ЛГ составил 0,04 МЕ/л, ФСГ — 0,1 МЕ/л. Через 1 час после подкожного введения диферелина ЛГ определялся на уровне 0,3 МЕ/л, ФСГ — 1,3 МЕ/л, через 4 часа ЛГ — 0,3 МЕ/л, ФСГ — 2,8 МЕ/л. В ходе проведенной пробы адекватного выброса гонадотропных гормонов не получено (адекватным считается выброс ЛГ выше 10 МЕ/л).

Из инструментальных методов исследования проводилось УЗИ почек — на момент осмотра данных за почечную патологию не выявлено.

УЗИ органов мошонки: яички определяются в мошонке, размер уменьшен; экзогенность средняя, однородная; кровоток сохранен; объем: правое яичко 1,93 мл, левое яичко 1,75 мл. Придаток яичка справа 5×7 мм, придаток яичка слева 4×10 мм, однородны по структуре. Семенной канатик не утолщен, не деформирован. Вены гроздевидного сплетения не расширены. Заключение: отмечается уменьшение размеров яичек.

Проведена рентгенограмма кисти с целью определения костного возраста: визуализируется ядро окостенения гороховидной кости. Костный возраст соответствует 13 годам (рис. 1).

По результатам магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлена гипоплазия обонятельных луковиц (рис. 2).

Проведено медико-генетическое исследование: кариотип 46XY. Выявлена гемизиготная мутация с.1402_1403insTG в гене KAL1, синдром Кальмана.

Консультирован оториноларингологом, проведена ольфактометрия. У мальчика выявлено нарушение обоняния I ст.

Учитывая данные объективного осмотра (задержка физического и полового развития, бимануальная синкинезия, гипосмия), данные параклинических методов исследования (отсутствие выброса тропных гормонов при проведении пробы с диферелином, уменьшение размеров яичек, гипоплазия обонятельных лукович, отставание костного возраста от паспорта более чем на 2 года, наличие мутации в гене KAL1), поставлен клинический диагноз. Основной диагноз: синдром Кальмана, X-сцепленный рецессивный тип наследования. Осложнения: гипогонадотропный гипогонадизм.

Лечение гипогонадотропного гипогонадизма заключается в постоянной гормонозаместительной терапии. Существуют препараты как для перорального, парентерального применения, так и для трансдермального. Кратность введения препаратов варьируется и коррелирует с длительностью действия. Начинают лечение с введения препаратов тестостерона длительного или средней продолжительности действия при внутримышечном их применении с кратностью введения 1 раз в 3–4 недели. Подбор и контроль дозы осуществляется в соответствии с клиническими симптомами — скорость роста, телосложение, степень развития вторичных и третичных половых признаков должны соответствовать средним возрастным показателям.

Пациенту К. после установления диагноза было назначено амбулаторное лечение. В качестве гормонозаместительной терапии использовались пролонгированные эфиры тестостерона для парентерального введения в дозировке 250 мг с кратностью введения 1 раз в 3–4 недели.

На фоне проводимой терапии спустя 6 месяцев наблюдалась положительная динамика: увеличение в размерах тестикул на 3 мл, появление единичных волос у основания полового члена, прибавление в росте на 2 см. В течение лечения отмечалось изменение конфигурации тела: появилась маскулинизация тела. Настроение ребенка улучшилось. Со слов мальчика, лучше стал себя чувствовать в социуме, появилась уверенность в себе и интерес к противоположному полу.

Заключение

В свете вышесказанного, синдром Кальмана — наследственное заболевание, которое характеризуется гипогонадотропным гипогонадизмом и аносмией. Диагноз основан на сочетании клинических данных: задержка полового и физического развития, гипосмия, данных дополнительных методов исследования (выявлен гипогонадотропный гипогонадизм, отсутствие выброса ЛГ при проведении пробы с диферелином, гипоплазия обонятельных лукович по данным МРТ, гемизиготная мутация с.1402_1403insTG в гене KAL1). Необходимо обращать внимание на симптомы задержки полового развития, детально обследовать больных, своевременно ставить диагноз и начинать терапию. Семье необходимо обратиться за консультацией к генетику с целью обследования родственниц женского пола для исключения носительства мутантного гена KAL1.

Благодаря вовремя начатому гормонозаместительному лечению половое созревание происходит во всех случаях, что позволяет не только скорректировать гормональный статус, но и социально и психологически адаптировать таких детей.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Funding

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

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki). От официальных представителей пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов.

Compliance with ethical standards

The study was conducted in full compliance with ethical standards defined in the Declaration of Helsinki. Official representatives of the patient gave free written informed consent to publish the clinical case description and photomaterials.

Список литературы

1. Кудабаяева Х.И., Калжанова М.Ж., Абишева А.С., Ахметова Р.Б. Синдром Каллмана (ольфактогенитальная дисплазия) у женщин в практике врача-эндокринолога. *Медицинский журнал Западного Казахстана*. 2018; 1 (57): 58–62.
2. Maione L., Pala G., Bouvattier C., Trabado S., Papadakis G., Chanson P., Bouligand J., Pitteloud N., Dwyer A.A., Maghnie M., Young J. Congenital hypogonadotropic hypogonadism/Kallmann Syndrome is associated with statural gain in both men and women: a monocentric study. *Eur. J. Endocrinol.* 2019. PII: EJE-19-0537.R2. DOI: 10.1530/EJE-19-0537
3. Bry-Gauillard H., Larrat-Ledoux F., Levailant J.M., Massin N., Maione L., Beau I., Binart N., Chanson P., Brailly-Tabard S., Hall J., Young J. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Morphology in Women With Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism/Kallmann Syndrome: Effects of Recombinant Human FSH. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017; 102(4): 1102–1111. DOI: 10.1210/jc.2016-3799
4. Alnæs M., Melle K.O. Kallmann syndrome. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 2019; 139(17). DOI: 10.4045/tidsskr.19.0370
5. Laitinen E.M., Vaaralahti K., Tommiska J., Eklund E., Tervaniemi M., Valanne L., Raivio T. Incidence, phenotypic features and molecular genetics of Kallmann syndrome in Finland. *Orphanet. J. Rare. Dis.* 2011; 6: 41. DOI: 10.1186/1750-1172-6-41
6. Оганова О.А. Аспекты диагностики и терапии синдрома Кальмана у мальчика (случай из практики). *Медицинский Совет*. 2013; 1-1: 72–75. DOI: 10.21518/2079-701X-2013-1-1-72-75
7. Marhari H., Chahdi Ouazzani F.Z., Ouahabi H.E., Bouguenouch L. Kallmann-de Morsier syndrome: about 3 cases. *Pan. Afr. Med. J.* 2019; 33: 221. DOI: 10.11604/pamj.2019.33.221.11678
8. Swee D.S., Quinton R. Managing congenital hypogonadotrophic hypogonadism: a contemporary approach directed at optimizing fertility and long-term outcomes in males. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2019; 10: 2042018819826889. DOI: 10.1177/2042018819826889
9. Soumya S.L., Cherian K.E., Kapoor N., Paul T.V. Reversible Kallmann Syndrome: Rare Yet Real. *Indian. J. Endocrinol. Metab.* 2019; 23(3): 382–383. DOI: 10.4103/ijem.IJEM_199_19
10. Iolascon G., Frizzi L., Bianco M., Gimigliano F., Palumbo V., Sinisi A. M., Sinisi A.A. Bone involvement in males with Kallmann disease. *Aging. Clin. Exp. Res.* 2015; 27 Suppl 1: S31–36. DOI: 10.1007/s40520-015-0421-5

References

1. Kudabaeva Kh.I., Kalzhanova M.Zh., Abisheva A.S., Akhmetova R.B. Kallmann's syndrome (olfactogenital dysplasia) in women in the practice of an endocrinologist. *Meditsinskii Zhurnal Zapadnogo Kazakhstana*. 2018; 1(57): 58–62 (In Russ.).
2. Maione L., Pala G., Bouvattier C., Trabado S., Papadakis G., Chanson P., Bouligand J., Pitteloud N., Dwyer A.A., Maghnie M., Young J. Congenital hypogonadotropic hypogonadism/Kallmann Syndrome is associated with statural gain in both men and women: a monocentric study. *Eur. J. Endocrinol.* 2019. PII: EJE-19-0537.R2. DOI: 10.1530/EJE-19-0537
3. Bry-Gauillard H., Larrat-Ledoux F., Levailant J.M., Massin N., Maione L., Beau I., Binart N., Chanson P., Brailly-Tabard S., Hall J., Young J. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Morphology in Women With Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism/Kallmann Syndrome: Effects of Recombinant Human FSH. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017; 102(4): 1102–1111. DOI: 10.1210/jc.2016-3799
4. Alnæs M., Melle K.O. Kallmann syndrome. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 2019; 139(17). DOI: 10.4045/tidsskr.19.0370
5. Laitinen E.M., Vaaralahti K., Tommiska J., Eklund E., Tervaniemi M., Valanne L., Raivio T. Incidence, phenotypic features and molecular genetics of Kallmann syndrome in Finland. *Orphanet. J. Rare. Dis.* 2011; 6: 41. DOI: 10.1186/1750-1172-6-41
6. Оганова О.А. Диагностика и терапия синдрома Кальмана у мальчика (реальный случай). *Medical Council*. 2013; 1-1: 72–75 (In Russ.).
7. Marhari H., Chahdi Ouazzani F.Z., Ouahabi H.E., Bouguenouch L. Kallmann-de Morsier syndrome: about 3 cases. *Pan. Afr. Med. J.* 2019; 33: 221. DOI: 10.11604/pamj.2019.33.221.11678
8. Swee D.S., Quinton R. Managing congenital hypogonadotrophic hypogonadism: a contemporary approach directed at optimizing fertility and long-term outcomes in males. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2019; 10: 2042018819826889. DOI: 10.1177/2042018819826889
9. Soumya S.L., Cherian K.E., Kapoor N., Paul T.V. Reversible Kallmann Syndrome: Rare Yet Real. *Indian. J. Endocrinol. Metab.* 2019; 23(3): 382–383. DOI: 10.4103/ijem.IJEM_199_19
10. Iolascon G., Frizzi L., Bianco M., Gimigliano F., Palumbo V., Sinisi A. M., Sinisi A.A. Bone involvement in males with Kallmann disease. *Aging. Clin. Exp. Res.* 2015; 27 Suppl 1: S31–36. DOI: 10.1007/s40520-015-0421-5

Вклад авторов

Бурлуцкая А.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 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.

Коробкина О.Г.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

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

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

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

Статова А.В.

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.

Author contributions

Burlutskaya A.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; 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.

Korobkina O.G.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript; preparation and creation of a published work, 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.

Statova A.V.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — 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.

Сведения об авторах / Information about the authors

Бурлуцкая Алла Владимировна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID iD 0000-0002-9653-6365

Коробкина Ольга Геннадьевна* — ординатор 1-го года обучения кафедры педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID iD 0000-0002-1097-0698

Контактная информация: e-mail: olga_k_17@mail.ru; тел.: +7 (918) 988-71-98;

площадь Победы, д. 1, г. Краснодар, 350007, Россия

Статова Анастасия Васильевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID iD 0000-0003-3632-1386

Alla V. Burlutskaya — Dr. (Sci. Med.), Assoc. Prof., Departmental Head, Department of Pediatrics No. 2, Kuban State Medical University.

ORCID iD 0000-0002-9653-6365

Olga G. Korobkina* — 1st year Resident Physician, Department of Pediatrics No. 2, Kuban State Medical University.

ORCID iD 0000-0002-1097-0698

Contact information: e-mail: olga_k_17@mail.ru; tel.: +7 (918) 988-71-98;

Pl. Pobedy, 1, Krasnodar, 350007, Russia

Anastasiya V. Statova — Cand. (Sci. Med.), Assoc. Prof., Department of Pediatrics No. 2, Kuban State Medical University

ORCID iD 0000-0003-3632-1386

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИТРАТНОГО ДИАЛИЗА В ЛЕЧЕНИИ ПОСЛЕРОДОВОГО СЕПСИСА

Г. А. Пенжоян¹, М. Д. Андреева¹, В. В. Пономарев¹, С. И. Гончаренко²,
Э. А. Баяндурян¹, М. Г. Новосартян¹, Ф. Б. Казанчи^{1,*}

¹ 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

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

Аннотация

Цель: описать результаты применения цитратного диализа в комплексной терапии пациентки с послеродовым сепсисом.

Материалы и методы. Проведен анализ случая успешного лечения пациентки П. с диагнозом: Роды 3 срочные. Лапаротомия по Пфанненштилю. Кесарево сечение в нижнем маточном сегменте. Гипотоническое кровотечение. Релапаротомия: перевязка внутренних подвздошных артерий, гемостаз. Релапаротомия: дополнительный гемостаз, тампонада малого таза, брюшной полости. Геморрагический шок 4 ст. Экстирпация матки с трубами. Сепсис. Септический шок. ДВС-синдром. В данном клиническом случае в комплекс интенсивной терапии был включен цитратный диализ.

Результаты. Данная методика позволила пациентке с полиорганной недостаточностью на фоне проводимого комплекса интенсивной терапии восстановить функцию почек после 28 сеансов заместительной почечной терапии. Полное восстановление диуреза на 42-е сутки, нормализация биохимических показателей, таких как мочевины, креатинин, на 45-е сутки. Сроки лечения в анестезиолого-реанимационном отделении составили 47 дней, из них на ИВЛ — 17 дней, общий срок лечения в стационаре 54 кой-дня. Выписана в удовлетворительном состоянии.

Заключение. Методы экстракорпоральной детоксикации позволяют существенно улучшить исходы лечения у данной категории больных и снизить показатели материнской смертности.

Ключевые слова: материнская смертность, сепсис, критерии сепсиса, почечная недостаточность, экстракорпоральные методы лечения

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Пенжоян Г.А., Андреева М.Д., Пономарев В.В., Гончаренко С.И., Баяндурян Э.А., Новосартян М.Г., Казанчи Ф.Б. Опыт применения цитратного диализа в лечении послеродового сепсиса. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(1): 135–145. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-1-135-145>

Поступила 11.10.2019

Принята после доработки 27.12.2019

Опубликована 20.02.2020

APPLICATION OF CITRATE DIALYSIS IN THE TREATMENT OF PUERPERAL SEPSIS

Grigorii A. Penjoyan¹, Margarita D. Andreeva¹, Vladislav V. Ponomarev¹, Sergei I. Goncharenko², Emmanuella A. Bayanduryan¹, Margarita G. Novosartian¹, Fatima B. Kazanchi^{1,*}

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

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

Abstract

Aim. To describe the results of applying citrate dialysis in the complex therapy of a patient with postpartum sepsis.

Materials and methods. This paper presents an analysis of a case of the successful treatment of patient P. with the diagnosis "Childbirth 3 urgent. Pfannenstiel laparotomy. Caesarean section in the lower uterine segment. Hypotonic bleeding. Relaparotomy: ligation of the internal iliac arteries, hemostasis. Relaparotomy: additional hemostasis, pelvic tamponade, abdominal cavity tamponade. Hemorrhagic shock of fourth category. Extirpation of the uterus with tubes. Sepsis. Septic shock. DIC syndrome". Citrate dialysis was included as part of intensive care therapy.

Results. Citrate dialysis allowed the patient with multiple organ failure, against the background of complex intensive care therapy, to restore kidney function after 28 sessions of renal replacement therapy. Diuresis was completely restored on day 42. Biochemical parameters, such as urea and creatinine, were normalized on day 45. The duration of treatment in the anesthesiology and resuscitation departments was 47 days, out of which lung mechanical ventilation lasted for 17 days. The total duration of treatment in the hospital was 54 bed days. The patient was discharged in satisfactory condition.

Conclusion. The methods of extracorporeal detoxification can significantly improve treatment outcomes in this category of patients and reduce maternal mortality rates.

Keywords: maternal mortality, sepsis, sepsis criteria, renal insufficiency, extracorporeal methods of treatment

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

For citation: Penjoyan G.A., Andreeva M.D., Ponomarev V.V., Goncharenko S.I., Bayanduryan E.A., Novosartian M.G., Kazanchi F.B. Application of citrate dialysis in the treatment of puerperal sepsis. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(1): 135–145. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-1-135-145>

Submitted 11.10.2019

Revised 27.12.2019

Published 20.02.2020

Введение

Материнский сепсис является опасным для жизни состоянием, определенным как органная дисфункция, связанная с инфекцией во время беременности, родов, постабортного или послеродового периода. На долю сепсиса приходится около 15% летальности в акушерстве [1, 2]. Абсолютный риск смерти от акушерского сепсиса низкий в развитых странах, та-

ких как США (0,1 на 100 000) и Великобритания (0,6 на 100 000 человек, основанный на последнем отчете MBRRACEUK, охватывающем 2013–2015 гг., снизившись с 2,0 на 100 000 в 2009–2012 гг.), риск заболеваемости акушерским сепсисом остается довольно высоким [2–4].

Ошибки в диагностике и лечении лежат в основе большинства случаев акушерского сепсиса с неблагоприятными результатами.

Сепсис — угрожающая жизни органная дисфункция, причиной которой является дисрегуляторный ответ организма на инфекцию [5]. Обязательными критериями для диагноза сепсиса являются: очаг инфекции и признаки полиорганной недостаточности.

В 4158 случаях акушерского сепсиса в США дыхательная недостаточность считалась наиболее распространенной — 34%, а затем коагулопатия (19%), почечная недостаточность (16%), сердечно-сосудистая недостаточность (12%), печеночная недостаточность (10%) и нарушение уровня сознания (8%). Наличие недостаточности органов может быть эффективно идентифицировано с помощью оценочной скрининговой системы (SOFA) [4].

Сепсис у акушерских пациентов может иметь молниеносный характер. Крупное исследование из Нидерландов демонстрирует нам, что время от первого симптома инфекции до «полноразмерного сепсиса» было менее 24 часов у 39% пациенток, а время инфекции до смерти составляло менее 24 часов у 50% пациенток [5].

Риск развития гнойно-воспалительных заболеваний после кесарева сечения в 20 раз выше, чем при естественных родах [6]. Известно, что увеличение доли абдоминального родоразрешения на 1% повышает частоту развития послеродовых гнойно-септических осложнений в 2 раза. Материнская смертность после кесарева сечения, особенно повторного, в 4 раза выше, чем после родов *per vias naturales* [6–8].

Учитывая всю серьезность патологии, мы убеждены в необходимости комплексного подхода к лечению данной группы пациенток.

Одним из перспективных направлений в коррекции нарушений гемостаза у критически тяжелых больных является экстракорпоральное очищение крови. Различные биологически активные вещества и продукты метаболизма, участвующие в развитии системного генерализованного воспаления, являются мишенью для применения методов детоксикации, что становится особенно актуальным при отсутствии естественного печеночно-почечного клиренса в условиях полиорганной недостаточности.

Исследования по методологиям экстракорпоральной детоксикации при сепсисе демонстрируют порой разноречивые результаты.

Одно из наиболее авторитетных международных профессиональных сообществ — Surviving Sepsis Campaign — ограничивается рекомендацией применения продленного или интермиттирующего гемодиализа у пациентов с сепсисом

и острой почечной недостаточностью (уровень доказательности 2B) либо продолженных методик с целью оптимизации волевых нагрузок у гемодинамически нестабильных пациентов с сепсисом (уровень доказательности 2D) [9].

При повышенном риске кровотечения необходимо снизить антикоагулянтную нагрузку на пациентов, которым проводится экстракорпоральная детоксикация методом гемодиализа. Этого можно достичь, используя методы дозированной гепаринизации, безгепаринового диализа, в том числе — на мембранах с антикоагуляционным покрытием, регионарной цитратной антикоагуляцией, а также диализа с цитратным диализатом.

Концентрация цитрата в рабочем диализирующем растворе слишком мала, чтобы вызвать системную гипокоагуляцию, но за счет связывания цитратом кальция крови уменьшается тромбообразование в капиллярах диализатора, что приводит, в частности, к некоторому увеличению диализных клиренсов креатинина, мочевины. При хроническом гемодиализе у больных с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией, неорганического фосфата.

В настоящее время цитратный диализ используют в основном у больных с острым повреждением почек либо в особых ситуациях, например при хроническом гемодиализе у больных с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией [10].

Преимущества данного метода заключаются в следующем: промывка контура физраствором каждые 30 мин (уменьшение вязкости препятствует тромбообразованию), профилактика воздушной эмболии (абсолютное удаление воздуха из всего экстракорпорального контура), высокая скорость кровотока и короткие сеансы (2,5–3 часа), выбор безопасных и диализных мембран.

В мировой литературе имеются единичные работы, посвященные применению цитратного диализа при акушерском сепсисе.

Таким образом, каждая работа, посвященная новым методам лечения акушерского сепсиса, имеет не только научный, но и практический интерес.

Учитывая все вышесказанное, можно предположить, что целесообразно у крайне тяжелых пациентов по строгим показаниям проводить лечение с применением цитратного диализа. В многопрофильном стационаре ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края имеется успешный опыт применения цитратного диализа у пациенток в послеродовом периоде.

В качестве примера мы приводим наше клиническое наблюдение с целью отобразить сложность терапии у пациенток с послеродовым акушерским сепсисом.

Пациентка П., 36 лет, 10.10.2018 доставлена в ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Анамнез жизни: Родилась от первой беременности, протекавшей без патологии. Росла и развивалась соответственно возрасту и полу. Из перенесенных заболеваний — ветряная оспа, острые респираторные заболевания 2–3 раза в год. Аллергологический анамнез не отягощен.

С 2014 года у пациентки диагностирована артериальная гипертензия 2-й стадии, риск 3. Наследственность со стороны матери — заболевания сердечно-сосудистой системы, со стороны отца не отягощена.

Анамнез болезни: Пациентка доставлена из ЦРБ на ИВЛ, медикаментозная седация, на вазопрессорах. Роды 08.10.2018 в 05:30 ч. Родился плод мужского пола, весом 3300 г, 53 см, 8–9 баллов по Апгар.

Ранний послеродовый период осложнился гипотоническим кровотечением. Проводившиеся попытки остановки кровотечения консервативными и хирургическими методами не привели к успеху. В связи с появлением геморрагического отделяемого по дренажам 08.10.2018 в 19:35 произведена релапаротомия, дополнительный гемостаз, перевязка внутренних подвздошных артерий, дренирование. 09.10.2018 в 13:30 по жизненным показаниям произведена операция по экстирпации матки с маточными трубами. Для дальнейшего лечения пациентка в крайне тяжелом и нестабильном состоянии была переведена в анестезиолого-реанимационное отделение. На фоне проводимой интенсивной терапии в 17:03 отмечается остановка сердечной деятельности. Проводились реанимационные мероприятия в полном объеме в течение 10 мин. Сердечная деятельность восстановлена. По ЭКГ определяется синусовый ритм с ЧСС 100 ударов в мин, АД 100/55 мм рт. ст. на фоне инфузии вазопрессоров (допамин) 10 мкг/кг/мин. Общая кровопотеря составила 10 800 мл (125 мл/кг). Проводилась инфузионно-трансфузионная, противошоковая терапия. Восполнение кровопотери проводилось кристаллоидными и коллоидными растворами. Также использовались альбумин, эритроцитарная масса, свежезамороженная плазма, желатиноль. Инфузия проводилась под контролем центрального венозного давления (ЦВД). 09.10.2018 в 20:35 кровотечение

возобновилось, произведена релапаротомия, ревизия культи влагалища, гемостаз, тампонада брюшной полости. Отмечается снижение диуреза до олигоурии с 08.10.2018. Решением консилиума пациентка переводится в ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края (учреждение III уровня). В сопровождении специализированной бригады санитарной авиации 09.10.2018 в 23:35 на реанимобиле проведена транспортировка пациентки. Длительность транспортировки составила 2 ч 20 мин, транспортировка прошла без осложнений.

Объективно: Состояние пациентки тяжелое, нестабильное. Индекс массы тела (ИМТ) — 32,78. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, отечные. Молочные железы — мягкие. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Пульс 120–130 ударов в мин, АД 110–115/70–75 мм рт. ст. на фоне инфузии адреналина 0,1 мкг/кг/мин.

Температура — 36,6 °С. Язык чистый, влажный. Живот — умеренно вздут, перистальтика отсутствует. Марлевые повязки выведены из раны. По дренажу справа следы геморрагического отделяемого через культю влагалища, до 300 мл (за транспортировку). Послеоперационный шов без признаков воспаления. Печень увеличена до 12×10×9 см по Курлову. Стула не было в течение 3-х суток. Мочеиспускание — по катетеру, олигоанурия. Щитовидная железа не увеличена. На нижних конечностях отеки голени, предплечья, в паховой области. *Status genitalis:* наружные половые органы — развиты правильно, уретра, парауретральные железы не изменены. В зеркалах: слизистая влагалища чистая, розовая, складчатая, выделения — кровянистые, умеренные, культя влагалища инфильтрирована, пропальпировать не удается ввиду тугой тампонады малого таза. Шейка матки отсутствует. Бимануально: придатки с обеих сторон — не пальпируются.

Данные лабораторных исследований в динамике представлены в таблице.

Дополнительно в процессе лечения были выполнены следующие диагностические процедуры:

Компьютерная томография органов малого таза — состояние после оперативного лечения, дренирования брюшной полости и малого таза, тампонирования. КТ-признаки межпетельной гематомы в проекции бифуркации аорты. Гидроперитонеум. Лимфаденопатия.

Компьютерная томография грудной клетки: КТ-картина двустороннего гидроторакса.

Таблица. Данные лабораторных методов исследования
Table. Data obtained by laboratory research methods

Показатель	При поступлении	При выписке (на 54-е сутки)
Лейкоциты (WBC)	28,48×10 ⁹ /л	7.32×10 ⁹ /л
Нейтрофилы (NEUT)	83,6 %	58,2 %
Нейтрофилы (абс. число)	23,83×10 ⁹ /л	11,5×10 ⁹ /л
Моноциты (абс. число)	1,13×10 ⁹ /л	0.6×10 ⁹ /л
Тромбоциты (PLT)	58×10 ⁹ /л	419×10 ⁹ /л
pCO ₂	32,5 мм рт. ст.	45 мм рт. ст.
pO ₂	47,3 мм рт. ст.	35 мм рт. ст.
FCO ₂	2,8 %	0,9 %
Лактат	16 ммоль/л	1,5 ммоль/л
Амилаза	1162 ЕД/л	87 ЕД/л
АЛТ	3638 ЕД/л	39 ЕД/л
АСТ	5541 ЕД/л	36 ЕД/л
КФК-МВ	1066,3 ЕД/л	25 ЕД/л
Общий билирубин	50,3 мкмоль/л	18,3 мкмоль/л
Прямой билирубин	30,6 мкмоль/л	7,2 мкмоль/л
СРБ	55,18 мг/л	5 мг/л
Креатинин	273,7 мкмоль/л	83 мкмоль/л
ПТВ	34 с	16,4 с
АЧТВ	65,3 с	41,6 с
Мочевина	10,1 ммоль/л	5.6 ммоль/л
Креатинфосфокиназа	14100 ЕД/л	178 ЕД/л
МНО	1,7	1,1
Альбумин	27 г/л	39 г/л
Фибриноген	1 г/л	4.4 г/л
Удельный вес	1,010	1,012
pH	8,0	6,0
Лейкоциты	25 кл/мкл	2 кл/мкл
Кетоны	0,5 ммоль	0.2 ммоль
Эритроциты	250 кл/мкл	4 кл/мкл
Белок	18,7 г/л	0,2 г/л
Прокальцитонин	51,21 нг/мл	0,05 нг/мл

Инфильтративные изменения обоих легких. Застойные изменения обоих легких.

Компьютерная томография головы: КТ-признаков очагового поражения головного мозга и черепа на момент исследования не выявлено. Подкожные гигромы области головы. Киста левой верхнечелюстной пазухи, признаки этмоидита.

УЗИ органов брюшной полости: ультразвуковые признаки диффузных изменений несколько увеличенной в размере печени, диффузных изменений в паренхиме поджелудочной железы,

отечности паравезикальной клетчатки, гидроперитонеума, двустороннего малого гидроторакса.

УЗИ исследования почек: ультразвуковые признаки диффузных изменений в паренхиме обоих почек, отечности паранефральной клетчатки.

УЗИ матки и придатков: матка отсутствует. Определяется культя влагалища. Яичники не визуализируются.

Эхо-КС с ЦДК: Эхо-КГ признаки гипертрофии миокарда левого желудочка, незначительного

увеличения правых отделов, легочной гипертензии.

Фибробронхоскопия санационная под наркозом — в просвете трахеи и главных бронхов сгустки крови, выполнено размывание и аспирация содержимого. Слизистая оболочка гиперемирована, отечна, участками прикрыта фибрином и гематином.

Консультация врача-пульмонолога: двусторонний гидроторакс (больше справа).

Консультация врача-кардиолога: гипертоническая болезнь 2 ст., риск 4. Трикуспидальная недостаточность. Умеренная легочная гипертензия.

Консультация врача-невролога: острая дисметаболическая энцефалопатия на фоне тяжелой соматической патологии.

Консультация врача-уролога: анурия. Острая почечная недостаточность.

По результатам лабораторных и инструментальных данных, а также объективного обследования был поставлен клинический диагноз: Роды 3 срочные. Лапаротомия по Пфанненштилю. Кесарево сечение в нижнем маточном сегменте. Гипотоническое кровотечение. Релапаротомия: перевязка внутренних подвздошных артерий, гемостаз. Релапаротомия: дополнительный гемостаз, тампонада малого таза, брюшной полости. Геморрагический шок 4 ст. Экстирпация матки с трубами. Сепсис. Септический шок ДВС-синдром.

Все вышеперечисленные анализы были проведены в день поступления.

Проведено 28 сеансов цитратного гемодиализа, курс антибиотикотерапии, гепаринотерапия.

Анализы пациентки при выписке:

Общий анализ крови: лейкоциты — $7,32 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты — $419 \times 10^9/\text{л}$.

Гемостаз: АЧТВ — 41,6 с, ПТВ — 16,4 с, Фибриноген — 4,4 г/л.

Анализ мочи общий:

Удельный вес — 1,012, лейкоциты — 2 кл/мкл, белок в моче — 0,2 г/л.

На фоне проведенной терапии отмечалось улучшение состояния пациентки. На 54-е сутки была выписана в относительно удовлетво-

рительном состоянии, за проведенный период лечения наблюдался регресс неврологической симптоматики, восстановление функции почек.

Таким образом, в настоящее время цитратный гемодиализ по праву занимает достойное место в лечении септических осложнений с высоким риском кровотечений. Без заместительной почечной терапии трудно представить современную реаниматологию.

Нет никаких сомнений, что проблема гнойно-септических осложнений и сепсиса остается актуальной для всех направлений клинической медицины.

Наш опыт предлагает сформировать следующие тактические решения ведения пациенток:

- безотлагательно придерживаться концепции неотложной помощи в первый час от диагностики сепсиса;

- немедленно госпитализировать в отделение реанимации и интенсивной терапии многопрофильного центра;

- применять методы заместительной почечной терапии как одного из компонентов патогенетической терапии реанимационных больных акушерского профиля (по показаниям).

Работа в одной команде специалистов различных областей медицины — обязательное условие ведения больных с акушерским сепсисом.

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 пациентки получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания 09.09.2019).

Ethical Compliance

The study was conducted in compliance with the standards of the Declaration of Helsinki. The patient gave her free written informed consent to publish the clinical case description (signed 09.09.2019).

Список литературы

1. Артымук Н.В. Сепсис в акушерстве — 2017. Обзор. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2017; 3(17): 61–65.
2. Гранатович Н.Н., Волков В.Г. Сепсис в родах и послеродовом периоде как причина региональной материнской смертности. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2017; 4(1): 36–39. DOI: 10.18821/2313-8726-2017-4-1-36-39
3. Lisonkova S., Potts J., Muraca G.M., Razaz N., Sabr Y., Chan W.S., Kramer M.S. Maternal age and severe maternal morbidity: A population-based retrospective cohort study. *PLoS Med*. 2017; 14(5): e1002307. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002307
4. Шифман Е.М., Куликов А.В., Овезов А.М. Сепсис во время беременности и послеродовом периоде. *Вестник акушерской анестезиологии*. 2018; 7(9): 4–17.
5. Bonet M., Souza J.P., Abalos E., Fawole B., Knight M., Kouanda S., Lumbiganon P., Nabhan A., Nadisaukiene R., Brizuela V., Metin Gülmezoglu A. The global maternal sepsis study and awareness campaign (GLOSS): study protocol. *Reprod. Health*. 2018; 15(1): 16. DOI: 10.1186/s12978-017-0437-8
6. Shankar-Hari M., Phillips G.S., Levy M.L., Seymour C.W., Liu V.X., Deutschman C.S., Angus D.C., Rubenfeld G.D., Singer M.; Sepsis Definitions Task Force. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8): 775–787. DOI: 10.1001/jama.2016.0289
7. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., Sevransky J.E., Sprung C.L., Nunnally M.E., Rochwerg B., Rubenfeld G.D., Angus D.C., Annane D., Beale R.J., Bellingham G.J., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C., De Backer D.P., French C.J., Fujishima S., Gerlach H., Hidalgo J.L., Hollenberg S.M., Jones A.E., Karnad D.R., Kleinpell R.M., Koh Y., Lisboa T.C., Machado F.R., Marini J.J., Marshall J.C., Mazuski J.E., McIntyre L.A., McLean A.S., Mehta S., Moreno R.P., Myburgh J., Navalesi P., Nishida O., Osborn T.M., Perner A., Plunkett C.M., Ranieri M., Schorr C.A., Seckel M.A., Seymour C.W., Shieh L., Shukri K.A., Simpson S.Q., Singer M., Thompson B.T., Townsend S.R., Van der Poll T., Vincent J.L., Wiersinga W.J., Zimmerman J.L., Dellinger R.P. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017; 43(3): 304–377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6
8. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Буянова С.Н., Чечнева М.А., Ахвледиани К.Н. Результаты оперативной активности в современном акушерстве. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2015; 14(2): 53–57.
9. Иванников Н.Ю., Митичкин А.Е., Димитрова В.И., Слюсарева О.А., Хлынова С.А., Доброхотова Ю.Э. Современные подходы в лечении послеродовых гнойно-септических заболеваний. *Медицинский совет*. 2019; (7): 58–69. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-7-58-69
10. Строков А.Г., Поз Я.Л. Антикоагуляция при заместительной почечной терапии: классические подходы и новые возможности. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2010; 12(4): 80–85.

References

1. Artymuk N.V. Sepsis in obstetrics — 2017. Overview. *Akusherstvo i Ginekologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie*. 2017; 3(17): 61–65 (In Russ., English abstract).
2. Granatovich N.N., Volkov V.G. Sepsis in childbirth and the postnatal period as a cause of the regional maternal mortality rate. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2017; 4(1): 36–39 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/2313-8726-2017-4-1-36-39
3. Lisonkova S., Potts J., Muraca G.M., Razaz N., Sabr Y., Chan W.S., Kramer M.S. Maternal age and severe maternal morbidity: A population-based retrospective cohort study. *PLoS Med*. 2017; 14(5): e1002307. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002307
4. Shifman E.M., Kulikov A.V., Ovezov A.M. Sepsis during pregnancy and the puerperium. *Obstetric Anesthesia Digest*. 2018; 7(9): 4–17 (In Russ.).
5. Bonet M., Souza J.P., Abalos E., Fawole B., Knight M., Kouanda S., Lumbiganon P., Nabhan A., Nadisaukiene R., Brizuela V., Metin Gülmezoglu A. The global maternal sepsis study and awareness campaign (GLOSS): study protocol. *Reprod. Health*. 2018; 15(1): 16. DOI: 10.1186/s12978-017-0437-8
6. Shankar-Hari M., Phillips G.S., Levy M.L., Seymour C.W., Liu V.X., Deutschman C.S., Angus D.C., Rubenfeld G.D., Singer M.; Sepsis Definitions Task Force. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8): 775–787. DOI: 10.1001/jama.2016.0289
7. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., Sevransky J.E., Sprung C.L., Nunnally M.E., Rochwerg B., Rubenfeld G.D., Angus D.C., Annane D., Beale R.J., Bellingham G.J., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C., De Backer D.P., French C.J., Fujishima S., Gerlach H., Hidalgo J.L., Hollenberg S.M., Jones A.E., Karnad D.R., Kleinpell R.M., Koh Y., Lisboa T.C., Machado F.R., Marini J.J., Marshall J.C., Mazuski J.E., McIntyre L.A., McLean A.S., Mehta S., Moreno R.P., Myburgh J., Navalesi P., Nishida O., Osborn T.M., Perner A., Plunkett C.M., Ranieri M., Schorr C.A., Seckel M.A., Seymour C.W., Shieh L., Shukri K.A., Simpson S.Q., Singer M., Thompson B.T., Townsend S.R., Van der Poll T., Vincent J.L., Wiersinga W.J., Zimmerman J.L., Dellinger R.P. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017; 43(3): 304–377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6

- Myburgh J., Navalesi P., Nishida O., Osborn T.M., Perner A., Plunkett C.M., Ranieri M., Schorr C.A., Seckel M.A., Seymour C.W., Shieh L., Shukri K.A., Simpson S.Q., Singer M., Thompson B.T., Townsend S.R., Van der Poll T., Vincent J.L., Wiersinga W.J., Zimmerman J.L., Dellinger R.P. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017; 43(3): 304–377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6
8. Krasnopolsky V.I., Logutova L.S., Buyanova S.N., Chechneva M.A., Akhvediani K.N. Results of operative obstetrical activity in modern obstetrics. *Zhurnal Akusherstva i Zhenskikh Boleznei.* 2015; 14(2): 53–57 (In Russ., English abstract).
9. Ivannikov N.Y., Mitichkin A.E., Dimitrova V.I., Slyusareva O.A., Khlynova S.A., Dobrokhotova J.E. Modern approaches to the treatment of postpartum purulent-septic diseases. *Medical Council.* 2019; (7): 58–69 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21518/2079-701X-2019-7-58-69
10. Stokov A.G., Poz Y.L. Clotting prevention in renal replacement therapy: classical approaches and new opportunities. *Vestnik Transplantologii i Iskusstvennykh Organov.* 2010; 12(4): 80–85 (In Russ., English abstract).

Вклад авторов

Пенжоян Г.А.

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

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — 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.

Андреева М.Д.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — 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.

Пономарев В.В.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — 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.

Гончаренко С.И.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — 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.

Баяндурян Э.А.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — 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.

Новосартян М.Г.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — 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.

Казанчи Ф.Б.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — 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.

Author contribution

Penjoyan G.A.

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.

Andreeva M.D.

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; 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.

Ponomarev V.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.

Goncharenko S.I.

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.

Bayanduryan E.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.

Novosartian M.G.

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.

Kazanchi F.B.

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

Пенжоян Григорий Артемович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID iD 0000-0002-8600-0532

Андреева Маргарита Дарчоевна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID iD 0000-0002-6524-3965

Пономарев Владислав Викторович — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID iD 0000-003-3797-6712

Гончаренко Сергей Иванович — заведующий отделением анестезиологии и реанимации государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

ORCID iD 0000-0002-8261-1109

Баяндурян Эммануелла Ашотовна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID iD 0000-0003-0227-2598

Grigorii A. Penjoyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Advanced Training and Occupational Retraining Faculty, Kuban State Medical University.

ORCID iD 0000-0002-8600-0532

Margarita D. Andreeva — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof., Departmental Head, Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Advanced Training and Occupational Retraining Faculty, Kuban State Medical University.

ORCID iD 0000-0002-6524-3965

Vladislav V. Ponomarev — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof., Departmental Head, Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Advanced Training and Occupational Retraining Faculty, Kuban State Medical University.

ORCID iD 0000-003-3797-6712

Sergei I. Goncharenko — Departmental Head, Anesthesiology and Resuscitation Department, Region Clinic Hospital No 2.

ORCID iD 0000-0002-8261-1109

Emmanuella A. Bayanduryan — Post-graduate Student, Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Advanced Training and Occupational Retraining Faculty, Kuban State Medical University.

ORCID iD 0000-0003-0227-2598

Новосартян Маргарита Геннадиевна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID iD 0000-0003-0590-8483

Казанчи Фатима Байзетовна* — аспирант кафедры акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID iD 0000-0002-2314-6286

Контактная информация: e-mail: Fatima.kazan-chi.93@mail.ru; тел.: +7 (918) 030-53-66;

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

Margarita G. Novosartian — Post-graduate Student, Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Advanced Training and Occupational Retraining Faculty, Kuban State Medical University.

ORCID iD 0000-0003-0590-8483

Fatima B. Kazanchi* — Post-graduate Student, Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Advanced Training and Occupational Retraining Faculty, Kuban State Medical University.

ORCID iD 0000-0002-2314-6286

Contact information: e-mail: Fatima.kazan-chi.93@mail.ru; tel.: +7 (918) 030-53-66;

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

РЕВАЗУ ИСМАИЛОВИЧУ СЕПИАШВИЛИ 65 ЛЕТ



TO THE 65TH BIRTHDAY OF REVAZ ISMAILOVICH SEPIASHVILI



24 января 2020 года исполняется 65 лет со дня рождения Реваса Исмаиловича Сепиашвили — признанного во всем мире видного отечественного ученого, одного из ведущих специалистов в области иммунологии и аллергологии, иммунофизиологии и иммунореабилитологии, президента Всемирной организации по иммунопатологии, президента Союза аллергологов и иммунологов СНГ, президента Союза физиологических обществ стран СНГ, директора Института иммунофизиологии в Москве и Национального института аллергологии, астмы и клинической иммунологии Академии наук Грузии в Цхалтубо, заведующего кафедрой иммунологии и аллергологии МИ РУДН, заведующего кафедрой аллергологии и иммунологии ФНМО МИ РУДН, директора Научного центра по молекулярной аллергологии и иммунологии МИ РУДН, доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН, академика Академии наук Грузии.

Р.И. Сепиашвили родился в семье служащих. В 1971 году окончил среднюю школу в Кутаиси и поступил на первый курс лечебного факультета Кубанского медицинского института им. Красной армии в Краснодаре. С 1978 по 1982 г. учился в аспирантуре заочной формы и одновременно работал в должности младшего, а затем старшего научного сотрудника кафедры патофизиологии этого института, возглавляемой профессором Ростиславом Борисовичем Цынкаловским.

С 1984 года Р.И. Сепиашвили руководил организованным им Иммунологическим центром в Цхалтубо.

В ноябре 1989 года Р.И. Сепиашвили успешно провел I Всесоюзный съезд иммунологов в Сочи (Дагомыс), на котором по предложению академика Р.В. Петрова был избран членом правления, президиума и вице-президентом Всесоюзного научного общества иммунологов.

Р.И. Сепиашвили был инициатором создания в 1990 году в Цхалтубо Научно-исследовательского института аллергологии и клинической иммунологии Академии наук Грузии, который под его руководством за 30 лет стал одним из ведущих научных учреждений.

В 1995 году по инициативе Р.И. Сепиашвили и при поддержке московского правительства в Москве был организован Институт иммунофизиологии, директором которого по настоящее время он является.

Вся научная деятельность Р.И. Сепиашвили связана с изучением различных механизмов физиологии иммунной системы и научному обоснованию постулата о том, что «иммунная система является одной из главных физиологических регулирующих систем организма, обеспечивающих поддержание генетического постоянства его внутренней среды».

В 1982 году он успешно защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Характеристика и механизмы развития ранней фагоцитарной реакции нейтрофильных лейкоцитов по данным филогенеза и неонатального онтогенеза». В 1989 году в Институте иммунологии МЗ РФ им была защищена диссертация на соискание ученой степени

доктора медицинских наук, а уже в 1990 году в возрасте 35 лет ВАКом СССР ему было присвоено звание профессора.

Одним из главных направлений научной деятельности академика Р.И. Сепиашвили стало изучение физиологических основ иммунной системы мозга и цереброспинальной жидкости.

Исследования Р.И. Сепиашвили, проведенные совместно с профессором Ю.А. Малашиха, привели к обнаружению в спинномозговой жидкости иммунокомпетентных лимфоцитов, их субпопуляций и иммуноглобулинов разных классов, и тем самым была заложена основа новому иммунофизиологическому направлению в исследованиях спинномозговой жидкости.

Впервые ими была выдвинута гипотеза об автономности иммунной системы мозга. Полученные клиничко-экспериментальные данные были использованы в написании руководства «Нейро-иммунопатология».

Впервые предложенный академиком Р.В. Петровым термин «иммунореабилитация» стал базисом многочисленных исследований в этой области.

Научные исследования (1984–1999) Р.И. Сепиашвили заложили основу совершенно нового направления медицинской науки — иммунореабилитологии, основоположником и признанным лидером которой он является.

Используя собственный фактический научный материал и данные литературы о физиологических особенностях иммунной системы, Р.И. Сепиашвили разработал и обосновал принципиально новый комплексный подход к лечению больных с нарушенной функцией иммунной системы, имеющих склонность к хроническому рецидивирующему течению, а также основные принципы, подходы и методы иммунореабилитации с учетом иммунопатогенетических особенностей заболевания.

Р.И. Сепиашвили дал определение иммунореабилитологии как науки, изучающей процессы и механизмы восстановления функциональной активности иммунной системы до физиологической нормы под воздействием комплекса лечебно-профилактических системных мероприятий (как медикаментозных, включая лекарственные иммуномодуляторы, так и немедикаментозных) для достижения полного выздоровления больного (при остром течении болезни) или стойкой клиничко-иммунологической ремиссии при исчезновении или минимализации рецидивов (при хронической ее форме).

Это направление широко внедрилось в практику как в России и других странах СНГ, так

и за рубежом, где были созданы и активно функционируют Центры иммунореабилитации, в деятельности которых используются принципы иммунореабилитации, заложенные в фундаментальных исследованиях Р.И. Сепиашвили.

В 2001 году Р.И. Сепиашвили впервые дал определение понятию «иммунотропные препараты», разработал показания и противопоказания, а также рекомендации по их использованию, предложил первую классификацию иммунотропных препаратов, удобную для практического применения.

Р.И. Сепиашвили и его учениками проведены научные исследования по изучению физиологии дыхательной системы и патогенетических механизмов развития одной из самых распространенных как среди взрослых, так и среди детей болезней — бронхиальной астмы и других хронических неспецифических заболеваний легких.

Результаты исследований легли в основу монографий и многотомных руководств, изданных на английском языке в одних из самых известных и престижных издательств мира «Monduzzi Editore», «Filodiritto Proceedings» и «Oxford Press»:

— «Asthma: From Genes to Clinical Management» (2003, 2004);

— «New Horizons in Allergy, Asthma and Immunology» (2009);

— «Advances in Allergy, Asthma & Immunology: From Basic Science to Clinical Management» (2010, 2011, 2012, 2013, 2014);

— «Asthma: Comorbidities, Coexisting Conditions & Differential Diagnosis» (2014);

«Allergy, Asthma, COPD, Immunophysiology & Immunorehabilitology: Innovative Technologies» (2015, 2016, 2017, 2018, 2019).

Под редакцией Р.И. Сепиашвили также были изданы: «Руководство по лечению и профилактике астмы» (GINA-2000), «Лечение аллергического ринита и его влияние на астму» (ARIA-2003), «Карманное руководство по лечению и профилактике бронхиальной астмы у детей» (GINA-2003), «Краткий справочник по лечению и профилактике бронхиальной астмы» (GINA-2007), «Краткий карманный справочник по диагностике и лечению аллергического ринита» (ARIA-2007), «Белая книга WAO по аллергии» (2011), «Краткое руководство “Анафилактия”» (2014).

Как один из ведущих международных экспертов по астме Р.И. Сепиашвили был включен

в рабочую экспертную группу Международного олимпийского комитета «Астма и спорт», первое заседание которого состоялось в Монте-Карло в апреле 2002 года. В составе экспертной группы Всемирной организации по аллергии (WAO) он участвовал в разработке и публикации основополагающего руководства по сублингвальной специфической иммунотерапии (2009).

Р.И. Сепиашвили опубликовал более 400 научных работ в отечественной и зарубежной периодической печати, издал множество учебно-методических и клинических рекомендаций для студентов, врачей и биологов. Им написаны первая в СССР книга по СПИДу (1987), учебное руководство по иммунологии. Под его редакцией изданы 27 монографий, учебных пособий, научных трудов по проблемам физиологии и патологии иммунной системы, в том числе за последние годы вышли: «Основы физиологии иммунной системы», «Нейроиммунопатология», «Физиология естественных киллеров», «Физиология иммунной системы» (2015, 2019). Р.И. Сепиашвили — автор научного открытия и нескольких изобретений.

Р.И. Сепиашвили активно участвует в подготовке высококвалифицированных научных кадров. По его инициативе в 2005 году была основана кафедра аллергологии и иммунологии Российского университета дружбы народов (РУДН), а в 2017 году — студенческая кафедра иммунологии и аллергологии МИ РУДН. По его инициативе в РУДН была открыта аспирантура и докторантура по специальности «Аллергология и иммунология», а в 2014 году были утверждены «Программа по аспирантуре» и «Стандарт по клинической ординатуре» по указанной специальности. На кафедре проходят первичную переподготовку врачи, биологи и медсестры по трем специальностям: «Аллергология и иммунология», «Пульмонология» и «Клиническая лабораторная диагностика».

Более 15 лет Р.И. Сепиашвили является председателем диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций при РУДН по специальностям:

14.01.10 — «Кожные и венерические болезни»;

14.03.09 — «Клиническая иммунология, аллергология» (медицинские и биологические науки).

Под руководством Р.И. Сепиашвили подготовлено и защищено 12 докторских и 24 кандидатские диссертации.

Активную научную и педагогическую работу Р.И. Сепиашвили сочетает с не менее активной научно-организационной деятельностью.

Он внес значительный вклад в признание отечественной аллергологии и иммунологии в международном сообществе. Под его руководством во многих странах СНГ были созданы республиканские и национальные научные общества иммунологов, аллергологов и иммунореабилитологов, многие из которых благодаря усилиям и рекомендациям академика Р.И. Сепиашвили стали членами европейских и всемирных обществ (Азербайджанское, Украинское, Грузинское, Белорусское, Молдавское, Армянское).

Необходимо также подчеркнуть, что многие годы именно ученики Р.И. Сепиашвили представляли и представляют отечественную науку в различных международных организациях.

Ученица Р.И. Сепиашвили профессор Т.А. Славянская впервые среди отечественных ученых была избрана и работала с 2008 по 2014 год в Совете директоров World Allergy Organization (Всемирной организации по аллергии).

13 декабря 2019 года в Совет директоров World Allergy Organization (2020–2024) была избрана другая ученица Р.И. Сепиашвили — профессор Манана Чихладзе, заместитель директора Института по аллергологии, астме и клинической иммунологии Академии наук Грузии.

А 19 октября 2019 года на Генеральной ассамблее IUIS по рекомендации Р.И. Сепиашвили членом исполкома Международного союза иммунологических обществ (International Union Immunological Societies — IUIS) была избрана декан медицинского факультета Тбилисского государственного медицинского университета, зав. кафедрой иммунологии этого же университета профессор Тинатин Чиковани.

В 1999 году Р.И. Сепиашвили был избран председателем Союза аллергологов и иммунологов СНГ, а в декабре 2002 года — президентом Всемирной организации по иммунопатологии. В июле 2003 года он был избран членом Исполкома Всемирной ассоциации по астме. В 2003 году Р.И. Сепиашвили стал одним из инициаторов создания, вице-президентом и исполнительным директором Союза физиологических обществ стран СНГ, президентом которого был избран в 2011 году. В 2010 году он был избран президентом Грузинской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов. С 2004 года Р.И. Сепиашвили является членом президиума Российского научного общества иммунологов и членом бюро Центрального совета Всероссийского физиологического общества им. И.П. Павлова.

В знак признания его заслуг и научных достижений академику Р.И. Сепиашвили присвоено

звание почетного профессора Астраханского, Кубанского, Тбилисского, Новосибирского, Ростовского, Челябинского, Кишиневского, Тюменского, Алматинского медицинских университетов, Батумского университета.

В 2002 году в возрасте 47 лет Р.И. Сепиашвили был избран академиком Академии наук Грузии.

Р.И. Сепиашвили является членом ведущих международных научных обществ (АССАИ, ААААИ, АССР, АТС, ЕААСИ, ИУИС, ЕФИС, ЕРС, ФОСИС, ВАО), а также действительным членом Вашингтонской и Нью-Йоркской академий наук.

В 2003 году он был избран первым среди отечественных ученых почетным членом Американской академии аллергологии, астмы и иммунологии (Fellow of the American Academy Allergy, Asthma & Immunology — FAAAAI), а в 2009 году — почетным членом Американского колледжа торакальных докторов (Fellow of the American College Chest Physicians — FACCP).

В 2011 году Р.И. Сепиашвили был избран почетным членом Американского колледжа аллергии, астмы и иммунологии (Fellow of the American College Allergy, Asthma & Immunology (FACAAI) и золотым членом Европейского респираторного общества (ERS).

На протяжении многих лет Р.И. Сепиашвили является экспертом Всемирной организации здравоохранения, а с 2003 по 2013 год был членом экспертного совета ВАК РФ.

Р.И. Сепиашвили является главным редактором пяти научных журналов:

— «International Journal on Immunorehabilitation», издаваемого на русском и английском языках с 1994 года;

— «Аллергология и иммунология» с 2000 года;

— «Астма» с 2000 года;

— «Вестник РУДН. Серия: Медицина» с 2017 года (решением ВАК Министерства образования и науки РФ все указанные журналы включены в список изданий, в которых ВАК рекомендует публиковать основные результаты работ по кандидатским и докторским диссертациям и которые рецензируются в РИНЦ);

— «Вестник Союза физиологических обществ стран СНГ» с 2011 года.

По инициативе Р.И. Сепиашвили совместно со Всемирной организацией по аллергии с 2005 года издается «Journal Allergy and Clinical Immunology International (Journal of the World Allergy Organization)» на русском языке, главным редактором которого он является.

Кроме того, Р.И. Сепиашвили в 2001 году был приглашен главным редактором одного из авторитетных журналов издательства «Elsevier» — «Clinical and Applied Immunology Reviews». Р.И. Сепиашвили является членом редакционных коллегий «Журнала микробиологии, эпидемиологии и иммунологии», «Российского иммунологического журнала», «Иммунология», «Цитокины и воспаление», журналов «Кубанский научный медицинский вестник», «Иммунопатология, Аллергология, Инфектология» (Беларусь), «Аллергология и клиническая иммунология» (Азербайджан), «Физиология» (Казахстан).

Начиная с 1983 года Р.И. Сепиашвили был инициатором и организатором (председателем оргкомитета и президентом) более чем 50 научных всемирных, международных, национальных форумов, проводимых не только в России, но и в различных странах.

О широком международном признании научной деятельности Р.И. Сепиашвили и о его большом международном авторитете свидетельствует тот факт, что именно по его приглашению впервые за всю историю СССР и постсоветской России нобелевские лауреаты в области физиологии и медицины, химии посетили Москву и выступили с лекциями на съездах аллергологов и иммунологов СНГ: Rolf Zinkernagel — в 2001 и 2006 годах, Peter Doherty — в 2008 году и Aaron Ciechanover — в 2011, 2012 и 2019 годах.

Заслуги Р.И. Сепиашвили перед наукой известны во всем мире и были признаны международным научным сообществом.

Р.И. Сепиашвили награжден орденом Чести (1999), золотой медалью им. И.П. Павлова (2004), бриллиантовой звездой «Ордена Петра Великого» II степени за выдающиеся заслуги и личный вклад в развитие медицины и здравоохранения (2005), премией «Профессия — Жизнь» (2006) как выдающийся деятель в области медико-биологических наук, «Бриллиантовым иммуноглобулином» Американской академии аллергологии, астмы и иммунологии (2007), а также многими медалями и дипломами.

В 2012 году Российское научное общество иммунологов наградило Р.И. Сепиашвили золотой медалью имени И.И. Мечникова и дипломом за выдающиеся достижения в области иммунологии.

В 2012 году академик Р.И. Сепиашвили первым из отечественных ученых получил одну из самых престижных и почетных наград — высшую награду American College of Allergy, Asthma & Immunology — ACAAI International Distinguished

Fellow Award. В 2014 году Р.И. Сепиашвили за выдающиеся достижения в области физиологии был награжден золотой памятной медалью имени И.И. Мечникова Союза физиологических обществ стран СНГ.

В 2016 году Р.И. Сепиашвили был избран членом-корреспондентом РАН, а в 2018 году ему была присуждена премия РАН имени И.И. Мечникова.

Наряду с энциклопедическими знаниями особо хотелось бы отметить уникальные человеческие качества Реваза Исмаиловича — безграничную доброту, порядочность, широту души, сострадание и готовность всегда первым прийти на помощь, даже в самых сложных жизненных ситуациях. Вызывает безграничное восхищение его почитание, уважение и преданность своим Учителям, а также память о тех, кто в какую-то минуту его жизни был рядом с ним. За многие годы совместной работы он стал настоящим

другом и Учителем не только для сотрудников и учеников, но и для многих ученых, которым он безвозмездно передавал свои научные идеи и знания.

Трудно найти такого ученого, видного общественного деятеля, который за столь короткий жизненный период стал не только одним из ведущих ученых мира и признанным лидером в области иммунологии и аллергологии, физиологии иммунной системы, основоположником нескольких научных направлений, но и смог создать с нуля и возглавить два научно-исследовательских института, две кафедры, три научных центра, пять научных журналов, диссертационный совет, несколько международных научных обществ, чей жизненный путь — пример личной скромности, самоотверженности и преданности науке, созидания и консолидации ученых мира на благо науки и здоровья человечества.

Редакционная коллегия

