

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

Члены редколлегии:

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

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

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

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

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

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

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

Р. И. Сепиашвили
д.м.н., проф., чл.-корр. РАН,
акад. АН Грузии, РУДН
(Москва, Россия)

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

Фрэнк А. Червенек
проф.,
Корнельский университет
(Нью-Йорк, США)

Джан К. Ди Ренцо
проф.,
Университет Перуджи
(Перуджа, Италия)

Джованни Монни
проф.,
Госпиталь Microcitmico
(Кальяри, Италия)

Олег Е. Осадчий
д.м.н., доц.,
Университет Ольборга
(Ольборг, Дания)

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

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК '2018

ТОМ 25
№ 2

Журнал издаётся с 1920 г. Воссоздан в 1993 г.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Алексеев И. В., Иванова Л. А.

Этиологическая структура и распространенность инфекций
мочевыводящих путей у беременных с сахарным диабетом 1 типа 7

Афаунов А. А., Кузьменко А. В., Басанкин И. В., Агеев М. Ю.

Оропедическая классификация посттравматических деформаций
грудного и поясничного отделов позвоночника 16

Багдасарян Л. Ю., Пономарев В. В., Карахалис Л. Ю.,
Стебло Е. И., Пенжоян Г. А.

Факторы, влияющие на развитие полипов эндометрия 25

Безруков А. Г., Пономарев В. В., Пенжоян Г. А., Карахалис Л. Ю.,
Стебло Е. И., Донченко Е. А.

Причины бесплодия, ассоциированного с наружным генитальным
эндометриозом и синдромом поликистозных яичников 29

Бейнарович С. В.

Исследование динамики состояния тревожности у пациентов
с дислокациями суставных дисков височно-нижнечелюстных
суставов и оценка эффективности ортопедического лечения
этих пациентов 35

Бердников М. А., Антипов Н. В., Гульков Ю. К.

Новая экспериментальная патогенетически обоснованная
модель варикоцеле 40

Бологов М. А., Пенжоян Г. А.

Исследование совокупности факторов, влияющих на развитие
аномалий родовой деятельности 45

Бычкова Н. П., Скорикова Л. А., Доева Э. Т., Волков В. А.

Лечение хронического генерализованного пародонтита
с применением бактериотоксической светотерапии
и последующим хирургическим вмешательством
с применением остеопластического материала Био-ген 52

Веревкин А. А., Славинский А. А., Космачева Е. Д., Ставечук Т. В.

Экспрессия молекул клеточной адгезии и рецепторов комплемента
в диагностике отторжения трансплантированного сердца 58

Редакционный совет:

Председатель

С. Н. Алексеенко

д.м.н., доц.,

(Краснодар)

Ответственный секретарь

И. Л. Чередник

д.м.н., проф.

(Краснодар)

В. М. Бенсман

д.м.н., проф.

(Краснодар)

А. Т. Быков

д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

(Краснодар)

И. М. Быков

д.м.н., проф.

(Краснодар)

П. А. Галенко-Ярошевский

д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

(Краснодар)

А. М. Сампиев

д.ф.н., проф.

(Краснодар)

А. Д. Ноздрачев

д.б.н., проф., акад. РАН

(Санкт-Петербург)

А. Ф. Черноусов

д.м.н., проф., акад. РАН

(Москва)

Зав. редакцией

канд. биол. наук

С. В. Полищук

Учредители:

ФГБОУ ВО КубГМУ

Минздрава России

Министерство

здравоохранения

Краснодарского края

Министерство

здравоохранения

Республики Адыгея

Гуленко О. В., Хагурова С. Б., Попов К. А.

Особенности функционирования прооксидантно-антиоксидантной системы и иммунной защиты при лечении кариеса зубов у детей с психоневрологическими расстройствами 63

Дурлештер В. М., Замулин Г. Ю., Пенжоян А. Г.

Способ формирования антирефлюксного уретероэнтероанастомоза при замещении мочевого пузыря резервуаром из фрагмента кишки 72

Каде А. Х., Ахеджак-Нагузе С. К.

Изменение стрессоустойчивости у студентов при применении транскраниальной элетростимуляции..... 78

Канорский С. Г., Полищук Л. В.

Связь достигнутого контроля частоты желудочковых сокращений с качеством жизни у пациентов старше 60 лет при постоянной фибрилляции предсердий..... 82

Кащенко С. А., Захаров А. А.

Изменения морфоструктуры семенников животных периода выраженных старческих изменений при иммуносупрессии 88

Коваленко Ф. А., Скибицкий В. В., Фендрикова А. В., Лазарев К. Ю., Луконин И. А.

Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертонией и ожирением в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9 94

Лазарев К. Ю., Коваленко Ф. А., Павлюченко И. И., Заболотских Т. Б., Сиротенко Д. В.

Взаимосвязь антигипертензивного эффекта комбинации валсартана и амлодипина с различными полиморфными вариантами генов CYP2C9 и CYP11B2 у пациентов с ожирением 101

Михайличенко В. Ю., Иващенко А. С., Самарин С. А., Волик С. А.

Патофизиологическое обоснование эффективности антиангиогенной терапии при окклюзии вен сетчатки по данным когерентной томографии глаза 108

Мурашко Р. А., Барышев А. Г., Тесленко Л. Г., Степанова Л. Л., Лакомский И. Ю.

Сравнительный анализ 10-летних результатов эффективности лечения больных колоректальной карциномой..... 115

Наумов А. В., Прокофьева Т. В., Сароянц Л. В., Полунина О. С.

Клинико-диагностическое значение исследования неоптерина при инфаркте миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких 121

Скибицкий В. В., Гутова С. Р., Фендрикова А. В.

Особенности суточного профиля артериального давления, сосудистой жесткости и центрального аортального давления у больных артериальной гипертонией с ранними нарушениями углеводного обмена 127

Соловьева Ж. В., Адамчик А. А.

Эффективность применения глубокого фторирования в профилактике кариеса эмали 135

Шаров С. В., Мурашко Р. А., Тесленко Л. Г., Степанова Л. Л.

Эпидемиологические особенности меланомы кожи и выживаемость онкобольных в Краснодарском крае..... 140

Шефер В. В., Крутова В. А., Чуприненко Л. М., Соболев Т. В., Подмогильный Н. Н.	
Особенности течения и тактики ведения пациенток с диспластическими состояниями шейки матки на фоне нарушения микробиоценоза влагалища	149
Шкарин В. В., Доменюк Д. А., Дмитриенко С. В., Порфириадис М. П., Фомин И. В., Бородин В. А.	
Современные подходы к определению угла инклинации зубов при диагностике и планировании ортодонтического лечения	156
ОБЗОРЫ	
Кокарев Ю. С.	
Аутоиммунный панкреатит и IgG4-ассоциированные холангиопатии	166
Медведев В. Л., Курзанов А. Н.	
Роль паратгормон-родственного протеина в патогенезе нарушений сократительной функции мочевого пузыря	171
Мунтян И. М.	
Выбор исследования в оценке стрессоустойчивости спускающихся под воду с учетом мирового анализа смертности дайверов	178
Багдасарьян А. С., Сирунянц А. А., Андреева М. Б., Ремизова А. И., Пухняк Д. В., Камалян Ж. А.	
Синдром Клиппеля-Треноне в практике врача скорой медицинской помощи	183
Борщева А. А., Перцева Г. М., Галоян Ю. В.	
Миастения как фактор риска при беременности	187
ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ	
Мисак Амбарцумович Карагезян	192
Сеферян К. Г., Сеферян Н. Ю., Калпакьянц О. Ю., Лапина Н. В., Веселова Д. В.	
К 90-летию со дня рождения профессора Петросова Юрия Артемовича	193
Лищенко А. Н., Босак Н. В.	
Профессор Владимир Андреевич Полянский – нейрохирург, абдоминальный хирург, трансфузиолог (к 80-летию со дня рождения)	197

Editor-in-chief

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

Editorial Board:

I. B. Zabolotskikh

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

S. G. Kanorsky

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

A. N. Kurzanov

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

I. I. Kutsenko

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

V. A. Porhanov

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

E. A. Pocheshkhova

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

A. N. Redko

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

R. I. Sepiashvili

*Dr. Sci. Med., Prof.,
Corr. Member RAS,
Academician AS Georgia,
RUDN University (Moscow, Russia)*

V. V. Skibitsky

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

Frank A. Chervenak

*MD, Prof.,
Cornell University
(New York, USA)*

Gian C. Di Renzo

*MD, PhD, Prof.,
University of Perugia
(Perugia, Italy)*

Giovanni Monni

*MD, Prof.,
Microcitemico Hospital
(Cagliari, Sardinia, Italy)*

Oleg E. Osadchii

*Dr. Sci. Med.,
Aalborg University
(Aalborg, Denmark)*

Philip B. Schoettle

*MD, PhD, Prof.,
Technical University of Munich
(Munich, Germany)*

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLE

Alekseenko I. V., Ivanova L. A.

Etiological structure and prevalence of urinary tract infections
in pregnant women with type 1 diabetes mellitus 7

Afaunov A. A., Kuzmenko A. V., Basankin I. V., Ageev M. Y.

Orthopedic classification of posttraumatic deformities
of the thoracic and lumbar spine 16

Bagdasaryan L. Yu., Ponomarev V. V., Karakhalis L. Yu., Steblo E. I., Penzhoyan G. A.

Factors influencing the development of endometrial polyps 25

Bezrukov A. G., Ponomarev V. V., Penzhoyan G. A., Karakhalis L. Yu., Steblo E. I., Donchenko E. A.

The causes of infertility, associated with external genital endometriosis
and polycystic ovary syndrome 29

Beinarovich S. V.

Investigation of the dynamics of anxiety in patients
with temporomandibular joints disks dislocation and evaluation
of the effectiveness of orthopedic treatment of these patients 35

Berdnikov M. A., Antipov N. V., Gulkov Yu. K.

New experimental pathogenetically grounded varicocele model 40

Bologov M. A., Penzhoyan G. A.

Study of multiple factors influencing the development
of anomalies of labor activity 45

Bychkova N. P., Skorikova L. A., Doeva E. T., Volkov V. A.

Treatment of chronic generalized periodontitis with the use
of bacteriotoxic phototherapy and subsequent surgical treatment
with the use of osteoplastic material bio-gene 52

Verevkin A. A., Slavinskiy A. A., Kosmacheva E. D., Stavenchuk T. V.

Expression of cell adhesion molecules and complement receptors
in diagnostics of transplanted heart rejection 58

Gulenko O. V., Khagurova S. B., Popov K. A.

The functioning features of prooxidant-antioxidant system
and immune protection during dental caries treatment in children
with neuropsychiatric disorders 63

Durleshter V. M., Zamulin G. J., Penzhoian A. G.

A method of forming antireflux ureterocystoanastomosis after bladder
replacement with a reservoir from intestine 72

Kade A. Kh., Akhedzhak-Naguze S. K.

The change in stress resistance of the students when applying transcranial
electrostimulation 78

Kanorskiy S. G., Polishchuk L. V.

Correlation of the achieved ventricular contraction rate control level
with life quality in elderly patients with permanent atrial fibrillation 83

Kashchenko S. A., Zakharov A. A.

Changes in the morphostructure of animals' testes of the period
of pronounced senile changes at immunosuppression 88

Editorial Council:

Chairman

S. N. Alekseenko

*Dr. Sci. Med.,
(Krasnodar)*

Executive Secretary

I. L. Cherednik

*Dr. Sci. Med., Prof.
(Krasnodar)*

V. M. Bensman

*Dr. Sci. Med., Prof.
(Krasnodar)*

A. T. Bykov

*Dr. Sci. Med., Prof., Corr. Member
RAS (Sochi)*

I. M. Bykov

*Dr. Sci. Med., Prof.
(Krasnodar)*

P. A. Galenko-Yaroshevsky

*Dr. Sci. Med., Prof., Corr. Member
RAS (Krasnodar)*

A. M. Sampiev

Dr. Sci. Pharm., Prof. (Krasnodar)

A. D. Nozdrachev

*Dr. Sci. Biol., Prof., Acad. RAS (St.
Petersburg)*

A. F. Chernousov

*Dr. Sci. Med., Prof., Acad. RAS
(Moscow)*

Managing Editor

Cand. of Biol. Sci.

S. V. Polischuk

Founders:

Kuban State

Medical

University,

Ministry

of Healthcare

of Krasnodar Krai,

**Ministry of Healthcare
of Republic of Adygeya**

**Kovalenko F. A., Skibitsky V. V., Fendrikova A. V., Lazarev K. Yu.,
Lukonin I. A.**

Efficiency of combined antihypertensive therapy in patients
with arterial hypertension and obesity depending
on the polymorphism of CYP2C9 gene 94

**Lazarev K. Yu., Kovalenko F. A., Pavlyuchenko I. I., Zabolotskikh T. B.,
Syrotenko D. V.**

Interrelation of antihypertensive effect of combination of valsartan
and amlodipine with various polymorphic variants of genes CYP2C9
and CYP11B2 in patients with obesity. 101

**Mykhaylichenko V. Yu., Ivashchenko A. S., Samarin S. A.,
Volik S. A.**

Pathophysiological reasoning of the efficiency of anti-angiogenic
therapy in the retinal vein occlusion by the coherent eye tomography 108

**Murashko R. A., Baryshev A. G., Teslenko L. G., Stepanova L. L.,
Lakomsky I. Yu.**

Comparative analysis of 10-year results of treatment efficacy
in patients with colorectal carcinoma 115

Naumov A. V., Prokofieva T. V., Saroyantc L. V., Polunina O. S.

Clinical-diagnostic value of the study of neopterin in myocardial
infarction on the background of chronic obstructive pulmonary
disease 121

Skibitsky V. V., Gutova S. R., Fendrikova A. V.

Features of diurnal blood pressure profile, arterial stiffness
and central aortic pressure in patients with arterial hypertension
and prediabetes 127

Solovyova Zh. V., Adamchik A. A.

Efficiency of deep fluoridation in prevention of enamel caries 135

Sharov S. V., Murashko R. A., Teslenko L. G., Stepanova L. L.

Epidemiological features of melanoma skin cancer and survival
of oncology patients in krasnodar region 140

**Schaefer V. V., Krutova V. A., Chuprinenko L. M., Sobol T. V.,
Podmohylny N. N.**

Clinical features and management of patients with dysplasia
of cervical epithelium on the background of abnormal
microbiocenosis of vagina 149

**Shkarin V. V., Domenyuk D. A., Dmitrienko S. V., Porfiriadis M. P.,
Fomin I. V., Borodina V. A.**

Modern approaches to the determination of the angle of teeth
inclination in the diagnosis and planning of orthodontic treatment 157

REVIEW

Kokarev Yu. S.

Autoimmune pancreatitis and IgG4-associated cholangiopathies
(review) 166

Medvedev V. L., Kurzanov A. N.

The role of parathyroid hormone-related protein in pathogenesis
of disorders of bladder contractile function 171

Muntyan I. M.

Choice of research in estimating stress-resistance of divers
with the account of world mortality analysis.....178

**Bagdasaryan A. S., Sirunyants A. A., Andreeva M. B., Remizova A. I.,
Pukhnyak D. V., Kamalyan Zh. A.**

Klippel-trenaunay syndrom in first aid doctor's medical practice183

Borshcheva A. A., Pertseva G. M., Galoyan Yu. V.

Myasthenia gravis as a risk factor during pregnancy.....187

MEMORABLE DATES

Misak Ambartsumovich Karagezyan.....192

Seferyan K. G., Seferyan N. Y., Kalpak'yans O. Y., Lapina N. V., Veselova D. V.

To the 90th anniversary of the birthday of professor Petrosov Yuri Artemovich193

Lischenko A. N., Bosak N. V.

Professor Vladimir Andreevich Polyanskiy – neurosurgeon, abdominal surgeon, transfusiologist
(to the 80th anniversary of his birth)197

И. В. АЛЕКСЕЕНКО, Л. А. ИВАНОВА

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У БЕРЕМЕННЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

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

АННОТАЦИЯ

Цель. Изучить распространенность и этиологическую структуру инфекций мочевых путей (ИМП) у беременных с сахарным диабетом 1 типа, оценить чувствительность различных методов выявления ИМП.

Материалы и методы. Обследовано 192 беременных с сахарным диабетом 1 типа (СД 1), наличие мочевой инфекции устанавливалось по определению нитритов, лейкоцитарной эстеразы в общем анализе мочи, путем бактериологического посева классическим и экспресс-методом «ДипСтрик».

Результаты. ИМП выявлена в 57,3%. Частота бессимптомной бактериурии ($>10^5$ КОЕ/мл) (ББ) составила 35,9% (n=69), острого пиелонефрита – 19,8% (n=38), острого цистита – 1,6 % (n=3). Доля низкой ББ (10^2 - 10^4 КОЕ/мл) – 16,1% (n=31). В структуре возбудителей ИМП преобладала *Escherichia coli*: при ББ – 66,7%, при пиелонефрите – 78,9%. На втором месте *Enterococcus faecalis*: при ББ – 14,5%, при пиелонефрите – 13,2%; *Klebsiella*: при ББ – 7,2%, при пиелонефрите – 5,3%. Другие возбудители (*Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus*) встречались реже. Чувствительность нитритного теста для выявления ИМП составила 30%; чувствительность определения лейкоцитарной эстеразы для низкой ББ – 22,6%, для ББ – 52,2%, для пиелонефрита – 71%. Чувствительность экспресс-метода «ДипСтрик» относительно классического бактериологического посева составила 98%.

Заключение. Структура ИМП при СД 1 типа отличается от таковой у беременных без СД: при СД 1 «значимая» ББ преобладает над низкой ББ; доля манифестных форм при СД 1 гораздо выше, чем у беременных без СД. В структуре возбудителей ИМП у беременных с СД 1 грамположительные микробы (*E. faecalis*, *S. agalactiae* и *S. aureus*) имеют больший удельный вес по сравнению с беременными без СД, у которых более 80 % возбудителей ИМП являются грамотрицательными (*E. coli*, *K. pneumoniae* и *Proteus*). «Золотым стандартом» выявления ИМП, и прежде всего её бессимптомных форм, по-прежнему остаются культуральные методы. Причем экспресс-метод бактериологического посева «ДипСтрик» имеет чувствительность, сопоставимую с классическим вариантом посева (в нашем исследовании 98%).

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, беременность, мочевая инфекция, распространенность, возбудители

Для цитирования: Алексеенко И.В., Иванова Л.А. Этиологическая структура и распространенность инфекций мочевыводящих путей у беременных с сахарным диабетом 1 типа. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(2): 7-15. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-7-15

For citation: Alekseenko I.V., Ivanova L.A. Etiological structure and prevalence of urinary tract infection in pregnant women with type 1 diabetes. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(2): 7-15. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-7-15

I. V. ALEKSEENKO, L. A. IVANOVA

ETIOLOGICAL STRUCTURE AND PREVALENCE OF URINARY TRACT INFECTIONS IN PREGNANT WOMEN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

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

ABSTRACT

Aim. To study prevalence and etiological structure of urinary tract infections (UTIs) in pregnant women with type 1 diabetes mellitus, to assess sensitivity of various methods of UTIs detection.

Materials and methods. 192 pregnant women with type 1 diabetes mellitus (DM1) were examined. The presence of a urinary infection was assessed by detection of nitrites, leukocyte esterase in general urinalysis and by bacteriological culture with the use of the classical and "DipStrik" express method.

Results. UTI has been detected in 57.3%. The frequency is as follows: asymptomatic bacteriuria ($> 10^5$ cfu/ml) (ABU) – 35.9% (n=69), acute pyelonephritis – 19.8% (n=38), acute cystitis – 1.6% (n=3). The proportion of low ABU (10^2 - 10^4 cfu/ml) is 16.1% (n=31). *Escherichia coli* prevailed in the structure of pathogens of UTI: in ABU – 66.7%, in pyelonephritis – 78.9%. Then goes *Enterococcus faecalis*: in ABU – 14.5%, in pyelonephritis – 13.2%; and then *Klebsiella*: in ABU – 7.2%, in pyelonephritis – 5.3%. Other pathogens (*Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus*) were less common. Sensitivity of the nitrite test to detect UTI was 30%; sensitivity of leukocyte esterase detection for low ABU was 22.6%, for ABU – 52.2%, for pyelonephritis – 71%. Sensitivity of the express method "DipStrik" with reference to classical bacteriological culture was 98%.

Conclusion. The structure of UTI in DM1 differs from that of in pregnant women without DM. In DM1 a "significant" ABU dominates over a low ABU. The share of manifest forms of UTI in DM1 is much higher than in pregnant without DM. In the structure of UTI pathogens in pregnant women with DM1 gram-positive microbes (*E. faecalis*, *S. agalactiae* and *S. aureus*) have a greater proportion compared with pregnant women without DM, in which more than 80% of UTI pathogens are gram-negative (*E. coli*, *K. pneumoniae* and *Proteus*). Cultural methods still remain the gold standard of UTI detection, and especially its asymptomatic forms. Moreover, the "DipStrik" express method of bacteriological culture has sensitivity comparable to the classical culture (in our study 98%).

Keywords: type 1 diabetes mellitus, pregnancy, urinary infection, prevalence, pathogens

Введение

В настоящее время благодаря успехам современной диabetологии беременность у женщин, страдающих сахарным диабетом 1 типа (СД 1), перестала быть редким явлением. На долю беременных с СД 1 приходится 0,2-0,3% [1]. Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) при беременности диагностируется в 8-17 % случаев [2, 3]. У беременных с СД 1 риск ИМП выше в 2-4 раза [4, 5, 6, 7].

Беременность на фоне ИМП часто осложняется преэклампсией (30-40%), невынашиванием беременности (30%), гипохромной анемией (60%), плацентарной недостаточностью (до 100%), хронической гипоксией плода и задержкой его внутриутробного развития, рождением детей с низкой массой тела, высокой частотой внутриутробного инфицирования плода, гнойно-септическими заболеваниями новорожденных и вследствие этого повышенным риском перинатальной смертности (60-160%) [8]. Установлено, что у рожениц с ИМП достоверно чаще встречаются аномалии родовой деятельности и послеродовые гнойно-воспалительные процессы в мочеполовой системе [9,10]. Наибольший риск в плане развития указанных осложнений имеют манифестные формы ИМП, прежде всего острый пиелонефрит [8]. Однако бессимптомная бактериурия (ББ) также ассоциирована с высокой частотой преэклампсии, невынашивания беременности, преждевременных родов, антенатальной гибели плода, гипотрофии новорожденного, послеродового эндометрита [1, 11, 12, 13, 14]. По данным разных авторов, распространенность ББ среди беременных составляет от 2 до 26% [2, 13]. В отсутствии лечения ББ в 20-40% случаев ведёт к развитию манифестных форм ИМП [11, 15].

У беременных с СД 1 ИМП способствуют прогрессированию диабетической нефропатии, декомпенсации углеводного обмена, в том числе

развитию кетоза. Также при СД более часто возникают гнойные формы пиелонефрита и уросепсис [16, 17]. Даже асимптоматическое течение ИМП у больных СД может приводить к серьезному почечному повреждению и становиться причиной почечной недостаточности [17].

Таким образом, актуальность проблемы ИМП у беременных с СД 1 типа определяется их высокой распространенностью, частым развитием грозных осложнений как со стороны матери, так и со стороны плода и новорожденного, декомпенсацией углеводного обмена на фоне ИМП и риском прогрессирования диабетической нефропатии.

На сегодняшний день не определена распространенность бессимптомных и манифестных форм ИМП среди беременных с сахарным диабетом 1 типа, отсутствуют данные об этиологической структуре возбудителей различных форм ИМП у данной категории пациенток. В связи с этим настоящее исследование является актуальным.

Цель исследования: изучение распространенности и этиологической структуры ИМП у беременных с СД 1 типа, оценка чувствительности различных методов выявления ИМП.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе эндокринологического и урологического отделений Краевой клинической больницы №2 (ККБ №2), а также отделений акушерской патологии беременности №1 (АПБ №1) и №2 (АПБ №2) краевого перинатального центра ККБ №2 г. Краснодара с 2012 по 2017 гг. За указанный период было обследовано 192 беременных с СД 1, госпитализированных в стационар на разных сроках гестации. Критериями включения в исследование были: СД 1, беременность, подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие аномалий развития почек и мочевыво-

дящих путей (МВП), гломерулонефрита, мочекаменной болезни, любой стадии диабетической нефропатии, существовавшей до беременности. Всем пациенткам проводилось обследование в соответствии с современными алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом ФГБУ Эндокринологического научного центра Минздрава РФ. Обследование включало: сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр (в том числе термометрию в подмышечной впадине утром и вечером), лабораторные исследования (общий анализ мочи (ОАМ)), общий анализ крови, посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам, экспресс-метод бактериологического посева мочи с помощью "ДипСтриков", определение нитритов мочи, определение микроальбуминурии, суточной протеинурии, креатинина и мочевины крови, гликированного гемоглобина (HbA1c) крови, суточного профиля гликемии, кетонурии, пробу Реберга, мазки на флору из уретры, цервикального канала и заднего свода влагалища, инструментальные исследования (УЗИ почек и УЗИ фетоплацентарного комплекса).

"ДипСтрики" представляют собой пластиковую подложку, на которую с обеих сторон нанесены питательные среды (хромогенный агар и Мак-Конки агар). Хромогенная питательная среда является неселективной и обеспечивает рост практически всех известных уropatогенных бактерий (*Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, стафилококки и стрептококки группы В и D). Питательная среда Мак-Конки является селективной и позволяет дифференцировать колиформные и лактозо-неферментирующие бактерии, подавляя рост грамположительных микроорганизмов. Устройство обеспечивает штриховое нанесение жидкого биологического материала на питательные среды и предназначено для бактериологического анализа мочи. Штриховой метод нанесения обеспечивает рост изолированных колоний даже при высокой концентрации бактерий в пробе. Посев исследуемого материала производится непосредственно в месте забора, что исключает чрезмерный рост бактериальной флоры при транспортировке в лабораторию.

Все беременные, находившиеся на лечении в эндокринологическом и урологическом отделениях, осматривались акушером-гинекологом. В целях дифференциальной диагностики ИМП с генитальной инфекцией оценивались результаты посева отделяемого влагалища, цервикального канала и уретры. Пациентки с воспалительными изменениями в половых органах в исследование не включались.

Для уточнения наличия диабетической ретинопатии беременным с СД 1 офтальмологом осуществлялась офтальмоскопия после расширения зрачка. Пациентки с наличием микрососудистых осложнений исключались из исследования ввиду частого сочетания диабетической ретинопатии и диабетической нефропатии.

Все пациентки вели дневник самоконтроля гликемии и дневник самоконтроля симптомов ИМП, разработанный авторами. Все участницы исследования подписали добровольное информированное согласие. Все данные обследования пациенток вносились в разработанную авторами регистрационную карту.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программ Microsoft Excel и Statistica 10.0 for Windows.

Результаты и обсуждение

Возраст пациенток находился в интервале от 18 до 37 лет, средний возраст составил $26,3 \pm 0,34$ года. Дебют СД 1 приходился на возраст от 3 до 33 лет, в среднем $15,87 \pm 0,45$ лет. Средняя длительность СД 1 к моменту наступления беременности была $10,5 \pm 0,39$ лет. 108 женщин (56,3%) имели первую беременность, 43 женщины (22,4%) были повторнобеременными, 41 пациентка (21,3%) имела третью и более беременность. 189 беременностей (98,4%) были одноплодными, у 3 женщин (1,6%) была многоплодная беременность. 160 беременностей (83,3%) были запланированными. Пациентки включались в исследование в I триместре беременности во время госпитализации в эндокринологический стационар, в дальнейшем осуществлялась повторная госпитализация во II триместре и у ряда пациенток в III триместре. Часть пациенток после 35 нед. госпитализировалась в АПБ перинатального центра. 73% пациенток получали инсулинотерапию аналоговыми инсулинами ультракороткого и длительного действия, 23% – генно-инженерными человеческими инсулинами. 11 пациенток из числа обследуемых находились на помповой инсулинотерапии, начатой на этапе планирования беременности. Компенсация диабета оценивалась интегрально: по уровню HbA1c, результатам лабораторного гликемического профиля и дневнику самоконтроля (7-10 измерений в сутки). HbA1c < 6 % отмечался у 21,9% пациенток (n=42); $6\% \leq \text{HbA1c} \leq 7\%$ – 44,2% (n=85); HbA1c > 7% – 33,9% (n=65).

Для исключения диабетической нефропатии определяли микроальбуминурию и суточную протеинурию. Пациентки с уровнем микроальбуминурии более 30 мг/сут в исследование не включались.

Основной целью исследования было определение признаков ИМП в исследуемой группе. Для этого оценивалось наличие лейкоцитурии и положительного теста на нитриты в ОАМ. Всем пациенткам проводился классический бактериологический посев мочи на питательные среды в чашках Петри с определением чувствительности к антибактериальным препаратам в случае положительного результата посева, а также экспресс-метод бакпосева с использованием "ДипСтриков". Согласно принятому в мире определению ББ [18] при отсутствии симптомов ИМП и выявлении бактери-

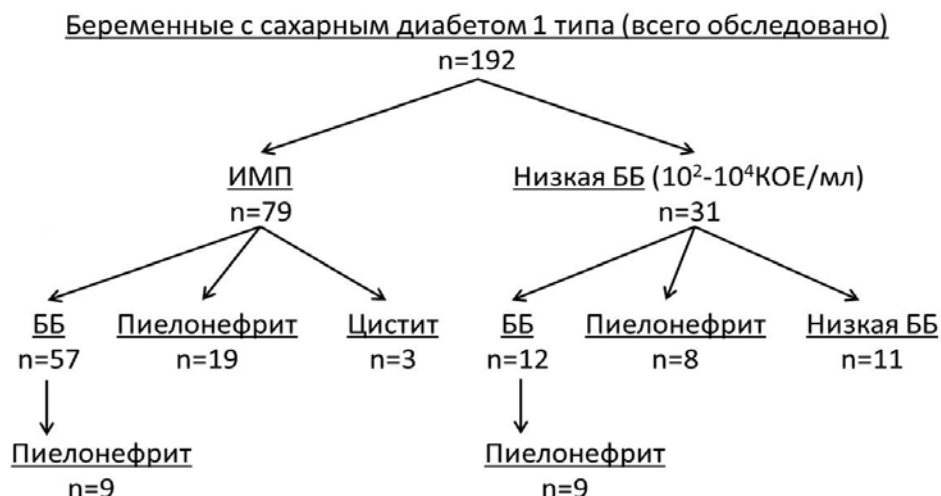


Рис. 1. Дизайн исследования ИМП у беременных с сахарным диабетом 1 типа.

Fig. 1. Design of the study of UTI in pregnant women with type 1 diabetes mellitus.

ИМП – инфекция мочевыводящих путей; ББ – бессимптомная бактериурия с титром $\geq 10^5$ КОЕ/мл; низкая ББ – низкая бессимптомная бактериурия с титром 10^2 - 10^4 КОЕ/мл.

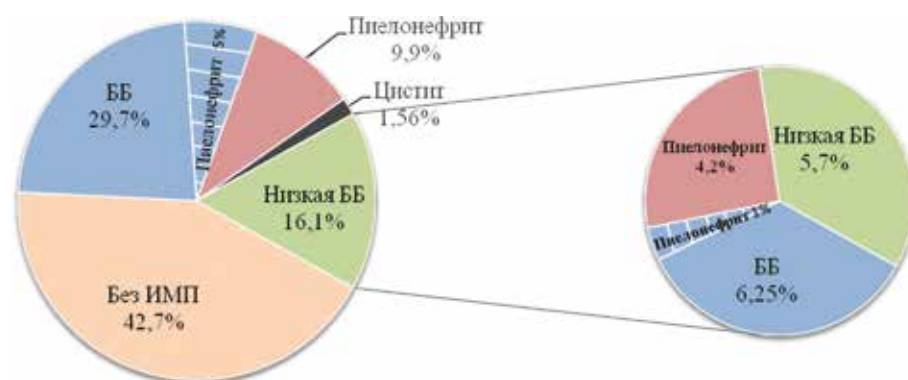


Рис. 2. Структура инфекций мочевыводящих путей у беременных с сахарным диабетом 1 типа.

Fig. 2. Structure of urinary tract infections in pregnant women with type 1 diabetes mellitus.

урии в титре $\geq 10^5$ КОЕ/мл проводилось повторное культуральное исследование с интервалом 3-7 дней (72-168 ч).

Исходно различные формы ИМП были выявлены у 79 обследуемых (41,1%) (рис.1). Из них у 57 человек (29,7%) отмечалась ББ с титром $\geq 10^5$ КОЕ/мл. Симптомные мочевые инфекции исходно развились у 22 пациенток: острый цистит у 3 человек (1,56%), острый пиелонефрит у 19 человек (9,9%). У 9 человек с непролеченной ББ в дальнейшем развился острый пиелонефрит. Кроме того, у 31 обследуемой (16,1%) была обнаружена низкая форма бессимптомной бактериурии (низкая ББ) с титром 10^2 - 10^4 КОЕ/мл, которая согласно существующим на сегодняшний день рекомендациям не подлежит терапии. В ходе дальнейшего наблюдения у 12 пациенток с низкой ББ развилась «значимая» бактериурия, причем у 2 беременных, отказавшихся от лечения, она перешла в острый пиелонефрит. Ещё в 8 случаях низкая ББ также привела к развитию пиелонефрита. Таким образом, из 192 беременных с СД 1 суммарно ББ развилась у 69 человек (35,9%), причем у 57 человек (29,7%) исходно и

у 12 человек (6,2%) из низкой ББ; острый пиелонефрит суммарно развился у 38 человек (19,8%), из них у 19 человек (9,9%) исходно, у 9 человек (4,7%) из ББ, у отказавшихся от лечения пациенток, у 10 человек (5,2%) из низкой ББ. Острый цистит диагностирован у 3 беременных (1,6%). Представленные данные проиллюстрированы приведенной схемой (рис. 1) и диаграммой (рис. 2).

При сравнении показателей HbA1c у пациенток с различными формами ИМП были получены следующие результаты: пиелонефрит в 39,5% (n=15) развился при $6\% \leq \text{HbA1c} \leq 7\%$, в 57,9% (n=22) – при $\text{HbA1c} > 7\%$ и лишь в 2,6% (n=1) – при $\text{HbA1c} < 6\%$; ББ в 33,3% (n=23) – при $\text{HbA1c} < 6\%$, в 52,2% (n=36) – при $6\% \leq \text{HbA1c} \leq 7\%$, в 14,5% (n=10) – при $\text{HbA1c} > 7\%$; низкая ББ в 25,8% (n=8) – при $\text{HbA1c} < 6\%$, в 54,8% (n=17) – при $6\% \leq \text{HbA1c} \leq 7\%$, в 19,4% (n=6) – при $\text{HbA1c} > 7\%$; цистит в 66,7% (n=2) при $6\% \leq \text{HbA1c} \leq 7\%$, в 33,3% (n=1) – при $\text{HbA1c} > 7\%$.

Нами была проанализирована зависимость развития ИМП у беременных с СД 1 в зависимости от срока гестации. ББ у 49,3% (n=34) пациенток выявлена при первичном обследо-

Уровни гликированного гемоглобина у беременных с сахарным диабетом 1 типа и различными формами инфекций мочевыводящих путей

Levels of glycated hemoglobin in pregnant women with type 1 diabetes mellitus and various forms of urinary tract infections

Гликированный гемоглобин (HbA1c)	Пиелонефрит	ББ (>10 ⁵ КОЕ/мл)	Низкая ББ (10 ² -10 ⁴ КОЕ/мл)
HbA1c<6%	2,6%	33,3%	25,8%
6%≤HbA1c≤7%	39,5%	52,2%	54,8 %
HbA1c>7%	57,9%	14,5%	19,4%

вании на раннем сроке беременности. У 39,1% (n=27) женщин ББ возникла во II триместре и у 11,6% (n=8) ББ была обнаружена в III триместре. Развитие острого пиелонефрита произошло во II триместре беременности у 57,9% (n=22). В I и III триместрах острый пиелонефрит развился у одинакового количества обследуемых, что составило по 21,1% (n=8). Острый цистит у 2 (66,7%) пациенток развился во II триместре, у 1 (33,3%) пациентки в III триместре. Низкая ББ у большей части обследуемых 45,2% (n=14) была выявлена во II триместре, у 38,7% (n=12) – в I триместре и у 16,1% (n=5) – в III триместре. При анализе полученных данных II триместр нами был разбит на первую половину (14-21 нед.) и вторую половину (22-27 нед.), т.к. у 23,7% (n=9) пиелонефрит развился в первой половине II триместра и у 34,2% (n=13) во второй половине II триместра; ББ в 23,2% (n=16) – в первой половине II триместра, в 15,9% (n=11) – во второй половине II триместра; низкая ББ в 25,8% (n=8) – в первой половине II триместра, в 19,4% (n=6) – во второй половине II триместра (таб. 2).

Ведущим возбудителем ИМП у беременных с СД 1 в нашем исследовании оказалась представитель рода *Enterobacteriaceae Escherichia coli*, частота её выявления при ББ составила 66,7% (n=46), при низкой ББ – 67,7% (n=21), при пиелонефрите – 78,9% (n=30), при цистите – 100%

(n=3). Вторым по частоте высеваемости оказался *Enterococcus faecalis*: при ББ – 14,5 % (n=10), при низкой ББ – 19,4 % (n=6), при пиелонефрите – 13,2% (n=5). Другие возбудители высевались реже: *Klebsiella pneumonia* обусловила 7,2% (n=5) случаев ББ, 6,5% (n=2) – низкой ББ, 5,3 % (n=2) – пиелонефрита; *Streptococcus agalactiae* – 5,8 % (n=4) ББ и 3,2% (n=1) низкой ББ; *Staphylococcus aureus* – 2,9% (n=2) ББ и 2,6% (n=1) пиелонефрита; *Proteus* – 2,9 % (n=2) ББ и 3,2 % (n=1) низкой ББ (таб. 3). Чувствительность выделенных микроорганизмов к тестируемым антибактериальным препаратам оказалась достаточно высокой.

При сравнении различных методов определения инфицированности мочевыводящих путей (МВП) было установлено, что нитритный тест был отрицателен во всех случаях низкой ББ и давал положительный результат в 30 % (n=33) случаев подтвержденной ИМП (ББ, пиелонефрит, цистит). Нами была проанализирована взаимосвязь нитритного теста и культурального метода для ББ и манифестных форм ИМП (пиелонефрит, цистит). Нитритный тест был положителен в 24,6 % (n=17) подтвержденной культуральным методом ББ, в случае манифестных форм чувствительность теста оказалась несколько выше – 39% (n=16). Лейкоцитурия отмечалась в 22,6% (n=7) низкой ББ, в 52,2% (n=36) случаев ББ, в 71% (n=27) пиелонефрита и 100% (n=3) цистита. Чувствительность

Таблица 2 / Table 2

Распределение инфекций мочевыводящих путей по триместрам беременности

Distribution of urinary tract infections in pregnancy trimesters

Вид ИМП	I триместр	II триместр		III триместр
		14-21 нед.	22-27 нед.	
ББ (n=69)	49,3% (n=34)	39,1% (n=27)		11,6% (n=8)
		23,2% (n=16)	15,9% (n=11)	
Низкая ББ (n=31)	38,7% (n=12)	45,2% (n=14)		16,1% (n=5)
		25,8% (n=8)	19,4% (n=6)	
Пиелонефрит (n=38)	21,1% (n=8)	57,9% (n=22)		21,1% (n=8)
		23,7% (n=9)	34,2% (n=13)	
Цистит (n=3)	0%	66,7% (n=2)		33,3% (n=1)

Этиологическая структура инфекций мочевыводящих путей у беременных с сахарным диабетом 1 типа

Etiological structure of urinary tract infections in pregnant women with type 1 diabetes mellitus

Вид ИМП	Возбудитель					
	<i>E. coli</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Strept. agalactiae</i>	<i>Staphylococcus</i>	<i>Proteus</i>
ББ (n=69)	66,7% (n=46)	14,5% (n=10)	7,2% (n=5)	5,8% (n=4)	2,9% (n=2)	2,9% (n=2)
Низкая ББ (n=31)	67,7% (n=21)	19,4% (n=6)	6,5% (n=2)	3,2% (n=1)	—	3,2% (n=1)
Пиелонефрит (n=38)	78,9% (n=30)	13,2% (n=5)	5,3% (n=2)	—	2,6% (n=1)	—
Цистит (n=3)	100% (n=3)	—	—	—	—	—

экспресс-метода с использованием "ДипСтриков" относительно классического бакпосева и в нашем исследовании составила 98%.

29 пациенткам, у которых во время пребывания в стационаре не были выявлены лабораторные признаки ИМП, исследование было продолжено на амбулаторном этапе. Оно включало проведение ОАМ и посевов мочи классическим и экспресс-методами с интервалом в 2 нед. В разные сроки после выписки из стационара у 8 (27,6%) пациенток была выявлена истинная бактериурия, у 6 (20,7%) – низкая ББ (рис. 3). Причем у 5 человек ББ развилась впервые, а у 3 пациенток оказалась рецидивной.

Таким образом, частота выявления ИМП у беременных с СД 1 в нашем исследовании составила 57,3%. В структуре ИМП преобладала ББ – 35,9% (n=69). На долю острого пиелонефрита пришлось 19,8% (n=38), острого цистита – у 1,6% (n=3). Доля низкой ББ составила 16,1% (n=31). По данным Л.Л. Болотской и соавт. (2009), в течение 15 лет изучавших течение беременности при СД 1, ИМП выявлялась в 44,4%. У беременных без СД распространенность ИМП значительно ниже. Так в исследовании 2012-2013 гг. с участием 8000 беременных частота ИМП составила 25,5%. При этом ББ с титром $\geq 10^5$ КОЕ/мл диагностировалась в 11,3%, низкая ББ (10^2 - 10^4 КОЕ/мл) – в 12,3%, клинически выраженная мочевиная инфекция – в 1,9% [14]. В ещё одном крупном исследовании (n=1081) определена распространенность ИМП во время беременности как 14,8%. Преобладающей инфекцией была ББ – 11,1%, острый пиелонефрит выявлен у 1,5% беременных, острый цистит – у 1,9% [19]. По данным других авторов, частота манифестной уроинфекции при беременности – 3,6% [11]. Таким образом, полученные нами результаты согласуются с многочисленными данными о том, что при СД ИМП встречаются в 2-3 раза чаще [4, 5, 7]. Структура ИМП при СД 1 отличается от таковой у беременных без СД: при СД 1 типа «значимая» ББ преобладает над низкой ББ (35,9%

vs 16,1%), вероятнее всего за счет наличия при СД 1 факторов, благоприятствующих размножению микроорганизмов и переходу бактериурии с низким титром в категорию «значимой». Кроме того удельная доля манифестных ИМП при СД 1 типа гораздо выше, чем у беременных без нарушений углеводного обмена (21,4% vs 1,9-3,6 %).

В исследуемой группе (n=192) HbA1c<6% отмечался у 21,9%, 6%≤HbA1c≤7% – у 44,2%, что объясняется мотивированностью пациенток, частым контролем уровня гликемии и самостоятельной коррекцией доз хорошо обученными в «школах диабета» пациентками, а также госпитализацией в эндокринологический стационар в критические периоды с целью коррекции инсулинотерапии. По результатам нашего исследования пиелонефрит преимущественно (57,9%) развился на фоне HbA1c>7% и в 39,5% случаев при 6%≤HbA1c≤7%. ББ в 33,3% наблюдалась при уровне HbA1c<6%, в 52,2% – при 6%≤HbA1c≤7%; низкая ББ (10^2 - 10^4 КОЕ/мл) в 25,8% – при HbA1c<6%, в 54,8% – при 6%≤HbA1c≤7%. Из представленных данных можно сделать выводы: 1) уровень HbA1c>7% способствует развитию пиелонефрита у беременных с СД 1; 2) асимптоматические формы ИМП (ББ и низкая ББ) у данной категории пациенток обнаруживаются в подавляющем большинстве случаев (85,5% для ББ и 80,6% для низкой ББ) при HbA1c≤7%.

Из литературных источников известно, что критическими сроками беременности для развития пиелонефрита являются 22-28 недели гестации, т.е. вторая половина II триместра. В нашем исследовании у 44,8 % беременных с СД 1 типа пиелонефрит манифестировал до 22 недели (в I триместре или первой половине II триместра). Таким образом, сроки манифестации ИМП у беременных с СД 1 отличаются от таковых у беременных без СД. По данным литературы, частота пиелонефрита у беременных без СД в I триместре – 9,6 %, во II триместре – 78,3%, в III триместре – 43% [8]. По данным Братчикова О. И. и соавт. (2012), серозный



Рис. 3. Частота выявления инфекций мочевыводящих путей у беременных с сахарным диабетом 1 типа по результатам динамического наблюдения 1 раз в 2 недели.

Fig. 3. The incidence of urinary tract infections in women with type 1 diabetes mellitus according to the results of dynamic observation with the frequency once every 2 weeks.

пиелонефрит в I триместре развился в 13,9 % (n=22), во II триместре – 72,1% (n=115), в III триместре – 14% (n=23); гнойный пиелонефрит в I триместре – 8,2% (n=11), во II триместре – 71,3% (n=94), в III триместре – 20,5% (n=27). В то время как у пациенток с СД 1, развитие пиелонефрита во II триместре зафиксировано нами лишь в 57,9% (n=22), а в I и III триместрах в 21,1% (n=8) соответственно. Полученные результаты указывают на то, что при беременности на фоне СД 1 пиелонефрит чаще развивается на более ранних сроках гестации в отличие от беременных без СД, что обусловлено наличием дополнительных предрасполагающих к ИМП факторов у беременных с СД 1: диабетическая нейропатия, вызывающая нарушение вегетативной регуляции мочевых путей и, как следствие, усугубляющая расстройства уродинамики, обусловленные беременностью; глюкозурия, создающая благоприятные условия для размножения микроорганизмов; сниженный иммунитет [6, 15]. По данным Унсу Y. et al. (2002), частота выявления ББ увеличивается в процессе развития беременности, составляя в I триместре 0,9 %, во II – 1,8 %, в III – 5,6 %. По результатам нашего исследования, ББ у большинства пациенток определялась уже на ранних сроках беременности: у 49,3% (n=34) в I триместре (начиная с 4-й нед. гестации). Во II триместре частота выявляемости ББ была ниже и составила 39,1% (n=27), в III триместре – 11,6% (n=8). Преобладание ББ в I триместре, возможно, обусловлено наличием бактериурии до беременности.

Структура возбудителей ИМП у беременных с СД 1 типа отличается от таковой у беременных без СД. У беременных с СД 1 типа наряду с *E. coli* лидирующие позиции занимает грамположительный *E. faecalis* u *Klebsiella*, в то время как в общей популяции беременных *E. coli* выявляется в 65-70%, *K. pneumonia* – до 10%, *P. mirabilis* – до 7%, *Staphylococcus spp.* – 2%, *Enterococcus spp.* – до 5% [22, 23]. Кроме того возбудителями ИМП у беременных с СД 1 выступают *S. agalactiae* u *S. aureus*, редко высеваемые из мочи беременных без СД. Таким образом, согласно полученным

нами результатам грамположительные агенты (*E. faecalis*, *S. agalactiae* u *S. aureus*) в структуре ИМП у беременных с СД 1 имеют больший удельный вес по сравнению с беременными без СД, у которых более 80 % возбудителей ИМП являются грамотрицательными (*E. coli*, *K. pneumoniae* u *Proteus*). Результаты нашего исследования согласуются с данными литературы, где указывается, что при осложненных ИМП, к которым относится беременность на фоне СД, доля грамотрицательных агентов снижается, а чаще выделяются грамположительные микробы – *S. aureus* u *saprophyticus*, *Enterococcus spp.* и др. [24].

Чувствительность тестов на нитриты в качестве маркера бактериурии у беременных с СД 1 оказалась низкой: лишь у четверти пациенток (24,6 %) с ББ, подтвержденной культуральным методом, нитритный тест был положителен; в случае манифестных форм чувствительность теста оказалась несколько выше – 39% (n=16). По данным других исследователей, чувствительность нитритного теста относительно культурального исследования для выявления ББ составляет от 43% до 74,4%, для ИМП в целом – от 35% до 85% [25, 26, 27]. Более низкую чувствительность данного теста у беременных с СД 1 можно объяснить прежде всего тем фактом, что в структуре ИМП у беременных с СД 1 типа на долю грамположительных микроорганизмов (*E. faecalis*, *S. agalactiae*, *S. aureus*), не образующих нитратредуктазу, переводящую нитраты мочи в нитриты, по нашим данным, в совокупности приходится 23,2%. Таким образом, диагностическая значимость нитритного теста для выявления прежде всего ББ у беременных с СД 1 низкая и, следовательно, данный тест непригоден в качестве первичного скрининга.

Чувствительность определения лейкоцитарной эстеразы в нашем исследовании была невысока при бессимптомных формах ИМП (для низкой ББ – 22,6%, для ББ – 52,2%) и сопоставимой с результатами других исследователей при манифестных ИМП (пиелонефрит-71%, цистит – 100%). По данным иностранных авторов, чувствительность теста на лейкоцитурию для выявления ББ составляет от

56,8% до 77% [26, 28], для манифестных форм – от 75% до 96% [25, 27]. Лейкоцитурия не всегда определяется в серозной стадии пиелонефрита, в силу того что на этой стадии воспаления отсутствует деструкция мочевого эпителия. Лейкоциты в моче не выявляются также при окклюзионных формах ИМП, когда имеется полная обтурация мочеточника [29]. Чувствительность определения лейкоцитарной эстеразы снижается при высоких уровнях белка и глюкозы в моче, что особенно актуально для пациенток с СД 1 [25]. Учитывая превалирование ББ в структуре ИМП у беременных с СД 1 и её высокую прогностическую значимость в плане перехода в пиелонефрит, данный метод скрининга на бактериурию представляются нам также недостаточно эффективным. По-прежнему «золотым стандартом» выявления инфекций МВП, и прежде всего её бессимптомных форм, остаются более затратные культуральные методы. Причем экспресс-метод бакпосева с помощью "ДипСтриков" в нашем исследовании показал 98% корреляцию с классическим вариантом посева в чашках Петри. Возможность проведения посева на "ДипСтриках" непосредственно в месте забора мочи, что исключает риск контаминации образца мочи в процессе транспортировки в лабораторию, и сокращение сроков получения результата (18-24 ч) в сравнении с классическим посевом (36 ч) позволяет рекомендовать использование экспресс-метода в качестве скрининга у беременные с СД 1 типа.

Частота развития ИМП при отрицательных результатах первого скрининга по результатам нашего исследования составила 27,6% (n=8). В этой связи регламентированная приказом МЗ РФ 572н частота скрининга на мочевую инфекцию у беременных с СД 1 типа – однократно (после 14 недель) – представляется нам недостаточной. Рекомендуемая нами частота культурального скрининга на ИМП у беременных с СД 1 – 1 раз в 2 нед. на протяжении всей беременности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. *Эндокринология: учебник для вузов*. М.: ГЭОТАР – Медиа; 2014. 432 с. [Dedov I.I., Melnichenko G.A., Fadeev V.V. *Endocrinology: uchebnik dlya vuzov*. Moscow: GEOTAR – Media; 2014. 432 p. (In Russ.)].
2. Боровкова Е.И., Макаров И. О., Шешукова Н.А. и др. Инфекции мочевыводящих путей во время беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2010; 3: 60-63. [Borovkova E.I., Makarov I. O., Sheshukova N.A., Kulikov I.A. Urinary Tract Infections during pregnancy. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2010; 3: 60-63. (In Russ.)].
3. Almushait M.A., Mohammed H.A., Al-Harthy D.A. et al. Prevalence and Predisposing Factors of Urinary Tract Infections among Pregnant Women in Abha General Hospital. *International Journal of Sciences: Basic and Applied Research*. 2013; 11(1):18-29.
4. Болотская Л.Л., Ефремова Н.В., Сунцов Ю.И. Особенности течения беременности у пациенток с дебютом сахарного

диабета 1 типа в препубертатный период. Данные 15-летнего клинического наблюдения. *Сахарный диабет*. 2009; 12(4): 28-31. DOI: 10.14341/2072-0351-5700. [Bolotskaya L.L., Efremova N.V., Suntsov Y.I. Specific features of pregnancy in patients with type 1 diabetes mellitus in the prepubertal period. Results of a 15-year long clinical observation. *Diabetes mellitus*. 2009; 12(4): 28-31. (In Russ., English abstract). DOI: 10.14341/2072-0351-5700].

5. Fareid M.A. Frequency and Susceptibility Profile of Bacteria Causing Urinary Tract Infections among Women. *New York Science Journal*. 2012; 5(2): 72.

6. Funfstuck R., Nicolle L.E., Hanefeld M. et al. Urinary tract infection in patients with diabetes mellitus. *Clin Nephrol*. 2012; 77(1): 40-48. DOI: 10.5414/cn107216.

7. Hamdan H.Z., Kubbara E., Adam A.M. et al. Urinary tract infections and antimicrobial sensitivity among diabetic patients at Khartoum, Sudan. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2015; 14: 26. DOI: 10.1186/s12941-015-0082-4.

8. Шехтман М.М. *Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных*. М.: Триада – X; 2013. 896 с. [Shekhtman M.M. *Guidelines for extragenital pathology in pregnant women*. Moscow: Triada – X; 2013. 896 p. (In Russ.)].

9. Никольская И.Г., Ветчинникова О.Н., Синякова Л.А. и др. Инфекции мочевыводящих путей при беременности. Эффективная фармакотерапия. *Акушерство и гинекология*. 2014; 3(35): 34-38. [Nikolskaya I.G., Vetchinnikova O.N., Sinyakova L.A., Budykina T.S. Urinary Tract Infections during Pregnancy. Effective pharmacotherapy. *Obstetrics and Gynecology*. 2014; 3(35): 34-38. (In Russ., English abstract)].

10. Ходзамуродов А.М., Солихов Д.Н., Косимов М.М. и др. Восстановление уродинамики при осложненных формах пиелонефрита у беременных. *Урологические ведомости*. 2015; 5(2): 25-27. DOI: 10.17816/uroved5225-27. [Khodzhamurodov A.M., Solikhov D.N., Kosimov M.M., Umarova Z.I. Urodynamics recovery in pregnant patients with complicated forms of pyelonephritis. *Urologicheskie ведомosti*. 2015; 5(2): 25-27. (In Russ., English abstract). DOI: 10.17816/uroved5225-27].

11. Козырев Ю.В., Густоварова Т.А., Крюковский С.Б. Распространенность, факторы риска, эффективность и безопасность антимикробной терапии бессимптомной бактериурии у беременных. *Вестник новых медицинских технологий*. 2012; XIX(3): 135-137. [Kozyrev Y.V., Gustovarova T.A., Krjukovskij S.B. Prevalence, risk factors, effectiveness and security of antimicrobial therapy of asymptomatic bacteriuria in pregnant women. *Vestnik novykh medicinskih tehnologij*. 2012; XIX(3): 135-137. (In Russ., English abstract)].

12. Bilano V.L., Ota E., Ganchimeg T. et al. Risk factors of pre-eclampsia/eclampsia and its adverse outcomes in low- and middle-income countries: a WHO Secondary Analysis. *PLoS ONE*. 2014; 9(3): e91198. DOI: 10.1371/journal.pone.0091198.

13. Jain V., Das V., Agarwal A. et al. Asymptomatic bacteriuria & obstetric outcome following treatment in early versus late pregnancy in north indian women. *Indian J Med Res*. 2013; 137: 753-758.

14. Кравченко Е.Н., Гордеева И.А., Наумкина Е.В. Распространенность, факторы риска, осложнения бессимптомной бактериурии у беременных. *Мать и дитя в Кусбассе*. 2014; 2(57): 66-70. [Kravchenko E.N., Gordeeva I.A., Naumkina E.V. Prevalence, risk factors, complications of asymptomatic bacteriuria in pregnant women. *Mat' i ditja v Kusbasse*. 2014; 2(57): 66-70. (In Russ., English abstract)].

15. Гордовская Н.Б., Коротчаева Ю.В. Бессимптомная бактериурия у беременных: диагностика и лечение. *Альманах клинической медицины*. 2014; 30: 57-60. DOI: 10.18786/2072-0505-2014-30-57-60. [Gordovskaya N.B., Korotchaeva Y.V. Asymptomatic bacteriuria in pregnant women: diagnostics and treatment. *Almanac of Clinical Medicine*. 2014; 30: 57-60. (In Russ., English abstract). DOI: 10.18786/2072-0505-2014-30-57-60].
16. Шамхалова М.Ш., Чугунова Л.А. Инфекции мочевых путей у больных сахарным диабетом: диагностика, профилактика, лечение. *Международный эндокринологический журнал*. 2005; 2(2). DOI: 10.14341/dm2001324-30. [Shamkhalova M.Sh., Chugunova L.A. Urinary Tract Infections in patients with diabetes: diagnostics, prevention, treatment. *Mezhdunarodnyj endokrinologicheskij zhurnal*. 2005; 2(2). (In Russ.). DOI: 10.14341/dm2001324-30].
17. Шестакова М.В. Инфекции мочевых путей у больных сахарным диабетом. *Российский медицинский журнал*. 2007; 15(4):10-14. [Shestakova M.V. Urinary Tract Infections in patients with diabetes. *Rossiiskij medicinskij zhurnal*. 2007; 15(4):10-14. (In Russ.)].
18. Nicolle L.E., Bradley S., Colgan R. et. al. Infections diseases society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis*. 2005; 40: 643-654. DOI: 10.1086/427507.
19. Капительный В.А., Берешвили М.В., Красильщиков И.М. Формирование патологии фетоплацентарного комплекса у беременных бессимптомной инфекцией нижних мочевыводящих путей. *Интерактивная наука*. 2016; 1: 27-32. DOI: 10.21661/r-17375. [Kapitilnyy, V. A., Berishvili, M. V., Krasilshchikov, I. M. Formation of pathology of fetoplacental complex in pregnant women with asymptomatic infection of the lower urinary tract. *Interaktivnaya nauka*. 2016; 1: 27-32. (In Russ., English abstract). DOI: 10.21661/r-17375].
20. Братчиков О.И., Охотников А.И., Озеров А.Л., Чаплыгина С.В. Хирургическая тактика и лечение гнойно-деструктивных форм острого пиелонефрита беременных. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2012; 1: 44-51. [Bratchikov O.I., Okhotnikov A.I., Ozerov A.L., Chaplygina S.V. Surgical approach and treatment of purulent destructive forms of acute pyelonephritis in pregnant women. *Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik 'Chelovek i ego zdorov'e'*. 2012; 1: 44-51. (In Russ., English abstract)].
21. Uncu Y. et al. Should asymptomatic bacteriuria be screened in pregnancy? *Clin. Exp. Obstet. Gynecol*. 2002; 29(4): 281-285.
22. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2012; 14(4): 280-303. [Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnich A.V. Jeidel'shtejn M.V., Shevelev A.N., Grinev A.V., Perepanova T.S., Kozlov R.S. Modern conditions of antibiotic resistance of pathogens of community-acquired urinal tract infections in Russia: results of the study «DARMIS» (2010–2011). *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2012; 14(4): 280-303. (In Russ., English abstract)].
23. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А. и др. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. *Российские национальные рекомендации*. М.: ООО «Прима-принт»; 2013. 64 с. [Perepanova T.S., Kozlov R.S., Rudnov V.A., Sinyakova L.A. Antimicrobial treatment and prevention of kidneys, urinal tract infections, and infecions of male genital organs. *Rossiiskie nacional'nye rekomendacii*. Moscow: ООО «Prima-print»; 2013. 64 p. (In Russ.)].
24. Рафальский В.В. Антибактериальная терапия острой гнойной инфекции почек. *Consilium Medicum*. 2006; 8(4): 5-8. [Rafalskij V.V. Antibacterial treatment of an acute purulent kidneys infection. *Consilium Medicum*. 2006; 8(4): 5-8. (In Russ.)].
25. Wilson M.L., Gaido L. Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. *Clin Infect Dis*. 2004; 38(8): 1150-1158. DOI: 10.1086/383029.
26. Jayalakshmi J., Jayaram V.S. Evaluation of various screening tests to detect asymptomatic bacteriuria in pregnant women. *Indian J. Pathol. Microbiol*. 2008; 51(3): 379-381. DOI: 10.4103/0377-4929.42516.
27. Pickard R. (Chair), Bartoletti R., Bjerklund-Johansen T.E et al. *EAU Guidelines on urological infections*. European Association of Urology Guidelines; 2016. 16p. <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/>.
28. Eigbefoh J.O. The diagnostic accuracy of the rapid dipstick test to predict asymptomatic urinary tract infection of pregnancy. *J. Obstet. Gynaecol*. 2008; 28(5): 490-495. DOI: 10.1080/01443610802196914.
29. Батюшин М.М., Пасечник Д.Г., Дударева Л.А. Лейкоцитурия: вопросы дифференциальной диагностики. *Consilium medicum*. 2012; 7: 67-72. [Batyushin M.M., Pasechnik D.G., Dudareva L.A. Leukocyturia: differential diagnosis questions. *Consilium medicum*. 2012; 7: 67-72. (In Russ.)].
30. Приказ Минздрава России от 01.11.2012. №572н (ред. от 17.01.2014). Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий). <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=239049>. [The order of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation from 01.11.2012 (amended 17.01.2014)].

Поступила / Received 26.12.2017
Принята в печать / Accepted 15.03.2018

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

Контактная информация: Алексеев Илона Викторовна; тел.: +7-918-361-31-18; e-mail: a_ilona@inbox.ru;
 Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4.

Corresponding author: Ilona V. Alekseenko; tel.: +7-918-361-31-18; e-mail: a_ilona@inbox.ru;
 4, Sedina Street, Krasnodar, Russia, 350063.

А. А. АФАУНОВ¹, А. В. КУЗЬМЕНКО², И. В. БАСАНКИН², М. Ю. АГЕЕВ¹

ОРОПЕДИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ ДЕФОРМАЦИЙ ГРУДНОГО И ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛОВ ПОЗВОНОЧНИКА

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

²ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. 1 Мая, д. 167, Краснодар, Россия, 350086.

АННОТАЦИЯ

Цель. Предложить вариант классификации посттравматических деформаций грудного и поясничного отделов позвоночника, учитывающей основные характеристики патологического состояния травмированных позвоночно двигательных сегментов в поздние сроки после травмы.

Материалы и методы. Клиническим материалом для построения классификации явились 124 пациента, получивших травму в 2003-2017 годах, с посттравматическими деформациями грудного и поясничного отделов позвоночника. Оперированных в период от 6 месяцев до 14 лет с момента получения травмы.

Результаты. Предлагаемая рабочая классификация основана на систематизации трех ортопедических признаков, дает 80 вариантов посттравматических деформаций грудного и поясничного отделов позвоночника, каждый из которых обозначается тремя символами: цифра, буква, цифра, например: 4.В.1 или 2.Е.3 и т.д.

Заключение. Предложенная классификация четко систематизирует многочисленные варианты посттравматических деформаций грудного и поясничного отделов позвоночника по наиболее клинически значимым признакам, определяемым в поздние сроки после травмы. Классификация может быть предметом дискуссии заинтересованных специалистов, а в дальнейшем стать основой для разработки и обоснования алгоритма выбора методики хирургического лечения больных с посттравматическими деформациями грудного и поясничного отделов позвоночника.

Ключевые слова: позвоночник, посттравматическая деформация, классификация

Для цитирования: Афаунов А.А., Кузьменко А.В., Басанкин И.В., Агеев М.Ю. Ортопедическая классификация посттравматических деформаций грудного и поясничного отделов позвоночника. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(2): 16-24. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-16-24

For citation: Afaunov A.A., Kuzmenko A.V., Basankin I.V., Ageev M.Y. Orthopedic Classification of Posttraumatic Deformities of the Thoracic and Lumbar Spine. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(2): 16-24. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-16-24

А. А. АФАУНОВ¹, А. В. КУЗЬМЕНКО², И. В. БАСАНКИН², М. Ю. АГЕЕВ¹

ORTHOPEDIC CLASSIFICATION OF POSTTRAUMATIC DEFORMITIES OF THE THORACIC AND LUMBAR SPINE

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Sedina str., 4, Krasnodar, Russia, 350063.

²State Budgetary Healthcare Institution 'Scientific Research Institution' – S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, 1 Maya str., 167, Krasnodar, Russia, 350086.

ABSTRACT

Aim. to create a classification of posttraumatic deformities of the thoracic and lumbar spine.

Materials and methods. 124 patients with posttraumatic deformities of the thoracic and lumbar spine were treated. The patients were operated on during the period of 6 months to 14 years from the moment of injury. The operations were carried out in the period of 2003-2017.

Results. A classification has been developed based on three orthopedic features. The classification offers 80 variations

of post-traumatic deformities of the thoracic and lumbar spine. Variations of deformities are indicated by three symbols: a digit, a letter, a digit, for example: 4.B.1 or 2.E.3, etc.

Conclusion. The created classification systematizes variations of posttraumatic deformations of the thoracic and lumbar spine according to three orthopedic features. The classification can be a subject of discussion of interested specialists. In the future, the classification will be the basis for the algorithm for surgical treatment of patients with posttraumatic deformities of the thoracic and lumbar spine.

Keywords: spine, posttraumatic deformities, classification

Введение

На данный момент создано большое количество классификаций повреждений грудного и поясничного отделов позвоночника, систематизирующих как многочисленные варианты разрушения опорных структур и степень дестабилизации травмированных позвоночно двигательных сегментов (ПДС), так и возникающий при повреждениях вертеброгенный неврологический дефицит [1-9]. Некоторые из этих классификаций позволяют решать не только статистические задачи. Они разрабатывались не столько для помощи в архивации клинического материала, а прежде всего нацелены для решения практических задач, включая предоперационное планирование с определением объема хирургического вмешательства, выбора того или иного способа коррекции и стабилизации позвоночника [6, 7, 8, 10, 11, 12]. Развитие технических средств и методов хирургической коррекции и стабилизации позвоночника и накопление опыта лечения травм сопровождалось постепенным усовершенствованием классификаций повреждений. Наиболее лаконичной из таких классификаций, систематизирующих ортопедическую составляющую повреждения позвоночника, по нашему мнению, является AOSpine Subaxial Classification System [11, 12].

В то же время, систематизация посттравматических деформаций позвоночника в поздние сроки после травмы с помощью классификаций, предложенных для свежих повреждений, в большинстве случаев не точна, а в некоторых клинических ситуациях невозможна. Характеристики исходного повреждения, как правило, не отражают истинную картину имеющегося у больного нарушения опорной функции позвоночника. За время, прошедшее с момента травмы, существенно меняются спондилометрические параметры травмированных ПДС. Угловые смещения в большинстве случаев нарастают. Могут появиться либо существенно увеличиться сколиотический и сдвиговый компоненты деформации. В некоторых случаях на месте повреждения спонтанно формируется костный блок, фиксирующий позвонки в порочном положении. Наличие фиксирующих металлоконструкций после неудачно проведенных операций еще более усложняют ситуацию. В таких случаях ни одна из существующих классификаций повреждений позвоночника не отражает истинного патологического состояния травмированных позвоночно двигательных сегментов и не может в полной мере яв-

ляться основой для планирования хирургического лечения.

Цель исследования: предложить вариант классификации посттравматических деформаций грудного и поясничного отделов позвоночника, учитывающей основные характеристики патологического состояния травмированных позвоночно двигательных сегментов в поздние сроки после травмы.

Материалы и методы

Клинический материал исследования – 124 пациента за 2003-2017 год, с посттравматическими деформациями грудного и поясничного отделов позвоночника. Оперативные вмешательства выполнены нами в срок от 6 месяцев до 14 лет с момента получения травмы. У 63 из них деформация была следствием неудачного хирургического лечения. У 61 больного деформации были следствием диагностических ошибок и (или) неадекватного консервативного лечения. Исследуемая группа включала 70 мужчин и 54 женщины в возрасте от 18 до 54 лет. 39 больных изначально имели позвоночно-спинномозговую травму (ПСМТ). 23 больных в момент госпитализации в клинику имели неврологический дефицит, 5 из них – ятрогенного характера.

28 больных имели повреждения на уровне Т6-Т11, 54 больных на уровне Т12-L1 и 42 пациента на уровне L2-L5. У 64 человек исходно поврежден один ПДС. У 55 больных исходно травмированы 2 ПДС. У 5 больных имело место исходное повреждение 3 ПДС. При поступлении в стационар все исследуемые пациенты предъявляли жалобы на стойкий болевой синдром, в области травмированных ПДС, прогрессирующий в динамике. У 23 больных в процессе обследования выявлен неврологический дефицит различной степени тяжести, для оценки которого использовали шкалу Френкеля [1]. Нарушения в следствие ПСМТ в виде нижнего парапареза имели 15 больных. У 6 из них имелась дисфункция тазовых органов. Нижняя параплегия с нарушением функции тазовых органов была у 4 пациентов. Радикулопатия без проводниковых нарушений отмечалась у 4 больных.

Спондилометрические показатели посттравматической деформаций в указанных группах больных были определены общепринятыми методами [1, 2, 3] на основании результатов рентгенографии, КТ и МРТ. Лишь у 52(41,9%) из 124 больных мы имели возможность достоверно классифици-

ровать исходные повреждения ПДС по рентгенограммам, выполненным непосредственно после получения травмы. У 72 (58%) больных, оперированных в поздние сроки, исходные рентгенограммы представлены не были и систематизацию повреждений проводили по результатам лучевого обследования в отдалённом периоде. При этом существенно возрастала вероятность неточного определения типа исходного повреждения. Данные классификации повреждений грудного и поясничного отделов позвоночника по TLICS Thoraco-Lumbar Injury Classification and Severity score [11, 12] у наших больных представлены в таблице 1.

Компрессионные переломы типа А2 были у 4 (7,7%) пациентов, типа А3 – у 9 (17,3%), А4 – у 11 (21,1%) больных. Повреждения дистракционного характера типа В1 имели место у 4 (7,7%) пациентов, типа В2 – у 3 (5,8%), а В3 – не встречались. Наиболее тяжёлые исходные повреждения типа С были у 21 (40,4%) больных.

Во всех случаях мы исходили из того, что основными задачами хирургического лечения являются:

1. устранение или предотвращение вертебро-медуллярного или вертебро-радикулярного конфликта;
2. нормализация анатомических взаимоотношений в травмированных ПДС;
3. стабилизация травмированного отдела позвоночника в функционально-выгодном положении;
4. выполнение костнопластической реконструкции ventральных отделов травмированных ПДС.

Применяемый нами арсенал методик и инструментария для решения указанных задач включал: транспедикулярные спинальные системы для коррекции и стабилизации позвоночника, в том числе – аппарат внешней фиксации (АВФ), используемые для предварительной репозиции; системы ventральной стабилизации, корригирующие межтеловые и телозамещающие имплантаты; методики ventральной и дорзальной мобилизации позвоночника (SPO, PSO, VCR, VCD).

При этом тактико-технические варианты для лечения посттравматических деформаций нижнегрудного и поясничного отделов позвоночника существенно различались. Их систематизация проведе-

на с учетом количества хирургических этапов, очерёдности выполнения дорзальных и ventральных хирургических вмешательств, способов создания декомпрессии дурального мешка, протяжённости внутренней металлофиксации позвоночника, количества ПДС, на которых выполнен межтеловой спондилодез, возможности установки внешнего транспедикулярного остеосинтеза для предварительной репозиции, и спинальных систем для ventральной или дорзальной внутренней стабилизации.

Таким образом, операции из заднего доступа выполнены 15 пациентам (PSO или VCR с транспедикулярной фиксацией (ТПФ), в том числе – с предварительным удалением нестабильных металлоконструкций). Операции из переднего доступа выполнены 28 пациентам (корпорэктомия, передняя мобилизация декомпрессия и передний корпорорез с фиксацией ventральной металлоконструкцией, в том числе с учетом предварительной репозиции транспедикулярным АВФ у 19 больных). Дорзо-ventральные (DV) хирургические вмешательства выполнены 19 больным (ТПФ, в том числе – с предварительным удалением нестабильных металлоконструкций, передний спондилодез [8], с дополнительной стабилизацией ventральными системами [10], включая предварительную репозицию с помощью АВФ у 15 больных). Дорзо-ventро-дорзальные (DVD) хирургические вмешательства применялись в 33 случаях (задняя мобилизация, в том числе с удалением дорзальной металлоконструкции, передняя мобилизация, передняя декомпрессия, корпорорез, ТПФ, включая предварительную репозицию транспедикулярным АВФ – у 14 больных, а также со стабилизацией ventральными системами – металлофиксация 360 градусов – 14 пациентов). Ventро-дорзальные (VD) хирургические вмешательства выполнены в 29 случаях (передняя мобилизация, декомпрессия, корпорорез, ТПФ, включая предварительную репозицию с помощью АВФ у 9 больных).

Результаты и обсуждение

Полученные результаты лечения больных данной группы были изучены и опубликованы нами ранее [13, 14]. В данном исследовании на указанном клиническом материале мы систематизировали наиболее значимые ортопедические и неврологические признаки, характеризующие

Таблица 1 / Table 1

Распределение исходных повреждений позвоночника в группе больных (TLICS Thoraco-Lumbar Injury Classification and Severity score)

Distribution of initial spine injuries in the group of patients (TLICS Thoraco-Lumbar Injury Classification and Severity score)

Тип повреждения	А				В			С
	1	2	3	4	1	2	3	
количество больных	–	4 7,7%	9 17,3%	11 21,1%	4 7,7%	3 5,8%	–	21 40,4%

Градации сложности спондилометрических параметров травмированных ПДС для классификации посттравматических деформаций грудного и поясничного отделов позвоночника

Gradations of spondylometric parameters of an injured spinal segment for the classification of posttraumatic deformities of the thoracic and lumbar spine

Градации спондилометрических параметров травмированных ПДС	Спондилометрические параметры деформации травмированных ПДС, соответствующие каждой градации
1	Угловая деформация в одной плоскости (кифоз)
2	Угловая деформация в двух плоскостях (кифоз с боковым наклоном)
3	Деформация со сдвигом и (или) ротацией
4	Деформация со сдвигом и укорочением (спондилоптоз)

Таблица 3 / Table 3

Градации ригидности для классификации посттравматических деформаций грудного и поясничного отделов позвоночника

Gradations of rigidity for the classification of posttraumatic deformities of the thoracic and lumbar spine

Градации ригидности деформации	Характеристики ригидности деформации, соответствующие каждой градации
A	Без костного блока
B	С костным блоком в порочном положении
C	С наличием дорзальной металлоконструкции
D	С наличием вентральной металлоконструкции
E	С наличием металлофиксации 360 градусов

патологическое состояние травмированных ПДС, в отдаленные сроки после травмы. Среди них – спондилометрические параметры травмированных ПДС, степень их ригидности, посттравматический стеноз позвоночного канала. Эти признаки были ранжированы и положены в основу предложенной нами ортопедической классификации как наиболее наглядные и легко определяемые. По каждому из указанных признаков предложено несколько градаций. Возможные варианты сложности спондилометрических параметров посттравматической деформации позвоночника разделены на четыре градации, обозначаемые арабскими цифрами от 1 до 4 (табл. 2). Для характеристики степени выраженности ригидности деформации предложено 5 градаций, обозначаемых буквами латинского алфавита A, B, C, D, E (табл. 3). Для оценки посттравматического стеноза позвоночного канала предложено 4 градации, обозначаемые цифрами от 0 до 3 (табл. 4).

Очевидно, что по трем вышеуказанным ортопедическим признакам сложность клинической ситуации возрастает по мере перехода от первых градаций («1» или «A»), к последующим. Так по спондилометрическим параметрам – от наиболее простых, одноплоскостных угловых искривлений, соответствующих градации «1», до более сложных, двухплоскостных ангуляционных, соответствующих градации «2». И далее к градации «3», в которой кроме угловых,

имеются ротационные и (или) трансляционные смещения. Градация «4» предусматривает наличие посттравматического спондилоптоза (табл. 2).

При этом мы полагаем, что деформация может считаться двухплоскостной или еще более сложной (градации «2» и более) только в тех случаях, когда имеющееся смещение во второй плоскости достаточно велико, и им нельзя пренебречь при коррекции анатомических взаимоотношений.

По признакам ригидности деформации в категорию «A» классифицируются деформации, не фиксированные костным сращением. В категорию «B» классифицируются посттравматические деформации, имеющие вентральный или (и) дорзальный костный блок в порочном положении. Категориям «C» и «D» соответствуют деформации позвоночника, фиксированные дорзальными или вентральными металлоконструкциями, не зависимо от наличия костного сращения. В категорию «E» классифицируются посттравматические деформации, имеющие металлофиксацию 360 градусов (табл. 3).

В категории «A», «B» могут попадать как ранее оперированные, так и не оперированные пациенты. В категории «C», «D» и «E» будут попадать только ранее оперированные пациенты, нуждающиеся в ревизионных операциях. При этом с точки зрения предоперационного планирования предстоящего хирургического вмешательства состоя-

ние металлоконструкции не будет иметь значение. Поскольку не зависимо от того, сохраняет ли она стабильность, или мигрирует в результате резорбции костной ткани вокруг винтов, разблокирования коннекторов или поломок, конструкция подлежит удалению в любом случае. Это в свою очередь потребует выполнение хирургического доступа, оптимального для удаления конструкции, что в ряде случаев приведет к необходимости использования двух доступов в ходе одного хирургического вмешательства. При наличии вентральной и дорзальной металлоконструкции (металлофиксация 360 градусов) использование двух доступов становится безальтернативным.

Посттравматический стеноз позвоночного канала на уровне травмированных и деформированных сегментов может отсутствовать, или быть клинически не значимым, не превышающим величины резервных пространств, что будет соответствовать градации «0» (табл. 4). Стеноз позвоночного канала, приводящий к заднему или заднебоковому сдавлению дурального мешка, который может быть устранен путем выполнения ламинэктомии, соответствует градации «1». Стеноз, провоцирующий переднее сдавление дурального мешка и переднюю форму вертебро-медуллярного конфликта, для устранения которого возможным вариантом ремоделирования будет являться субтотальная корпорэктомия, соответствует градации «2». Стеноз, вызванный деформациями

как передней, так и задней стенок позвоночного канала, провоцирующий циркулярное сдавление, соответствует градации «3» (табл. 4).

Обращаем внимание, что указанные разделы классификации, представленные в таблицах 2, 3, 4, не учитывают количественные характеристики основных признаков посттравматических деформаций позвоночника, а систематизируют их по качественным отличиям. Количественные показатели предлагается определять с помощью существующих методик оценки основных спондилометрических параметров позвоночно-двигательных сегментов [2, 3]. Кроме того, мы полагаем, что любая градация по трем из указанных признаков присваивается только тогда, когда величина соответствующих смещений не позволяет пренебречь ими при коррекции анатомических взаимоотношений. При этом, количественные цифровые данные в обязательном порядке должны дополнять любой из возможных диагнозов посттравматических деформаций позвоночника.

Таким образом, предлагаемая нами классификация, основанная на систематизации трех ортопедических признаков, дает в сумме 80 вариантов посттравматических деформаций грудного и поясничного отделов позвоночника, каждый из которых обозначается тремя символами: цифра, буква, цифра, например: 4.B.1 или 2.E.3 и т.д. Схематически классификация может быть представлена в виде таблицы (табл. 5).

Таблица 4 / Table 4

Градации травматического стеноза позвоночного канала для классификации посттравматических деформаций грудного и поясничного отделов позвоночника

Gradations of traumatic stenosis of the spinal canal for the classification of posttraumatic deformities of the thoracic and lumbar spine

Градация травматического стеноза позвоночного канала	Характеристика стеноза позвоночного канала, соответствующие каждой градации
0	Клинически значимого стеноза нет.
1	Стеноз провоцирует заднее (задне-боковое) сдавление дурального мешка.
2	Стеноз провоцирует переднее сдавление дурального мешка.
3	Стеноз провоцирует циркулярное сдавление дурального мешка.

Таблица 5 / Table 5

Схема классификации посттравматических деформаций грудного и поясничного отделов позвоночника

Classification scheme of post-traumatic deformities thoracic and lumbar spine

Сложность спондилометрической характеристики	1					2					3					4				
степень ригидности	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E
стеноз позвоночного канала	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

Для применения классификации, то есть для того, чтобы систематизировать какую-либо посттравматическую деформацию грудного или поясничного отделов позвоночника в один из 80 возможных вариантов, первоначально необходимо определить первый признак – сложность спондилометрических параметров этой деформации. Выбор соответствующий градации сложности спондилометрических параметров производят по их характеристикам, представленным в таблице 2. Если деформация простая, имеет только угловое отклонение в одной плоскости, то по первому признаку, градации которого расположены в первой строке таблицы 5, она будет относиться к градации 1. Если она более сложная, имеет угловые отклонения в двух плоскостях, то по первому признаку она будет относиться к градации 2. При наличии в деформации ротационных и (или) трансляционных смещений деформация по первому признаку будет относиться к градации 3. При наличии укорачивающих смещений (спондилоптоза) – к градации 4.

Далее необходимо определить к какой градации относится деформация по второму признаку – по степени ригидности. Градации этого признака обозначаются латинскими буквами A, B, C, D, E и расположены во второй строке таблицы 5. Выбор соответствующий градации степени ригидности производят по характеристикам ригидности, представленным в таблице 3.

В завершении необходимо определить к какой градации относится деформация по третьему признаку – по характеристике посттравматического стеноза позвоночного канала, градации которого обозначаются цифрами от 0 до 3 и расположенными вертикально ниже второй строки таблицы 5. Выбор соответствующей градации посттравматического стеноза позвоночного канала производят по характеристикам стенозов, представленным в таблице 4.

Для иллюстрации предложенной нами рабочей классификации посттравматических деформаций

грудного и поясничного отделов позвоночника приводим следующие клинические наблюдения.

Больной Д. 26 лет. Диагноз: ПСМТ, поздний период, переломовывих в сегменте Th6-Th7, (исходно – тип C по TLICS Thoraco-Lumbar Injury Classification and Severity score), грубая посттравматическая деформация, разрыв спинного мозга, нижняя параплегия, нарушение функции тазовых органов (ФТО), стойкая торакалгия. Срок с момента травмы – 6 месяцев (рис. 1).

Деформация без костного блока. Позвоночный канал на уровне повреждения грубо деформирован по всему периметру, его ремоделирование возможно только путем резекции травмированных ПДС. По предлагаемой нами классификации, за счет наличия травматического спондилоптоза Th6 (градация 4), без костного сращения (градация A), с грубым циркулярным стенозом позвоночного канала (градация 3) относится к типу 4A3.

Следующий клинический пример. Больная З., 34 года. Диагноз: Посттравматическая деформация позвоночника на уровне L1-L2, постламинэктомический дефект L1-L3, межтеловой костный блок L1-L3 в порочном положении (рис. 2).

Срок с момента травмы 6,5 лет. Исходный диагноз – ПСМТ, взрывной перелом тела L2, подвывих L1, нижний парапарез. Исходные рентгенограммы не представлены, по TLICS Thoraco-Lumbar Injury Classification and Severity score вероятно имело место повреждение L2 типа A4 со сдавлением спинного мозга. Возможно, в сегменте L1-L2 имело место дистракционное повреждение задних элементов типа B2. По предлагаемой нами классификации посттравматических деформаций грудного и поясничного отделов позвоночника деформация в двух плоскостях с порочным костным блоком без стеноза позвоночного канала 2B0.

Следующий клинический пример. Больной Н., 25 лет. Диагноз: Посттравматическая деформация позвоночника на уровне Th12-L2, состояние после

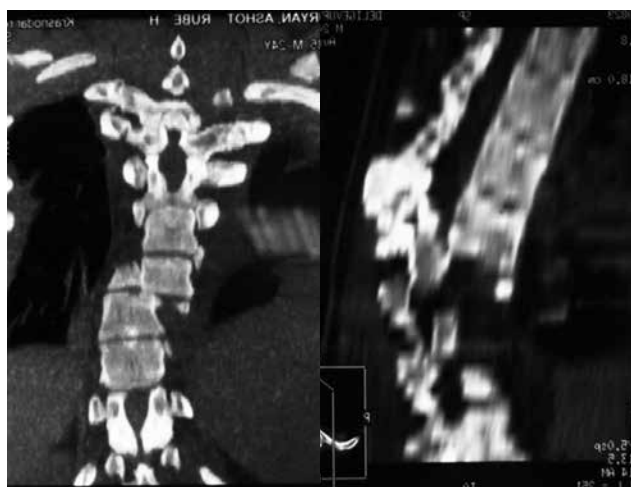


Рис. 1. КТ – сканы больного Д. с диагнозом: ПСМТ, поздний период, переломовывих в сегменте Th6-Th7, грубая посттравматическая деформация, разрыв спинного мозга, нижняя параплегия с нарушением ФТО, стойкая торакалгия.

Fig. 1. CT scans of patient D. diagnosed with vertebral-spinal trauma, late period, fractured in the Th6-Th7 segment, gross post-traumatic deformity, spinal cord rupture, lower paraplegia with impaired pelvic function, persistent thoracalgia.



Рис. 2. Спондилограммы и КТ – сканы больной З. с диагнозом: Посттравматическая деформация позвоночника на уровне L1-L2, постламинэктомический дефект L1-L2, межтеловой костный блок L1-L3 в порочном положении.

Fig. 2. Spondylograms and CT scans of patient Z. diagnosed with post-traumatic deformity of the spine at the level of L1-L2, postlaminectomy defect L1-L2, interbody bone block L1-L3 in the vicious position.



Рис. 3. Рентенограммы и КТ больного Н. с диагнозом посттравматическая деформация позвоночника на уровне Th12-L2, состояние после оперативного лечения, нижний дистальный парапарез, дестабилизация и миграция металлоконструкции.

Fig. 3. X-ray and CT scan of patient H. diagnosed with posttraumatic deformity of spine at the level of Th12-L2, condition after surgical treatment, lower distal paraparesis, destabilization and migration of metalwork.

оперативного лечения (ТПФ Th12-L2, корпородез Th12-L2, имплантатом контейнерного типа), нижний дистальный парапарез, дестабилизация и миграция металлоконструкции (рис. 3).

Срок с момента травмы – 1,5 года. Исходный диагноз – взрывной перелом тела L1, по TLICS Thoraco-Lumbar Injury Classification and Severity score тип A4. Посттравматическая деформация у данного больного включает в себя кифоз и транс-

ляционную дислокацию Th12 кзади до 45% сагиттального размера тела позвонка с фиксацией вентральной и дорсальной металлоконструкциями (металлофиксация 360 градусов), а так же вертебро-медуллярный конфликт за счет переднего сдавления дурального мешка, с ограниченным неврологическим дефицитом без существенной динамики. По предлагаемой нами классификации относится к типу 3Е2.

Существующие классификации повреждений грудного и поясничного отделов позвоночника лишь отчасти предопределяют спондилометрические параметры посттравматических деформаций, которые могут иметь место в отдаленном периоде после травмы. Градации спондилометрических параметров предлагаемой нами классификации, приведенные в таблице 2, во многом зависят от параметров исходного повреждения, в то же время, не повторяют их полностью за счет тенденции к усугублению и усложнению. При этом, классификации «свежих» повреждений не учитывают такие важные признаки посттравматических деформаций, как ригидность, возможность костного сращения в порочном положении и наличия дестабилизированных металлоконструкций, хотя именно они могут существенно влиять на тактику лечения и выбор технических приемов коррекции и стабилизации позвоночника. Признаки, используемые для построения предлагаемой нами рабочей классификации посттравматических деформаций позвоночника, всегда четко определяются при использовании современных средств диагностики. И они, как правило, учитываются в предоперационном планировании хирургического лечения данной категории больных.

В специальной литературе имеются публикации, в которых предлагаются алгоритмы выбора тех или иных аспектов хирургических вмешательств у больных с посттравматическими деформациями. На основе Универсальной классификации повреждения грудных и поясничных позвонков АО по исходному повреждению предложено обоснование выбора комбинированного хирургического доступа при лечении посттравматических деформаций [15]. Так же на основе Универсальной классификации повреждения грудных и поясничных позвонков АО по исходному повреждению, но с привлечением дополнительных описательных признаков, характеризующих состояние травмированных ПДС, предлагается выбор тех или иных технических средств коррекции и стабилизации позвоночника [16]. На основе количественных спондилометрических показателей деформации при операциях по поводу ригидных кифотических деформаций обосновывается объем мобилизационного этапа хирургического вмешательства [17].

В данной работе мы не ставили задачу создания алгоритма предоперационного планирования хирургического лечения больных с посттравматическими деформациями позвоночника на основе предлагаемой нами классификации. Тем не менее, рассматривая градации первого признака предлагаемой классификации, с учетом представленных выше данных литературы [15, 17] и наших клинических наблюдений [13, 14, 16], видно, что при деформациях, относящихся к градации «1» с необходимой коррекцией до 25-30 градусов, коррекция и стабилизация позвоночника может быть выполнена из одного переднего доступа. При таких же угловых величинах деформации, но отно-

сящихся к градации «3» или «4» возможностей коррекции из одного переднего доступа будет недостаточно. В обязательном порядке будут необходимы задние доступы с выполнением вертебротомий или укорачивающих резекций, или комбинированные задние и передние доступы [15].

По второму признаку при деформациях, относящихся к градации «А», в ряде случаев, при не грубых спондилометрических нарушениях, относящихся к градациям «1» или «2», с умеренными угловыми отклонениями, возможно применение технических приемов, используемых при хирургическом лечении свежих травм позвоночника. При больших угловых отклонениях или более сложных спондилометрических параметрах (градации «3», «4»), но без костного сращения или фиксирующих металлоконструкций, возможна закрытая предварительная коррекция анатомических взаимоотношений аппаратом внешней фиксации (АВФ) с последующей стабилизацией позвоночника вентральными или дорзальными металлоконструкциями [13, 14, 16]. При градации «В» по признаку ригидности операция должна включать достаточно травматичный мобилизационный этап в объеме остеотомии порочного костного блока из переднего, заднего, либо комбинированного доступа [17]. Перкутанное применение АВФ в качестве самостоятельного репозиционного инструмента в таких случаях невозможно. Градации «С», «D» и «Е» предполагают наличие фиксирующих металлоконструкций. В этих случаях хирургическое лечение необходимо начинать с доступов, позволяющих выполнить их удаление. Для градации «С» – с задних, для «D» – с передних, для градации «Е» – комбинированные доступы. Дальнейшее использование возможностей этих доступов для реализации основных этапов хирургического вмешательства зависит от предпочтений хирурга, его опыта и технической оснащенности.

Вероятно, специалисты, имеющие достаточный опыт в хирургии позвоночника, не согласятся с нами и предпочтут в обозначенных выше ситуациях иные технические и тактические подходы к лечению посттравматических деформаций. В данном разделе мы лишь кратко обозначили потенциальную возможность обоснования выбора разнообразных тактико-технических вариантов хирургического лечения больных с посттравматическими деформациями позвоночника в различных клинических ситуациях. Несомненно, на выбор тактики лечения существенное влияние может оказать функциональное состояние спинного мозга и корешков, динамика вертеброгенного неврологического дефицита в посттравматическом периоде. Этот аспект лечения посттравматических деформаций позвоночника требует отдельного анализа и систематизации. Тем не менее, наличие такого инструмента, как классификация для систематизации очень разнообразных посттравматических деформаций, позволит планировать предстоящие операции в соответствии с личным опытом хирурга и применяемым инструментарием.

Заключение

Предложенная классификация четко систематизирует многочисленные варианты посттравматических деформаций грудного и поясничного отделов позвоночника по наиболее клинически значимым признакам, определяемым в поздние сроки после травмы. Классификация может быть предметом дискуссии заинтересованных специалистов, а в дальнейшем стать основой для разработки и обоснования алгоритма выбора методики хирургического лечения больных с посттравматическими деформациями грудного и поясничного отделов позвоночника.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Белова А.Н., Щепетова О.Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. Руководство для врачей и медицинских работников. М.: Антидор; 2002. 439 с. [Belova A.N., Shchepetova O.N. Scales, tests and questionnaires in medical rehabilitation. Guide for physicians and research fellows. Moscow: Antidor; 2002. 439 p. (In Russ.)].
2. Макаревич С.В. Спондилодез универсальным фиксатором грудного и поясничного отделов позвоночника. Пособие для врачей. Минск: 2001. 74 с. [Makarevich S.V. Spondylodesis by universal fixer for thoracic and lumbar spine. Manual for doctors. Minsk: 2001. 74 p. (In Russ.)].
3. Ульрих Э.В., Мушкин А.Ю. Вертебрология в терминах, цифрах, рисунках. СПб: 2002. 123 с. [Ulrikh E.V., Mushkin A.Y. Vertebrology in terms, numbers, pictures. St. Petersburg; 2002. 123 p. (In Russ.)].
4. Aebi M. Classification of thoracolumbar fractures and dislocations. *Eur Spine J.*, 2010; 19(Suppl 1): 2-7.
5. Denis F. The three column spine and its significance in the classification of acute thoracolumbar spinal injuries. *Spine.*, 1983; 8: 817-831.
6. MacCormack T., Karaikovic E., Gaines R.W. The load sharing classification of spine fractures. *Spine.* 1994; 19: 1741-1744.
7. Magerl F, Aebi M, Gertzbein S.D, Harms J., Nazarian S. A comprehensive classification of thoracic and lumbar injuries. *Eur Spine J.* 1994; (3): 184-201.
8. Vaccaro A.R., Lehman R.A.Jr, Hurlbert R.J., Anderson P.A., Harris M., Hedlund R., Harrop J., Dvorak M., Wood K., Fehlings M.G., Fisher C., Zeiller S.C., Anderson D.G., Bono C.M., Stock G.H., Brown A.K., Kuklo T., Oner F.C. A new classification of thoracolumbar injuries: the importance of injury morphology, the integrity of the posterior ligamentous complex, and neurologic status. *Spine.* 2005; 30: 2325-2333.
9. Vaccaro A.R., Oner C., Kepler C.K., Dvorak M., Schnake K., Bellabarba C., Reinhold M., Aarabi B., Kandziora F., Chapman J., Shanmuganathan R., Fehlings M., Vialle L. AOSpine Thoracolumbar Spine Injury Classification System: Fracture Description, Neurological Status, and Key Modifiers.- AOSpine Spinal Cord Injury & Trauma Knowledge Forum. *Spine.* 2013; November 1st, 38(23): 2028-2037.
10. Kepler C.K., Vaccaro A.R., Schroeder G.D., Koerner J.D.,

Vialle L.R., Aarabi B., Rajasekaran S., Bellabarba C., Chapman J.R., Kandziora F., Schnake K.J., Dvorak M.F., Reinhold M., Oner F.C. The Thoracolumbar AOSpine Injury Score. *Global Spine J.* 2015; 6(4): 329-334.

11. Kepler C.K., Vaccaro A.R., Koerner J.D., Dvorak M.F., Kandziora F., Rajasekaran S., Aarabi B., Vialle L.R., Fehlings M.G., Schroeder G.D., Reinhold M., Schnake K.J., Bellabarba C., Cumhur O.F. Reliability analysis of the AOSpine thoracolumbar spine injury classification system by a worldwide group of naive spinal surgeons. *Eur. Spine J.* 2016; 25(4): 1082-1086.

12. Schnake, K.J., Schroeder G. D., Vaccaro, A.R., Oner C. AOSpine Classification Systems (Subaxial, Thoracolumbar). *Journal of Orthopaedic Trauma.* September 2017; 31: 14-23.

13. Афаунов А.А., Афаунов А.И., Полухович Э.М., Мишагин А.В., Васильченко П.П. Хирургическое лечение посттравматических деформаций грудного и поясничного отделов позвоночника. *Хирургия позвоночника.* 2007; (3): 8-15. [Afaunov A.A., Afaunov A.I., Polyukhovich E.M., Mishagin A.V., Vasilchenko P.P. Surgical treatment of posttraumatic deformities of the thoracic and lumbar spine. *Spine Surgery.* 2007; (3): 8-15 (In Russ.)].

14. Афаунов А.А., Басанкин И.В., Мишагин А.В., Кузьменко А.В., Тахмязян К.К. Ревизионные операции в хирургическом лечении повреждений грудного и поясничного отделов позвоночника. *Хирургия позвоночника.* 2015; (4): 8-16. [Afaunov A.A., Basankin I.V., Mishagin A.V., Kuzmenko A.V., Takhmazyan K.K. Revision operations in the surgical treatment of injuries of the thoracic and lumbar spine. *Spine Surgery.* 2015; (4): 8-16. (In Russ.)].

15. Рерих В.В., Борзых К.О. Этапное хирургическое лечение посттравматических деформаций грудного и поясничного отделов позвоночника. *Хирургия позвоночника.* 2016; (4): 21-27. [Rerikh V.V., Borzykh K.O. Staged surgical treatment of post-traumatic deformities in the thoracic and lumbar spine. *Spine Surgery.* 2016; (4): 21-27. (In Russ.)].

16. Мишагин А.В., Афаунов А.А. Тактика лечения посттравматических деформаций нижнегрудного и поясничного отделов позвоночника. Материалы VI съезда Ассоциации хирургов-вертебрологов «Вертебрология в России: перспективы, проблемы и пути решения». Краснодар: 2015; 2: 83-88. [Mishagin A.V., Afaunov A.A. Tactics of surgical treatment of post-traumatic deformities of the thoracic and lumbar spine. *Materials of the VI meeting of the Association of surgeon-vertebrologists 'Vertebrology in Russia: perspectives, problems and ways to solve them'.* Krasnodar: 2015; 2: 83-88. (In Russ.)].

17. Дулаев А.К., Надулич К.А., Василевич С.В., Теремшонов А.В. Тактика хирургического лечения посттравматической кифотической деформации грудного отдела позвоночника. *Хирургия позвоночника.* 2005; (2): 20-29. [Dulaev A.K., Nadulich K.A., Vasilevich S.V., Teremshonok A.V. Tactics of surgical treatment of posttraumatic kyphotic deformity of the thoracic spine. *Spine Surgery.* 2005; (2): 20-29 (In Russ.)].

Поступила / Received 09.02.2018

Принята в печать / Accepted 15.03.2018

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

Контактная информация: Афаунов Аскер Алиевич; тел.: +7 (928) 664-27-27; e-mail: afaunovkr@mail.ru; Россия, 350007, г. Краснодар, ул. Береговая, д. 2, кв. 194.

Corresponding author: Asker A. Afaunov; tel.: +7 (928) 664-27-27; e-mail: afaunovkr@mail.ru; apartment 194, building 2, Beregovaya str., Russia, 350007.

Л. Ю. БАГДАСАРЯН, В. В. ПОНОМАРЕВ, Л. Ю. КАРАХАЛИС, Е. И. СТЕБЛО, Г. А. ПЕНЖОЯН

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАЗВИТИЕ ПОЛИПОВ ЭНДОМЕТРИЯ

Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России,
ул. Седина, 4, г. Краснодар, Россия, 350063.

АННОТАЦИЯ

Цель. Определить факторы, на фоне которых происходит образование полипов у пациенток репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Проведено исследование 75 пациенток с полипами эндометрия репродуктивного возраста, изучали анамнез, данные УЗИ, гистологических результатов.

Результаты. Средний возраст обследованных составил $31,77 \pm 3,56$ лет, ИМТ $27,4 \pm 3,2$ кг/м², выявлена у большинства экстрагенитальная патология (заболевания ЖКТ у 57,33%; заболевания эндокринной системы у 52,0%; ССС у 44,0%) и сопутствующая гинекологическая патология. Клиническое течение характеризовалось наличием обильных менструаций у 78,66%, бесплодием у 100%.

Заключение. Определение факторов риска развития полипов эндометрия в репродуктивном периоде способствует выбору тактики ведения пациенток с полипами эндометрия в возрасте репродукции.

Ключевые слова: полип эндометрия, факторы риска

Для цитирования: Багдасарян Л.Ю., Пономарев В.В., Карахалис Л.Ю., Стебло Е.И., Пенжоян Г.А. Влияние полипов эндометрия на репродуктивную функцию. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(2): 25-28. DOI:10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-25-28

For citation: Bagdasaryan L.Yu., Ponomarev V.V., Karakhalis L.Yu., Steblo E.I., Penzhoyan G.A. Factors influencing the development of endometrial polyps. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(2): 25-28 (In Russ., English abstract). DOI:10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-25-28

L. YU. BAGDASARYAN, V. V. PONOMAREV, L. YU. KARAKHALIS, E. I. STEBLO, G. A. PENZHOYAN

FACTORS INFLUENCING THE DEVELOPMENT OF ENDOMETRIAL POLYPS

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

ABSTRACT

Aim. To determine factors on the background of which there is the formation of polyps in patients of reproductive age.

Materials and methods. We examined 75 patients of reproductive age with endometrial polyps, analyzed the anamnesis, ultrasound and histology data.

Results. The average age was $31,77 \pm 3,56$, average BMI $27,4 \pm 3,2$ kg/m²; there were more than half patients with extragenital pathologies (gastrointestinal tract diseases in 57,33%; endocrine diseases in 52,0%; cardiovascular system – 44,0%); heavy menstruations were in 78,66% patients, infertility – 100%.

Conclusion. The determination of risk factors of developing endometrial polyps in reproductive age contributes to the choice of tactics of management of these patients.

Keywords: endometrial polyp, risk factors

Введение

В ряде научных работ имеются заключения о неблагоприятном влиянии полипов эндометрия как на фертильность, так и на вынашивание беременности [1]. Однако до настоящего времени не ясны возможные механизмы: считают, что это может быть связано с механическим воздействием на транспорт спермы, имплантацию эмбриона, или за счет воспаления матки, или нарушения продукции факторов эндометри-

альной восприимчивости. Происхождение полипов до настоящего времени до конца не выяснено [1, 2, 3].

Иногда существует единственный полип, иногда несколько, полипы могут быть «на ножке» и «сидячие» [3]. Они могут быть выявлены при обследовании на предмет аномальных маточных кровотечений или бесплодия, могут быть бессимптомными, чаще распространены у женщин 40-50 лет. Единственным исследованием установлено, что эндометриальные полипы встречаются у 33% женщин с аномальными маточными кровотечениями.

ями в период ожидания менопаузы против 10% бессимптомных женщин [4]. У женщин в постменопаузе 30% полипов являются бессимптомными. Полипы находят также у 16-25% женщин, которые обследуются по поводу бесплодия [5, 6]. Патофизиология полипов также еще не ясна. Несколько исследователями установлено большое количество эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в полипах эндометрия. Эти данные указывают на участие двух гормонов в патофизиологии полипов [7], однако механизмы, вовлекаемые в развитие этих нарушений, выяснены не до конца. Существуют также другие факторы риска, связанные с развитием эндометриальных полипов, как например, хроническая артериальная гипертензия, ожирение, гормонотерапия, использование тамоксифена [7, 8, 9, 10], сахарный диабет [9]. В некоторых работах, возраст старше 60 лет и наличие постменопаузальных кровотечений являются факторами риска для малигнизации полипов [9, 10, 11]. Так называемые безотносительные/независимые факторы риска, формирование полипов ассоциированы с подавлением апоптоза, который способствует развитию этих нарушений [11, 12, 13]. На сегодняшний день совсем мало известно об участии каждого фактора в генезе эндометриального полипа. Рядом авторов высказывается предположение, что эндометриальные полипы возникают в силу воспалительного процесса (эндометрит) [8, 9, 10, 11, 12]. Потому оценка маркеров, ассоциированных с воспалительным процессом, стимулирующим рост ткани, возможно является путем понимания генеза полипов эндометрия.

Таким образом, сегодня отсутствует единая концепция происхождения полипов, что обуславливает изучение тех факторов, которые способствуют их прогрессированию.

Цель исследования: определить факторы, на фоне которых происходит образование полипов у пациенток репродуктивного возраста.

Материалы и методы

Проведено исследование 75 пациенток возраста репродукции, средний возраст которых составил $31,77 \pm 3,56$ лет. Индекс массы тела (ИМТ) варьировал в широких пределах: от $20,7 \text{ кг/м}^2$ до $33,56 \text{ кг/м}^2$, составив в среднем $27,4 \pm 3,2 \text{ кг/м}^2$. Все пациентки были обследованы в гинекологическом отделении государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница №2» министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «ККБ №2»). Всем пациенткам проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза трансвагинальным доступом на аппарате Toshiba SAL35A (Япония) перед проведением операции. При этом оценивали размеры матки, толщину эндометрия, размеры полипа, его объем. После соответствующего предварительного обследования, накануне предпола-

гаемой менструации (за 3-5 дней до ее начала), была проведена гистероскопия (до и после операции), удаление полипа эндометрия с последующим раздельным диагностическим выскабливанием полости матки и цервикального канала. Соскобы из полости матки, цервикального канала, удаленные полипы эндометрия посылались на гистологическое исследование.

Результаты и обсуждение

Проведенный сбор анамнеза у пациенток с полипом эндометрия показал, что все они родились в срок, при рождении на состояние гипоксии указали только 3 пациентки (4,0%). Вес при рождении варьировал в широких пределах: у 17 пациенток был ниже $2500,0 \text{ г}$ (22,67%), а у 12 выше $4000,0 \text{ г}$ (16,0%). Из числа перенесенных детских инфекций лидировали корь (у 37 – 49,33%), коревая краснуха (у 27 – 36,0%) и ветряная оспа (у 11 – 14,67%). Только у 7 пациенток из числа обследованных детские инфекции были в возрасте препубертата и пубертата, что составило 9,33%. Частота экстрагенитальной патологии представлена в таблице 1.

Таким образом, из экстрагенитальной патологии преобладают заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что способствует относительной гиперэстрогении, которая может развиваться в результате нарушения метаболизма эстрогенов в печени. Занимающие второе место заболевания эндокринной системы в основном представлены патологией щитовидной железы (гипотериоз, аутоиммунный тиреоидит) – у 23 пациенток (58,97%) и сахарным диабетом (СД) – у 16 (41,03%) или их сочетание у 3-х пациенток (7,7%). Известно, что измененный уровень тиреоидных гормонов приводит к формированию патологии матки. Измененный уровень тиреоидных гормонов нарушает действие эстрогенов на клетки эндометрия, что вызывает их гиперплазию и, возможно, способствует росту полипов эндометрия. На фоне патологии щитовидной железы часто развивается ановуляция, что способствует гиперплазии эндометрия за счет гиперэстрогении [14, 15]. На третьем месте находится патология сердечно-сосудистой системы (ССС), которая сама по себе способствует как состоянию гипоксии, так и развитию на этом фоне нарушения процессов апоптоза, пролиферации и т.д., что способствует гиперплазии, в том числе и эндометрия [16]. Наиболее часто из заболеваний ССС была выявлена гипертоническая болезнь – у 27 пациенток (81,82%). Ожирение является известным фактором риска патологии эндометрия [17, 18], при котором последняя возрастает от 2 до 10 раз.

Нами также изучена сопутствующая гинекологическая патология (табл. 2).

Чаще всего у пациенток с полипами эндометрия диагностированы миомы матки (38,67%) и

Частота экстрагенитальной патологии у пациенток с полипами эндометрия

Extragenital pathology rate in patients with endometrial polyps

№№	Экстрагенитальное заболевание	Абс. число	%%
1.	Заболевания ЖКТ	43	57,33
2.	Заболевания эндокринной системы	39	52,0
3.	Заболевания ССС	33	44,0
4.	Ожирение	27	36,0
5.	Заболевания нервной системы	13	17,33

Таблица 2 / Table 2

Частота гинекологических заболеваний у пациенток с полипами эндометрия

Gynecological diseases rate in patients with endometrial polyps

№№	Гинекологические заболевания	Абс. число	%%
1.	Миома матки	29	38,67
2.	Аденомиоз	19	25,33
3.	СПЯ	14	18,67
4.	ВЗОМТ	9	12,0
5.	Опухоли яичников	3	4,0
6.	CIN	3	4,0

аденомиоз (25,33%), что подчеркивает схожесть преморбидного фона, одинаковые клинические проявления заболеваний и их клиничко-патогенетические особенности [19, 20].

Контрацептивный анамнез оказался среди обследованных нами женщин следующим: не использовали контрацепцию 67 пациенток (89,33%), использовали внутриматочные контрацептивы 5 пациенток (6,67%), прерванный половой акт 3 пациентки (4,0%). Таким образом, отсутствие контрацептивного анамнеза также способствовало возникновению полипов эндометрия.

Детородная функция была реализована среди обследованных нами пациенток у 57,33% (43 пациентки), при этом у 15 из них (34,88%) было первичное бесплодие, потребовавшее в половине случаев (у 8 пациенток) удаление полипа эндометрия. После удаления полипа наступила спонтанная беременность у 7 из 8 пациенток с полипэктомией в анамнезе. Артифициальные аборт были в анамнезе у 54 пациенток (72,0%) обследованных: причем более двух абортов было у 23 пациенток (30,67%).

Клинические проявления полипов эндометрия были следующими: обильные менструации присутствовали у 58 пациенток (78,66%), боли беспокоили 19 пациенток (25,33%), первичное бесплодие было у 32 пациенток (42,67%) и вторичное у 43 пациенток (57,33%).

При проведении УЗИ перед удалением полипа выявлены следующие особенности:

полип определялся как эндометриальная масса с контуром, выполняющим полость матки частично или полностью.

Гистероскопическая полипэктомия остается золотым стандартом как диагностики, так и лечения полипов эндометрия [21]. У всех пациенток была проведена гистероскопия и полипэктомия. Ослож-

нений при проведении данной операции не было. Согласно классификации PALM-COEIN FIGO [22], полип шифруется следующим образом: AUB-P.

Данные гистологического исследования удаленных полипов были следующими:

- железистые полипы (функционального/базального типов) – у 39 пациенток 52,0%;
- железисто-фиброзные полипы – у 23 пациенток (30,67%);
- фиброзные полипы – у 10 пациенток (13,33%);
- аденоматозные полипы – у 3 пациенток (4,0%).

Таким образом, проведенный анализ способствовал определению факторов риска развития полипов эндометрия, которые представлены в заключении.

Заключение

Факторами риска развития полипов эндометрия у пациенток возраста репродукции является экстрагенитальная патология в виде заболеваний ЖКТ (у 57,33%), эндокринопатий (у 52,0%), заболеваний ССС (у 44,0%) и ожирения (у 36,0%). Отягощающими факторами являются сопутствующие гинекологические заболевания в виде миомы матки (у 38,67%), аденомиоза (у 25,33%), синдрома поликистозных яичников (у 18,67%).

Для пациенток с наличием эндометриальных полипов отсутствие контрацепции, особенно гормональной, является фактором риска, как и наличие бесплодия, как в анамнезе, так и в настоящее время (у 100%), большое число артифициальных абортов (у 72,0%).

Основным клиническим признаком полипов эндометрия являются обильные менструации (у 78,66%), а золотым стандартом диагностики остается гистероскопия, которая позволяет подтвердить или исключить диагноз AUB-P.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Al Chami A., Saridogan E. Endometrial polyps and subfertility. *J Obstet Gynaecol India*. 2017; 67(1): 9-14. DOI: 10.1007/s13224-016-0929-4.
2. Pereira A.K., Garcia M.T., Pinheiro W., Ejzenberg D., Soares Jr J.M., Baracat E.C. What is the influence of cyclooxygenase-2 on postmenopausal endometrial polyps? *Climacteric*. 2015; 18(4):498-502. DOI: 10.3109/13697137.2014.966240.
3. Neto L.C., Soares J.M. Jr, Giusa-Chiferi M.G., Gonçalves W.J., Baracat E.C. Expression of p53 protein in the endometrial polyp in postmenopausal women. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2013; 34(6): 509-12.
4. Clevenger-Hoeft M., Syrop C.H., Stovall D.W., Van Voorhis B.J. Sonohysterography in premenopausal women with and without abnormal bleeding. *Obstet Gynecol*. 1999; 94(4): 516-20.
5. Cohen M.A., Sauer M.V., Keltz M., Lindheim R. Utilizing routine sonohysterography to detect intrauterine pathology before initiating hormone replacement therapy. *Menopause* 1999; 6(1): 68-70.
6. Cakmak H., Taylor H.S. Implantation failure: molecular mechanisms and clinical treatment. *Hum Reprod Update*. 2011; 17(2): 242-53. DOI: 10.1093/humupd/dmq037.
7. Sant'Ana de Almeida E.C., Nogueira A.A., Candido dos Reis F.J., Zambelli Ramalo L.N., Zucoloto S. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps and adjacent endometrium in postmenopausal women. *Maturitas*. 2004; 49(3): 229-33. DOI:10.1016/j.maturitas.2004.02.009.
8. Zitao Liu, Kuokkanen S., Pal L. Steroid hormone receptor profile of premenopausal endometrial polyps. *Reprod Sci*. 2010; 17(4): 377-83. DOI: 10.1177/1933719109356803.
9. Antunes A. Jr, Vassallo J., Pinheiro A., Leão R., Neto A.M., Costa-Paiva L. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps: A comparison between benign and malignant polyps in postmenopausal patients. *Oncol Lett*. 2014; 7(6): 1944-50. DOI: 10.3892/ol.2014.2004.
10. Giordano G., Gnetti L., Merisio C., Melpignano M. Postmenopausal status, hypertension and obesity as risk factors for malignant transformation in endometrial polyps. *Maturitas*. 2007; 56(2): 190-7. DOI: 10.1016/j.maturitas.2006.08.002.
11. Topcu H.O., Erkaya S., Guzel A.I. et al. Risk factors for endometrial hyperplasia concomitant endometrial polyps in pre- and postmenopausal women. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15(13): 5423-5.
12. Costa-Paiva L., Godoy C.E. Jr, Antunes A. Jr, Caseiro J.D., Arthuso M., Pinto-Neto A.M. Risk of malignancy in endometrial polyps in premenopausal and postmenopausal women according to clinico-pathologic characteristics. *Menopause*. 2011; 18(12):1278-82. DOI:10.1097/gme.0b013e.31821e23a1.
13. Dreisler E., Rahimi S. The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2011; 118: 361. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182273b6e.
14. Гаспарян Н.Д., Карева Е.Н., Горенкова О.С., Овчинникова Е.Ю. Современные представления о патогенезе гиперпластических процессов в эндометрии. *Рос. Вестн. Акуш.-Гинеколога*. 2004; 1: 27-30. [Gasparyan N.D., Kareva E.N., Gorenkova O.S., Ovchinnikova E.Yu. Modern take on pathogenesis of hyperplastic processes in endometrium. *Ros. Vestnik Akushera-Ginekologa*. 2004; 1: 27-30. (In Russ.)].
15. Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Моисеенко Т.И., Мягкова Т.Ю., Чалабова Т.Г., Адамян М.Л., Черникова Н.В. Изменения функциональной активности щитовидной железы у пациенток с опухолями оставленного после гистерэктомии яичника. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015; 8(1): 59-62. [Frantsiyanc E.M., Bandovkina V.A., Moiseenko T.I., Myagkova T.Yu., Chalabova T.G., Adamyan M.L., Chernikova N.V. Changes in functional activity of thyroid gland in patients with tumors resulting from saving an ovary after hysterectomy. *Mejhdunarodnyj zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2015; 8(1) 59-62. (In Russ.)].
16. Озолина Л.А., Патрушев Л.И., Болдина Е.Б. Современные представления о патогенезе гиперпластических процессов эндометрия и возможности их лечения. *Лечение и профилактика*. 2013; 2(6): 106-112. [Ozoliny L.A., Patrushev L.I., Boldina E.B. Modern take on pathogenesis of hyperplastic processes of endometrium and ways to treat them. *Treatment and Prevention*. 2013; 2(6): 106-112. (In Russ.)].
17. Коротких И.Н., Бригадирова В.Ю., Ходасевич Е.В., Корж Е.В., Кувшинова Ю.А., Манаева Ю.С. Влияние ожирения на риск развития гиперпластических процессов эндометрия. *Вестник новых медицинских технологий*. 2013; XX(2): 92-94. [Korotkikh I.N., Brigadirova V.Yu., Khodasevich E.V., Korzh E.V., Kuvshinova Yu.A., Manaeva Yu.S. Effect of bulimia on the risk of development of hyperplastic processes in endometrium. *Journal of Modern Technology in Medicine*. 2013; XX(2): 92-94. (In Russ.)].
18. Проскурина Т.Э., Хлызова Ю.С. Особенности соматического анамнеза у больных с гиперпластическими процессами эндометрия. *Молодежный инновационный вестник*. 2012; 1: 79-80. [Proskurina T.E., Khlyzova Yu.S. Peculiarities of somatic anamnesis in patients with hyperplastic processes in endometrium. *Youth Innovative Journal*. 2012; 1: 79-80. (In Russ.)].
19. Moore E., Shafi M. Endometrial hyperplasia. *Obstetrics, Gynecology & Reproductive Medicine*. 2013; 23(3): 88-93.
20. Чернуха Г.Е., Шигорева Т.В., Могиревская О.А. Экспрессия рецепторов к половым стероидным гормонам и клеточная пролиферация при разных формах гиперплазии эндометрия. Влияние внутриматочной левоноргестрел-содержащей рилинг-системы. *Акушерство и гинекология*. 2011; 6: 64-69. [Chernukha G.E., Shigoreva T.V., Mogirevskaya O.A. Receptors expression to sex steroids and cell proliferation in various forms of hyperplasia of endometrium. Effect of levonorgestrel releasing intrauterine system. *Obstetrics and Gynecology*. 2011; 6: 64-69. (In Russ.)].
21. AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of endometrial polyps. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2012; 19(1): 3-10. DOI: 10.1016/j.jmig.2011.09.003.
22. Abnormal Uterine Bleeding in Pre-Menopausal Women. SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013; 35(5 eSuppl): S1-S28.

Поступила / Received 01.02.2018

Принята в печать / Accepted 30.03.2018

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

Контактная информация: Карахалис Людмила Юрьевна; тел.: +7-988-244-40-44; e-mail: lomela@mail.ru;
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4.

Corresponding author: Lyudmila Yu. Karakhalis; tel.: +7-988-244-40-44; e-mail: lomela@mail.ru
4 Sedina Street, Krasnodar, Russia, 350063.

А. Г. БЕЗРУКОВ, В. В. ПОНОМАРЕВ, Г. А. ПЕНЖОЯН, Л. Ю. КАРАХАЛИС,
Е. И. СТЕБЛО, Е. А. ДОНЧЕНКО

ПРИЧИНЫ БЕСПЛОДИЯ, АССОЦИИРОВАННОГО С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ И СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России,
ул. Седина, 4, г. Краснодар, Россия, 350063.

АННОТАЦИЯ

Цель. Изучить факторы риска, влияющие на формирование бесплодия на фоне сочетания синдрома поликистозных яичников и наружного генитального эндометриоза

Материалы и методы. Сформированы 4 клинические группы: 1 группа – 31 пациентка с сочетанием СПЯ и НГЭ (26,5%); 2 группа – 33 пациентки с СПЯ (28,2%), 3 группа – 32 пациентки с НГЭ (27,35%) и 4 группа – 21 здоровая пациентка (17,95%), поступившие на хирургическую стерилизацию (группа контроля). У всех пациенток оценен анамнез жизни, гинекологический и репродуктивный анамнез, клиническая картина.

Результаты. Сочетанная гинекологическая патология – это молодой возраст, высокая частота детских инфекций в препубертате и пубертате. При сочетанной гинекологической патологии в 1,6 раз чаще нерегулярные менструации, у 61,29% – болезненные и у 58,06% – обильные. Андрогенная дерматопатия у пациенток 1 группы выражалась у 87,1% в наличии акне и у 41,94% в виде жирной себореи, $R=0,46$.

Заключение. Наиболее неблагоприятный репродуктивный анамнез имеют пациентки с сочетанной патологией.

Ключевые слова: сочетание генитального эндометриоза и синдрома поликистозных яичников, бесплодие

Для цитирования: Безруков А.Г., Пономарев В.В., Пенжоян Г.А., Карахалис Л.Ю., Стебло Е.И., Донченко Е.А. Лечение бесплодия, ассоциированного с наружным генитальным эндометриозом и синдромом поликистозных яичников. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(2): 29-34. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25 -2-29-34

For citation: Bezrukov A.G., Ponomarev V.V., Penzhoyan G.A., Karakhalis L.Yu., Steblo E.I., Donchenko E.A. Treatment of infertility associated with external genital endometriosis and polycystic ovary syndrome. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(2): 29-34. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-26-2-29-34

A. G. BEZRUKOV, V. V. PONOMAREV, G. A. PENZHOYAN, L. YU. KARAKHALIS, E. I. STEBLO,
E. A. DONCHENKO

THE CAUSES OF INFERTILITY, ASSOCIATED WITH EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS
AND POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

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

ABSTRACT

Aim. To study risk factors of infertility in combination of polycystic ovary syndrome and external genital endometriosis.

Materials and methods. There were 4 clinical groups: 1 group – 31 patients with combination POCS and EGE (26,5%); 2 group – 33 patients with POCS (28,2%), 3 group – 32 patients with EGE (27,35%), and 4 group – 21 healthy patients (17,95%), who were hospitalized for operative sterilization (control group). The patients' anamnesis, gynecological, and reproductive amamensis and clinical parameters were estimated in all patients.

Results. Combined gynecological pathology: young age, high frequency of childhood infections during prepubertal and pubertal period. In combined gynecological pathology there were irregular menstruation 1,6 times more often, in 61,29% – painful, and in 58,06% – heavy menstruation. Androgenic dermatopathy among the patients of 1 group was present in 87,1% as an acne, and as an oily seborrhea in 41,94%, $R=0,46$.

Conclusion. Patients with combined pathology have the most unfavorable reproductive anamnesis.

Keywords: combination genital endometriosis and polycystic ovary syndrome, infertility

Введение

В научной литературе имеются данные о том, что у ряда пациенток с бесплодием имеется сочетание двух гинекологических нозологий: генитального эндометриоза и синдрома поликистозных яичников (СПЯ) [1, 2, 3, 4, 5]. Оба эти заболевания характеризуются большой распространенностью и частотой, которая достигает 10-70% [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13]. После восстановления овуляторного статуса при синдроме поликистозных яичников, причина бесплодия становится необъяснимой, а при проведении в последующем лапароскопии устанавливают диагноз наружного генитального эндометриоза (НГЭ). До настоящего времени сниженный репродуктивный потенциал у пациенток с СПЯ в сочетании с НГЭ остается загадкой [14]. Считают, что именно СПЯ может потенцировать развитие генитального эндометриоза [15]. Изменения ооцитов, стероидных гормонов, ответственных за фолликулогенез, приводят к различным заболеваниям, включая синдром поликистозных яичников, овариальный рак, преждевременную недостаточность яичников [16], эндометриоз [17, 18] и кисты яичников [19, 20, 21]. Изучение проблемы бесплодия на фоне сочетания СПЯ и НГЭ определяет практическую и теоретическую значимость проводимых исследований.

Цель исследования: изучить факторы риска, влияющие на формирование бесплодия при симультанной патологии (сочетании СПЯ и НГЭ).

Материалы и методы

Дизайн исследования состоял из нескольких этапов. На первом этапе проведен анализ архивного материала за трехлетний период. Из 1257 историй болезни пациенток с бесплодием, которым была проведена лапароскопия, сочетанная патология была выявлена у 184, что составило 14,64%. После этого проспективно был оценен анамнез, в том числе и репродуктивный, состояние соматической, гинекологической патологии, клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования у пациенток с симультанной патологией. Для подтверждения диагноза СПЯ был выделен фенотип I, характеризующийся гиперандрогенией (клинической и биохимической), хронической ановуляцией и фенотип II – сочетание гиперандрогении и поликистоза яичников по данным УЗИ, но с овуляторными циклами. Диагноз НГЭ подтвержден гистологическими исследованиями биоптатов брюшины малого таза. Сформированы 4 клинические группы: 1 группа – 31 пациентка с сочетанием СПЯ и НГЭ (26,5%); 2 группа – 33 пациентки с СПЯ (28,2%), 3 группа – 32 пациентки с НГЭ (27,35%) и 4 группа – 21 здоровая пациентка (17,95%), поступившие на хирургическую стерилизацию (группа контроля). У всех пациенток оценен анамнез жизни, гинекологический и репродуктивный анамнез, клиническая картина. Статистические исследования проведены в среде пакета STATISTICA с использованием

критериев Краскера-Уоллиса, серий Вальда-Вольфовица, Колмогорова-Смирнова, U критерия Манна-Уитни, непараметрических критериев знаков и Вилкоксона. Рассчитывались числовые характеристики вариационного ряда: число женщин (N), среднее (M), стандартная ошибка среднего (m), достоверность выборок (p) по t критерию Стьюдента, тенденцию к статистически значимым различиям принимали при значении $p \leq 0,05$. Рассчитывали ранговые корреляции Спирмена [23].

Результаты и обсуждение

По возрасту статистически достоверная разница выявлена между 1, 2, 3 группами и 4 (контрольной), что подчеркивает однородность клинических групп, а также то, что сегодня мы констатируем тот факт, что пациентки с бесплодием на фоне генитального эндометриоза помолодели: в 1 группе он составил $28,548 \pm 3,365$ года; во 2 группе – $29,121 \pm 3,098$ года; в 3 группе – $30,969 \pm 2,024$ и в 4 группе – $38,0 \pm 1,789$ года (рис. 1).

Учитывая наличие пациенток с СПЯ, который

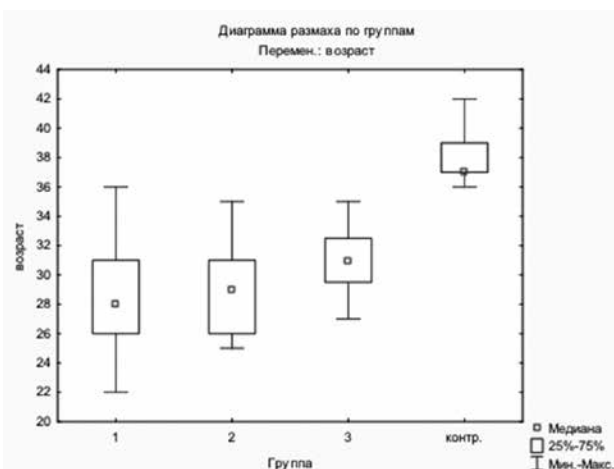


Рис. 1. Диаграмма размаха возраста в группах исследования.

Fig. 1. Diagram of ages range in study groups.

характеризуется метаболическими нарушениями, в том числе и повышенной массой тела, мы исследовали индекс массы тела (ИМТ), который отличался между пациентками с СПЯ и НГЭ: между 1-3 ($24,287 \pm 2,561$ кг/м² и $21,447 \pm 1,547$ кг/м² соответственно) и 2-3 ($24,47 \pm 2,585$ кг/м² и $21,447 \pm 1,547$ кг/м² соответственно) группами при $p < 0,0001$, что показано на рисунке 2.

Анализ минимального и максимального возрастов в группах исследования показал, что пациентки с сочетанием СПЯ и НГЭ и только СПЯ имеют большой разброс минимального и максимального возрастов (в 1-й группе минимальный возраст составил 22 года, а максимальный 36 лет и во 2-й группе 25 лет 35 лет соответственно), в отличие от пациенток с бесплодием и наружным генитальным эндометриозом (минимальный возраст 27 и максимальный 35 лет). При этом в группе контроля

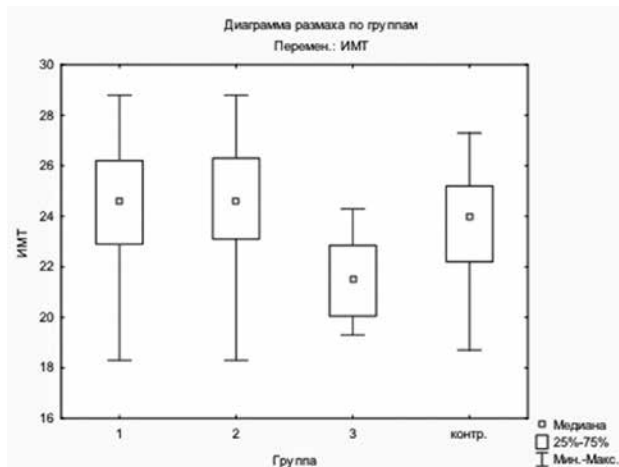


Рис. 2. ИМТ в группах исследования.

Fig. 2. BMI in the study groups.

соответствующие показатели были в пределах от 36 до 42 лет, что соответствует диагнозу «Хирургическая стерилизация».

Нами выявлено, что в 1-й, 2-й и 3-й группах в возрасте препубертата и пубертата частота перенесенных детских инфекций была выше, чем в группе контроля: в 1-й группе 83,33%; во 2-й группе 91,07% и в 3-й группе 68,42%. В 4-й группе таких пациенток было всего 9,8%, что достоверно статистически ниже ($p < 0,001$). Среди соматической патологии лидировали заболевания желудочно-кишечного тракта (1-я группа 35,48%; 2-я группа – 33,33%; 3-я группа – 28,13%. 4-я группа – 9,52%), эндокринная патология (1-я группа – 29,03%; 2-я группа – 24,24%; 3-я группа – 15,63%; 4-я группа – 4,76%), заболевания сердечно-сосудистой системы (1-я группа – 22,58%; 2-я группа – 27,27%; 3-я группа – 12,5%; 4-я группа – 4,76%).

Репродуктивный анамнез показал, что менструальная функция имеет свои особенности в зависимости от гинекологического диагноза или его отсутствия (табл. 1).

Проведенный анализ выявил, что более ранние менструации характерны для пациенток 3 группы с НГЭ, затем следуют пациентки 1 группы (сочетание НГЭ и СПЯ), а позже всех менархе были у пациенток 2 группы (СПЯ). У здоровых пациенток (4 группа) нижняя и верхняя квартили были в

пределах 12 лет, что подчеркивает нормальное функционирование их репродуктивной системы. Наиболее длительными оказались менструации в 3 группе (НГЭ), на втором месте пациентки 1 группы (сочетание СПЯ и НГЭ). Имеется статистически достоверная разница: между 1 и 2 группами ($p < 0,0001$), 1 и 4 группами ($p < 0,0001$); 2 и 3 группами ($p < 0,0001$) и между 3 и 4 группами ($p < 0,001$). Длительность менструального цикла (МЦ) зависит от диагноза: самый длинный МЦ был во 2 группе (СПЯ), самый короткий в 3 группе (НГЭ). Статистически значимые отличия выявлены между 1 и 2 группами ($p < 0,0001$), 1 и 4 группами ($p < 0,01$), 2 и 3 группами ($p < 0,0001$), 3 и 4 группами ($p < 0,0001$). Относительно регулярности МЦ нами выявлено, что в 3 и 4 группах у 100% менструации были регулярными. В 1 группы (бесплодие на фоне сочетания СПЯ и НГЭ) нерегулярные менструации были у 19 пациенток (61,29%), регулярные у 12 (38,71%), что в 1,6 раза реже. Наибольшее число пациенток с нерегулярными менструациями было во 2-ой группе – 28 (84,85%), регулярные в этой группе были только у 5 (15,15%) пациенток, что в 5,6 раза реже. Болезненные менструации были в 1 группе у 19 пациенток (61,29%), в 3 группе у 21 пациентки (65,63%), то есть только в группах, где был подтвержден диагноз генитальный эндометриоз. Обильные менструации чаще были в 3 группе – у 21 пациентки (65,63%), на втором месте пациентки 1 группы – у 18 пациенток (58,06%). Во 2-ой (бесплодие на фоне СПЯ) и 4 (контрольной) группах не было пациенток с обильными менструациями.

Беременностей не было у 22 пациенток 1 группы (70,87%), у 32 (96,97%) во 2-ой, и у 24 (75,0%) в 3 группе. Чаще бесплодие было у пациенток с СПЯ, затем НГЭ и только после этого у пациенток с сочетанием СПЯ и НГЭ. Одни роды были в 1-ой группе у 4-х (12,9%), в 3-ей группе у 6 пациенток (18,75%). В 4 группе двое родов было у 9 пациенток (42,86%), трое у 11 пациенток (52,38%), и четверо у 1 пациентки (4,76%).

Одной из причин бесплодия являются аборты. В 1 группе искусственные аборты были у 7 пациенток (22,58%), не было у 24 (77,42%). В 2-ой

Таблица 1 / Table 1

Характеристика менструальной функции в группах исследования

Characteristics of menstrual function in study groups

Менструации	1 группа n=31	2 группа n=33	3 группа n=32	4 группа n=21
Возраст начала, лет	11,645±1,018 [11,0-12,0]	13,788±0,927 [13,0-14,0]	10,688±0,693 [10,0-11,0]	12,190±0,981 [12,0-12,0]
Количество дней	4,871±0,885 [4,0-6,0]	3,333±0,736 [3,0-4,0]	5,438±0,619 [5,0-6,0]	3,524±0,512 [3,0-4,0]
Длительность МЦ, дни	26,194±2,428 [25,0-27,0]	32,455±2,526 [30,0-35,0]	25,125±1,289 [24,0-26,0]	28,762±0,995 [28,0-30,0]

группе были у двух пациенток (6,06%), не было у 31 пациентки (93,94%). В 3-ей группе был искусственный аборт у одной пациентки (3,13%), не было у 31 (96,88%), в 4-ой группе искусственных абортов не было. Таким образом, наиболее высокая частота перенесенных абортов была характерна для 1-ой группы, что, по-видимому, могло привести к сочетанию гинекологической патологии: СПЯ и НГЭ. Замершие беременности были только в 1-ой группе у 3-х пациенток (9,68%) и в 3-ей группе также у 3-х пациенток (9,38%), это пациентки групп с НГЭ. Самопроизвольный выкидыш был один в 1-ой группе (3,23%). У тех пациенток, которые рожали, только у двух также из 1-ой группы были послеродовые осложнения (6,45%), в остальных случаях послеродовых осложнений не наблюдалось. По поводу осложнений после искусственного аборта: по одному пациенту в 1-ой группе (3,23%) и во 2-ой (3,03%).

Таким образом, репродуктивный анамнез наиболее неблагоприятен в группе у пациенток с симультанной патологией: сочетание СПЯ и НГЭ. Это характеризует более тяжелое течение бесплодия и затруднения в выборе тактики ведения пациенток.

Клинические проявления у пациенток с бесплодием характеризовались наличием боли в 1 группе у 20 пациенток (64,52%), не было боли у 11 пациенток (35,48%). Во 2 группе была боль только у 2-х пациенток (6,06%) и не было ее у 31 пациентки (93,94%). В 3 группе была боль у 15 (46,88%) и не было у 17 пациенток (53,12%), что представлено на Рисунке 3, между группами присутствует умеренная статистически значимая взаимосвязь: распределение частот в 1 и 3 группах, как и во 2 и 4-ой подтверждает это.

Анализ показывает, что чаще боль встречалась в тех группах, где у пациенток был диагноз НГЭ: 1-я и 3-я группы.

Для гиперандрогении характерна андрогенная дерматопия, которая проявляется наличием акне, жирной себореей, гирсутизмом и т.д. Анализ

частоты акне в группах показал, что чаще акне встречаются во 2 группе – у 100% (33 пациентки), у 87,1% (27 пациенток) в 1 группе и у 4 пациенток (12,5%) в 3 группе. В 4 группе пациенток с акне не было. Математический анализ выявил сильную статистически значимую взаимосвязь, $p < 0,0001$ и $R = 0,756$ между группами и клиническими проявлениями гиперандрогении в виде акне. Жирная себорея характерна для пациенток 2 группы и выявлена у 69,7% (23 пациентки), на втором месте пациентки 1 группы – у 41,94% (13 пациенток), при этом присутствует умеренная, близкая к сильной, статистически значимая взаимосвязь, $R = 0,46$.

Таким образом, наличие боли чаще у пациенток в 1 группе (64,52%) и в 3-ей группе (46,88%). Клинические проявления гиперандрогении характерны для 2 группы (100% акне и у 69,7% жирная себорея), для 1 группы (акне у 87,1% и жирная себорея у 41,94%), в 3 группе акне у 12,5%. Жирной себореей в 3 и 4 группе не было.

Чаще сопутствующая гинекологическая патология была в 3 группе – у 17 (53,13%) пациенток; в 1 группе – у 11 (35,48%) и во 2 группе у 7 (21,21%) пациенток. В 4 группе гинекологическая патология была всего у 3-х пациенток (14,28%).

На первом месте среди сопутствующей гинекологической патологии был двусторонний сальпингоофорит – у 22 пациенток (18,8%): у 8 пациенток в 1 группе (25,81%), у 4-х во 2 группе (12,12%) и у 19 пациенток в 3 группе (31,25%). Таким образом, чаще всего двусторонний сальпингоофорит был у пациенток с НГЭ. Необходимо отметить, что среди пациенток 4 группы, поступивших на стерилизацию, аднексит выявлен не был. Миомы матки были выявлены у 18 пациенток с бесплодием (15,38%): в 1 группе у одной (3,23%), во 2-ой у пяти (15,15%) и в 3-ей у девяти пациенток (28,13%), в 4-ой у трех пациенток (14,29%). Также у пациенток с бесплодием на фоне НГЭ чаще диагностированы миомы матки.

Состояние эндометрия характеризует репродуктивный потенциал при бесплодии. Данные патоморфологического исследования пайпель-биоптатов, которые были получены на 19-23 дни менструального цикла, представлены в таблице 2.

Для пациенток 4 группы был характерен только секреторный эндометрий (СЭ), что подчеркивает отсутствие бесплодия и наличие у них овуляторных циклов. В 1 группе практически у половины был эндометрий фазы пролиферации (ФП) – у 41,94%, во 2 группе в два раза чаще – у 84,85%, в 3 группе у 9,38%. Для 3 группы в 71,88% характерен был СЭ. У пациенток 1 группы в 16,13% эндометрий ФП сочетался с полипом эндометрия (ПЭ) и у 9,6% СЭ сочетался с ПЭ. В 1 группе присутствовал в сочетании с эндометрием ФП хронический эндометрит (ХЭ) у 16,13% и СЭ с ХЭ у 6,45%. А вот во 2-ой группе сочетание эндометрия ФП и ПЭ было у 12,12%. В 3 группе у 12,5% выявлено сочетание эндометрия ФП и ХЭ, у 3,13% было сочетание СЭ

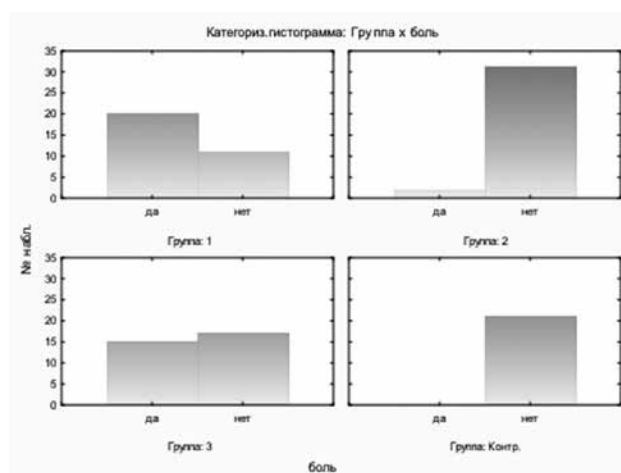


Рис. 3. Частота боли в группах.
Fig. 3. Pain prevalence in groups.

Данные патоморфологического исследования биоптатов эндометрия в группах

Pathomorphologic finding of endometrial biopsy material in groups

Эндометрий Фазы МЦ	1 группа n=31		2 группа n=33		3 группа n=32		4 группа n=21	
	abc	%	abc	%	abc	%	abc	%
ФП	13	41,94	28	84,85	3	9,38	0	0
ФП, ХЭ	5	16,13	0	0	4	12,5	0	0
ФП, ПЭ	1	3,23	4	12,12	0	0	0	0
СЭ	7	22,58	1	3,03	23	71,88	21	100
СЭ, ХЭ	2	6,45	0	0	1	3,13	0	0
СЭ, ПЭ	3	9,68	0	0	1	3,13	0	0

и ХЭ и у 3,13% СЭ и ПЭ. Данные проведенного математического анализа позволяют нам утверждать, что присутствует статистически значимая взаимосвязь между группами и состоянием эндометрия, $R=0,434$.

Заклучение

Таким образом, проведенный анализ анамнестических, клинических и гистологических показателей при бесплодии на фоне как сочетанной патологии (синдром поликистозных яичников и наружный генитальный эндометриоз), так и на фоне монозаболеваний – только СПЯ, или только НГЭ, выявил, что наиболее неблагоприятный репродуктивный анамнез имеют пациентки с сочетанной патологией. Это проявляется самым молодым возрастом ($28,548 \pm 3,365$ лет) среди всех обследованных; уровнем ИМТ, который сопоставим с пациентками только с СПЯ, но статистически достоверно отличается от уровня ИМТ у пациенток с НГЭ ($p < 0,0001$). Для пациенток с бесплодием на фоне сочетанной патологии (СПЯ и НГЭ) характерным является высокая частота перенесенных детских инфекций в препубертате и пубертате.

У пациенток с сочетанной гинекологической патологией в 1,6 раз чаще встречались нерегулярные менструации, а у 61,29% – болезненные и у 58,06% – обильные. У 22,58% пациенток 1 группы были искусственные аборты. Боль во время менструации чаще всего беспокоила пациенток 1 группы – 64,52%.

Клинические проявления андрогенной дерматопатии присутствовали у пациенток 1 группы: у 87,1% в качестве акне и у 41,94% в виде жирной себореи, при этом присутствует умеренная, близкая к сильной, статистически значимая взаимосвязь, $R=0,46$.

Сопутствующая гинекологическая патология у пациенток с бесплодием на фоне СПЯ и НГЭ была выявлена у 35,48%, причем лидировал хронический сальпингоофорит, занимающий в 1 группе первое место, частота его составила 25,81%.

Эндометрий фазы пролиферации (ФП) во 2 группе был у 84,85%, сочетание эндометрия ФП

и ПЭ было у 12,12%. Присутствует статистически значимая взаимосвязь между группами и состоянием эндометрия, $R=0,434$.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Belleli P., Podgaec S., Abrão M.S. Environmental factors and endometriosis. *Rev Assoc Med Bras.* 2011; 57(4): 448-452. DOI: 10.1590/S0104-42302011000400022.
2. Atiomo W., Daykin C.A. Metabolomic biomarkers in women with polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Mol Hum Reprod.* 2012; 18: 546-53. DOI: 10.1093/molehr/gas029.
3. Vercellini P., Viganò P., Somigliana E., Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2014; 10: 261-75. DOI: 10.1038/nrendo.2013.255.
4. Senapati S., Sammel M.D., Morse C., Barnhart K.T. Impact of endometriosis on *in vitro* fertilization outcomes: an evaluation of the Society for Assisted Reproductive Technologies Database. *Fertil Steril.* 2016; 106: 164-171. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.03.037.
5. Pasquali R., Gambineri A. Glucose intolerance states in women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2013; 36: 648-53. DOI: 10.1007/BF03346757.
6. Азизова Махбуба Эльдар кызы Синдром поликистозных яичников с позиций современных представлений. *Казанский медицинский журнал.* 2015; 96(1): 77-80. [Azizova Makhbuba Eldar kzy Polycystic ovary syndrome in modern medical perspective. *Kazanskij medicinskij zhurnal.* 2015; 96(1): 77-80.
7. Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С., Шереметьева Е.В., Деркач Д.А., Пономарева Т.А., Тюльпаков А.Н., Иоутси В.А., Мурватов К.Д. Анализ информативности определения мелатонина при синдроме поликистозных яичников. *Ожирение и метаболизм.* 2016; 13(4): 15-20. DOI: 10.14341/OMET2016415-20. [Andreeva E.N., Absatarova Yu.S., Sheremeteva E.V., Derkach D.A., Ponomareva T.A., Tyulpakov A.N., Ioutsy V.A., Murvatov K.D. The analysis of informativeness of melatonin detection in polycystic ovary syndrome. *Bulimia and Metabolism.* 2016; 13(4): 15-20. DOI: 10.14341/OMET2016415-20. (In Russ.)].
8. Дамдинова Л.В., Лещенко О.Я. Синдром поликистозных яичников – 80 лет исследований и новые направления в изучении данного вопроса (обзор литературы). *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* 2016; 5(111): 181-186. [Damdinova L.V., Leshchenko O.Ya. Polycystic ovary syndrome – 80 years of research and new approaches in studying of this question (Literature Overview). *Bulleten' VSNC SO RAMN.* 2016; 5(111): 181-186. (In Russ.)].
9. Vercellini P., Viganò P., Somigliana E., Fedele L. Endometri-

osis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2014; 10: 261-75. DOI: 10.1038/nrendo.2013.255.

10. Lin L., Yang J., Ding Y., Wang J., Ting L. Genetic polymorphisms of TCF7L2 lack influence on risk of the polycystic ovary syndrome – a systemic analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15(7): 3331-3. DOI: 10.7314/APJCP.2014.15.7.3331.

11. Senapati S., Sammel M.D., Morse C., Barnhart K.T. Impact of endometriosis on *in vitro* fertilization outcomes: an evaluation of the Society for Assisted Reproductive Technologies Database. *Fertil Steril*. 2016; 106: 164-171. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.03.037.

12. Azziz R., Carmina Z., Chen Z., Dunaif A., Laven J.S., Lizneva D., Natterson-Horowitz B., Teede H.J., Yildiz B.O. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 11(2): 16057. DOI: 10.1038/nrdp.2016.57.

13. Signorile P.G. Baldi A. New evidence in endometriosis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2015; 60: 19-22. DOI: 10.1016/j.biocel.2014.12.019.

14. Meuleman C., Vandenabeele B., Fieuws S., Spiessens C., Timmerman D., D'Hooghe T. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil Steril*. 2009; 92: 68-74. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.04.056.

15. Nalliah S., Ganesalingam M., Jegasothy R. Simultaneous presence of pelvic endometriosis and polycystic ovary syndrome. *leJSME*. 2008; 2(2): 27-29.

16. Richards J.S., Pangas S.A. The ovary: basic biology and clinical implications. *J Clin Invest*. 2010; 120(4): 963-72. DOI: 10.1172/JCI41350.

17. Aviel-Ronen S., Soriano D., Shmuel E., Schonman R., Rosenblatt K., Zadok O., Vituri A., Seidman D., Barshack I., Cohen Y. Surgically treated ovarian endometriosis association with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Pathol Res Pract*. 2014; 210(4):

250-255 DOI: 10.1016/j.prp.2013.12.011.

18. Зайнетдинова Л.Ф., Телешева Л.Ф., Шамаева Т.Н., Коряушкина Л.В. Клинико-анамнестические особенности у женщин с наружным генитальным эндометриозом. *Человек. Спорт. Медицина*. 2017; 17(2): 52-61. DOI: 10.14529/hsm170205. [Zajnetdinova L.F., Telesheva L.F., Shamaeva T.N., Koryaushkina L.V. Clinical and anamnestic peculiarities in women with extragenital endometriosis. *Person. Sport. Medicine*. 2017; 17(2): 52-61. DOI: 10.14529/hsm170205. (In Russ.)].

19. Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н., Машкова Е.А. Роль антимюллерового гормона (АМГ) в норме и при различных гинекологических заболеваниях. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2009; LVIII(3): 75-85. [Bojarskij K.Yu., Gajdukov S.N., Mashkova E.A. The role of anti-mullerian hormone (AMG) in normal state and in various gynecological disorders. *Obstetrics and Gynecological Diseases Journal*. 2009; LVIII(3): 75-85. (In Russ.)].

20. Карахалис Л.Ю., Рябинкина Т.С. Аборт и эндометриоз: прогулка по минному полю. Терапевтическая стратегия постабортной реабилитации в целях борьбы с эндометриозом. *Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2015; 2: 87-96. [Karakhalis L.Yu., Ryabinkina T.S. Abortion and endometriosis: walking a minefield. Therapeutic strategy of postabortion rehabilitation to fight endometriosis. *Status Praesens. Gynecology, obstetrics, infertile marriage*. 2015; 2: 87-96. (In Russ.)].

21. Nahum G.G., Kaunitz A.M., Rosen K., Schmelter T., Lynen R. Ovarian cysts: presence and persistence with use of a 13.5mg levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception*. 2015; 91: 412-7. DOI: 10.1016/j.contraception.2015.01.021.

Поступила / Received 29.01.2018

Принята в печать / Accepted 04.04.2018

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

Контактная информация: Карахалис Людмила Юрьевна; тел.: +7-988-244-40-44; e-mail: lomela@mail.ru; Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4.

Corresponding author: Lyudmila Yu. Karakhalis; tel.: +7-988-244-40-44; e-mail: lomela@mail.ru; 4 Sedina Street, Krasnodar, Russia, 350063.

С. В. БЕЙНАРОВИЧ

ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ СОСТОЯНИЯ ТРЕВОЖНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИСЛОКАЦИЯМИ СУСТАВНЫХ ДИСКОВ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНЫХ СУСТАВОВ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭТИХ ПАЦИЕНТОВ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Воровского, д. 64, Челябинск, Россия, 454092.

АННОТАЦИЯ

Цель. Изучить динамику состояния тревожности пациентов с дислокацией суставных дисков височно-нижнечелюстных суставов (ВНЧС) и эффективность консервативного лечения с позиции качества жизни этих пациентов.

Материалы и методы. Состояние тревожности у пациентов с дислокациями суставных дисков ВНЧС изучали с помощью анкетирования по методике Спилберга. Эффективность консервативного комплексного ортопедического стоматологического лечения этих пациентов оценивали, используя опросник OHIP-49 (Oral Health Impact Profile, «Профиль влияния стоматологического здоровья», авторы: Slade G.D., Spencer A.J., 1994). Данные обработаны с использованием программы «STATISTICA 6.0» и «Microsoft Office Excel».

Результаты. Выявлено, что у пациентов с дислокациями суставных дисков ВНЧС уровень тревожности выше, чем у лиц, не имеющих признаков поражения ВНЧС. У пациентов с признаками неуправляемых дислокаций суставных дисков показатели уровня тревожности выше, чем у лиц с другими формами дисфункций ВНЧС. Высокий уровень личностной тревожности сохраняется после стоматологического лечения и может стать одной из основных причин рецидивов дисфункций ВНЧС. Показатели индекса OHIP-49 выявили ухудшение качества жизни у пациентов с дислокациями суставных дисков ВНЧС. Следует отметить, что у пациентов с неуправляемыми дислокациями суставных дисков ухудшение качества жизни более выраженное.

Заключение. Предложенное консервативное ортопедическое стоматологическое лечение позволяет улучшить качество жизни пациентов с дислокациями суставных дисков ВНЧС и снизить уровень ситуативной тревожности у этих пациентов.

Ключевые слова: дисфункция ВНЧС, сплент-терапия, депрограмматор, дислокация диска, OHIP-49, опросник Спилберга

Для цитирования: Бейнарович С.В. Исследование динамики состояния тревожности у пациентов с дислокациями суставных дисков височно-нижнечелюстных суставов и оценка эффективности ортопедического лечения этих пациентов. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(2): 35-39. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-35-39

For citation: Beinarovich S.V. Investigation of the dynamics of anxiety in patients with temporomandibular joints disks dislocation and evaluation of the effectiveness of orthopedic treatment of these patients. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(2): 35-39. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-35-39

S. V. BEINAROVICH

INVESTIGATION OF THE DYNAMICS OF ANXIETY IN PATIENTS
WITH TEMPOROMANDIBULAR JOINTS DISKS DISLOCATION AND EVALUATION
OF THE EFFECTIVENESS OF ORTHOPEDIC TREATMENT OF THESE PATIENTS

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education South Ural State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Vorovskogo str., 64, Chelyabinsk, Russia, 454092.

ABSTRACT

Aim. To study the dynamics of the anxiety state in patients with temporomandibular joint (TMJ) joint disks dislocation and the effectiveness of conservative treatment in terms of the quality of life of these patients.

Materials and methods. The state of anxiety in patients with dislocations of the TMJ joint discs was studied using a Spielberger questionnaire. The efficacy of conservative complex orthopedic dental treatment of these patients was assessed using the OHIP-49 questionnaire (Slade, G.D., Spencer, A.J. Oral Health Impact Profile, 1994). The data was

processed using the program "STATISTICA 6.0" and "Microsoft Office Excel".

Results. It has been revealed that in patients with dislocations of the joint discs of the TMJ, the level of anxiety is higher than in those who have no signs of the TMJ dysfunction. In patients with signs of uncontrolled dislocation of the joint meniscus, the level of anxiety is higher than in people with other forms of TMJ dysfunction. A high level of personal anxiety persists after dental treatment and can become one of the main causes of relapses of TMJ dysfunction. The OHIP-49 index has revealed deterioration in the quality of life in patients with dislocations of the joint discs of the TMJ. It should be noted that in patients with uncontrolled dislocations of the joint menisci, deterioration in the quality of life is more pronounced.

Conclusion. Thus, the proposed conservative orthopedic dental treatment can improve the quality of life of patients with dislocations of the joint discs of the TMJ and reduce the level of situational anxiety in these patients.

Keywords: TMJ dysfunction, splint therapy, deprogrammers, dislocation of the disc, OHIP-49, questionnaire Spielberger

Введение

Дисфункции височно-нижнечелюстных суставов (ВНЧС) разнообразны по этиопатогенезу и клинической картине. Зачастую они сопровождаются дислокациями суставного мениска ВНЧС и болевым симптомом. Пациенты с такими патологиями сложны в отношении тактики лечения и ведения. Это объясняется несколькими основными причинами: смещение мениска вплоть до отсутствия репозиции встречается у 78% пациентов с признаками и симптомами дисфункции ВНЧС, что выявляется на МРТ [3]; отсутствует единый взгляд на этиопатогенез дислокаций дисков ВНЧС, не стоит отрицать полиэтиологичную природу заболевания [2]; отсутствует стандарт лечения этой патологии и ведения пациентов; продолжительное комплексное лечение пациентов.

Данные литературы позволяют предположить наличие психологической предрасположенности к дисфункциям ВНЧС. Определенные связи между расстройствами ВНЧС и тревожным состоянием – сложная задача, особенно с учетом многообразия таких состояний, а также необходимость дифференциации между тревожным состоянием и тревожностью как чертой личности. Сложность дифференциальной диагностики между тревожным состоянием и личностной тревожностью имеет большое клиническое значение с точки зрения выбора оптимального плана лечения. Считается, что тревожные состояния могут развиваться вследствие расстройств ВНЧС, в то время как личностная тревожность может быть предрасполагающим фактором развития расстройств ВНЧС [3]. Вне зависимости от суставной или мышечной локализации боли она является основным фактором, связывающим расстройства ВНЧС с депрессивным состоянием. С точки зрения причинно-следственных связей систематический обзор литературы показывает больше доказательств развития депрессии на фоне хронической боли, чем наоборот, несмотря на то, что по некоторым данным, депрессия в анамнезе может предрасполагать к возникновению болевых расстройств [6, 7].

Цель исследования: изучить динамику состояния тревожности пациентов с дислокацией суставных дисков височно-нижнечелюстных суставов и эффективность консервативного лечения с позиции качества жизни этих пациентов.

Материалы и методы

За период с сентября 2016 г. по июль 2017 г. нами было проведено обследование 35 человек. Предварительное обследование пациентов проводили в соответствии с сокращенным «гамбургским» обследованием [5] по следующим параметрам: асимметричность открывания рта; ограниченность открывания рта; выявление суставных кликов; асинхронность окклюзионного звука; болезненная пальпация жевательных мышц; травматическая эксцентрическая окклюзия зубов.

Наличие 3 и более положительных признаков из перечисленных говорит в пользу дисфункции ВНЧС у обследуемого. Критерии включения пациентов в исследование: наличие информированного согласия на исследования; возраст 18-49 лет, обоих полов; положительный экспресс Гамбургский тест (≤ 3 из 6); оба интактных зубных ряда у пациента; отсутствие снижения межальвеолярной высоты; отсутствие ортопедических конструкций в полости рта. Критерии не включения пациентов в исследование: отсутствие информированного согласия на исследование; возраст моложе 18 лет и старше 49 лет; расстройства психики; пациенты, имеющие стоматологические ортопедические конструкции в полости рта; хронические заболевания СОПР; генерализованный пародонтит средней и тяжелой степени; травматические, воспалительные, ревматоидные поражения ВНЧС; системные заболевания в стадии декомпенсации.

На основании критериев включения сформировались две группы пациентов:

- основная группа: пациенты, имеющие признаки дисфункций ВНЧС;
- группа сравнения: пациенты, не имеющие признаки дисфункций ВНЧС.

Пациентам основной группы проводилось МРТ-исследование обоих ВНЧС в положениях закрытого и открытого рта с целью подтверждения (или исключения) дислокаций суставного диска. На основании результатов МРТ-исследований ВНЧС были сформированы 3 подгруппы в основной группе:

- пациенты с дислокациями суставного диска с репозицией;
- пациенты с дислокациями суставного диска без репозиции;

**Распределение пациентов, включенных в исследование,
по группам и подгруппам**

Distribution of patients included in the study, by groups and subgroups

Группы пациентов	Число пациентов в группе/ подгруппе	Число женщин	Число мужчин	Средний возраст
Основная группа	25	17	8	29,1± 1,33
А) пациенты с дислокациями суставного диска с репозицией	9	7	2	30,4± 2,56
Б) пациенты с дислокациями суставного диска без репозиции	6	3	3	26,2± 1,99
В) пациенты с дисфункциями ВНЧС без признаков дислокаций суставных дисков	10	7	3	29,6± 2,12
Группа сравнения	10	7	3	22,5± 0,98

- пациенты с дисфункциями ВНЧС без признаков дислокаций суставных дисков.

Распределение пациентов по группам и подгруппам представлены в табл. 1.

На диагностическом этапе проводилось анкетирование пациентов обеих групп с применением современных международных опросников, таких как: определение стоматологического индекса качества жизни по опроснику OHIP-49; анкетирование по опроснику Спилбергера (интегративный тест тревожности): по шкалам СТ-С и СТ-Л (ситуативная тревожность и личностная тревожность). Все пациенты основной группы в течение недели ежедневно использовали съемный внутриротовой депрограммирующий аппарат на нижнюю или верхнюю челюсти. Затем пациентам были изготовлены стабилизирующие шины на верхнюю или нижнюю челюсти.

В среднем консервативное ортопедическое лечение проводилось в течение 1,5-2 мес. После лечения пациенты основной группы проходили повторное МРТ-исследование. Данные контрольных МРТ исследований показали частичную репозицию (дислокация из неуправляемой перешла в дислокацию с репозицией) или устранение дислокаций суставных менисков. Также пациенты основной группы после лечения проходили повторное анкетирование с использованием опросников Спилбергера и OHIP-49.

Выполненная работа не ущемляла прав, не подвергала опасности обследованных пациентов. Для обработки полученных результатов использовали элементы описательной статистики. Расчет показателей проводили с помощью программ «STATISTICA 6.0» и «Microsoft Office Excel». Для показателей с нормальным распределением вычисляли среднее значение и его ошибку. О достоверности различий показателей в сравниваемых группах судили по критерию Стьюдента для показателей с нормальным распределением и по критерию Манна – Уитни для показателей с ненормальным распределением. Различия между сравниваемыми группами считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе данных нами получены следующие результаты. В основной группе пациентов до лечения очень высокая степень ситуативной тревожности отмечалась у 10 человек (40%), у 15 (60%) человек отмечалась высокая степень тревожности. Очень высокая степень личностной тревожности в основной группе отмечалась у 15 (60%) человек, высокая степень личностной тревожности отмечалась у 10 (40%) человек. После лечения у всех пациентов основной группы отмечалась ситуативная тревожность средней степени, в то время, как после лечения у этой же группы пациентов очень высокая личностная тревожность отмечалась у 10 (40%) человек, а у 15 (60%) человек – высокая степень. У пациентов, обратившихся через 3-5 мес по поводу рецидива дисфункций ВНЧС, очень высокая степень ситуативной тревожности отмечалась у 6 (37,5%) пациентов, у 10 (62,5%) пациентов отмечалась высокая ситуативная тревожность. Очень высокая личностная тревожность отмечалась у 9 (56,25%) пациентов, высокая – у 7 (43,75%) пациентов. В группе сравнения средняя ситуативная тревожность отмечалась лишь у одного пациента, а у 9 пациентов отмечалась низкая ситуативная тревожность. Низкая личностная тревожность отмечалась у всех пациентов группы сравнения.

Можно отметить, что показатели личностной и ситуативной тревожности пациентов основной группы по сравнению с пациентами группы сравнения достоверно выше. Также отмечается достоверное снижение ситуативной тревожности у пациентов основной группы после проведенного консервативного лечения с высокого уровня до среднего. Личностная тревожность также достоверно уменьшилась, но, если судить по средним значениям, незначительно. В период рецидива заболевания у пациентов основной группы показатели ситуативной тревожности снова повышаются до уровня, который у них наблюдался до лечения, то есть до высокого. Показатели же личностной тревожности остаются на уровне высоких.

Можно отметить, что показатели ситуативной тревожности у пациентов с дислокациями сустав-

Таблица 2 / Table 2

Показатели ситуативной и личностной тревожностей пациентов группы сравнения и пациентов основной группы, включенных в исследование, до и после лечения и в период рецидива заболевания

Indicators of situational and personal anxiety of the comparison group and the patients of the main group included in the study, before and after the treatment and during the relapse of the disease

Показатель	Основная группа, n=25		Пациенты группы сравнения, n=10	Значение показателей у пациентов основной группы в период рецидива заболевания, n=16
	До лечения	После лечения		
1	2	3	4	5
Ситуативная тревожность СТ-С	3,4±0,18	2,5±0,21 $p_{2-3}<0,001$	1,75±0,16 $p_{2-4}<0,001$	3,4±0,14
Личностная тревожность СТ-Л	3,5±0,19	3,4±0,16 $p_{2-3}<0,05$	1,8±0,12 $p_{2-4}<0,001$	3,4±0,12

Таблица 3 / Table 3

Показатели ситуативной и личностной тревожностей у пациентов трех подгрупп основной группы до лечения

Indicators of situational and personal anxiety in patients of three subgroups of the main group before the treatment

Показатель	Пациенты с дислокациями суставного диска с репозицией, n= 9	Пациенты с дислокациями суставного диска без репозиции, n= 6	Пациенты с признаками дисфункции ВНЧС без дислокаций суставных дисков, n= 10	Достоверность
	1	2	3	
Ситуативная тревожность СТ-С	3,3±0,13	3,65±0,1	3,3±0,13	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}<0,05$
Личностная тревожность СТ-Л	3,3±0,16	3,7±0,12	3,6±0,14	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}>0,05$

Таблица 4 / Table 4

Показатели качества жизни стоматологического больного ОНП-49 у пациентов трех подгрупп основной группы

Indicators of the quality of life of the dental patient ОНП-49 in patients of three subgroups of the main group

Показатель	Пациенты с дислокациями суставного диска с репозицией, n= 9	Пациенты с дислокациями суставного диска без репозиции, n= 6	Пациенты с признаками дисфункции ВНЧС без дислокаций суставных дисков, n= 10	Достоверность
	1	2	3	
Σ ОНП-49	38,3±1,39	45,4±0,93	26,5±0,63	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}>0,001$ $p_{2-3}<0,001$

ного диска без репозиции достоверно выше соответствующих показателей у пациентов с дислокациями с репозицией и у пациентов с признаками дисфункции ВНЧС без дислокаций суставных дисков. Показатели личностной тревожности пациентов с дислокациями суставного диска без репозиции и пациентов с признаками дисфункции ВНЧС без дислокаций суставных дисков достоверно

выше соответствующих показателей у пациентов с дислокациями с репозицией.

Качество жизни, оцененное по опроснику ОНП-49 у пациентов основной группы до лечения достоверно хуже по сравнению с качеством жизни пациентов группы сравнения: 35,3±7,9 и 13,6±0,58 соответственно ($p<0,001$). Суммарные показатели качества жизни продемонстрировали достоверное

улучшение качества жизни у пациентов основной группы: до лечения – $35,3 \pm 7,9$ и после – $15 \pm 0,79$ ($p < 0,001$).

Достоверно наибольшее ухудшение качества жизни наблюдаем у пациентов с дислокациями суставного диска без репозиции.

Были проведены отечественные и зарубежные исследования, посвященные изучению психо-эмоционального состояния пациентов с дисфункциями ВНЧС [1, 4, 6, 7]. Все они сходятся в выводах о том, что состояния тревожности и депрессивности в одних случаях могут стать причиной расстройств ВНЧС, а в других – следствием патологии ВНЧС и жевательных мышц, когда эти заболевания первичны по отношению к нарушениям психологического состояния пациентов. Наше исследование установило, что у пациентов с дисфункциями ВНЧС личностная тревожность как своеобразная черта личности относительно ситуативной тревожности более стабильна и незначительно изменяется после проведения консервативного ортопедического лечения, в то время, как ситуативная тревожность под влиянием лечебных мероприятий снижется. Стабильность личностной тревожности у этих пациентов на фоне проводимого лечения может стать одной из причин рецидивов дисфункций ВНЧС, сопровождающихся болевым симптомом, что заставляет пациентов снова обращаться за помощью к стоматологу. Качество жизни пациентов с расстройствами ВНЧС тем хуже, чем более выражены такие клинические проявления как болевой симптом, ограниченное открывание рта, нарушение жевания, что и наблюдается у пациентов, страдающих дисфункциями ВНЧС, сочетающимися с дислокациями суставного диска без репозиции. У пациентов этой же группы мы наблюдали самые высокие показатели ситуативной и личностной тревожности.

Заключение

1. У пациентов, страдающих дисфункцией ВНЧС, уровни ситуативной и личностной тревожности выше, чем у лиц, не имеющих признаков расстройств ВНЧС. Следует отметить, что у пациентов с признаками неуправляемых дислокаций суставных менисков показатели уровня тревожности выше, чем у лиц с другими формами дисфункций ВНЧС.

2. Показатели индекса OHIP-49 выявили ухудшение качества жизни у пациентов, страдающих дисфункцией ВНЧС. При том, что у пациентов с неуправляемыми дислокациями суставных мени-

сков ухудшение качества жизни более выраженное.

3. Консервативное ортопедическое стоматологическое лечение с применением сплнт-терапии позволяет пациентам улучшить качество жизни и вернуться к привычному образу жизни в отношении приема пищи, речи.

4. Высокий уровень личностной тревожности пациентов, страдающих дисфункциями ВНЧС, сохранятся и после проведенного лечения, что может послужить причиной рецидива заболевания, когда пациент окажется под влиянием какого-либо повторного сильного стрессового фактора. Таким пациентам целесообразно стоматологическое лечение дополнять консультациями психологов и психотерапевтов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Булычева Е.А., Чикунов С.О. Доказательства психического генеза гипертонии жевательных мышц. *Институт стоматологии*. 2011; 4: 40-42. [Bulycheva E.A., Chikunov S.O. Evidence of the mental genesis of hypertension of the masticatory muscles *The Dental Institute*. 2011; 4: 40-42. (In Russ., English abstract)].
2. Карлсон Д.Е. *Физиологическая окклюзия*. М.: Мидвест Пресс, 2009. 218 с. [Karlson D.E. *Physiological Occlusion*. Moscow: Midwest Press; 2009. 218 p. (In Russ.)].
3. Манфредини Д. *Височно-нижнечелюстные расстройства*. М.: Азбука стоматолога, 2013. 506 с. [Manfredini D. *Temporomandibular Disorders*. Moscow: Azbuka Stomatologa; 2013. 506 p. (In Russ.)].
4. Трезубов В.Н., Чикунов С.О. Анализ динамики психо-эмоционального состояния пациентов с патологией жевательно-речевого аппарата. *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2013; 3: 149-158. [Trezubov V.N., Chikunov S.O. Analysis of the dynamics of the psycho-emotional state of patients with the pathology of the chewing and speech apparatus. *Vestnik Petersburgskogo Universiteta*. 2013; 3: 149-158. (In Russ., English abstract)].
5. Ahlers M.O., Jakstat H.A. *Klinische funktionsanalyse – interdisziplinäres vorgehen mit optimierten dokumentationshilfen*. Hamburg: 2000. 512 p.
6. Manfredini D., Winocur E. Psychosocial impairment in temporomandibular disorders patients. RDC/TMD axis II findings from a multicentre study. *Journal of dentistry*. 2010; 38: 765-772.
7. Reissmann D.R., John M.T. Psychosocial profiles of diagnostic subgroups of temporomandibular disorder patients. *European journal of oral sciences*. 2008; 116: 237-244.

Поступила / Received 20.02.2018

Принята в печать / Accepted 12.03.2018

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

Контактная информация: Бейнарович Станислав Викторович; тел.: +7 (912) 304-68-08; e-mail: stasstom@mail.ru; Россия, 454081, г. Челябинск, ул. Культуры, д. 55-А.

Corresponding author: Stanislav V. Beinarovich; tel.: +7 (912) 304-68-08; e-mail: stasstom@mail.ru; 55, Kultury str., Chelyabinsk, Russia, 454081.

М. А. БЕРДНИКОВ¹, Н. В. АНТИПОВ¹, Ю. К. ГУЛЬКОВ²

НОВАЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННАЯ МОДЕЛЬ ВАРИКОЦЕЛЕ

¹Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького» Министерства здравоохранения ДНР, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии, пр. Ильича, 16, г. Донецк, ДНР, 283003.
²Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение Министерства здравоохранения ДНР, патологоанатомическое отделение, пр. Ильича, 14, г. Донецк, ДНР, 283003.

АННОТАЦИЯ

Цель. Разработать патогенетически обоснованную модель варикоцеле, сравнить ее с известной моделью.

Материалы и методы. 30 самцов беспородных лабораторных крыс были поделены на 3 равные группы, в 1-й группе выполнялась модификация способа Saypol, во 2-й – одномоментная парциальная перевязка обеих семенных канатиков с последующей абдоминализацией семенников. Группа 3 была контрольной. На 7-е, 15-е, 30-е сутки выполнялась гонадэктомия с последующим гистологическим исследованием семенников.

Результаты. В группе 1 на фоне спаечного процесса в брюшной полости у всех крыс определялись явления гидронефроза. Изменения семенных вен и семенников были достигнуты как в 1-й, так и во 2-й группах, причем более выраженные в группе 2 уже к 15-м суткам. Имели место флебэктазия, истончение меди, воспалительная инфильтрация семенников с некробиозом сперматогенного эпителия, зрелых половых клеток, в ряде случаев наблюдались пролиферация артериальных сосудов и даже восстановление сперматогенеза.

Заключение. Таким образом, применение предлагаемого способа оправдано в большей степени с технической, экономической и патогенетической точек зрения.

Ключевые слова: варикоцеле, моделирование, лабораторные крысы, сперматогенез

Для цитирования: Бердников М.А., Антипов Н.В., Гульков Ю.К. Новая экспериментальная патогенетически обоснованная модель варикоцеле. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(2): 40-44. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-40-44

For citation: Berdnikov M.A., Antipov N.V., Gulkov Yu.K. New experimental pathogenetically grounded varicocele model. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(2): 40-44. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-40-44

M. A. BERDNIKOV¹, N. V. ANTIPOV¹, YU. K. GULKOV²

NEW EXPERIMENTAL PATHOGENETICALLY GROUNDED VARICOCELE MODEL

¹State Educational Organisation of Higher Professional Education M. Gorky Donetsk National Medical University of the Ministry of Healthcare of the Donetsk People's Republic, Department of Operative Surgery and Topographic anatomy, Ilichevskaya ave., 16, Donetsk, Donetsk People's Republic, 283003.

²Donetsk Clinical Community-based Medical Organisation of the Ministry of Healthcare of the Donetsk People's Republic, Pathoanatomical Department, Ilichevskaya ave., 14, Donetsk, Donetsk People's Republic, 283003.

ABSTRACT

Aim. The main aim of the study was to develop a pathogenetically grounded varicocele model and to compare it with the well-known one.

Materials and methods. 30 male mongrel laboratory rats were divided in 3 equal groups, in the 1st group Saypol technique was performed, in the 2nd – one-time partial ligation of both spermatic cords with following testicles abdo-minisation. The 3rd group was the control one. There was a gonadectomy with following histological investigation on the 7th, 15th and 30th days.

Results. Group 1 was presented with adhesions in abdominal cavity and hydronephrosis in all rats. The changes in the spermatic veins and testicles were reached both in the 1st and 2nd groups with more significant ones in the 2nd group by the 15th day. There were phlebectasia, tunica media thinning, inflammatory infiltration of the testicles with spermatogenous epithelium and mature germ cells necrobiosis, in some cases also arterial vessels proliferation and even spermatogenesis recovery.

Conclusion. Thereby, the use of the suggested technique is more grounded from the technical, economical and pathogenetic points of view.

Keywords: varicocele, modeling, laboratory rats, spermatogenesis

Введение

Известно множество способов моделирования варикоцеле на экспериментальных животных, большинство из них сводится к частичному лигированию почечной вены проксимальнее внутренней семенной вены по Saypol или модификациям указанной методики [1-5]. Методика фактически воспроизводит патологический реносперматический рефлюкс, который приводит к повышению давления в семенной вене, и, соответственно, расширению лозовидного сплетения, что, в свою очередь, ведет к венозной гипоксии, накоплению метаболитов азота, гипертермии гонад, пагубно влияющих на сперматогенез [5, 6]. При этом, результаты применения общепринятой методики довольно противоречивы и вариабельны у различных авторов [3, 4, 5].

Цель исследования: разработать новую, патогенетически обоснованную экспериментальную модель варикоцеле и провести сравнительный анализ с существующей моделью.

Материалы и методы

30 беспородных белых лабораторных половозрелых самцов крыс весом 250-300 г были поделены на 3 равные группы. Применялся ингаляционный эфирный наркоз по закрытой системе. Для этого крыса помещалась в герметичную стеклянную емкость объемом 3 л, куда вводилось 2,5-3 мл эфира для наркоза, экспозиция составляла 1,5 минуты. Критериями нахождения животного в наркозе считалось отсутствие реакций на болевые и другие раздражители, отсутствие рефлексов, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания. После этого животное извлекалось, помещалось на операционный стол и фиксировалось. На голову крысы надевалась латексная маска специальной конструкции, соединенная со стеклянной емкостью объемом 3 л, куда вводился эфир по необходимости. Расход эфира на одну операцию составлял от 3 до 6 мл при общей длительности наркоза до 38 минут, что позволяло выполнить поставленные задачи.

Во всех трех группах после трехкратной обработки раствором 10% повидон-йода производилась тотальная срединная лапаротомия. Желудок, печень, селезенка и кишечник смещались в сторону при помощи влажных марлевых салфеток. Послеоперационная рана ушивалась послойно при помощи непрерывных швов с использованием атравматичных нерассасывающихся нитей Пролен 4/0-5/0 и рассасывающихся нитей хромированного кетгута 4/0-5/0. В ходе операции использовались бинокулярные оптические лупы с линейным увеличением х3,5.

В группе 1 после лапаротомии выполнялась парциальная перевязка левой почечной вены с последующим пересечением соустьев левой семенной вены на всем протяжении и разрушением ее фасциального футляра. Для этого выде-

лялась и мобилизовалась на протяжении левая почечная вена. Медиальнее места впадения каудальной надпочечниковой вены и каудальной диафрагмальной вены на почечную вену, с предварительно расположенным на ней и параллельно ей металлическим проволочным зондом диаметром 0,8 мм, накладывалась лигатура Пролен 5/0, вена с зондом перевязывалась, после чего зонд удалялся. Таким образом, удавалось достичь перевязки 1/3-1/2 диаметра почечной вены. Затем, с использованием микрохирургического инструментария, на всем протяжении мобилизовалась левая семенная вена, пересекались ее анастомозы. Особое внимание уделялось пересечению краниальной мочепузырной вены, являющейся основным соустьем между семенной веной и общей подвздошной веной. Послеоперационная рана ушивалась послойно наглухо.

В группе 2 после лапаротомии выполнялась одномоментная парциальная перевязка обоих семенных канатиков с последующей абдоминализацией семенников. Для этого чрезбрюшинным доступом через паховые каналы в брюшную полость перемещались оба семенника с придатками и семенными канатиками, атравматично фиксировались. Мобилизовались семенные артерии и одноименные вены с обеих сторон, параллельно им устанавливались спаренные металлические проволочные зонды диаметром 0,8 мм, затем все указанные объекты и образования единомоментно лигировались одной атравматичной нитью Пролен 3/0, после чего зонды удалялись. Этот маневр позволял достичь сужения 1/3-1/2 диаметров семенных вен и артерий с обеих сторон. При этом не наступала ишемия семенников, а необходимый эффект проявлялся полнокровием вен лозовидных сплетений. Семенники с придатками оставались таким образом в брюшной полости, то есть выполнялась их абдоминализация. Послеоперационная рана ушивалась послойно наглухо.

Группа 3 являлась контрольной. После лапаротомии проводилась ревизия забрюшинного пространства, почечных и семенных вен, семенников. При этом нарушения целостности каких-либо анатомических образований и их синтопии не производилось. Послеоперационная рана ушивалась послойно наглухо.

Забор биоматериала, то есть гонадэктомия, проводился в каждой группе животных на 7-е, 15-е и 30-е сутки. Для достижения равных условий при заборе в каждой группе проводилась релапаротомия. В 1-й и 3-й группах выполнялось перемещение семенников с придатками и семенными канатиками в брюшную полость с последующей гонадэктомией. Во 2-й группе после релапаротомии так же производилась гонадэктомия.

Правила проведения экспериментов целиком и полностью соответствовали ст. 26 Закона Украины № 3447-IV от 21.02.2006 «О защите животных от жестокого обращения», Общим этическим принци-

пам экспериментов на животных, утвержденным 20.09.2001 Первым Украинским национальным конгрессом по биоэтике и с учетом положений, изложенных в Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (NIH publ. No. 93-23, revised 1985), а так же в Приказе МЗ СССР №755 от 12.08.1977 «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных».

Из фиксированных 10% раствором нейтрального формалина кусочков семенников с придатками и семенными канатиками после парафиновой проводки без применения хлороформа изготавливались блоки, из которых изготавливали срезы толщиной 5 ± 1 мкм. В дальнейшем срезы окрашивали гематоксилин-эозином, по Ван-Гизону (для изучения соединительной ткани) и по Вергофу (для изучения эластических волокон).

Гистологические препараты были изучены под светооптическим микроскопом Olympus CX-41, микрофотографирование произведено цифровой фотокамерой Olympus C-5060 с программным обеспечением Olympus DP-Soft. Статистические данные обработаны с помощью пакета MedStat.

Результаты и обсуждение

Изначальный средний вес животных составил $276,1 \pm 13,2$ г в первой группе, $272,5 \pm 12,5$ г во второй группе и $275,1 \pm 13,1$ г в третьей ($p < 0,05$). Первоначальный средний диаметр семенных вен составил $0,14 \pm 0,04$ мм в группах 1 и 2, $0,15 \pm 0,03$ мм в группе 3 ($p < 0,05$). Длительность операции в группе 1 составила $29,3 \pm 0,82$ мин, в группе 2 – $16,7 \pm 0,37$ мин. ($p < 0,05$), что свидетельствует о значительном отличии центральных тенденций на уровне значимости $p < 0,001$. После оперативного вмешательства средний диаметр вен на 30-е сутки составлял в 1-й группе $1,54 \pm 0,23$ мм, во второй – $1,63 \pm 0,28$ мм ($p < 0,05$), то есть практически десятикратное увеличение с тенденцией к более значимым изменениям в группе 2. В третьей группе изменений не наблюдалось – $0,15 \pm 0,03$ мм. В группе 1 при релапаротомии у всех животных наблюдались явления гидронефроза, вероятно связанные с развитием тромбоза почечной вены на стороне вмешательства, а так же выраженный спаечный процесс в брюшной полости, особенно заметные на 15-е и 30-е сутки после первой операции, что резко затрудняло визуализацию почечной вены соответствующей стороны. В группе 2 подобных осложнений не наблюдалось, в ряде случаев на 15-е и 30-е сутки наблюдались отдельные рыхло отделяемые спайки в брюшной полости. В 1-м случае имел место выраженный отек оболочек абдоминализированного левого семенника и придатка, развившийся к 7 суткам после моделирования варикоцеле, вероятно развившийся в связи с ишемизацией органа и выраженным стазом венозной крови. В третьей группе не наблюдалось каких-либо изменений в брюшной полости после вмешательства, у одно-

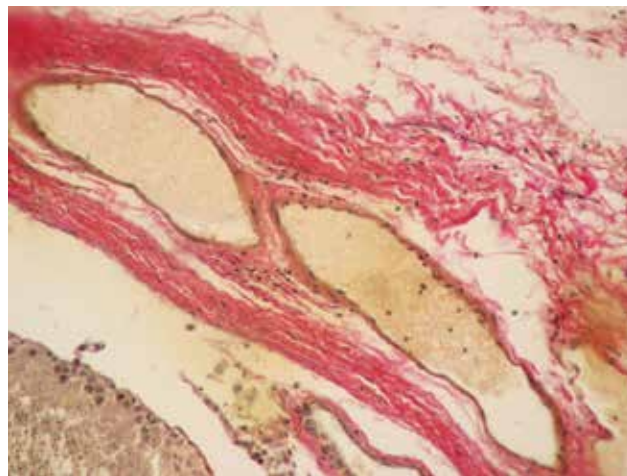


Рис. 1. Моделирование варикоцеле слева по способу 1. Гонадэктомия слева на 30-е сутки. Окраска Вергоф. Увеличение 200х.

Fig. 1. Left-sided varicocele modeling by the 1st technique. Gonadectomy performed on the 30th day. Verhoeff's stain. Enlargement 200x.

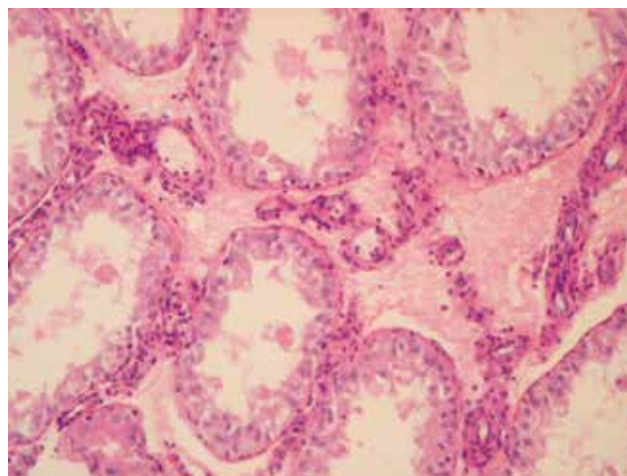


Рис. 2. Моделирование варикоцеле слева по способу 2. Гонадэктомия на 15-е сутки. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение 200х.

Fig. 2. Left-sided varicocele modeling by the 2nd technique. Gonadectomy performed on the 15th day. H&E stain. Enlargement 200x.

го животного наблюдались рыхлые солитарные спайки в брюшной полости на 30-е сутки после 1-й операции.

В 1-й и 2-й группах у всех животных гистологически наблюдалась флебэктазия, то есть общее, равномерное, стойкое расширение и удлинение вен, которое не сопровождалось нарушением структуры их стенок. Имело место истончение субэндотелиального слоя и меди, которая была представлена непрерывным циркулярным слоем гладкомышечных клеток, разделенных скудной соединительной тканью. При моделировании варикоцеле в группе 2 на 15-е и 30-е сутки, а также в группе 1 на 30-е сутки наблюдалась атрофия мышечного слоя и огрубение эластических волокон (рис. 1). Очевидно, представленные изменения носят приспособительный характер венозной стенки к увеличению давления внутри сосуда на

фоне моделированного реносперматического рефлюкса, однако истинного варикозного расширения вен не наблюдается.

В одном случае, при моделировании варикоцеле с обеих сторон по способу 2 с гонадэктомией на 15-е сутки, мы наблюдали выраженную пролиферацию сосудов между семенными канальцами (рис. 2). Причем такую картину мы наблюдали с двух сторон, пролиферировали в основном мелкие сосуды, преимущественно артериального типа. Несмотря на существующую гипоксию семенников, стимулируются процессы васкулогенеза, что благоприятно будет сказываться на нарушенном сперматогенезе.

Морфологические изменения семенников также были разнообразны. При моделировании варикоцеле слева по способу 1 с гонадэктомией слева на 14-е сутки, мы наблюдали восстановление сперматогоний, однако сперматocyты 1 и 2-го порядка и сперматиды находились в состоянии некробиоза, зрелых сперматозоидов так же не было. Наиболее вероятно, что имело место компенсаторное приспособление клеток, участвующих в сперматогенезе. В центре семенного канатика имело место скопление фибрина с незначительной воспалительной инфильтрацией, что может свидетельствовать о нарушении целостности гематотестикулярного барьера на фоне гипоксии. Аналогичную морфологическую картину, только уже без воспалительных изменений, мы наблюдали и при моделировании варикоцеле с обеих сторон так же на 14-е сутки (рис. 3). В одном случае при моделировании варикоцеле в группе 2 на 7-е сутки в семенниках наблюдались некробиоз сперматогоний, сперматocyтов 1 и 2-го порядка, сперматид, зрелые сперматозоиды полностью отсутствовали, наиболее вероятно за счет ишемического поражения на фоне застоя венозной крови. Кроме того, наблюдали очаговую воспалительную инфильтрацию. В очагах некробиоза и некроза имела место диффузная инфильтрация сегментоядерными лейкоцитами. Также инфильтрация сегментоядерными лейкоцитами наблюдалась и между семенными канальцами, и в оболочках яичек, что свидетельствует о наличии выраженного орхита у крысы с развитием гидроцеле.

Полное восстановление сперматогенеза мы наблюдали при моделировании варикоцеле слева по способу 1 с гонадэктомией слева на 30-е сутки (рис. 4), что говорит о возможности адекватной компенсации скротального кровотока даже в условиях грубого реносперматического рефлюкса на фоне пересечения венозных коллатералей, чем объясняется отсутствие нарушений фертильности даже при выраженном варикоцеле.

Заклучение

При моделировании варикоцеле в экспериментальных условиях как известным ранее, так и предлагаемым способом, первичным является

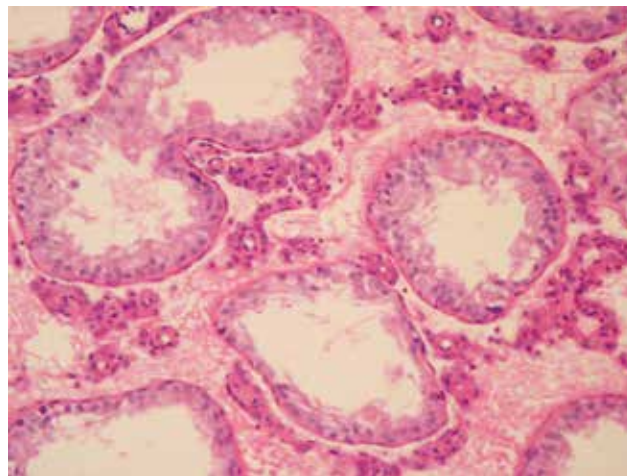


Рис. 3. Изменения семенников при моделировании варикоцеле с обеих сторон по способу 2 с гонадэктомией с обеих сторон на 14-е сутки. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение 200х.

Fig. 3. Testicles changes in two-sided varicocele modeling by the 2nd technique. Gonadectomy on the 14th day. H&E stain. Enlargement 200x.

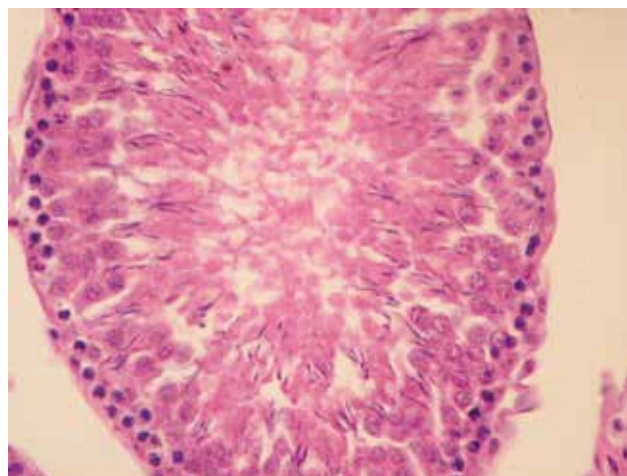


Рис. 4. Полное восстановление сперматогенеза при моделировании варикоцеле слева по способу 1 с гонадэктомией слева на 30-е сутки. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение 400х.

Fig. 4. Total recovery of spermatogenesis in left-sided varicocele modeling by the 1st technique. Gonadectomy on the 30th day. H&E stain. Enlargement 400x.

поражение семенников с нарушением репродуктивной функции, очевидно обусловленное стазом венозной крови и ишемией, при этом изменения венозной стенки, очевидно, за счет развития компенсаторных механизмов, долгое время представлены флебэктазией с истончением циркулярного слоя гладкомышечных клеток меди. При моделировании известным способом очевидными и прогнозируемыми осложнениями являются гидронефроз на стороне вмешательства и развитие спаечного процесса в брюшной полости, что, в совокупности с необходимостью применения микрохирургического инструментария, увеличительной оптики, диктует необходимость поиска более физиологичных, патогенетически, технически и экономически оправданных способов. Предлага-

емый новый способ моделирования варикоцеле лишен недостатков классического, прост в техническом исполнении, позволяет получать видимые результаты сразу с двух сторон уже на 15-е сутки после вмешательства, кроме того, абдоминализация семенников и симультанная парциальная перевязка семенных артерий стимулирует нарушение температурного режима гонад и, очевидно, повреждение гематотестикулярного барьера, что, таким образом, позволяет считать предлагаемый способ более оправданным.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пташник Г.І. Вплив венозної гіпоксії на сперматогенез у експерименті. *Світ медицини та біології*. 2010; 1: 42-45. [Ptashnyk G.I. Vplyv venoznoyi hipoksiyi na spermatogenez u eksperymenty. *Svit medytsyny ta biologiyi*. 2010; 1:42-45. (In Ukrainian)].
2. Najari B.B., Li P.S., Ramasamy R. et al. Microsurgical rat varicocele model. *Journal of Urology*. 2014; 191: 548-553. DOI: 10.1016/j.juro.2013.08.011.
3. Zhou T., Cao H., Chen G., Yang B., Sun Y. Outcomes of experimental rat varicocele with and without microsurgery. *BMC*

Urology. 2015; 15(19). DOI: 10.1186/s12894-015-0012-y.

4. Ozturk M.I., Koca O., Keleş M.O., Haklar G., Baykan O., Ercan F. et al. The impact of unilateral experimental rat varicocele model on testicular histopathology, Leydig cell counts, and intratesticular testosterone levels of both testes. *Urology Journal*. 2013; 10(3): 973-980. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1569-9056\(13\)60197-9](https://doi.org/10.1016/S1569-9056(13)60197-9).

5. Katz M.J., Najari B.B., Li P.S., Goldstein M. The role of animal models in the study of varicocele. *Translational Andrology and Urology*. 2014; 3(1): 59-63. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4683.2014.01.07.

6. Півторак В.І., Сміюха О.А., Булько М.П. Електронно-мікроскопічні зміни структурних компонентів яєчка після моделювання варикоцеле та операції за власним методом. *Тавричеський медико-біологічний вестник*. 2013; 16(1), 2(61): 142-145. [Pivtorak V.I., Smiyukha O.A., Bulko M.P. Elektronno-mikroskopichni zminy strukturnykh komponentiv yayechka pislya modelyuvannya varicotsele ta operatsiyi za vlasnym metodom. *Tavricheskiy mediko-biologicheskyy vestnik*. 2013; 16(1), 2(61): 142-145. (In Ukrainian)].

Поступила / Received 26.10.2017

Принята в печать / Accepted 23.03.2018

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

Контактная информация: Бердников Михаил Александрович, тел.: +380502426830 (Viber); +380713217080 (Viber); e-mail: berdnikov.surgeon@ya.ru; Донецкая Народная Республика, 283052, г. Донецк, ул. Цусимская, д. 81, кв. 24.

Corresponding author: Mikhail A. Berdnikov; tel.: +380502426830 (Viber); +380713217080 (Viber); e-mail: berdnikov.surgeon@ya.ru; 81/24, Tsusimskaya str., Donetsk, Donetsk People's Republic, 283052.

М. А. БОЛОГОВ, Г. А. ПЕНЖОЯН

ИССЛЕДОВАНИЕ СОВОКУПНОСТИ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА РАЗВИТИЕ АНОМАЛИЙ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

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

АННОТАЦИЯ

Цель. Определить совокупность факторов, влияющих на развитие аномалий родовой деятельности для оптимизации обследования беременных после 37-й недели гестации.

Материалы и методы. Проведено наблюдение за 308 беременностями, которые закончились родами доношенным плодом, осложнившиеся различными аномалиями родовой деятельности, были выделены 154 пациентки, составившие 4 клинические группы: 1-я группа 27 беременных (17,54%) с патологическим прелиминарным периодом; 2-я группа 39 беременных (25,32%) со стремительными родами; 3-я группа 41 беременная (26,62%) со слабостью родовой деятельности и 4-я группа, состоящая из 47 беременных (30,52%) с дискоординацией родовой деятельности.

Результаты. Выявлены ранговые корреляции, характеризующие перераспределение мышечной массы передней стенки матки в процессе родов. Изменение уровня расходуемой энергии на выполняемую работу во время родового акта у пациенток с аномалиями протекает на фоне низкого уровня стрессоустойчивости и изменения ИРАС. Корреляционный анализ позволяет определять уровень глюкозы, который коррелирует с уровнями интерлейкинов, уровень pH также коррелирующий с уровнями интерлейкинов. И глюкоза, и pH коррелируют с видом аномалий родовой деятельности. Сильная корреляционная связь выявлена между толщиной передней стенки матки и уровнем интерлейкинов.

Заключение. Определение после 37 недель беременности уровня стрессоустойчивости в группах беременных, угрожаемых по развитию аномалий родовой деятельности, расчет ИРАС на фоне лабораторного определения глюкозы, pH крови и толщины передней стенки матки, позволит сформировать индивидуальный план родоразрешения и снизить акушерский и плодовой травматизм.

Ключевые слова: аномалии родовой деятельности, стресс

Для цитирования: Бологов М.А., Пенжоян Г.А. Исследование совокупности факторов (гормональных, биохимических, стрессоустойчивости) с целью прогнозирования развития аномалии родовой деятельности. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(2): 45-51. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-2-45-51

For citation: Bologov M.A., Penzhoyan G.A. Study of multiple factors (hormonal, biochemical, stress tolerance) to predict the development of anomalies of labor activity. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(2): 45-51. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-2-45-51

М. А. БОЛОГОВ, Г. А. ПЕНЖОЯН

STUDY OF MULTIPLE FACTORS INFLUENCING THE DEVELOPMENT OF ANOMALIES OF LABOR ACTIVITY

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

ABSTRACT

Goal. To determine multiple factors influencing the development of anomalies of labor activity to optimize the examination of pregnant women after 37th week of gestation.

Materials and methods. 308 pregnancies that resulted in delivery of term fetuses complicated by various anomalies of labor activity have been monitored. 154 patients have been selected and divided into 4 clinical groups: group 1. 27 pregnant women (17,54%) with pathological preliminary period; group 2. 39 pregnant women (25,32%) with rapid birth; group 3. 41 pregnant women (26,62%) with uterine inertia and group 4. 47 pregnant women (30,52%) with discoordination of labor activity.

Results. Rank correlation, characterizing the redistribution of muscle mass of the anterior wall of the uterus during childbirth has been identified. The change in the level of energy consumed for birth labor in patients with anomalies occurs on the background of low level of stress tolerance and changing IRAS.

Correlation analysis allows us to determine the level of glucose, which correlates with interleukin levels, and pH levels which also correlate with levels of interleukin. Both glucose, and pH correlate with the anomalies of labor activity. A strong

correlation has been identified between the thickness of the anterior wall of the uterus and the level of interleukins.

Conclusion. After 37th week of pregnancy, while defining the level of stress tolerance in the groups of pregnant women, threatened by the development of anomalies of labor activity, the calculation of the IRAS on the background of the laboratory determination of glucose, blood pH and thickness of the anterior wall of the uterus, will allow forming an individual plan of delivery and reducing obstetric and fetal injuries

Keywords: anomalies of labor activity, stress

Введение

Развитие аномалий родовой деятельности определяет одну из основных задач акушерской помощи - выявление женщин высокого риска ее нарушений [1, 2, 3]. Возможность выделить факторы риска развития аномалий родовой деятельности позволяет минимизировать травмы у беременной и у плода, которые сопровождают зачастую экстренное родоразрешение [4, 5]. Одним из значимых факторов развития аномалий родовой деятельности является стресс. При дистрессе репродуктивная система подвергается системным повреждающим процессам [6].

Согласно принятой в Российской Федерации классификации, основанной на МКБ X пересмотра, под аномалиями родовой деятельности подразумеваются «расстройства сократительной деятельности матки (тонуса, интенсивности, продолжительности, ритмичности, частоты и координированности сокращений), приводящие к нарушению механизма раскрытия шейки матки и/или продвижения плода по родовому каналу» [7] в числе которых выделяют: слабость родовой деятельности (первичную и вторичную), дискоординированную родовую деятельность, стремительные роды. Перед родами в норме имеется физиологический прелиминарный период, длящийся в среднем 5-8 часов.

Цель исследования: определить совокупность факторов, влияющих на развитие аномалий родовой деятельности для оптимизации обследования беременных после 37-й недели гестации.

Материалы и методы

Нами использовалась созданная ранее оценочная шкала риска развития аномалий родовой деятельности и формула: $EF = (RR - 1) / RR \times 100$, где RR - соответствующий показатель, EF- фактор риска [8, 9], созданная для прогнозирования аномалий родовой деятельности. На основании наблюдения за 308 беременностями, которые закончились родами доношенным плодом, осложнившиеся различными аномалиями родовой деятельности, были выделены 154 пациентки. Они составили 4 клинические группы: 1-я группа 27 беременных (17,54%) с патологическим прелиминарным периодом; 2-я группа 39 беременных (25,32%) со стремительными родами; 3-я группа 41 беременная (26,62%) со слабостью родовой деятельности и 4-я группа, состоящая из 47 беременных (30,52%) с дискоординацией родовой деятельности.

В сроке от 37 недель беременности у них ис-

следовали биохимические показатели крови – глюкоза крови и гликозилированный гемоглобин, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) и pH крови. Исследование проводили на анализаторе Cobas Integra, Cobas Emira («Roche», Швейцария).

Количественное определение провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, интерлейкин-8) проводили иммуноферментным методом с использованием тест-системы наборов «Вектор-Бест» (РФ, Новосибирск) на анализаторе «ASCENT».

Проводили ультразвуковое исследование плода, толщины передней стенки матки на аппарате «Combison-530».

Оценка регуляторно-адаптивного статуса проводилась на установке «ВНС-Микро» по созданной компьютерной программе «Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека». По параметрам сердечно-дыхательного синхронизма (СДС) определяли индекс регуляторно-адаптивного статуса (ИРАС). ИРАС рассчитывали по формуле: $ИРАС = ДС / Дл Р \text{ мин. гр. } \times 100^*$ [10, 11, 12].

Все статистические исследования проведены в среде пакета STATISTICA. Использовались критерии Краскера-Уоллиса, критерии серий Вальда-Вольфовица, критерии Колмогорова-Смирнова, U критерий Манна-Уитни. Также непараметрические критерии знаков и Вилкоксона. Рассчитывались числовые характеристики вариационного ряда: число женщин (N), среднее (M), стандартная ошибка среднего (m), достоверность выборок (p) по t критерию Стьюдента, тенденцию к статистически значимым различиям принимали при значении $p \leq 0,05$. Рассчитывали ранговые корреляции Спирмена. Применяли регрессионный анализ для выяснения прогнозных значений функции отклика. Использована модель «Пошаговая с исключением» модуля «Множественная регрессия» пакета STATISTICA. Кроме этого, для прогнозирования показателей после лечения по показателям до лечения использовали критерий Хи-квадрат [13].

Результаты и обсуждение

Процесс родов является работой, на которую затрачивается определенное количество энергии организмом беременной женщины. Учитывая тот факт, что работа, например спортсменов, во время выполнения физических упражнений оценивается по уровню лактата крови, pH крови, а также глюкозы, мы провели исследование данных параме-

Показатели крови, характеризующие затраты энергии в родах
Blood indices characterizing energy expenditure during labor activity

Показатель	1 группа n=27	2 группа n=39	3 группа n=41	4 группа n=47
ЛДГ, Ед/л	1,67±0,02 [1,65-1,7]	1,23±0,07 [1,2-1,3]	1,59±0,04 [1,55-1,63]	1,54±0,04 [1,5-1,58]
рН крови	7,43±0,03 [7,4-7,47]	7,83±0,08 [7,8-7,9]	7,29±0,08 [7,2-7,35]	7,26±0,11 [7,1-7,38]
Глюкоза, ммоль/л	4,4±0,09 [4,3-4,5]	5,7±0,08 [5,6-5,8]	4,66±0,14 [4,5-4,8]	5,53±0,31 [5,3-5,9]
ГликоНб, %	5,39±0,08 [5,3-5,5]	5,79±0,09 [5,7-5,9]	5,21±0,17 [5,0-5,4]	5,8±0,08 [5,7-5,9]

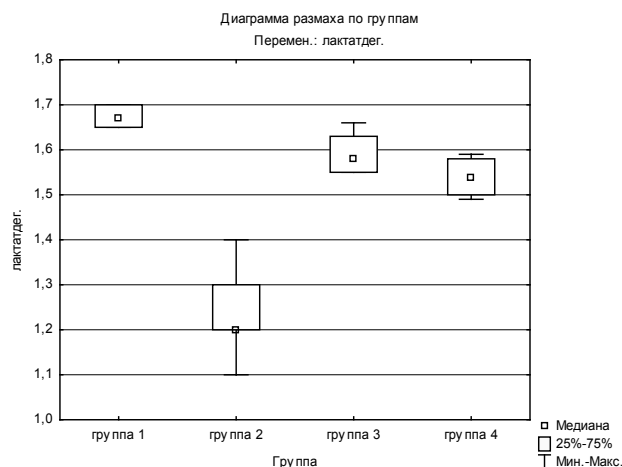


Рис. 1. Диаграмма размаха уровня ЛДГ в группах исследования.

Fig. 1. Diagram of the LDH level range in the study groups.

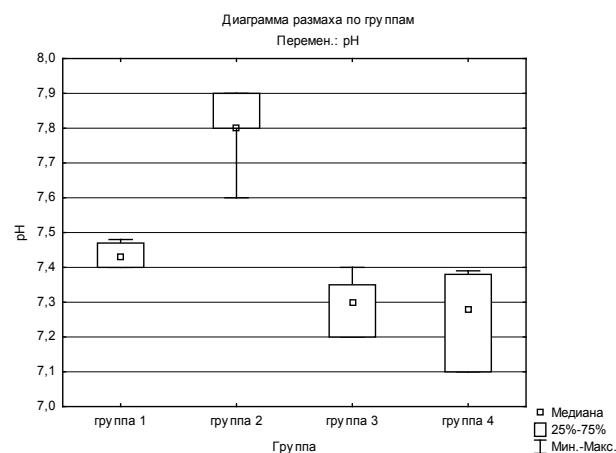


Рис. 2. Диаграмма размаха уровня рН крови в группах исследования.

Fig. 2. Diagram of the blood pH level range in the study groups.

тров, основываясь также на исследованиях, проводимых ранее [14, 15, 16]. Оказалось, что между лактатдегидрогеназой, рН крови, показателями глюкозы крови и гликозилированным гемоглобином практически между всеми группами имеется статистически достоверная разница (табл. 1).

Мы выявили статистически достоверную разницу между всеми группами в уровне ЛДГ, что отображено на рис. 1. Между 1 и 3 группами $p < 0,005$, а между остальными группами $p < 0,0001$. Выводы отображены графически (рис. 1).

Что касается уровня рН крови, то оказалось, что отсутствует статистически достоверная разница между 3 и 4 группами (между слабостью родовой деятельности и дискоординацией родовой деятельности), что может быть обусловлено тем, что имеются варианты дискоординированной родовой деятельности как по гипертоническому, так и по гипотоническому типам [9, 14]. Между остальными группами имеется статистически достоверная разница, $p < 0,0001$ между 1-3; 1-4; 2-3; 2-4 группами. Между 1 и 2 группами $p < 0,05$ (рис. 2).

Высокий уровень рН крови во 2 группе соответствует низкому уровню ЛДГ в этой же группе и, наоборот, в 1, 3 и 4 группах более низкий рН крови соответствует повышенному относительно показателей 2 группы уровню ЛДГ. Уровень ЛДГ во 2 группе на 35,8% ниже, чем в 1 группе; на 29,3% ниже,

чем в 3 группе и на 25,2% ниже, чем в 4 группе. Таким образом, при патологическом прелиминарном периоде не происходит «работы» мышечной ткани, что соответствует более низкому уровню ЛДГ, чем при дискоординированной родовой деятельности, слабости ее и стремительных родах. Соответственно, уровень рН крови во 2 группе на 5,4-7,4% выше, чем в других группах. Для работы необходима энергия, которая поступает из углеводов: уровень глюкозы крови в группах 1-2; 1-4; 2-3; 3-4 статистически отличается, при $p < 0,0001$. Между группами 1 и 3 $p < 0,05$. А вот между 2 и 4 группами статистической разницы не выявлено (рис. 3).

За повышение уровня глюкозы в течении последних 3 месяцев отвечает гликозилированный гемоглобин. Нами выявлена статистически достоверная разница в его уровнях между 1-2; 1-4; 2-3; 3-4 группами при $p < 0,0001$. А между 1-3 (патологический прелиминарный период и слабость родовой деятельности) и 2-4 группами («бурная» родовая деятельность и дискоординированная) достоверной разницы не выявлено, $p > 0,05$ (рис. 3).

Таким образом, показатели ЛДГ, рН крови, а также уровень глюкозы и гликогемоглобина соответствуют затратам энергии при различных типах аномалий родовой деятельности и могут служить контролем для выявления групп среди беременных для определения стрессоустойчивости.

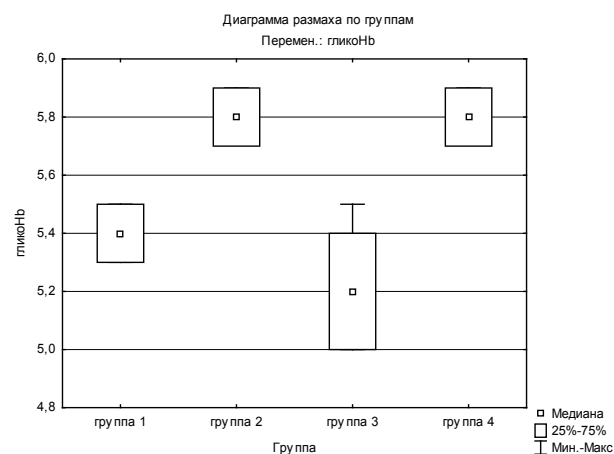
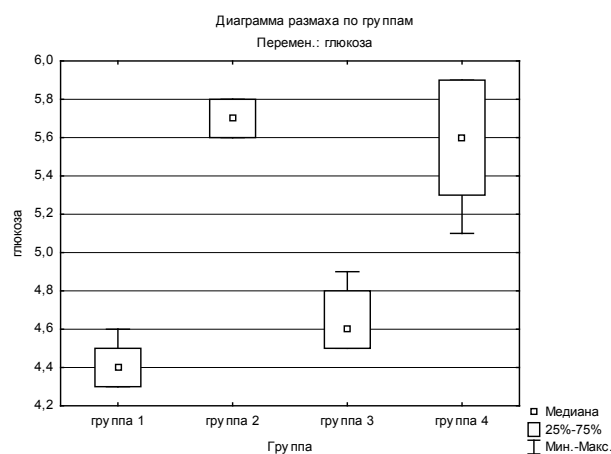


Рис. 3. Диаграмма размаха уровня глюкозы и гликогемоглобина крови в группах исследования.

Fig. 3. Diagram of the glucose and glycated hemoglobin levels range.

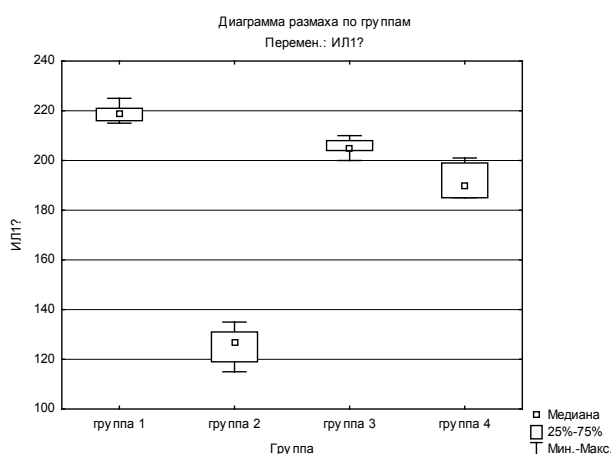


Рис. 4. Диаграмма размаха уровня ИЛ-1β в группах исследования.

Fig. 4. Diagram of the IL-1β level range in the study groups.

Мы выявили статистически достоверную разницу в уровне интерлейкина-1β (ИЛ-1β) между группами при $p < 0,0001$, а между 1 и 3 группами $p < 0,01$ (рис. 4). Наиболее высокими оказались показатели в 1 группе («бурная» родовая деятельность). ИЛ-1β относится к группе провоспалительных цитокинов и играет ведущую роль в регуляции неспецифической защиты и специфического иммунитета.

Показатели уровней интерлейкинов представлены в табл. 2.

Интерлейкин-6, являясь медиатором острой фазы воспаления, оказался наиболее высоким также в 1 группе у пациенток с «бурной» родовой дея-

тельностью, при этом имеется достоверная разница в уровне его с другими группами ($p < 0,001$). Интерлейкин-8 один из основных провоспалительных цитокинов, наиболее высоким оказался также в 1 группе, отличаясь от других групп с высокой степенью статистической достоверности ($p < 0,0001$), за исключением отсутствия достоверной статистической разницы с 3 группой – беременные со слабостью родовой деятельности ($p > 0,05$). Уровень ИЛ-6 и ИЛ-8 представлен на рис. 5.

Полученные нами данные позволяют предположить, что активация аномалий родовой деятельности проходит на фоне воспалительной реакции, характеризующейся изменением уровня провоспалительных цитокинов.

В процессе обследования на УЗИ определяли толщину передней стенки матки в нижней ее трети, средней и верхней трети. Полученные результаты отражены в табл. 3.

Мы определили статистически достоверную разницу в толщине передней стенки матки в нижней ее трети между всеми группами ($p < 0,0001$), кроме как между 1 и 3 группами ($p > 0,05$). Из рис. 6 видно, что медианы показателя толщины передней стенки в нижней трети в 1 и 3 группах отличаются незначительно.

Толщина передней стенки матки в средней трети достоверно отличалась только между 1 и 2 группами ($p < 0,005$) и между 2 и 4 группами ($p < 0,05$), что подтверждается на рис. 6.

Анализ изменения толщины передней стенки

Таблица 2 / Table 2

Уровень интерлейкинов в клинических группах

Interleukin levels in the study groups

Показатель	1 группа n=27	2 группа n=39	3 группа n=41	4 группа n=47
ИЛ-1β, пг/мл	219,26±3,46 [216,0-221,0]	125,82±6,71 [119,0-131,0]	205,41±3,1 [204,0-208,0]	192,06±6,16 [185,0-199,0]
ИЛ-6, пг/мл	86,56±1,22 [85,0-88,0]	67,49±1,86 [66,0-69,0]	80,2±2,75 [78,0-83,0]	77,66±2,33 [76,0-80,0]
ИЛ-8, пг/мл	45,89±0,85 [45,0-47,0]	32,49±1,85 [31,0-34,0]	43,54±2,87 [41,0-46,0]	37,74±3,07 [35,0-40,0]

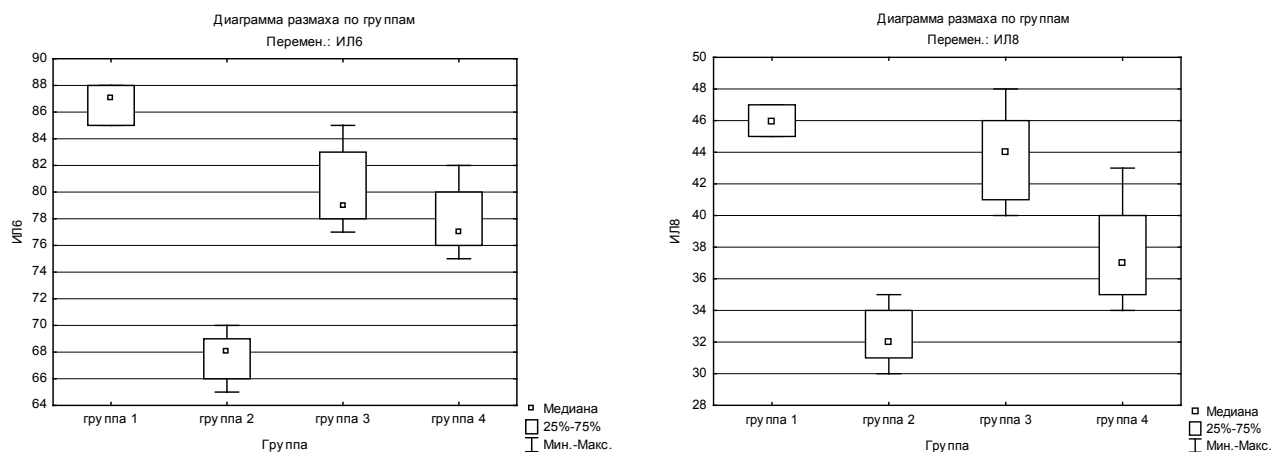


Рис. 5. Показатели уровня ИЛ-6 и ИЛ-8 в группах исследования.
Fig. 5. IL-6 and IL-8 indices in the study groups.

Таблица 3 / Table 3

Толщина передней стенки матки по данным УЗИ

The thickness of the anterior wall of the uterus according to the ultrasound

Толщина передней стенки матки	1 группа n=27	2 группа n=39	3 группа n=41	4 группа n=47
Нижняя треть, мм	1,84±0,04 [1,8-1,87]	3,01±0,08 [2,9-3,1]	1,82±0,13 [1,68-1,98]	2,7±0,19 [2,5-2,9]
Средняя треть, мм	3,94±0,04 [3,9-3,98]	3,8±0,07 [3,7-3,9]	3,81±0,35 [3,5-4,2]	3,97±0,33 [3,6-4,4]
Дно, мм	6,84±0,14 [6,72-6,99]	5,9±0,08 [5,8-6,0]	6,62±0,24 [6,4-6,9]	5,74±0,29 [5,4-6,0]

матки в области дна показал, что имеется статистически достоверная разница в показателях между группами 1-2 и 1-4, 2-3 и 3-4 ($p < 0,0001$); а между 1-3 и 2-4 группами статистической разницы не выявлено ($p > 0,05$). Графическим подтверждением этого является диаграмма размаха (рис. 6).

Параллельно с исследованиями биохимического, иммунологического статусов, проведено определение уровня стрессоустойчивости по динамике параметров сердечно-дыхательного синхронизма, который при всех видах аномалий родовой деятельности оказался «Низким». Сравнение параметров пробы сердечно-дыхательного синхронизма и стрессоустойчивости приведено в таблице (табл. 4).

Нами проведено сравнение показателей индекса регуляторно-адаптивного статуса (ИРАС) в группах в динамике, через 5-7 дней. Основанием для повторного проведения обследования служило изменение структуры шейки матки у беременной согласно балльной оценки степени зрелости шейки матки по шкале Бишоп. При помощи параметрического метода сравнения средних, проведен однофакторный дисперсионный анализ (рис. 7).

Отличие статистически значимо между всеми группами ($p < 0,0001$). При применении непараметрического критерия Краскела-Уоллиса, отличие статистически значимо между 1-3, 1-4, 2-3 и 2-4 группами. Изменения в процентах ИРАС имеют высокую степень корреляции с группами, $R = 0,844$. Кроме этого, выявлена высокая отрицательная степень корреляции между изменениями в про-

центах ИРАС и уровнем pH крови, при $R = -0,673$.

Нами проведен корреляционный анализ для выявления приоритетов в диагностике. Определена умеренная, статистически значимая взаимосвязь группы и показателей глюкозы ($R = 0,416$), гликоHb ($R = 0,295$), а также толщины передней стенки матки в области дна и соответствующей группы ($R = -0,493$).

Имеется умеренная, близкая к сильной статистически значимая связь между группой и показателем pH крови ($R = -0,718$).

Выявлены статистически значимые связи между ЛДГ и ИЛ-1 β ($R = 0,88$), ЛДГ и ИЛ-6 ($R = 0,82$), ЛДГ и ИЛ-8 ($R = 0,80$).

Менее значимые, но статистически достоверные связи определены нами при анализе показателей pH крови и интерлейкинов: pH и ИЛ-1 β ($R = -0,32$), pH и ИЛ-6 ($R = -0,32$), pH и ИЛ-8 ($R = -0,34$), а также между pH и ЛДГ ($R = -0,35$).

Сильные корреляционные связи определены нами между ИЛ-1 β и ИЛ-6 ($R = 0,86$), ИЛ-1 β и ИЛ-8 ($R = 0,87$), ИЛ-6 и ИЛ-6 ($R = 0,82$). Также сильные связи выявлены между интерлейкинами и ЛДГ: ЛДГ и ИЛ-1 β ($R = 0,88$), ЛДГ и ИЛ-6 ($R = 0,82$), ЛДГ и ИЛ-8 ($R = 0,80$).

Анализ корреляционных связей между глюкозой и интерлейкинами показал, что между глюкозой и ИЛ-1 β ($R = -0,79$), глюкозой и ИЛ-6 ($R = -0,76$), глюкозой и ИЛ-8 ($R = -0,76$) имеются сильные статистически значимые связи. Слабее, чем между интерлейкинами и глюкозой, но тоже сильная связь выявлена между уровнем гликогемоглобина и интерлейкинами: гликогемоглобин и ИЛ-1 β

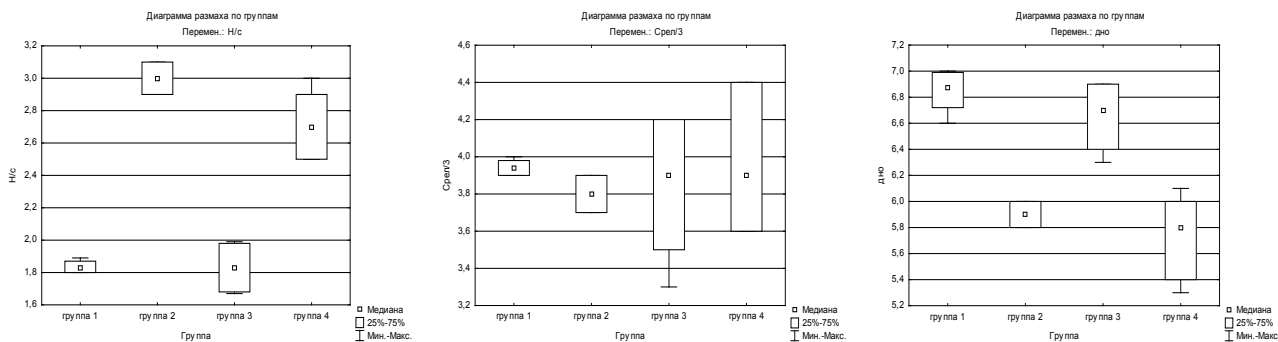


Рис. 6. Показатель толщины передней стенки матки в нижней, средней трети и в области дна в группах исследования.
Fig. 6. Indices of thickness of uterus anterior wall on the lower and middle third, and fundus of uterus in the study groups.

Таблица 4 / Table 4

Сравнение параметров пробы сердечно-дыхательного синхронизма и уровня стрессоустойчивости

Comparison of the parameters of cardio-respiratory synchronism and stress tolerance level

Параметры пробы сердечно-дыхательного синхронизма	Аномалии родовой деятельности			
	Стремительные роды	Патологический прелиминарный период	Слабость родовой деятельности	Дискоординация родовой деятельности
Диапазон синхронизации в кардиореспираторных циклах/мин	26,3±0,3	11,3±0,5	6,1±0,5	8,2±0,3
Длительность развития синхронизации на минимальной границе диапазона в кардиоциклах	6,4±0,3	39,4±1,1	23,4±0,7	22,7±0,3
Уровень стрессоустойчивости	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий

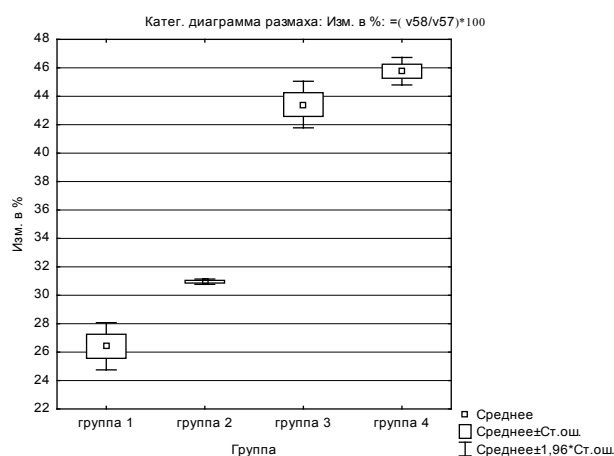


Рис. 7. Изменение уровня ИРАС (однофакторный дисперсионный анализ).

Fig. 7. Regulatory-adaptive stress indices variation (single-factor analysis of variance).

($R = -0,68$), гликогемоглобин и ИЛ-6 ($R = -0,54$), гликогемоглобин и ИЛ-8 ($R = -0,66$).

Особое место занимает корреляция толщины передней стенки матки: между толщиной передней стенки в нижней трети и ИЛ-1β ($R = -0,84$), между толщиной передней стенки в нижней трети и ИЛ-6 ($R = -0,76$), между толщиной передней стенки в нижней трети и ИЛ-8 ($R = -0,80$). Между толщиной передней стенки в средней трети и ИЛ-1β ($R = 0,29$),

толщиной передней стенки в средней трети и ИЛ-6 ($R = 0,22$), толщиной передней стенки в средней трети и ИЛ-8 ($R = 0,20$), толщиной в области дна и ИЛ-1β ($R = 0,73$), толщиной в области дна и ИЛ-6 ($R = 0,61$), толщиной в области дна и ИЛ-8 ($R = 0,66$).

Таким образом, имеется корреляционная связь провоспалительных цитокинов и толщиной передней стенки матки, что может служить маркером вынашивания беременности, особенно при плацентации по передней стенке матки.

Выявлена сильная связь между глюкозой и гликогемоглобином: ($R = 0,74$). Кроме того выявлена корреляционная связь между глюкозой и толщиной передней стенки в нижней трети ($R = 0,74$) и толщиной в дне ($R = -0,76$).

Выявлена сильная отрицательная взаимосвязь между толщиной передней стенки матки в области дна и в нижней трети: ($R = -0,72$), что обусловлено перераспределением мышечной массы при аномалиях родовой деятельности, что определяет взаимовлияние работы мышцы матки и маркеров расхода энергии на проводимую работу в виде родового акта. Ранговые корреляции Спирмена также наиболее выражены между группами и уровнем pH крови, $R = -0,718$

Заключение

Выявленные ранговые корреляции, характе-

ризирующие перераспределение мышечной массы передней стенки матки в процессе родов и изменение уровня расходуемой энергии на выполняемую работу во время родового акта, у пациенток с аномалиями протекают на фоне низкого уровня стрессоустойчивости и изменения ИРАС.

Корреляционный анализ позволяет определять уровень глюкозы, который коррелирует с уровнями интерлейкинов, уровень рН также коррелирующий с уровнями интерлейкинов. И глюкоза, и рН коррелируют с видом аномалий родовой деятельности.

Сильная корреляционная связь выявлена между толщиной передней стенки матки и уровнем интерлейкинов.

Таким образом, определение после 37 недель беременности уровня стрессоустойчивости в группах беременных, угрожаемых по развитию аномалий родовой деятельности, расчет ИРАС на фоне лабораторного определения глюкозы, рН крови и толщины передней стенки матки, позволит сформировать индивидуальный план родоразрешения и снизить акушерский и плодовой травматизм за счет предотвращения аномалий родовой деятельности.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Neal J.L., Ryan S.L., Lowe N.K., et al. Labor dystocia: uses of related nomenclature. *J Midwifery Health*. 2015; 60(5): 485-98. DOI: 10.1111/jmwh.12355.
2. Riddell C.A., Hutcheon J.A., Strumpf E.C., Abenhaim H.A., Kaufman J.S. Inter-institutional variation in use of Caesarean delivery for labour dystocia. *J Obstet Gynaecol Can*. 2017; 39(11): 988-995. DOI: 10.1016/j.jogc.2017.05.003.
3. Bernitz S., Øian P., R. Rolland, Sandvik L., Blix E. Oxytocin and dystocia as risk factors for adverse birth outcomes: a cohort of low-risk nulliparous women. *Midwifery*. 2014; 30(3): 364-70. DOI: 10.1016/j.midw.2013.03.010.
4. Liselele H.B., Boulvain M., Tshibangu K.C., Meuris S. Maternal height and external pelvimetry to predict cephalopelvic disproportion in nulliparous African women: a cohort study. *BJOG*. 2000; 107: 947-952. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb10394.x.
5. Khunpradit S., Patumanond J., Tawichasri C. Validation of risk scoring scheme for cesarean delivery due to cephalopelvic disproportion in Lamphun Hospital. *J Med Assoc Thai*. 2006; 89(Suppl.4): 163-168. PubMed PMID: 17726817.
6. Standström A., Cnattingius S., Wikström A.K., Stephansson O. Labour dystocia – risk of recurrence and instrumental delivery in following labour – population-based cohort study. *BJOG*. 2012; 119: 1648-1656. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2012.03502.x.
7. Allen V.M., Baskett T.F., O'Connell C.M., McKeen D., Allen A.C. Maternal and perinatal outcomes with increasing duration of the second stage of labor. *Obstet Gynecol*. 2009; 113(6): 1248-58. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181a722d6.
8. *Акушерство: национальное руководство*. Под ред. Э.К. Айламазяна, В.К. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014: 1016-1024. [*Obstetrics: national*

guidelines. Edited by Aylamazyan E.K., Kulakov V.K., Radzinsky V.E., Savelyeva G.M. Moscow: GEOTAR-Media. 2014. 1016-1024. (In Russ.).]

9. Злобина А.В., Карахалис Л.Ю., Хачак С.Н. Прогнозирование дискоординации родовой деятельности. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2013; 12(3): 815-819. [Zlobina A.V., Karakhalis L. Yu., Khachak S. N. Prediction of incoordination of labor activity. *Sistemnyj analiz i upravlenie v biomedicinskikh sistemakh*. 2013; 12(3): 815-819. (In Russ.).]

10. Покровский В.М., Пономарев В.В., Артюшков В.В., Фомина Е.В., Гриценко С.Ф., Полищук С.В. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека. Патент № 86860 от 20 сентября 2009 года. [Pokrovskij V.M., Ponomarev, V. V., Artyushkov V.V., Fomina E.V., Gritsenko S.F., Polishchuk S.V. *The system of defining of human cardio-respiratory synchronism*. Patent № 86860, from 20 September 2009. (In Russ.).]

11. Покровский В.М., Мингалев А.Н. Регуляторно-адаптивный статус в оценке стрессоустойчивости человека. *Физиология человека*. 2012; 1: 1-5. [Pokrovskij V.M., Mingalev A.N. Regulatory and adaptive status in assessing human stress tolerance. *Fiziologiya Cheloveka*. 2012; 1: 1-5. (In Russ.).]

12. Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивного статуса организма. Краснодар. 2010. 243 с. [Pokrovskij V.M. *Cardiorespiratory synchronism in assessing regulatory and adaptive status of a body*. Krasnodar. 2010. 243. (In Russ.).]

13. Халафян А.А. STATISTICA 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей. Учебник. М.: БИНОМ. 2010. 496 с. [Khalafyan A. A. STATISTICA 6. Mathematical statistics with the elements of the theory of probability. Uchebnik. Moscow: BINOM. 2010. 496. (In Russ.).]

14. Злобина А.В., Карахалис Л.Ю., Пенжоян Г.А., Лебеденко Е.С., Мезужок С.С. Аномалии родовой деятельности по гипотоническому и гипертоническому типам: причины возникновения. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2011; 5: 54-58. [Zlobina A.V., Karakhalis L.Yu., Penzhoyan G.A., Lebedenko E.S., Mezuzhok S.Ch. Anomalies of labor activity according to hypotonic and hypertonic types: causes of occurrence. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2011; 5: 54-58. (In Russ.).]

15. Бологов М.А., Пенжоян Г.А. Оценка устойчивости беременной к стрессовым факторам в прогнозировании течения родов. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 6: 169. [Bologov M.A., Penzhoyan G.A. The assessment of stress tolerance in pregnant women to predict labor activity course. *Sovremennye problem nauki i obrazovaniya*. 2015; 6: 169. (In Russ.).]

16. Пенжоян Г.А., Югина А.А., Гарьковенко С.В., Пенжоян М.А., Югина Е.Ю. Оценка стрессоустойчивости у беременных в третьем триместре. *Фундаментальные исследования*. 2013; 7(3): 616-619. [Penzhoyan G.A., Yugina A.A., Garkovenko, S.V., Penzhoyan M.A., Yugina E.Yu. The assessment of stress tolerance in pregnant women in the third term of pregnancy. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013; 7(3): 616-619. (In Russ.).]

Поступила / Received 01.02.2018

Принята в печать / Accepted 30.03.2018

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

Контактная информация: Бологов Михаил Александрович; e-mail: m.bologov93@mail.ru;

tel.: 8(918)197-50-19; Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4.

Corresponding author: Mikhail A. Bologov; e-mail: m.bologov93@mail.ru; tel.: 8(918)197-50-19; 4, Sedina str., Krasnodar, Russia, 350063.

Н. П. БЫЧКОВА, Л. А. СКОРИКОВА, Э. Т. ДОЕВА, В. А. ВОЛКОВ

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА С ПРИМЕНЕНИЕМ БАКТЕРИОТОКСИЧЕСКОЙ СВЕТОТЕРАПИИ И ПОСЛЕДУЮЩИМ ХИРУРГИЧЕСКИМ ВМЕШАТЕЛЬСТВОМ С ПРИМЕНЕНИЕМ ОСТЕОПЛАСТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА БИО-ГЕН

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

АННОТАЦИЯ

Цель. Повысить эффективность лечения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом путем применения бактериотоксической светотерапии с последующим хирургическим вмешательством с остеопластическим материалом Био-Ген.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 30 человек – основная группа, а также 30 человек – контрольная группа. Всем пациентам основной группы до оперативного вмешательства была проведена бактериотоксическая светотерапия с фотосенсибилизатором "Фотолон", разведенным по инструкции. Далее было проведено хирургическое лечение хронического генерализованного пародонтита с применением остеопластического материала Био-Ген. Пациентам контрольной группы было проведено лечение заболевания общеизвестным консервативным методом. У всех пациентов было изучено состояние микроциркуляции тканей пародонта методом лазерной доплеровской флоуметрии, определен состав микрофлоры содержимого пародонтальных карманов до и после проведенного лечения.

Результаты. В результате проведенного нами комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита (основная группа) с применением бактериотоксической светотерапии с фотолоном с последующим хирургическим вмешательством с применением остеопластического материала Био-Ген спустя 12 месяцев данные лазерной доплеровской флоуметрии показали улучшение состояния микроциркуляции тканей пародонта. После проведенного лечения отмечено значительное уменьшение числа выделяемых микроорганизмов. В контрольной группе пациентов не было выявлено значительного улучшения состояния микроциркуляции тканей пародонта, а также снижения количества основных пародонтопатогенных видов микроорганизмов.

Заключение. Сочетанное применение бактериотоксической светотерапии и хирургического лечения с применением остеопластического препарата Био-Ген при лечении хронического генерализованного пародонтита демонстрирует выраженный терапевтический эффект, происходит улучшение микроциркуляции тканей пародонта. Микробиологическое исследование у всех пациентов после проведения лечения показало высокую эффективность данного метода в отношении основных видов пародонтопатогенных микроорганизмов.

Ключевые слова: хронический генерализованный пародонтит, микрофлора пародонтальных карманов, лазерная доплеровская флоуметрия, бактериотоксическая светотерапия, остеопластический материал Био-Ген.

Для цитирования: Бычкова Н.П., Скорикова Л.А., Доева Э.Т., Волков В.А. Хирургическое лечение хронического генерализованного пародонтита с применением остеопластического материала Био-Ген. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(2): 52-57. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-52-57

For citation: Bychkova N.P., Skorikova L.A., Doeva E.T., Volkov V.A. Surgical treatment of chronic generalized periodontitis, using an osteoplastic material Bio-Gen. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(2): 52-57. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-52-57

N. P. BYCHKOVA, L. A. SKORIKOVA, E. T. DOEVA, V. A. VOLKOV

TREATMENT OF CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS WITH THE USE OF BACTERIOTOXIC
PHOTOTHERAPY AND SUBSEQUENT SURGICAL TREATMENT WITH THE USE OF OSTEOPLASTIC
MATERIAL BIO-GENE

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

ABSTRACT

Aim. To increase the effectiveness of treatment of patients with chronic generalized periodontitis by using bacteriotoxic phototherapy with subsequent surgical treatment with the use of osteoplastic material bio-gene.

Materials and methods. 60 people were observed: 30 people in the main group, and 30 people in the control group. All patients of the main group before the surgical treatment underwent bacteriotoxic phototherapy with photosensitizer "fotolon", diluted according to the instruction. Then followed a surgical treatment of chronic generalized periodontitis with the use of an osteoplastic material Bio-Gen. Patients of the control group were treated with a well-known conservative method. The state of microcirculation of periodontal tissue was studied in all patients applying the method of laser Doppler flowmetry. The composition of microflora of the contents of periodontal pockets was determined before and after the treatment.

Results. As a result of our comprehensive treatment of chronic generalized periodontitis (the main group) with the use of bacteriotoxic phototherapy with 'fotolon' with subsequent surgical treatment with the use of osteoplastic material bio-gene after 12 months, the data of laser Doppler flowmetry showed an improvement in the microcirculation of periodontal tissues. After the treatment, a significant decrease in the number of microorganisms was observed. There was no significant improvement in the microcirculation of periodontal tissue in the control group of patients, as well as any decrease in the number of basic parodontopathogenic species of microorganisms.

Conclusion. Combined application of bacteriotoxic phototherapy and surgical treatment with the use of osteoplastic drug bio-gene in the treatment of chronic generalized periodontitis demonstrates a pronounced therapeutic effect, which consists in improvement of microcirculation of periodontal tissues. Microbiological research in all patients after the treatment showed high efficiency of this method in relation to the main types of parodontopathogenic microorganisms.

Keywords: chronic generalized periodontitis, microflora of periodontal pockets, laser Doppler flowmetry, bacteriotoxic phototherapy, osteoplastic material Bio-Gen

Введение

Болезни пародонта на сегодня остаются важнейшей проблемой в ежедневной практике врача-стоматолога, которые нередко приводят к потере зубов и травматической окклюзии [1, 2].

Травматическая окклюзия представляется одним из местных факторов, ведущих к развитию воспалительных процессов пародонта. В результате механического воздействия на зуб сил жевательного давления происходит нарушение анатомической целостности пародонта, а также возникают функциональные нарушения его тканей. Эти изменения в первую очередь проявляются в сосудистой системе пародонта, десне и костной ткани и со временем преобразуются в воспалительно-дистрофический процесс [3, 4].

Нарушения кровотока под действием многократных нагрузок сопровождаются развитием сосудистых реакций. В результате уменьшения объема поступающей крови увеличивается период кровенаполнения, что в сочетании с активным сужением сосудов, ухудшает условия оттока. Затем приток крови начинает увеличиваться, повышается также внутри- и внесосудистое давление, еще больше затрудняется венозный отток, что приводит к развитию отека. Следствием этого является увеличение подвижности зубов, а также усиление механического воздействия на сосудистую систему, активизируются деструктивные процессы в костной ткани пародонта, усиливается остеокластическая резорбция [5, 6, 7, 8].

Наряду с расстройством микроциркуляции в этиологии хронического генерализованного пародонтита, микробный фактор играет существенную роль. Воспаление, возникающее в результате воздействия микробного фактора, морфологически

выражается в разрушении эпителиально-десневого прикрепления и образовании пародонтального кармана. Естественно, что борьба с микробной инфекцией является важнейшей задачей в борьбе с заболеваниями пародонта [9, 10].

В последнее время перспективным направлением лечения хронических форм пародонтита стало использование лазерных технологий. Под действием световой энергии происходит активация фотосенсибилизатора, предварительно введенного в зону гнойно-воспалительного процесса, с последующим образованием синглетного кислорода и свободных радикалов (вследствие митоза, кислой реакции среды, повышенной температуры), являющихся продуктами цепочки фотохимических реакций. Реакционные агенты разрушают мембрану микробной стенки, что ведет к ее гибели, устраняя причину развития гнойно-воспалительных процессов. Бактериотоксическая светотерапия (БТС-терапия) – метод селективного подавления патогенной микрофлоры, сенсибилизированной специальными препаратами (фотосенсибилизаторами) и активируемой лазерным светом относительно небольшой мощности [11].

В последние годы произошел значительный сдвиг в восстановительном лечении, являющимся компонентом комплексной терапии, воспалительных заболеваний пародонта. Помимо санации десневых карманов и остановки процесса деструкции, достигается, по возможности, полная регенерация ранее разрушенных соединительно-тканного матрикса и костной ткани, что является достижимым по мере развития регенерационных методов лечения воспалительных заболеваний пародонта. Остеопластический материал Био-Ген занимает достойное место в арсенале практической стома-

тологии при восстановительном лечении хронического генерализованного пародонтита [12, 13].

Целью нашей работы явилось повышение эффективности лечения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом путем применения бактериотоксической светотерапии с последующим хирургическим вмешательством с остеопластическим материалом Био-Ген.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 30 пациентов – основная группа и 30 пациентов – контрольная группа, которым проводилось лечение хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести, в возрасте от 50 до 59 лет, не имевших сопутствующей патологии. Пациентам основной группы, помимо стандартного комплексного лечения заболевания, был проведен курс бактериотоксической светотерапии с фотолоном (3 сеанса) с последующим хирургическим лечением с применением остеопластического материалом Био-Ген. У пациентов контрольной группы лечение заболевания включало стандартный комплекс: снятие зубных отложений с помощью ультразвукового стоматологического аппарата "Пьезон-Мастер", антисептическую обработку пародонтальных карманов раствором хлоргексидина 0,06%, а также местную медикаментозную терапию (аппликации "Метрогил дента").

Стоматологическое обследование включало сбор анамнеза и клиническое обследование, проводившееся по классической схеме. Гигиеническое состояние полости рта оценивалось по величине индекса гигиены Федорова-Володкиной (ГИ). О степени изменений, происходящих в пародонте, а также об их динамике в процессе лечения судили по уровню индекса CPITN.

Анализ результатов проводили до лечения, спустя месяц, 6 месяцев, один год после проведенного комплексного лечения. Данные фиксировались в карте стоматологического больного.

Пациентам основной группы до оперативного вмешательства была проведена бактериотоксическая светотерапия с фотосенсибилизатором "Фотолон", разведенным по инструкции. Далее было проведено хирургическое лечение заболевания с применением остеопластического материала Био-Ген.

Ход оперативного вмешательства. Под местной анестезией (ультракаин 3,0) производится разрез, откидывается слизисто-надкостничный лоскут альвеолярного отростка. Из костных карманов удаляются грануляции. Производится деэпителизация, декортикация. Скалером обрабатываются корни зубов и карманы. В карманы укладывается материал «Биоген». Накладываются швы, пародонтологическая повязка Voco-рас.

Для БТС-терапии в работе был использован фотосенсибилизатор II поколения – производное хлорина Е6 Фотолон (АО «Белмедпрепараты», Беларусь).

Для активации фотосенсибилизатора применялся лазерный диодный модуль ML500-SP (ЗАО «МИЛОН ЛАЗЕР», г. Санкт-Петербург). В нашей работе применялся световод с плоским торцом и фокусирующей микролинзой.

Методика БТС-терапии: в пародонтальные карманы и на десневой край предварительно нанесли фотосенсибилизатор Фотолон на 15 минут. Затем воздействовали лазером (плотность мощности – 200 мВт, экспозиция – 60 с) – 2 процедуры с интервалом 5 дней до операции и 1 процедура через 10 дней после вмешательства.

Во время хирургического этапа лечения применялся остеопластический материал Био-Ген ("Bioteck", Италия). Материал изготавливается на основе конской кости, в процессе производства проходит уникальный цикл энзимной деантигенации. Данный цикл позволяет удалить из костного материала животного происхождения любой тип антигена, не меняя биологические и механические свойства минерального компонента кости (не происходит кальцинация), сохранив при этом коллаген I типа. Именно поэтому, материал Био-Ген после подсадки ведет себя в полном соответствии с физиологией человека. Его реконструирующие показатели соответствуют показателям собственной кости пациента.

Материал содержится в дегидрированной форме, поэтому перед применением его помещают на 1-2 минуты в стерильный физиологический раствор.

Для изучения состояния микроциркуляции тканей пародонта нами использовался лазерный анализатор капиллярного кровотока "ЛАКК-02" (НПП "Лазма" г. Москва), с помощью которого определялись интегральный коэффициент вариации (K_v) и индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ).

Забор материала для микробиологического исследования проводили после 1-го и 2-го сеансов БТС-терапии и спустя 10 дней после оперативного вмешательства во время снятия швов (после 3-го сеанса БТС-терапии).

Взятие материала проводили с помощью стерильных ватных тампонов из содержимого пародонтальных карманов, использовались следующие питательные среды: кровяной агар, шоколадный агар, желточно-солевой агар, среды Эндо, Сабуро.

Результаты лечения оценивались на основании жалоб пациентов, данных клинического обследования, данных микробиологических исследований, а также изучения состояния микроциркуляции тканей пародонта. Клиническое наблюдение проводилось через 1, 6 месяцев и 1 год.

По результатам исследования в программах MS Excel 2000 и Statistica 6.0 производили статистический анализ. Для сравнения количественных переменных применяли критерий Стьюдента. Различия считались значимыми при уровне $p > 0,05$.

**Динамика показателей клинических индексов CPITN
и GI пациентов основной и контрольной групп**
Dynamics of indices of clinical indices CPITN and GI of patients
in the main and control groups

Клинические индексы	До лечения (M±m)	После лечения	
		1 месяц (M±m)	6 месяцев (M±m)
Основная группа			
ГИ	2,31±0,22 p<0,02	1,26±0,26 p<0,01	1,30±0,16 p>0,05
CPITN	2,3±0,02 p>0,05	0,4±0,02 p<0,02	0,83±0,03 p<0,01
Контрольная группа			
ГИ	4,3±0,03 p<0,02	3,8±0,21 p<0,01	3,1±0,16 p>0,05
CPITN	3,8±0,02 p>0,05	3,5±0,02 p<0,02	3,5±0,03 p<0,01

Примечание: М – среднее значение показателя; ±m – ошибка репрезентативности;
р – достоверность различия показателей.

Таблица 2 / Table 2

**Динамика показателей микроциркуляции у пациентов
с ХГП средней степени тяжести**

Dynamics of microcirculation indices in patients with HGP of moderate severity

Группа пациентов	Показатель	До лечения, (M±m)	После лечения через, (M±m)		
			1 месяц	6 месяцев	1 год
Основная	Kv (%)	4,9±4,2 p<0,02	8,7±3,9 p<0,01	12,8±4,6 p<0,01	17,4±7,7 p<0,01
	ИЭМ (п.е.)	0,48±0,3 p<0,05	0,76±0,3 p>0,05	1,24±0,4 p>0,05	1,69±0,5 p>0,05
Контрольная	Kv (%)	4,5±8,5 p<0,02	4,8±0,1 p<0,02	5,1±5,7 p<0,01	5,7±9,5 p<0,01
	ИЭМ (п.е.)	0,44±0,5 p>0,05	0,56±0,1 p>0,05	0,63±0,3 p>0,05	0,87±0,4 p>0,05

Примечание: М – среднее значение показателя; ±m – ошибка репрезентативности;
р – достоверность различия показателей.

Результаты и обсуждение

По результатам клинического исследования все обследуемые (пациенты основной и контрольной групп) имели жалобы на боль и кровоточивость десен при приеме пищи, а также на подвижность зубов, неприятный запах изо рта. При осмотре были выявлены: большое количество над- и поддесневых зубных отложений, гиперемия десен, небольшое оголение шеек зубов, подвижность первой степени. Глубина пародонтальных карманов была до 5 мм.

В результате проведенного нами комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита (основная группа), которое включало 3 сеанса бактериотоксической светотерапии с фотолоном и оперативное вмешательство с применением остеопластического материала Био-Ген была отмечена положительная динамика у всех

обследуемых пациентов.

Через 10 дней были сняты швы. Еще через неделю десна была бледно-розового цвета, не кровоточила.

Через месяц у основной группы при осмотре признаки воспаления отсутствовали, пациенты жалоб не предъявляли. У пациентов контрольной группы отмечалась небольшая кровоточивость десен при зондировании; пациенты имели жалобы на небольшую кровоточивость при чистке зубов.

При осмотре пациентов (основная группа) через 6 месяцев после проведенного лечения мы обнаружили удовлетворительное состояние пародонта у пациентов, без признаков обострения. Пациенты не предъявляли жалоб и поддерживали хорошую гигиену полости рта. Пациенты контрольной группы предъявляли жалобы на непри-

**Состав микрофлоры после хирургического лечения
хронического генерализованного пародонтита (lg КОЕ/мл, M±m)**
Composition of microflora after surgical treatment of chronic generalized periodontitis
(lg CFU / ml, M±m)

Род, вид микроорганизма	До лечения	После лечения, через		
		1 сеанс	2 сеанса	3 сеанса
<i>S. pyogenes</i>	6,4 ± 0,2 p<0,01	4,2 ± 0,2 p>0,05	0	0
<i>Streptococcus spp.</i> (grp.C)	5,6 ± 0,2 p<0,01	4,1 ± 0,2 p>0,05	0	0
<i>Streptococcus spp.</i> (grp.G)	6,3 ± 0,2 p<0,02	0	0	0
<i>Streptococcus spp.</i> (grp.F)	6,2 ± 0,1 p<0,01	4,3 ± 0,2 p>0,05	0	0
<i>Streptococcus mitis</i>	5,3 ± 0,2 p<0,02	3,5 ± 0,2 p>0,05	0	0
<i>S. aureus</i>	5,9 ± 0,2 p<0,01	4,0 ± 0,2 p>0,05	0	0
<i>Acinetobacter</i>	5,8 ± 0,2 p<0,01	4,5 ± 0,2 p<0,01	3,7 ± 0,2 p>0,05	0
<i>Bacteroides</i>	7,7 ± 0,1 p<0,02	6,5 ± 0,2 p>0,05	4,0 ± 0,1 p>0,05	3,0 ± 0,1 p>0,05
<i>Fusobacterium</i>	7,9 ± 0,1 p<0,01	6,9 ± 0,1 p>0,05	4,5 ± 0,1 p>0,05	2,9 ± 0,1 p>0,05
<i>Prevotella</i>	7,6 ± 0,2 p<0,02	0	0	0
<i>Peptostreptococcus</i>	7,2±0,2 p<0,01	6,0±0,2 p>0,05	3,5±0,2 p>0,05	2,6±0,1 p>0,05

Примечание: М – среднее значение показателя; ±m – ошибка репрезентативности;
p – достоверность различия показателей

ятный запах изо рта, боль при приеме пищи, кровоточивость при чистке зубов. При осмотре были выявлены отечность слизистой оболочки, кровоточивость при зондировании.

Через 1 год клиническое исследование подтверждало ремиссию у всех пациентов основной группы. У пациентов контрольной группы отмечались все признаки воспаления, определялась оголение шеек зубов, подвижность I-II степени.

Динамика показателей клинических индексов CRITN и GI при лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести пациентов основной и контрольной групп представлена в таблице 1.

При изучении микроциркуляции тканей пародонта методом лазерной доплеровской флоуметрии нами были получены следующие данные. До проведенного лечения у всех пациентов отмечалось увеличение амплитуды дыхательного ритма и составила (АНФ) 2,32 п.е. (N ≈ 0,5 п.е. по инфракрасному каналу). Показатели микроциркуляции у пациентов основной группы были следующие: интегральный коэффициент вариации $K_v = 4,9\%$, индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ) составлял 0,48 п.е. В контрольной группе $K_v = 4,5\%$, ИЭМ составлял 0,44 п.е.

Через 1 месяц после лечения в основной группе пациентов интегральный коэффициент вариации

составил $K_v = 8,7\%$, ИЭМ = 0,76 п.е. В контрольной группе $K_v = 4,8\%$, ИЭМ = 0,56 п.е.

Через 6 месяцев: в основной группе $K_v = 12,8\%$, ИЭМ = 1,24 п.е., что указывает на уменьшение стаза и отечности и улучшение трофики; в контрольной группе $K_v = 5,1\%$, ИЭМ = 0,63 п.е.

Спустя 1 год после комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести (основная группа) интегральный коэффициент вариации составил 17,4 %. Индекс эффективности микроциркуляции через год увеличился и составил 1,69 п.е. В контрольной группе пациентов $K_v = 5,7\%$, ИЭМ = 0,87 п.е. Динамика изменения показателей микроциркуляции представлена в таблице 2.

Образцы для микробиологического исследования у пациентов основной группы были взяты после 1-го, 2-го и 3-го сеансов бактериотоксической светотерапии. Данные результатов исследования представлены в таблице 3.

Микробиологическое исследование у пациентов основной группы после комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести, которое включало 3 сеанса бактериотоксической светотерапии с фотоном и хирургического лечения с применением остеопластического материала Био-Ген показало высокую эффективность данного метода лечения.

Заключение

После комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести (основная группа), которое включало 3 сеанса бактериотоксической светотерапии с фотолоном и хирургического лечения с применением остеопластического материала Био-Ген произошли значительные изменения гемодинамических показателей микроциркуляции, в сравнении с пациентами контрольной группы.

При микробиологическом анализе до проведения комплексного лечения содержание основных пародонтопатогенных микроорганизмов было высоким. После комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести, которое включало 3 сеанса бактериотоксической светотерапии с фотолоном и хирургического лечения с применением остеопластического материала Био-Ген выявлено значительное снижение или полное отсутствие основных пародонтопатогенных видов микроорганизмов.

Применение комплексного лечения, которое включает бактериотоксическую светотерапию с фотолоном и хирургическое лечение с применением остеопластического материала Био-Ген при лечении хронического генерализованного пародонтита демонстрирует выраженный терапевтический эффект, что позволяет рекомендовать его в широкую стоматологическую практику.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Канкян А.П. *Болезни пародонта: новые подходы в этиологии, патогенезе, диагностике, лечении и профилактике*. Ереван: Тигран Мес; 2006. 358 с. [Kankanyan A.P. *Periodontal diseases: new approaches in aetiology, pathogenesis, diagnostics, treatment, and prevention*. Erevan: Tigran Mes Publ.; 2006. 358 p. (In Russ.).]
2. Янушевич О.О. Заболевания пародонта. *Современный взгляд на клинко-диагностические и лечебные аспекты*. Москва: Гэотар-Медиа; 2010. 160 с. [Yanushevich O.O. *Periodontal diseases. Modern take on clinicodiagnostic and medical aspects*. Moscow: Geotar-Media Publ.; 2010. 160 p. (In Russ.).]
3. Орехова Л.Ю. Проблемы стоматологического здоровья у лиц молодого возраста (обзор литературы). *Пародонтология*. 2014; 2(71): 3-5. [Orehova L.Yu. Problems of dental care for young people (literature review). *Parodontologiya*. 2014; 2(71): 3-5. (In Russ., English abstract)].
4. Цепов Л.М. Некоторые аспекты этиологии и патогенеза хронических генерализованных заболеваний пародонта (обзор литературы). *Пародонтология*. 2005; 2: 3-6. [Tserov L.M. Some aspects of etiology and pathogenesis of chronic inflammatory generalized diseases of periodontal (literature review). *Parodontologiya*. 2005; 2: 3-6. (In Russ., English abstract)].
5. Безрукова И.В., Грудянов А.И. *Агрессивные формы пародонтита*. Москва: ООО "Медицинское информационное

агентство"; 2002. 127 с. [Bezrukova I.V., Grudyanov A.I. *Aggressive forms of periodontitis*. Moscow. ООО "Meditsinskoe informacionnoe agentstvo" Publ.; 2002. 127 p. (In Russ.).]

6. Жулев Е.Н., Федосеева И.Г., Алеексеева Н.А. Состояние микроциркуляции тканей пародонта у пациентов с рецессией десны и искусственными коронками. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 4: 47-53. [Zhulev E.N., Fedoseeva I.G., Alekseeva N.A. The status of microcirculation of parodontium tissues in patients with gum recession and artificial crowns. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 4: 47-53. (In Russ., English abstract)].

7. Бычкова Н.П., Скоринова Л.А., Волков В.А., Лапина Н.В. Динамика показателей микроциркуляции тканей пародонта при реконструкции дна верхнечелюстного синуса с применением остеопластического материала Био-Ген. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 1: 15-21. [Bychkova N.P., Skorikova L.A., Volkov V.A., Lapina N.V. Dynamics of microcirculation of parodontium tissues indices when reconstructing the bottom of the upper jaw sinus with the use of the osteoplastic material Bio-Gen. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 1: 15-21. (In Russ., English abstract)].

8. Бычкова Н.П., Скоринова Л.А. Динамика показателей микроциркуляции тканей пародонта у лиц с хроническим генерализованным пародонтитом. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016; 4: 20-23 [Bychkova N.P., Skorikova L.A. Dynamics of microcirculation of parodontal tissue in people with chronic generalized periodontitis. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2016; 4: 20-23. (In Russ., English abstract)].

9. Грудянов А.И. Количественная оценка микробиоценозов полости рта при заболеваниях пародонта. *Пародонтология*. 2011; 2(59): 19-22 [Grudyanov A.I. Quantitative assessment of microbiocenosis of oral cavity in periodontal diseases. *Parodontologiya*. 2011; 2(59): 19-22. (In Russ., English abstract)].

10. Кузнецов Е.А., Царев В.Н., Давыдова М.М. *Микробная флора полости рта и ее роль в развитии патологических процессов*. Москва: Медицина; 1995. 73 с. [Kuznetsov E.A., Tsarev V.N., Davydova M.M. *Mikrob flora of oral cavity and its role in pathologic processes development*. Moscow. Medicina Publ.; 1995. 73 p. (In Russ.).]

11. Павленко А.В., Дмитриева Э.А., Лузин В.И. Гистологическое строение регенерата при заполнении костного дефекта easygraft и трикальцийфосфатом. *Морфология*. 2011; 5(2): 49-54 [Pavlenko A.V., Dmitrieva E.A., Luzin V.I. Histological structure of a regenerate when filling a bone defect with easygraft and tricalcium phosphate. *Morfologiya*. 2011; 5(4): 49-54. (In Russ., English abstract)].

12. Ohba S., Wang W., Itoh S., Takagi Y. Acceleration of new bone formation by an electrically polarized hydroxyapatite microgranule / platelet-rich plasma composite. *Rosenquist Acta Biomateriale*. 2012; 8(5): 2778-2787.

13. Ladd A.L., Wirsing K. Bone Graft Substitutes. *Principles and Practice of Wrist Surgery*. 2010; 277-288.

Поступила / Received 29.12.2017

Принята в печать / Accepted 02.03.2018

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

Контактная информация: Бычкова Наталья Павловна; тел. +7(988)5248931; e-mail: bnp30@mail.ru; Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4.

Corresponding author: Nataly P. Bychkova; tel. +7(988)5248931; e-mail: bnp30@mail.ru; 4, Sedina str., Krasnodar, Russia, 350063.

А. А. ВЕРЕВКИН¹, А. А. СЛАВИНСКИЙ¹, Е. Д. КОСМАЧЕВА^{1,2}, Т. В. СТАВЕНЧУК²

ЭКСПРЕССИЯ МОЛЕКУЛ КЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ И РЕЦЕПТОРОВ КОМПЛЕМЕНТА В ДИАГНОСТИКЕ ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО СЕРДЦА

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

² ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. 1 Мая, д. 167, Краснодар, Россия, 350086.

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценить изменения экспрессии молекул клеточной адгезии и рецепторов комплемента при отторжении сердечного трансплантата с использованием компьютерной морфометрии для улучшения эндомикардиальной биопсийной диагностики.

Материалы и методы. Для исследования использовали эндомикардиальные биоптаты 20 пациентов, перенесших трансплантацию сердца. Гистологические срезы были окрашены по стандартной методике гематоксилином и эозином, а также непрямым иммуногистохимическим методом с детекцией АВС на CD21 и CD31. Методом компьютерной морфометрии в биоптате оценивали площадь положительной реакции.

Результаты. Все биоптаты разделены по степеням отторжения следующим образом: степень 0R – 8 образцов, 1R – 10 образцов, 2R – 7 образцов, 3R – 4 образца. Экспрессия CD21 составляет 0,31% в образцах с 0R, 1,09% при 1R, при отторжении 2R – 2,01%, а для 3R – уже 4,15%. Занимаемая CD31-позитивными клетками площадь составляет 3,49% для биоптатов с 0R, при отторжении 1R этот показатель уменьшается в 1,3 раза, в биоптатах с 2R этот показатель меньше в 1,8 раза, а для образцов с 3R – в 2,6 раза.

Заключение. Определение содержания CD21-позитивных клеток в миокарде позволяет сделать прогноз развития кардиосклероза, а также склонность к хроническому клиническому течению реакции отторжения. Экспрессия CD31 дает возможность оценить состояние сосудов микроциркуляторного русла в трансплантированном органе, что также важно для предупреждения сердечной недостаточности.

Ключевые слова: эндомикардиальная биопсия; отторжение трансплантированного сердца; компьютерная морфометрия

Для цитирования: Веревкин А.А., Славинский А.А., Космачева Е.Д., Ставенчук Т.В. Экспрессия молекул клеточной адгезии и рецепторов комплемента в диагностике отторжения трансплантированного сердца. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(2): 58-62. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-58-62

For citation: Verevkin A.A., Slavinskiy A.A., Kosmacheva E.D., Stavenchuk T.V. Expression of cell adhesion molecules and complement receptors in diagnostics of transplanted heart rejection. *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik*. 2018; 25(2): 58-62. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-58-62

А. А. VEREVKIN¹, А. А. SLAVINSKIY¹, Е. Д. KOSMACHEVA^{1,2}, Т. В. STAVENCHUK²

EXPRESSION OF CELL ADHESION MOLECULES AND COMPLEMENT RECEPTORS IN DIAGNOSTICS OF TRANSPLANTED HEART REJECTION

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Sedina str., 4, Krasnodar, Russia, 350063.

² Scientific Research Institution – S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, 1 Maya str., 167, Krasnodar, Russia, 350086.

ABSTRACT

Aim. Characterization of the changes in expression of cell adhesion molecules and complement receptors in the transplanted heart rejection using computer morphometry to improve the quality of endomyocardial biopsy diagnostics.

Materials and methods. Endomyocardial biopsies of 20 patients undergoing cardiac transplantation were used. Histological

sections were stained using a standard procedure with hematoxylin and eosin, as well as an indirect immunohistochemical method with the ABC detection system against CD21 and CD31. The area of the positive reaction was estimated with computer morphometry.

Results. All biopsies are divided according to the degrees of rejection as follows: degree 0R – 8 samples, 1R – 10 samples, 2R – 7 samples, 3R – 4 samples. CD21 expression is 0.31% in samples with 0R, 1.09% at 1R, 2R rejection of 2.01%, and for 3R – 4.15%. The area occupied by CD31-positive cells is 3.49% in 0R, at 1R rejection this index decreases by 1.3 times, in biopsy samples with 2R this index is 1.8 times less, and for samples with 3R it decreases by 2.6 times.

Conclusion. Evaluation of CD21-positive cells in the myocardium allows us to predict cardiosclerosis, as well as a tendency to a chronic clinical course of the rejection. Expression of CD31 makes it possible to assess condition of the microcirculatory vessels in the graft, which is also important for the heart failure prevention.

Keywords: endomyocardial biopsy; transplanted heart rejection; computer morphometry

Введение

Отторжение трансплантированного сердца (ОТС) – состояние, существенно лимитирующее продолжительность и качество жизни реципиентов. Своевременное выявление этого патологического процесса позволяет скорректировать иммуносупрессивную терапию и таким образом предотвратить отказ донорского органа и увеличить выживаемость пациентов после трансплантации [1]. Учитывая большое количество операций по пересадке сердца, проводимых ежегодно в России и в мире [2], диагностика ОТС представляется чрезвычайно актуальной проблемой.

«Золотой стандарт» верификации реакции отторжения – эндомикардиальная биопсия (ЭМБ) с доступом через вену (чаще всего, бедренную) и забором кусочков ткани из межжелудочковой перегородки [3]. В дальнейшем полученные фрагменты ткани подлежат гистологическому и иммуногистохимическому исследованию. Общепринятая на сегодняшний день классификация ОТС, предложенная Международным сообществом трансплантации сердца и легких (ISHLT, 2010) [4], включает в себя четыре степени тяжести клеточного отторжения: Нулевая (0R, отсутствие лимфоцитарной инфильтрации и очагов повреждения кардиомиоцитов), Первая (1R, инфильтрат в интерстиции и периваскулярном пространстве, а также один локус миоцитарного поражения), Вторая (2R, несколько локусов повреждения кардиомиоцитов и инфильтрации), Третья (3R, инфильтрация миокарда лимфоцитами, эозинофилами и макрофагами носит диффузный характер, отмечается выраженный миоцитолиз). Кроме того, различают антитело-опосредованное отторжение (Antibody-mediated rejection, AMR), для которого характерно наличие активированных макрофагов, отек стромы, а также депозиты компонентов компонента C3d и C4d по данным иммуногистохимического исследования [5].

Несмотря на общую тенденцию последних лет к разработке и внедрению неинвазивных методов диагностики ОТС, продолжают исследования и по уточнению и дополнению патогистологических критериев отторжения, в том числе поиск новых иммуногистохимических маркеров данного патологического процесса. Одними из возможных

кандидатов на эту роль служат белки, образующие лимфоцитарный корецепторный комплекс (CD21) и тромбоцитарно-эндотелиальные молекулы клеточной адгезии первого типа (PECAM-1, или CD31).

Цель исследования: оценить изменения экспрессии маркеров CD21 и CD31 при отторжении сердечного трансплантата с использованием компьютерной морфометрии для повышения качества гистологической диагностики.

Материалы и методы

В исследовании использовали 29 эндомикардиальных биоптатов от 20 пациентов (15 мужчин, 5 женщин; средний возраст 49 лет), которые перенесли ТС в Центре грудной хирургии НИИ ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского. Взятые кусочки миокарда зафиксировали в течение 24 часов в 10% растворе нейтрального забуференного формалина, после чего провели в парафин по стандартной методике с применением гистопроцессора STP120-2 (Thermo Scientific, США). Парафиновые блоки изготовили с помощью модульной установки EG1150H (Leica, Германия). В дальнейшем для приготовления срезов использовали ротационный микротом Rotary 3003 (PFM medical, Германия). Срезы толщиной 5 мкм помещали на предметное стекло, после чего подвергали депарафинизации и регидратации по общепринятой методике с применением ксилола и батареи спиртов нисходящей концентрации. Затем срезы окрашивали гематоксилином-эозином по стандартному протоколу, а также непрямым стрептавидин-биотиновым иммуногистохимическим методом с HRP-бензидином в качестве системы детекции (сыворотки anti-CD21 clone LT21 и anti-CD31 clone WM59, Sigma Aldrich, США) и, используя синтетическую монтирующую среду, заключали под покровное стекло.

Микроскопию и фотографирование полученных гистологических препаратов осуществляли с помощью микроскопа Olympus CX 41 (Япония). Морфометрический анализ выполняли с помощью распространяемого по GNU GPL программного обеспечения ImageJ (US National Institutes of Health, США) на фотографиях препаратов с увеличением окуляра x10 и объективов x20 и x40. Измерение площади биоптата выполняли во всех

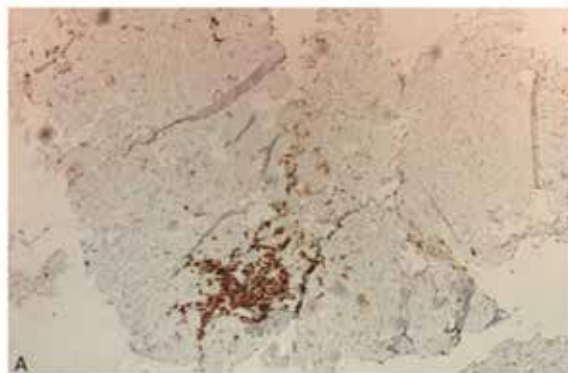


Рис. 1. Компьютерная обработка изображений с помощью приложения ImageJ. А – исходное изображение. В – результат бинаризации изображения после подстройки чувствительности. Черным цветом окрашены CD21-позитивные клетки.

Fig. 1. Computer processing of images with program ImageJ. А – original image. В – result of binarization after threshold leveling. Black color means CD21-positive cells.

случаях. Для препаратов после иммуногистохимической реакции оценивали площадь положительно прореагировавшей области.

Цифровая обработка включала в себя последовательное подавление цветового канала, бинаризацию с заданием порога чувствительности и оценку площади окрашенных объектов. (рис. 1). Для количественной оценки результатов нами предложен показатель под названием процент площади (ПП), равный отношению площади прореагировавшей области к площади биоптата [6].

Результаты и обсуждение

В зависимости от тяжести отторжения, биоптаты разделили следующим образом: нулевая степень (0R) диагностирована в 8 случаях; к первой степени (1R) отнесено 10 биоптатов; в 7 образцах наблюдается вторая степень (2R); к третьей степени (3R) отнесено 4 биоптата. Для препаратов, входящих в каждую из вышеперечисленных групп, определяли размеры области, давшей положительную иммуногистохимическую реакцию. Данные о маркерах CD21 и CD31 представлены в таблице.

Экспрессия CD21 повышается с нарастанием степени тяжести отторжения (рис. 2). Так, составляя всего 0,31% в образцах с 0R, она повышается для пациентов с 1R в 3,5 раза, при отторжении 2R – в 6,5 раз, а для 3R – уже в 13,4 раза.

Интересна динамика экспрессии тромбоцитарно-эндотелиальной молекулы клеточной адгезии.

Этот показатель снижается с повышением выраженности иммунного воспалительного процесса в миокарде: так, в биоптатах пациентов без отторжения занимаемая CD31-позитивными клетками площадь составляет 3,49%, при отторжении 1R этот показатель уменьшается в 1,3 раза, в биоптатах с 2R этот показатель меньше в 1,8 раза, а для образцов с 3R – в 2,6 раза. На рисунке 3 представлены сводные данные об экспрессии CD21 и CD31 в миокарде.

Данный график отражает характер зависимости между тяжестью реакции отторжения и экспрессией маркеров CD21 и CD31. С нарастанием выраженности иммунного воспаления также увеличивается и площадь положительной реакции на рецептор комплемента второго типа. В то же время число CD31-позитивных клеток будет тем меньше, чем выше интенсивность реакции отторжения.

Рецептор комплемента второго типа (CD21) располагается на поверхности В- и (в меньшей степени) Т-лимфоцитов и участвует в связывании компонентов комплемента C3b, C3d и C3dg. В ассоциации с молекулами CD19 и CD27 он образует так называемый В-лимфоцитарный корецепторный комплекс [7]. Повышение его экспрессии напрямую связано с увеличением тяжести воспалительной реакции, что и наблюдалось в нашем исследовании. По имеющимся в литературе данным, увеличение содержания CD21-позитивных клеток напрямую связано с дальнейшим разви-

Таблица / Table

Процент площади, занимаемой CD21- и CD31-позитивными клетками в биоптате, по данным компьютерной морфометрии

Area percentage of CD21- and CD31-positive cells according to computer morphometry

Степень тяжести отторжения	Площадь (M±m), %	
	CD21	CD31
0R (n=8)	0,31±0,01	3,49±0,12
1R (n=10)	1,09±0,08	2,72±0,09
2R (n=7)	2,01±0,10	1,95±0,05
3R (n=4)	4,15±0,20	1,34±0,10

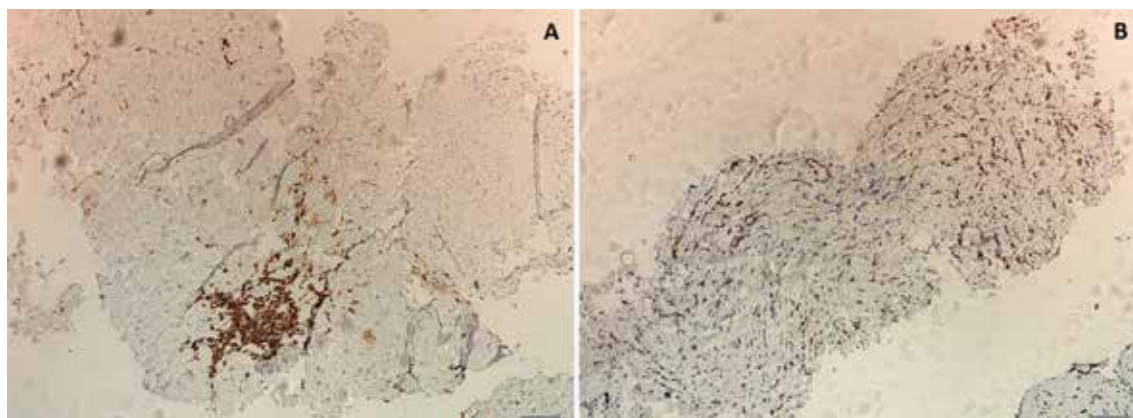


Рис. 2. Экспрессия маркера CD21 в биоптате при отторжении 1R (A) и 3R (B). Инфильтрат в первом случае имеет очаговый, а во втором – диффузный характер. Непрямая иммуногистохимическая реакция. Увеличение: ок. 10х., об. 20х.

Fig. 2. CD21 expression in myocardium with 1R (A) and 3R (B) rejection. Focal infiltration in case A and diffuse infiltration in case B is observed. Indirect immunohistochemistry. Magnification: app. x10, obj. x20.

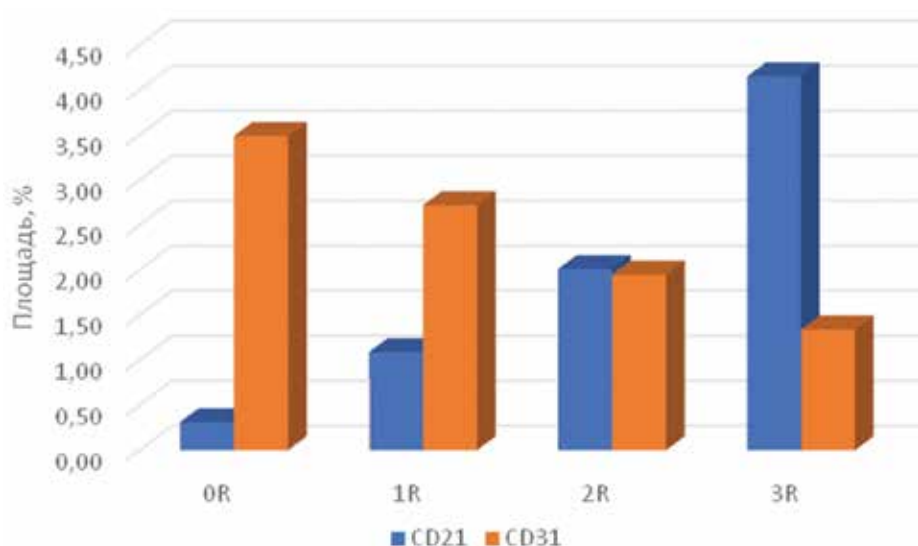


Рис. 3. Экспрессия маркеров CD21 и CD31 в эндомикардиальном биоптате в зависимости от тяжести реакции отторжения.

Fig. 3. CD21 and CD31 expression in endomyocardial biopsy depending on rejection severity.

ем выраженного фиброза в изучаемом органе [8]. Кроме того, наличие его на поверхности клеток тормозит процесс апоптоза В-лимфоцитов, что дополнительно усугубляет воспалительную реакцию [9].

Тромбоцитарно-эндотелиальная молекула клеточной адгезии первого типа (Platelet/endothelial cell adhesion molecule – 1, PECAM-1, или CD31) служит одной из главных молекул межклеточных контактов эндотелиальных клеток [10]. Кроме того, данный белок обеспечивает взаимодействие лейкоцитов с эндотелием на начальных этапах воспалительной реакции. В меньших количествах CD31 экспрессируется на поверхности тромбоцитов и Т-лимфоцитов, а также дендритных клеток. Распределение CD31-позитивных клеток в нашем исследовании соответствовало расположению кровеносных сосудов в миокарде, что соотносится с данными литературы [11], уменьшение же его экспрессии с нарастанием выраженности отторжения, по-видимому, означает повреждение

эндотелия в ходе воспалительной реакции. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о том, что угнетение функции PECAM способствует ишемическому повреждению органа [12]. В нашем случае это означает развитие болезни коронарных сосудов пересаженного сердца (БКАПС), представляющей серьезную угрозу функционированию трансплантата [13].

Заключение

Таким образом, определение содержания CD21-позитивных клеток в миокарде позволяет сделать прогноз развития кардиосклероза, а также установить хронический характер течения реакции отторжения. Связано это с тем, что длительное время персистирующие в миокарде В-лимфоциты вырабатывают цитокины и антитела, поддерживающие воспалительную реакцию и ремоделирование сердца. Экспрессия CD31 дает возможность оценить состояние эндотелия микрососудов миокарда, в частности, функции межкле-

точного взаимодействия. Поскольку коронарные артерии повреждаются при развитии ОТС в первую очередь, а их дисфункция приводит к дополнительному ишемическому поражению миокарда, оценка состояния микроциркуляторного русла имеет важное значение для предупреждения сердечной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Urbanowicz T., Baszyńska-Wachowiak H., Ligowski M. et al. Comparison of conventional tacrolimus versus prolong release formula as initial therapy in heart transplantation. *Ann Transplant.* 2014; 19: 295-99. DOI: <http://dx.doi.org/10.20883/jms.2016.125>.
2. Барбухатти А. О., Космачева Е. Д., Кижватова Н. В. и др. Первый опыт трансплантации сердца в Краснодарском крае. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2014; 14 (3): 42-47. [Barbukhatti A.O, Kosmacheva E.D., Kizhvatova N.V. et al. First experience with heart transplantation in Krasnodar region. *Russian journal of transplantology and artificial organs.* 2014; 14 (3): 42-47. (In Russ., English abstract)].
3. Васичкина Е.С., Митрофанова Л.Б., Татарский Р.Б. и др. Эндомиокардиальная биопсия у взрослых и детей. *Вестник аритмологии.* 2014; 76: 37-40. [Vasichkina E.S., Mitrofanova L.B., Tatarsky R.B. et al. Endocardial biopsy in adults and pediatric patients. *Journal of arrhythmology.* 2014; 76: 37-40. (In Russ., English abstract)].
4. Berry G.J., Angelini A, Burke M.M. et al. The ISHLT working formulation for pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation: evolution and current status (2005–2011). *J Heart Lung Transplant.* 2011; 30: 601-611. DOI: 10.1016/j.healun.2011.02.015.
5. Berry G.J., Burke M.M., Anderson C. et al: The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation for standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody – mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Transplant.* 2013; (32)12: 1147-61.
6. Веревкин А.А., Славинский А.А., Космачева Е.Д., Ставенчук Т.В. Патоморфологические признаки повреждения миокарда при отторжении трансплантированного сердца. Ку-

банский научный медицинский вестник. 2017; 24(6): 27-31. [Verevkin A.A., Slavinskiy A.A., Kosmacheva E.D., Stavenchuk T.V. Pathomorphological signs of myocardium lesion in transplanted heart rejection. *Kubanskij nauchnyj medicinskiy vestnik.* 2017; 24(6): 27-31. (In Russ., English abstract)] DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-17-21.

7. Thorarinsdottir K, Camponeschi A, Cavallini N, Grimsholm O, Jacobsson L, Gertsson I, Mårtensson I L. CD21(-/low) B cells in human blood are memory cells. *Clin Exp Immunol.* 2016; 185(2): 252-62. DOI: 10.1111/cei.12795.

8. Doi H., Tanoue S., Kaplan D.E. Peripheral CD27-CD21-B-cells represent an exhausted lymphocyte population in hepatitis C cirrhosis. *Clin Immunol.* 2014; 150(2): 184-91. DOI: 10.1016/j.clim.2013.12.001.

9. Mitrevski M., Marrapodi R., Camponeschi A., Lazzeri C., Todi L., Quinti I., et al. Intravenous immunoglobulin replacement therapy in common variable immunodeficiency induces B cell depletion through differentiation into apoptosis-prone CD21(low) B cells. *Immunol Res.* 2014; 60(2-3): 330-8. DOI: 10.1007/s12026-014-8599-8.

10. Newman P.J., Berndt M.C., Gorski J., et al. PECAM-1 (CD31) cloning and relation to adhesion molecules of the immunoglobulin gene superfamily. *Science.* 1990; 247(4947): 1219-22.

11. Lertkietmongkol P., Liao D., Mei H., Hu Y., Newman P.J. Endothelial functions of platelet/endothelial cell adhesion molecule-1 (CD31). *Curr Opin Hematol.* 2016; 23(3): 253-9. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000239.

12. Valentini X., Gossiaux A., Caron N., Nonclercq D., Legrand A., Toubreau G. Monoclonal antibody to CD31 (PECAM-1) inhibits tubular regeneration after ischemia reperfusion injury in the rat. *Nephron Exp Nephrol.* 2011; 118(3): e60-8. DOI: 10.1159/000322481.

13. Zakliczyński M., Lekston A., Swierad M., Wnek A., Buszman P., Przybylski R., et al. Coronary artery disease in heart transplant recipients – diagnosis and treatment. Single centre experience based on results of elective coronary angiography. *Kardiol Pol.* 2003; 58(2): 109-20.

Поступила / Received 20.02.2018

Принята в печать / Accepted 02.04.2018

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

Контактная информация: Веревкин Александр Александрович. +7(964)9343006, e-mail: vilehand@bk.ru . 350901 Краснодар, ул. Черкасская, 135, кв. 155.

Corresponding author: Aleksandr A. Verevkin, +7(964)9343006, e-mail: vilehand@bk.ru fl. 155, 135 Cherkasskaya str., Krasnodar, Russian Federation, 350901.

О. В. ГУЛЕНКО, С. Б. ХАГУРОВА, К. А. ПОПОВ

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ И ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ КАРИЕСА ЗУБОВ У ДЕТЕЙ С ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

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

АННОТАЦИЯ

Цель. Изучить особенности функционирования прооксидантно-антиоксидантной системы и иммунной защиты при лечении кариеса зубов у детей с психоневрологическими расстройствами в разных возрастных группах.

Материалы и методы. Биологическим материалом для исследования была ротовая жидкость больных с кариесом зубов, имеющих психоневрологические расстройства (n=84 ребенка) и без коморбидной патологии (n=47 детей), контрольную группу составили 45 человек. Оценка выраженности нарушений в прооксидантно-антиоксидантной системе в ротовой жидкости проводили путем определения интенсивности хемилюминесценции по максимуму и площади вспышки, а также общей антиокислительной активности, характеризующей состояние антиоксидантной системы. Среди показателей ферментного звена антиокислительной защиты определяли активность супероксиддисмутазы, каталазы, а кроме того, рассчитывали интегральный показатель функционирования ферментов антирадикальной защиты. Исследование состояния местной иммунной защиты проводили путем определения содержания провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов, а также оценивая уровень лактоферрина.

Результаты. Распространенность кариеса зубов у обследованных детей с психоневрологическими расстройствами в обеих возрастных группах составила 100%, аналогичный показатель у детей из группы сравнения (7-12 лет) был 73,4%, группы (13-17 лет) – 84,1%. Также было установлено, что при психоневрологических расстройствах наблюдались выраженные изменения в функционировании прооксидантно-антиоксидантной системы ротовой жидкости с увеличением интенсивности свободнорадикального окисления (на 265-279% в 7-12 лет, 309-336% в 1-17 лет), выявлено повышение продукции интерлейкинов (2, 4, 8, 10) в 1,17-1,64 раза (в 7-12 лет) и в 1,51-2,24 раза (в 13-17 лет). После лечения отмечено улучшение показателей прооксидантно-антиоксидантной системы и иммунной защиты более выраженное (в 1,12-4,21 раза) в группах детей с психоневрологическими расстройствами, получавших комплексную стоматологическую помощь («Multistep»-регламент).

Заключение. Функционирование прооксидантно-антиоксидантной системы и регуляция иммунной защиты у детей с психоневрологическими расстройствами в разных возрастных группах имеет ряд особенностей, с которыми коррелируют клинические показатели. Использование комплексной стоматологической помощи («Multistep»-регламента) позволяет более полно осуществлять реабилитацию пациентов и достигать достоверно лучших результатов в нормализации биохимического состояния ротовой жидкости.

Ключевые слова: антиоксидантная система, интерлейкины, кариес, психоневрологические расстройства

Для цитирования: Гуленко О.В., Хагурова С.Б., Попов К.А. Особенности функционирования прооксидантно-антиоксидантной системы и регуляции иммунной защиты при лечении кариеса зубов у детей с психоневрологическими расстройствами. Кубанский научный медицинский вестник. 2018; 25(2): 63-71. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-63-71

For citation: Gulenko O.V., Khagurova S.B., Popov K.A. The functioning features of prooxidant-antioxidant system and the regulation of immune protection during dental caries treatment in children with neuropsychiatric disorders. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(2): 63-71. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-63-71

O. V. GULENKO, S. B. KHAGUROVA, K. A. POPOV

THE FUNCTIONING FEATURES OF PROOXIDANT-ANTIOXIDANT SYSTEM AND IMMUNE PROTECTION DURING DENTAL CARIES TREATMENT IN CHILDREN WITH NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS

ABSTRACT

Aim. To study the functioning of the prooxidant-antioxidant system and immune defense in the treatment of dental caries in children with psychoneurological disorders in different age groups.

Materials and methods. Biological material for the study was oral fluid of patients with tooth decay, with neuropsychiatric disorders (n=84 children) and without comorbid pathology (n=47 children), the control group was 45 people. An evaluation of the severity of the disturbances in the prooxidant-antioxidant system in the oral fluid was carried out by determining the intensity of chemiluminescence in the maximum and the area of the outbreak, as well as the overall antioxidant activity characterizing the state of the antioxidant system. Among the indices of the enzyme link of antioxidant protection, the activity of superoxide dismutase, catalase was determined, and in addition, the integral index of the functioning of antiradical protection enzymes was calculated. Investigation of the state of local immune defense was carried out by determining the content of proinflammatory and pro-inflammatory interleukins, and also assessing the level of lactoferrin.

Conclusion. The functioning of the prooxidant-antioxidant system and the regulation of immune defense in children with psychoneurological disorders in different age groups have a number of characteristics with which the clinical indices correlate. The use of complex dental care ("Multistep" regulations) allows more complete rehabilitation of patients and achieving significantly better results in normalizing the biochemical state of the oral fluid.

Keywords: chronic antioxidant system, interleukins, caries, psychoneurological disorders

Введение

Проблема кариеса зубов затрагивает все слои населения, но важность здоровья полости рта для детей с психоневрологическими расстройствами (ПНР) особенно актуальна. ПНР характеризуются значительным дефицитом, как интеллектуального функционирования, так и адаптивного поведения, включая концептуальные, социальные и практические навыки, и могут повысить риск возникновения соматических проблем, а также привести к более серьезным последствиям плохого гигиенического состояния полости рта [1]. По данным научной литературы опубликовано все больше свидетельств того, что здоровье полости рта, которое имеет решающее значение для надлежащего жевания, эстетики, общения, внешнего вида и качества жизни, недостаточно для людей с психоневрологическими расстройствами [2, 3]. В особенности, перечисленное влияет на формирование самооценки, доверия и психологического статуса детей, страдающих нарушениями психоневрологического развития [1].

Основой существующей парадигмы этиологии кариеса зубов является инфекционная составляющая в тесной совокупности с общими и местными неблагоприятными факторами, что непосредственно влияет на систему «ротовая жидкость – зубы» [4, 5]. В связи с этим, любые изменения ротовой жидкости (РЖ), так или иначе, могут влиять на ее протекторные свойства [6].

Известно, что нарушение функционирования прооксидантно-антиоксидантной системы [7, 8, 9], связанное нередко с дисбалансом в работе ее ферментного звена [10, 11], сопровождается при ряде соматических заболеваний повышением интенсивности процессов свободнорадикального окисления (СРО) и приводит к развитию окислительного стресса [12-15], являющегося частой причиной формирования различных осложнений. В связи с тем, что слюна представляет собой сложную жидкость, которая влияет на здоровье полости рта с помощью специфических и неспецифических физико-химических свойств, для оценки состояния неспецифических защитных систем у пациентов со стоматологическими заболеваниями

ями и коморбидной патологией внутренних органов при диагностике и мониторинге лечебных мероприятий, направленных на повышение адаптационных возможностей организма на местном уровне, все большее внимание в последние годы уделяется поиску новых неинвазивных критериев лабораторного обследования именно с использованием РЖ [16-19].

Хотя слюна широко исследована в качестве среды функционирования органов полости рта, в том числе зубов, данная работа посвящена изучению РЖ в контексте ее роли в обеспечении кариесрезистентности зубов у детей с ПНР [20]. Кроме того, многими исследованиями показано, что для полноценной защиты организма от неблагоприятных воздействий необходимо согласованное взаимодействие антиоксидантной и иммунной защиты, поскольку дисбаланс в любом из этих звеньев ведет к снижению адаптационных возможностей на местном уровне [21, 22, 23]. Принимая это во внимание, определяющим для выявления основных биохимических маркеров является изучение корреляций Status localis пациента, уровня ферментативной активности антирадикальной защиты и иммунологических параметров в РЖ, что позволит повысить эффективность диагностических мероприятий у детей с ПНР.

Учитывая вышеизложенное, целью настоящего исследования было изучение особенностей функционирования прооксидантно-антиоксидантной системы и иммунной защиты при лечении кариеса зубов у детей с психоневрологическими расстройствами в разных возрастных группах.

Материалы и методы

Биологическим материалом для исследования была РЖ больных с кариесом зубов, имеющих ПНР (n=84 ребенка – основная группа) и без коморбидной патологии (n=47 детей – группа сравнения), контрольную группу составили 45 человек. Клинические этапы исследования осуществлялись в стоматологической поликлинике ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Согласно положениям Хельсинской Декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 г. и пр. ред.), распоряже-

нию ВАК «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека» (Бюллетень ВАК (2002, №3)), положениям о Межвузовском Комитете по этике при Ассоциации медицинских и фармацевтических вузов (от 22.02.2006 г.) представители детей оформили добровольное информированное согласие на участие в лечении и исследовании. Лечение кариеса включало традиционную стоматологическую помощь (ТСП) и комплексную стоматологическую помощь («Multistep»-регламент, согласно акту внедрения от 4 октября 2016 г., в стоматологической поликлинике ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России), которая представляла собой многоступенчатый регламент оказания стоматологической помощи детям с ПНР в особых медико-коррекционных условиях, создающих предпосылки для нейтрализации различных нарушений и полноценной адаптации к стоматологическому лечению.

Группу A_1 составили 17 детей с ПНР в возрасте от 7 до 12 лет до лечения, группу B_1 – 17 детей с ПНР в возрасте от 7 до 12 лет после лечения (по «Multistep»-регламенту), группу A_2 – 23 ребенка с ПНР в возрасте от 7 до 12 лет до лечения, группу B_2 – 23 ребенка с ПНР в возрасте от 7 до 12 лет после лечения (без «Multistep»-регламента), группу A_3 – 22 ребенка без ПНР в возрасте от 7 до 12 лет до лечения, группу B_3 – 22 ребенка без ПНР в возрасте от 7 до 12 лет после лечения (ТСП), группу A_4 – 18 детей с ПНР в возрасте от 13 до 17 лет до лечения, группу B_4 – 18 детей с ПНР в возрасте от 13 до 17 лет после лечения (по «Multistep»-регламенту), группу A_5 – 26 детей с ПНР в возрасте от 13 до 17 лет до лечения, группу B_5 – 26 детей с ПНР в возрасте от 13 до 17 лет после лечения (без «Multistep»-регламента), группу A_6 – 25 детей без ПНР в возрасте от 13 до 17 лет до лечения, группу B_6 – 25 детей без ПНР в возрасте от 13 до 17 лет после лечения (ТСП), группу 7к – 21 человек без коморбидной патологии и кариеса зубов в возрасте от 7 до 12 лет, группу 8к – 24 человека без коморбидной патологии и кариеса зубов в возрасте от 13 до 17 лет. Интенсивность кариозных поражений определяется по числу зубов с кариесом, для чего использовался индекс КПУ (для постоянного прикуса) или КПУ+кп (для смешанного прикуса).

Для оценки выраженности нарушений в про-оксидантно-антиоксидантной системе в РЖ определяли интенсивность хемилюминесценции по максимум и площади вспышки (МВХЛ и ПХЛ соответственно), а также общую антиокислительную активность (АОА), характеризующую состояние низкомолекулярного звена антиоксидантной системы (АОС). Среди параметров ферментного звена антиокислительной защиты определяли активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КАТ), а кроме того, рассчитывали интегральный показатель функционирования ферментов антирадикальной защиты (ИПФФАРЗ). Исследование состояния местной иммунной защиты проводили

путем определения содержания интерлейкинов (ИЛ) – провоспалительных (ИЛ-2, ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10), а также оценивая содержание лактоферрина (ЛФ).

Определение цитокинов в РЖ проводили стандартными наборами реагентов (ЗАО «Вектор-Бест», РФ), предназначенными для количественного изучения человеческих ИЛ в биожидкостях, выражали полученные результаты в нг/л. Рассчитывали интегральный ПВИ как отношение концентраций ИЛ-2 и ИЛ-8 к концентрациям ИЛ-4 и ИЛ-10, выражали полученные результаты в условных единицах. В РЖ уровень ЛФ оценивали с помощью метода иммуноферментного анализа на тест-системах производства «Вектор-Бест», выражали полученные результаты в мкг/л. Исследование СРО выполняли на люминотестере LT-01 (НПО «Люмин», РФ) по методике H_2O_2 -индуцированной люминол-зависимой хемилюминесценции [24, 25]. Сравнивали полученные результаты с данными вспышки стандартного раствора, содержащего люминол, выражали результаты в условных единицах.

По способу В.А. Костюка и соавт. [26] мерили активность СОД в модификации [27], основанной на возможности СОД ингибировать реакцию окисления кверцетина путем дисмутации O_2 , генерируемого в аэробных условиях при окислении кверцетина с N,N,N_1,N_1 -тетраметилэтилендиамином. Выражали активность СОД в условных единицах к одному грамму белка РЖ. Активность каталазы определяли колориметрическим методом по способности его утилизировать пероксид водорода, концентрация которого измерялась спектрофотометрически при 260 нм [28]. Далее по количеству пероксида водорода, не разрушенного каталазой, судили про ее активность, которую выражали в мкмоль / (мин 1г белка) для РЖ. Интегральную оценку функционирования ферментов антирадикальной защиты проводили с помощью ИПФФАРЗ [29], по которому определяли выраженность дисбаланса в их работе в условиях окислительного стресса.

Для амперометрического метода изучения АОА требовалось измерение тока при определенном напряжении (U) в условиях окисления исследуемого субстрата на поверхности сероуглеродного электрода и сравнение сигнала, регистрируемого на аппарате Яуза-АА-01 («Химавтоматика», РФ) в нА·с, с принятым стандартом – vit. С (аскорбиновой кислотой), у которого АОА измеряли в таких же условиях, что и опытную пробу [30].

Обработку результатов статистическими методами осуществляли с помощью находящегося в свободном доступе программного обеспечения Stat plus LE. Оценку значимости отличий между показателями независимых групп испытуемых лиц проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни и статистически значимыми полагали различия при $p < 0,05$.

Показатели прооксидантно-антиоксидантной системы и иммунной защиты на локальном уровне при кариесе у детей в возрасте от 7 до 12 лет до лечения ($M \pm \sigma$)

Indicators of the prooxidant-antioxidant system and immune defense at the local level in caries in children aged 7 to 12 before treatment ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа A_1	Группа A_2	Группа A_3	Группа 7k
ЛФ, мкг/л	1752±280 *	1804±323 *	1454±256 *, #	1186±216
ИЛ-2, нг/л	62,5±13,1 *	59,8±6,9 *	41,3±5,8 #	38,2±5,4
ИЛ-4, нг/л	17,2±2,2 *	16,7±2,8 *	11,2±2,0 *, #	14,7±1,6
ИЛ-8, нг/л	106,8±15,3 *	98,4±24,1 *	83,5±8,1 *, #	64,9±6,2
ИЛ-10, нг/л	8,9±2,7 *	9,1±1,2 *	5,9±1,1 #	6,1±1,3
ПВИ, у.е.	1,278±0,287 *	1,183±0,189 *	1,393±0,219 *	1,014±0,164
КАТ, мкмоль/ (мин · г белка)	41,5±5,8 *	43,2±3,9 *	33,7±4,2 #	32,6±4,7
СОД, ед./г	27,4±2,1 *	26,8±2,2 *	20,4±3,4 #	17,8±2,6
ИПФФАРЗ, усл. ед.	43,3±19,6 *	50,6±24,8 *	108,8±16,9 #	102,3±21,1
МВХЛ, у.е.	0,110±0,014 *	0,106±0,027 *	0,093±0,014 *	0,029±0,006
ПХЛ, у.е.	0,226±0,039 *	0,219±0,052 *	0,157±0,028 *, #	0,118±0,013
АОА, ед. vit. C	0,181±0,047 *	0,178±0,026 *	0,238±0,021 #	0,276±0,042

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с данными группы 7k; # – $p < 0,05$ в сравнении с данными A_1 группы.

Результаты и обсуждение

В процессе исследования установлен факт значительно большей распространенности и интенсивности кариеса зубов у детей с психоневрологическими расстройствами в сравнении с детьми аналогичного возраста без коморбидной патологии. Распространенность кариеса зубов у обследованных детей с ПНР в обеих возрастных группах составила 100%, аналогичный показатель у детей из группы A_3 был 73,4%, группы A_6 – 84,1%. По оценке ВОЗ распространенность кариеса в основной группе считается высокой, а показатели группы сравнения оцениваются как средний уровень распространенности кариеса в обеих возрастных группах. По методике ВОЗ интенсивность кариозного процесса в основной группе оценивалась как очень высокая и в возрасте от 7 до 12 лет (КПУ+кп = 6,63±0,29 усл. ед.) и в возрасте от 13 до 17 лет (КПУ = 6,54±0,08 усл. ед.), в то время как у детей из группы сравнения она была умеренная и достоверно отличалась ($p < 0,05$) от показателей соответствующей основной группы в возрасте от 7 до 12 лет (КПУ+кп = 4,32±0,28 усл. ед.) и в возрасте от 13 до 17 лет, причем в старшей возрастной группе интенсивность поражения максимально приближена к нижней границе уровня (КПУ = 2,73±0,09 усл. ед.).

Также в группах A_1 , A_2 , A_3 были показаны значимые изменения в функционировании прооксидантно-антиоксидантной системы РЖ (табл. 1). Интенсивность СРО, оцениваемая по данным МВХЛ и ПХЛ, была достоверно выше, чем в контрольной группе (7k), в группе A_1 – на 279% и 91%, в группе 2a – на 265% и 86%, в группе 3a – на 221% и 33% соответственно ($p < 0,05$). При этом в РЖ

между пациентами с кариесом, имеющими ПНР, и детьми без коморбидной патологии, установлено достоверное отличие данных ПХЛ, которые были на 31% ниже в группе A_3 по сравнению с группой A_1 . Также наблюдалось достоверное снижение АОА РЖ в группе A_1 – на 34% и в группе A_2 – на 36%, тогда как в группе A_3 отличий этого показателя относительно его значений в контрольной группе 7k не было выявлено. В свою очередь активность КАТ и активность СОД тоже были повышены исключительно в группах A_1 и A_2 – на 27% и 54%, 32% и 51% соответственно ($p < 0,05$), в то время как в группе A_3 достоверные изменения в активности указанных ферментов в сравнении с группой 7k отсутствовали ($p > 0,05$) и оказались ниже значений в группе A_1 на 19% (для КАТ) и на 26% (для СОД). На фоне этого ИПФФАРЗ достоверно уменьшался у детей в группах A_1 и A_2 на 58% и 50% соответственно.

Изменения в продукции гуморальных факторов защиты характеризовались повышением содержания ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8 и ИЛ-10 по сравнению с контрольной группой 7k: в группе A_1 – в 1,63 раза, 1,17 раза, 1,64 раза и 1,46 раза, в группе A_2 – в 1,57 раза, 1,12 раза, 1,51 раза и 1,49 раза соответственно, тогда как в группе A_3 достоверных отличий для ИЛ-2 и ИЛ-10 не зафиксировано ($p > 0,05$), при одновременном повышении уровня ИЛ-8 (в 1,29 раза) и понижении уровня ИЛ-4 (0,76 д.е.). Данные ПВИ были выше в группе A_1 в 1,26 раза, группе A_2 в 1,17 раза, группе A_3 в 1,37 раза по сравнению с группой 7k ($p < 0,05$). Уровень ЛФ до лечения повышался в РЖ во всех группах у детей от 7 до 12 лет: в группе A_1 – в 1,48 раза, в группе A_2 – в 1,52 раза, в группе A_3 – в 1,23 раза ($p < 0,05$).

Показатели прооксидантно-антиоксидантной системы и иммунной защиты на локальном уровне при кариесе у детей в возрасте от 7 до 12 лет после лечения ($M \pm \sigma$)

Indicators of the prooxidant-antioxidant system and immune defense at the local level in caries in children aged 7 to 12 after treatment ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа В ₁	Группа В ₂	Группа В ₃	Группа 7к
ЛФ, мкг/л	1317±89 *	1492±104 *, ^	1109±152 ^	1186±216
ИЛ-2, нг/л	31,7±3,6 *	43,2±6,1 *, ^	36,0±12,7	38,2±5,4
ИЛ-4, нг/л	16,3±2,3 *	11,0±1,3 *, ^	15,9±3,6	14,7±1,6
ИЛ-8, нг/л	72,5±12,9 *	80,9±10,7 *, ^	60,1±13,5 ^	64,9±6,2
ИЛ-10, нг/л	9,2±1,5 *	8,2±1,6 *	7,3±2,4 ^	6,1±1,3
ПВИ, у.е.	0,751±0,124 *	1,158±0,232 *, ^	0,856±0,271 *	1,014±0,164
КАТ, мкмоль/ (мин · г белка)	33,1±2,4	28,4±2,6	31,9±5,3	32,6±4,7
СОД, ед./г	18,0±2,7	22,7±3,8	17,5±4,7	17,8±2,6
ИПФФАРЗ, усл. ед.	109,6±25,9	43,9±26,2 *, ^	104,0±22,8	102,3±21,1
МВХЛ, у.е.	0,041±0,005 *	0,054±0,007 *	0,021±0,003 *, ^	0,029±0,006
ПХЛ, у.е.	0,147±0,021 *	0,166±0,020 *, ^	0,126±0,037	0,118±0,013
АОА, ед. vit. С	0,232±0,043	0,190±0,032 *, ^	0,281±0,035 ^	0,276±0,042

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с данными группы 7к; ^ – $p < 0,05$ в сравнении с данными В₁ группы.

После проведенного стоматологического лечения отмечено улучшение показателей прооксидантно-антиоксидантной системы и состояния иммунной защиты, более выраженное в группе В₁ по сравнению с группой В₂ (табл. 2). При этом в группе В₂ показатель МВХЛ был выше в 1,32 раза, ПХЛ – в 1,13 раза, ИЛ-8 – в 1,12 раза, ИЛ-2 – в 1,36 раза, ПВИ – в 1,54 раза, ЛФ – в 1,14 раза, тогда в Группе В₁ отмечены более высокие значения ИЛ-4 – в 1,48 раза, ИПФФАРЗ – в 2,49 раза и АОА – в 1,22 раза ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что данные в группе В₃ характеризовались статистически близкими значениями по отношению к группе 7к (табл. 2).

При анализе данных, полученных при обследовании лиц в возрасте от 13 до 17 лет установлено (табл. 3.), что активность КАТ и СОД были достоверно повышены в группах А₄ и А₅ (на 37% и 59%, 41% и 68% соответственно), в то время как в группе А₆ достоверные изменения в активности указанных ферментов в сравнении с группой 8к хотя и отсутствовали, но статистически значимо были ниже значений в группе А₄ на 17% и на 31% для КАТ и СОД соответственно ($p < 0,05$). ИПФФАРЗ указывал на наличие дисбаланса в работе ферментов АОС и достоверно снижался в группах А₄ (на 59%) и А₅ (на 62%), тогда как в группе А₆, в отличие от детей в возрасте от 7 до 12 лет (группа А₃), наблюдалось повышение данного интегрального показателя на 28% ($p < 0,05$).

Все это сопровождалось усилением интенсивности СРО по сравнению с контрольной группой 8к: в группе А₄ – на 336% и 123%, в группе А₅ – на 309% и 106%, в группе А₆ – на 169% и 29% для МВХЛ и ПХЛ соответственно ($p < 0,05$). Кроме того,

имелось статистически значимое различие данных МВХЛ и ПХЛ между пациентами с кариесом (имеющими ПНР и без коморбидной патологии), которые были на 62% и 72% выше в группе А₄ по сравнению с группой А₆. Понижение АОА в группе А₄ составило 60%, в группе А₅ – 57%, в группе А₆ – 28%. При анализе продукции гуморальных факторов защиты отмечено повышение уровня ЛФ у всех детей от 13 до 17 лет, имеющих с кариесом зубов: в группе А₄ – в 2,09 раза, в группе А₅ – в 1,97 раза, в группе А₆ – в 1,58 раза ($p < 0,05$). Кроме того, содержание ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8 и ИЛ-10 было повышено по сравнению с контрольной группой 8к: в группе А₄ – в 1,97 раза, 1,51 раза, 2,14 раза и 1,75 раза, в группе А₅ – в 2,06 раза, 1,68 раза, 2,24 раза, и 1,66 раза соответственно, в тоже время в группе А₆ достоверных отличий для ИЛ-4 и ИЛ-10 не было выявлено ($p > 0,05$), но наблюдалось увеличение уровней ИЛ-8 (в 1,47 раза) и ИЛ-2 (в 1,35 раза). Интегральный показатель ПВИ повышался у всех детей с кариесом в возрасте от 13 до 17 лет (табл. 3): в группе А₄ в 1,25 раза, группе А₅ в 1,29 раза, группе А₆ в 1,52 раза по сравнению с группой 8к ($p < 0,05$).

Результаты изучения биохимического статуса РЖ после лечения показали улучшение показателей прооксидантно-антиоксидантной системы и иммунной защиты более выраженное в группе В₄ по сравнению с группой В₅ (табл. 4). Следует отметить, что в группе В₅ значение ПВИ было выше в 1,44 раза, показатель МВХЛ – в 1,36 раза, ИЛ-8 – в 1,14 раза, ЛФ – в 1,26 раза, тогда в группе В₄ выявлена большая активность КАТ (в 1,61 раза), показатель ИПФФАРЗ был выше в 4,21 раза и АОА – в 1,17 раза ($p < 0,05$). При этом данные в группе В₆

Таблица 3 / Table 3

Показатели прооксидантно-антиоксидантной системы и иммунной защиты на локальном уровне при кариесе у детей в возрасте от 13 до 17 лет до лечения ($M \pm \sigma$)

Indicators of the prooxidant-antioxidant system and immune protection at the local level in caries in children aged 13 to 17 before treatment ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа А ₄	Группа А ₅	Группа А ₆	Группа 8k
ЛФ, мкг/л	2283±351 *	2169±450 *	1726±158 *, #	1091±247
ИЛ-2, нг/л	90,6±14,3 *	95,1±24,7 *	61,8±9,1 *, #	45,9±7,1
ИЛ-4, нг/л	18,1±1,9 *	20,2±3,1 *	10,7±1,4 #	12,0±2,2
ИЛ-8, нг/л	125,6±10,4 *	131,7±19,1 *	85,8±21,2 *, #	58,6±9,0
ИЛ-10, нг/л	11,4±2,3 *	10,8±2,6 *	6,2±0,9 #	6,5±1,1
ПВИ, у.е.	1,281±0,249 *	1,310±0,292 *	1,541±0,350 *, #	1,018±0,195
КАТ, мкмоль/ (мин · г белка)	39,7±5,3 *	40,9±5,2 *	32,8±3,0 #	24,9±4,2
СОД, ед./г	32,3±4,1 *	34,1±5,6 *	19,4±3,3 #	15,3±2,6
ИПФФАРЗ, усл. ед.	12,1±4,6 *	14,5±3,4 *	154,3±28,9 *, #	101,5±18,7
МВХЛ, у.е.	0,183±0,036 *	0,172±0,021 *	0,113±0,009 *, #	0,042±0,009
ПХЛ, у.е.	0,341±0,038 *	0,315±0,056 *	0,198±0,027 *, #	0,153±0,017
АОА, ед. vit. С	0,116±0,025 *	0,123±0,018 *	0,209±0,036 *, #	0,289±0,032

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с данными группы 8k; # – $p < 0,05$ в сравнении с данными А₄ группы.

Таблица 4 / Table 4

Показатели прооксидантно-антиоксидантной системы и иммунной защиты на локальном уровне при кариесе у детей в возрасте от 13 до 17 лет после лечения ($M \pm \sigma$)

Indicators of the prooxidant-antioxidant system and immune defense at the local level in caries in children aged 13 to 17 after treatment ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа В ₄	Группа В ₅	Группа В ₆	Группа 8k
ЛФ, мкг/л	1279±241	1621±303 *	1173±160	1091±247
ИЛ-2, нг/л	62,1±10,2 *	70,4±16,5 *	57,2±10,6	45,9±7,1
ИЛ-4, нг/л	19,5±4,6 *	15,1±1,8 ^	15,4±1,7	12,0±2,2
ИЛ-8, нг/л	83,0±7,2	94,6±16,7 *	61,9±12,8 *	58,6±9,0
ИЛ-10, нг/л	10,7±1,9 *	8,7±2,5	7,0±1,2 ^	6,5±1,1
ПВИ, у.е.	0,852±0,124	1,231±0,286 *	0,991±0,214 ^	1,018±0,195
КАТ, мкмоль/ (мин · г белка)	34,8±4,1 *	21,6±1,7 *, ^	29,0±3,2	24,9±4,2
СОД, ед./г	21,9±3,8	25,2±4,9 *	21,6±3,5	15,3±2,6
ИПФФАРЗ, усл. ед.	100,7±26,9	23,9±16,4 *, ^	84,3±31,6 ^	101,5±18,7
МВХЛ, у.е.	0,058±0,013	0,079±0,010 *, ^	0,049±0,007	0,042±0,009
ПХЛ, у.е.	0,180±0,029	0,201±0,034 *	0,175±0,033	0,153±0,017
АОА, ед. vit. С	0,204±0,022 *	0,174±0,029 *, ^	0,252±0,028 ^	0,289±0,032

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с данными группы 8k; ^ – $p < 0,05$ в сравнении с данными В₄ группы.

статистически значимо не отличались от результатов, выявленных в контрольной группе 8k (табл. 4).

Закключение

Полученные результаты по изучению биохимических параметров РЖ и эпидемиологии кариеса

зубов у детей в разных возрастных группах с ПНР показывают, что при наличии ПНР наблюдается выраженный дисбаланс функционирования как системы неспецифической защиты ротовой полости от прооксидантных факторов, так и иммунологической реактивности, сопровождающийся

превалированием провоспалительных цитокинов над противовоспалительными, что существенно усугубляет течение кариеса зубов у этих пациентов по сравнению с обследованными без коморбидной патологии из групп сравнения. При этом у пациентов с ПНР биохимические нарушения в РЖ наблюдаются на всех уровнях организации прооксидантно-антиоксидантной системы, включая повышение продукции свободных радикалов и реактивных молекул, снижение активности низкомолекулярного звена АОС и нарушения в работе ферментов 1-й и 2-й линии антиоксидантной защиты. У детей с кариесом, но без коморбидной патологии преобладали изменения иммунологической реактивности (с увеличением продукции провоспалительных интерлейкинов и содержания ЛФ), тогда как нарушения в работе АОС были выражены в существенно меньшей степени по сравнению с пациентами, имеющими сопутствующую патологию.

Также было установлено, что лечение кариеса на основе комплексной стоматологической помощи позволяет за счет многоступенчатого регламента более полно осуществлять реабилитацию пациентов и достигать достоверно более лучших результатов в нормализации биохимического состояния ротовой полости. Следует отметить, что согласно исследованным показателям после проведения мероприятий оказания стоматологической помощи (без «Multistep»-регламента) больным с ПНР, в РЖ сохранялся как дисбаланс в работе каталазы и СОД, так и значительная дисфункция продукции гуморальных факторов защиты, что, вероятно, обусловлено тесной взаимосвязью этих звеньев защиты организма и длительностью течения патологического процесса у этих пациентов. В свою очередь у детей без коморбидной патологии после лечения лабораторные показатели достоверно не отличались от данных соответствующей по возрасту контрольной группы, что указывает на успешную коррекцию у них имеющихся нарушений функционирования во всех звеньях местной защиты.

В целом важно отметить, что функционирование прооксидантно-антиоксидантной системы и регуляция иммунной защиты у детей с психоневрологическими расстройствами в разных возрастных группах имеет ряд особенностей, с которыми коррелировали клинические показатели: так распространенность кариеса в основной группе была высокой, а в обеих возрастных группах сравнения распространенности кариеса не превышала среднего уровня; интенсивность кариозного процесса во всех группах с ПНР была очень высокая, тогда как у детей из группы сравнения она была умеренная, причем в возрасте от 13 до 17 лет интенсивность поражения кариесом оказалась наиболее близкой к нижней границе данного уровня. Кроме того, выявленные отклонения параметров АОС в РЖ указывают на актуальность патогенетическо-

го направления в коррекции локальных метаболических нарушений у пациентов с коморбидной патологией, что обосновывает необходимость назначений местных лекарственных средств с антиоксидантной активностью с целью снижения повреждающего действия активных форм кислорода на органы полости рта.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Diab H.A., Salameh Z., Hamadeh G.N. et al. Oral health status of institutionalized individuals with intellectual disabilities in Lebanon. *Journal of Oral & Maxillofacial Research*. 2017; 8(1): e4. DOI: 10.5037/jomr.2017.8104. [Diab H.A., Salameh Z., Hamadeh G.N., Younes G., Ayoub F. Oral health status of institutionalized individuals with intellectual disabilities in Lebanon. *Journal of Oral & Maxillofacial Research*. 2017; 8(1): e4. DOI: 10.5037/jomr.2017.8104].
2. Morgan J.P., Minihan P.M., Stark P.C. et al. The oral health status of 4,732 adults with intellectual and developmental disabilities. *J. Am. Dent. Assoc.* 2012; 143(8): 838-846. DOI: 10.14219/jada.archive.2012.0288. [Morgan J.P., Minihan P.M., Stark P.C., Finkelman M.D., Yantsides K.E., Park A. The oral health status of 4,732 adults with intellectual and developmental disabilities. *J. Am. Dent. Assoc.* 2012; 143(8): 838-846. DOI: 10.14219/jada.archive.2012.0288].
3. Jaber M.A. Dental caries experience, oral health status and treatment needs of dental patients with autism. *J. Appl. Oral. Sci.* 2011; 19(3): 212-217. DOI: 10.1590/S1678-77572011000300006. [Jaber M.A. Dental caries experience, oral health status and treatment needs of dental patients with autism. *J. Appl. Oral. Sci.* 2011; 19(3): 212-217. DOI: 10.1590/S1678-77572011000300006].
4. Oda Y., Hayashi F., Okada M. Longitudinal study of dental caries incidence associated with *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus* in patients with intellectual disabilities. *BMC Oral Health*. 2015; 15(1): 102. DOI: 10.1186/s12903-015-0087-6. [Oda Y., Hayashi F., Okada M. Longitudinal study of dental caries incidence associated with *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus* in patients with intellectual disabilities. *BMC Oral Health*. 2015; 15(1): 102. DOI: 10.1186/s12903-015-0087-6].
5. Bradshaw D.J., Lynch R.J.M. Diet and the microbial aetiology of dental caries: new paradigms. *Int. Dent. J.* 2013; 63(2): 64-72. DOI: 10.1111/idj.12082. [Bradshaw D.J., Lynch R.J.M. Diet and the microbial aetiology of dental caries: new paradigms. *Int. Dent. J.* 2013; 63(2): 64-72. DOI: 10.1111/idj.12082].
6. Литвинова М.Г., Басов А.А., Быков И.М. Показатели свободнорадикального окисления в крови и ротовой жидкости у больных при ишемической болезни сердца и сахарном диабете 2-го типа. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2012; 3: 94-98. [Litvinova M.G., Basov A.A., Bykov I.M. Indicators of free radical oxidation in blood and oral liquid of patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2012; 3: 94-98. (In Russ., English abstract)].
7. Huang Y., Zhu M., Li Z. et al. Mass spectrometry-based metabolomic profiling identifies alterations in salivary redox status and fatty acid metabolism in response to inflammation and oxidative stress in periodontal disease. *Free Radical Biology and Medicine*. 2014; 70: 223-232. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.02.024. [Huang Y., Zhu M., Li Z., Sa R., Chu Q., Zhang Q., Zhang H., Yin H. Mass spectrometry-based metabolomic profiling identifies alterations in salivary redox status and fatty acid metabolism in

response to inflammation and oxidative stress in periodontal disease. *Free Radical Biology and Medicine*. 2014; 70: 223-232. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.02.024].

8. Павлюченко И.И., Дынько Ю.В., Басов А.А., Федосов С.Р. Интегральные показатели эндогенной интоксикации и окислительного стресса у больных с почечной недостаточностью. *Нефрология и диализ*. 2003; 5(S1): 28-32. [Pavlyuchenko I.I., Dynko Yu.V., Basov A.A., Fedosov S.R. Integral indicators of endogenous intoxication and oxidative stress in patients with renal insufficiency. *Nephrology and Dialysis*. 2003; 5(S1): 28-32. (In Russ.)].

9. Tothova L., Kamodyova N., Cervenka T., Celec P. Salivary markers of oxidative stress in oral diseases. *Frontiers in Cellular An Infection Microbiology*. 2015; 5: 1-40. DOI: 10.3389/fcimb.2015.00073. [Tothova L., Kamodyova N., Cervenka T., Celec P. Salivary markers of oxidative stress in oral diseases. *Frontiers in Cellular An Infection Microbiology*. 2015; 5: 1-40. DOI: 10.3389/fcimb.2015.00073].

10. Trivedi S., Lal N., Mahdi A.A. et al. Association of salivary lipid peroxidation levels, antioxidant enzymes, and chronic periodontitis. *Int. J. Periodontics Restorative Dent*. 2015; 35: e14-e19. DOI: 10.11607/prd.2079. [Trivedi S., Lal N., Mahdi A.A., Singh B., Pandey S. Association of salivary lipid peroxidation levels, antioxidant enzymes, and chronic periodontitis. *Int. J. Periodontics Restorative Dent*. 2015; 35: e14-e19. DOI: 10.11607/prd.2079].

11. Павлюченко И.И., Басов А.А., Орлова С.В., Быков И.М. Изменение активности ферментов антирадикальной защиты как прогностический критерий развития и прогрессирования сахарного диабета. *International Journal on Immunorehabilitation*. 2004; 6(1): 14-19. [Pavlyuchenko I.I., Basov A.A., Orlova S.V., Bykov I.M. Change in the activity of anti-radical defense enzymes as a prognostic criterion for the development and progression of diabetes mellitus. *International Journal on Immunorehabilitation*. 2004; 6(1): 14-19. (In Russ., English abstract)].

12. Kamodyova N., Tothova L., Celec P. Salivary markers of oxidative stress and antioxidant status: influence of external factors. *Disease Markers*. 2013; 34(5): 313-321. DOI: 10.3233/DMA-130975. [Kamodyova N., Tothova L., Celec P. Salivary markers of oxidative stress and antioxidant status: influence of external factors. *Disease Markers*. 2013; 34(5): 313-321. DOI: 10.3233/DMA-130975].

13. Bykov M.I., Basov A.A. Change of parameters in prooxidant-antioxidant system in patients with the obstruction of bile-excreting ducts. *Medical news of North Caucasus*. 2015; 10(2): 131-135. DOI: <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2015.10029>. [Bykov M.I., Basov A.A. Change of parameters in prooxidant-antioxidant system in patients with the obstruction of bile-excreting ducts. *Medical news of North Caucasus*. 2015; 10(2): 131-135. DOI: <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2015.10029>].

14. Silva P.V.D., Troiano J.A., Nakamune A.C.M.S. et al. Increased activity of the antioxidants systems modulate the oxidative stress in saliva of toddlers with early childhood caries. *Archives of Oral Biology*. 2016; 70(1): 62-66. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2016.06.003. [Silva P.V.D., Troiano J.A., Nakamune A.C.M.S., Pessan J.P., Antoniali C. Increased activity of the antioxidants systems modulate the oxidative stress in saliva of toddlers with early childhood caries. *Archives of Oral Biology*. 2016; 70(1): 62-66. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2016.06.003].

15. Павлюченко И.И., Дынько Ю.В., Басов А.А. Показатели эндогенной интоксикации и окислительного стресса у больных

с сахарным диабетом на фоне декомпенсированного кетоацидоза. *Вестник интенсивной терапии*. 2004; 5: 116-120. [Pavlyuchenko I.I., Dynko Yu.V., Basov A.A. Indicators of endogenous intoxication and oxidative stress in patients with diabetes mellitus against the background of decompensated ketoacidosis. *Vestnik intensivnoy terapii*. 2004; 5: 116-120. (In Russ., English abstract)].

16. Basov A.A., Akopova V.A., Bykov I.M. Changing the parameters of prooxidant-antioxidant system in blood and oral fluid of patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus. *International Journal on Immunorehabilitation*. 2013; 15(2): 84-86. [Basov A.A., Akopova V.A., Bykov I.M. Changing the parameters of prooxidant-antioxidant system in blood and oral fluid of patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus. *International Journal on Immunorehabilitation*. 2013; 1(2): 84-86].

17. Pfafe T., Cooper-White J., Beyerlein P. et al. Diagnostic potential of saliva: Current state and future applications. *Clinical Chemistry*. 2013; 57(5): 675-687. DOI: 10.1373/clinchem.2010.153767. [Pfafe T., Cooper-White J., Beyerlein P., Kostner K., Punyadeera C. Diagnostic potential of saliva: Current state and future applications. *Clinical Chemistry*. 2013; 57(5): 675-687. DOI: 10.1373/clinchem.2010.153767].

18. Dzhimak S.S., Baryshev M.G., Basov A.A. Content of deuterium in biological fluids and organs: influence of deuterium depleted water on D/H gradient and the process of adaptation. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2015; 465(1): 370-373. DOI: 10.1134/S1607672915060071. [Dzhimak S.S., Baryshev M.G., Basov A.A. Content of deuterium in biological fluids and organs: influence of deuterium depleted water on D/H gradient and the process of adaptation. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2015; 465(1): 370-373. DOI: 10.1134/S1607672915060071].

19. Zhang A., Sun H., Wang X. Saliva metabolomics opens door to biomarker discovery, disease diagnosis, and treatment. *Applied Biochemistry and Biotechnology*. 2012; 168(6): 1718-1727. DOI: 10.1007/s12010-012-9891-5. [Zhang A., Sun H., Wang X. Saliva metabolomics opens door to biomarker discovery, disease diagnosis, and treatment. *Applied Biochemistry and Biotechnology*. 2012; 168(6): 1718-1727. DOI: 10.1007/s12010-012-9891-5].

20. Tiwari M. Science behind human saliva. *J. Nat. Sc. Biol. Med.* 2011; 2: 53-58. DOI: 10.4103/0976-9668.82322. [Tiwari M. Science behind human saliva. *J. Nat. Sc. Biol. Med.* 2011; 2: 53-58. DOI: 10.4103/0976-9668.82322].

21. Bykova N., Basov A., Melkonyan K. et al. Non-invasive monitoring for local immune and antioxidant resistance in patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes. *Medical news of North Caucasus*. 2016; 11(2): 147-149. DOI: <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2016.11021>. [Bykova N., Basov A., Melkonyan K., Alekseenko E., Popov K., Bykov I. Non-invasive monitoring for local immune and antioxidant resistance in patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes. *Medical news of North Caucasus*. 2016; 11(2): 147-149. DOI: <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2016.11021>].

22. Villa-Correa Y.A., Isaza-Guzmán D.M., Tobon-Arroyave S.I. Prognostic value of 8-hydroxy-2-deoxyguanosine and human neutrophil elastase/ α 1-proteinase inhibitor complex as salivary biomarkers of oxidative stress in chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2015; 86(11): 1260-1267. DOI: <https://doi.org/10.1902/jop.2015.150293>. [Villa-Correa Y.A., Isaza-Guzmán D.M., Tobon-Arroyave S.I. Prognostic value of 8-hydroxy-2-deoxyguanosine and human neutrophil elastase/ α 1-proteinase inhibitor complex as salivary biomarkers of oxidative stress in chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2015; 86(11): 1260-1267. DOI: <https://doi.org/10.1902/jop.2015.150293>].

<https://doi.org/10.1902/jop.2015.150293>].

23. Павлюченко И.И., Быков М.И., Федосов С.Р. и др. Комплексная оценка состояния системы про-антиоксиданты в различных биологических средах у хирургических больных с гнойно-септическими осложнениями. *Успехи современного естествознания*. 2006; 6: 82-83. [Pavlyuchenko I.I., Bykov M.I., Fedosov S.R. Basov A.A., Bykov I.M., Morgoev A.E., Gaivoronskaya T.V. Complex evaluation of status of pro-antioxidants system in various biological media in surgical patients with purulent septic complications. *Advances in current natural sciences*. 2006; 6: 82-83. (In Russ.)].

24. Павлюченко И.И., Басов А.А., Федосов С.Р. Система лабораторной диагностики окислительного стресса. Патент RUS 54787. 19.01.2006. 2 с. [Pavlyuchenko I.I., Basov A.A., Fedosov S.R. System of laboratory diagnostics of oxidative stress. Patent RUS 54787. 19.01.2006. 2 p. (In Russ.)].

25. Павлюченко И.И., Федосов С.Р., Басов А.А. Программа для регистрации сигналов хемилюминотестера ЛТ-1. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RUS 2006611562. 16.03.2006. [Pavlyuchenko I.I., Fedosov S.R., Basov A.A. Program for recording signals of chemiluminotester LT-1. Certificate of registration of the computer program RUS 2006611562. 16.03.2006. (In Russ.)].

26. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. *Вопросы медицинской химии*. 1990; 2: 88-91. [Kostyuk V.A., Potapovich A.I., Kovaleva Jn.V. A simple, sensitive assay for determination of superoxide dismutase activity based on reaction of quercetin oxidation. *Problems of Medical Chemistry*. 1990; 2: 88-91. (In Russ., English abstract)].

27. Bykov I.M., Basov A.A., Malysheko V.V. et al. 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. DOI: 10.1007/s10517-017-3781-3. [Bykov I.M., Basov A.A., Malysheko V.V., Dzhimak S.S., Fedosov S.R., Moiseev A.V. Dynamics of the pro-oxidant/antioxidant system parameters in wound discharge and plasma in experimental purulent wound during its technological liquid phase treatment. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017; 163(2): 237-241. DOI: 10.1007/s10517-017-3781-3].

28. Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии. Справочник. СПб.: Интермедика; 2002; 2: 600 с. [Karpishchenko A.I. Medical and laboratory technology. Reference book. SPb.: Intermedika; 2002; 2: 600 p. (In Russ.)].

29. Басов А.А., Павлюченко И.И., Быков И.М., Федосов С.Р., Губарева Е.А. Способ диагностики нарушений метаболизма в организме в условиях окислительного стресса. Патент RUS 2436101. 25.06.2010. 20 с. [Basov A.A., Pavlyuchenko I.I., Bykov I.M., Fedosov S.R., Gubareva E.A. Method for diagnosing metabolic disorders in the body under oxidative stress. Patent RUS 2436101. 25.06.2010. 20 p. (In Russ.)].

30. Yashin A.Y. A flow-injection system with amperometric detection for selective determination of antioxidants in foodstuffs and drinks. *Russ. J. General Chem.* 2008; 78(12): 2566-2571. DOI: 10.1134/S1070363208120360. [Yashin A.Y. A flow-injection system with amperometric detection for selective determination of antioxidants in foodstuffs and drinks. *Russ. J. General Chem.* 2008; 78(12): 2566-2571. DOI: 10.1134/S1070363208120360].

Поступила / Received 05.02.2018

Принята в печать / Accepted 20.03.2018

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

Контактная информация: Гуленко Ольга Владимировна; тел.: +7 (988) 2447646; e-mail: olga.gulenko@mail.ru; Россия, 350062, г. Краснодар, ул. Яна Полуяна, д. 43. кв. 75.

Corresponding author: Olga V. Gulenko; tel.: +7 (988) 2447646; e-mail: olga.gulenko@mail.ru; Apt. 75., 43, Yana Poluyana str., Krasnodar, Russia, 350062.

В. М. ДУРЛЕШТЕР¹, Г. Ю. ЗАМУЛИН², А. Г. ПЕНЖОЯН²

СПОСОБ ФОРМИРОВАНИЯ АНТИРЕФЛЮКСНОГО УРЕТЕРОЭНТЕРОАНАСТОМОЗА ПРИ ЗАМЕЩЕНИИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ РЕЗЕРВУАРОМ ИЗ ФРАГМЕНТА КИШКИ

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Кубанский государственный медицинский университет, кафедра хирургии №3 ФПК и ППС
ул. Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия, 350063.

²ГБУЗ Краевая клиническая больница №2» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Красных партизан, 6/2, г. Краснодар, Россия, 350012.

АННОТАЦИЯ

Цель. Улучшение результатов хирургического лечения пациентов, перенесших цистэктомию и замещение мочевого пузыря ортотопическим кишечным резервуаром путём формирования антирефлюксного концево-петлевого уретероэнтероанастомоза.

Материалы и методы. По предложенной методике выполнено 18 операций, возраст больных составлял от 50 до 68 лет. Пациенты наблюдаются от 1 до 48 месяцев. Показания для операции: рак мочевого пузыря cT2NoMo. Все резервуары формировались с применением принципов детубуляризации кишки. Контрольные наблюдения пациентов проводились через 1, 3, 6, 12 месяцев и далее через полгода. Контролировалось анатомо-функциональное состояние мочевого резервуара, верхних мочевыводящих путей (ультразвуковое обследование, мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием, микционная уретрорезервуарография и динамическая нефросцинтиграфия), проводилось лабораторное обследование.

Результаты. Получены предварительные данные, не уступающие по эффективности другим методикам. Концево-петлевой уретероэнтероанастомоз обладает полноценной проходимостью и всеми функциями полноценного антирефлюксного механизма.

Заключение. Разработанный способ уретероэнтероанастомоза обладает надежным антирефлюксным механизмом, что позволяет использовать его в тех ситуациях, когда необходимо выполнить пересадку одного или обоих мочеточников в кишечный резервуар.

Ключевые слова: мочевой резервуар, кишечная деривация мочи, уретероэнтероанастомоз, резервуароуретеральный рефлюкс, антирефлюксная защита

Для цитирования: Дурлештер В.М., Замулин Г.Ю., Пенжоян А.Г. Способ формирования антирефлюксного уретероэнтероанастомоза при удалении мочевого пузыря и замещении его резервуаром из фрагмента кишки. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(2): 72-77. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-72-77

For citation: Durlleshter V.M., Zamulin G.Yu., Penzhoyan A.G. A method of forming antireflux ureterocystoanastomosis after removal of the bladder and its replacement with a reservoir from intestine. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(2): 72-77. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-72-77

V. M. DURLESHTER¹, G. J. ZAMULIN², A. G. PENZHOIAN²

A METHOD OF FORMING ANTIREFLUX URETEROCYSTOANASTOMOSIS AFTER BLADDER
REPLACEMENT WITH A RESERVOIR FROM INTESTINE

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Sedina str., 4, Krasnodar, Russia, 350063.

²State Budgetary Healthcare Institution Regional Clinical Hospital № 2 of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnykh Partizan str., 6, Building 2, Krasnodar, Russia, 350012.

ABSTRACT

Aim. Improvement of surgical treatment results of patients who underwent cystectomy and orthotopic bladder replacement with an intestinal reservoir by forming antireflux ureterocystoanastomosis.

Materials and methods. With the help of this method we have performed 18 surgeries on patients aged 50-68. The period of treatment has been from 1 to 48 months. Indications for surgery: bladder cancer cT2NoMo. All reservoirs have been formed with the application of the intestine detubularization principles. The follow-up of the patients was conducted after 1,

3, 6, 12 months and further after six months. Anatomical and functional state of the urinary reservoir, the upper urinary tract (ultrasound, spiral computed tomography with contrast, mictional cystourethrography and dynamic radioisotope renography) was checked and controlled; laboratory tests were done.

Results. The obtained preliminary data are not inferior in effectiveness to other methods. Concavities ureterocystoanastomosis has full patency and all the functions of the antireflux mechanism.

Conclusion. The developed method of ureteroneocystostomy has a reliable antireflux mechanism that allows using it in situations when it is necessary to perform the transplant of one or both ureters into the intestinal reservoir.

Keywords: *urinary reservoir, intestinal urine derivation, ureterorenoscopes, reservoir-ureteral reflux, antireflux protection*

Введение

Реконструктивно-пластическая хирургия нижних мочевых путей насчитывает более 100 лет. Наиболее продуктивный прорыв в решении вопросов замещения мочевого пузыря произошел за последние три десятилетия. Предложено более 60 методик формирования мочевых резервуаров из разных отделов желудочно-кишечного тракта, чаще всего используются сегмент подвздошной или толстой кишок. Актуальным до сих пор остаётся вопрос о целесообразности выполнения антирефлюксных методик уретероэнтероанастомозов при формировании ортотопического мочевого резервуара. Основной причиной против антирефлюксных уретероэнтероанастомозов является факт низкого внутрирезервуарного давления – не более 20-30 см вод. ст. [1], что не вызывает рефлюкса. [2, 3].

Оценка уродинамики ортотопического мочевого резервуара и верхних мочевых путей показала, что акт мочеиспускания после замещения мочевого пузыря кишечным резервуаром совершается за счёт повышения внутрибрюшного давления, значительное увеличение внутрирезервуарного давления происходит у 44% пациентов – от 80 до 150 см водного столба при акте мочеиспускания [4]. Другие исследования подчеркнули преимущества антирефлюксных уретероинтестинальных анастомозов, учитывая клинически значимую бактериурию приблизительно у 30% пациентов, внутрирезервуарное давление у которых при акте мочеиспускания было до 77,3 см вод. ст., что способствовало миграции флоры в верхние мочевые пути. Персистирующая асимптоматическая бактериурия была выявлена в 30-50 % случаев [5].

Основной принцип формирования мочевых резервуаров заключается в протезировании естественных механизмов удержания мочи, опорожнения вновь созданного кишечного резервуара и защиты верхних мочевых путей от регургитации мочи.

Цель исследования: является защита верхних мочевых путей от рефлюкса мочи, что осуществляется созданием мочевого резервуара из тонкой кишки и созданием функционального соустья между мочеточниками и мочевым резервуаром.

В настоящее время принципиально существует два метода антирефлюксного уретероинтестинального анастомозирования с неоцистисом:

- соединение мочеточника с резервуаром через субсерозный или подслизистый туннель, который выполняет антирефлюксную защиту;

- создание ниппельного анастомоза с антирефлюксной защитой.

Предложенные на сегодняшний день варианты антирефлюксных анастомозов не отвечают всем требованиям современной хирургии и физиологии, они недостаточно функциональны, имеют большой процент осложнений. Поэтому вопрос создания антирефлюксного уретероэнтероанастомоза, выполняющего физиологическую функцию утраченного в результате цистэктомии, остаётся открытым.

Большое количество способов формирования анастомозов свидетельствует об отсутствии идеального варианта хирургического решения данной проблемы. Развитие рефлюкса по данным разных авторов колеблется от 3,6% до 34%, (Лопаткин Н.А., Джавад-Заде М.Д., Гусейнов Э.Я., 1994 г.).

Если используют отдел толстой кишки, то применяют принципы образования субмукозного туннеля, описанные Leadbetter и Goodwin. Однако при манипуляциях с тонкой кишкой их реализация невозможна, так как слизистая слишком тонкая. Возможно, наиболее простой вариант был описан Le Duc и Camey. Использование антирефлюксных процедур позволяет предупредить рефлюкс у 85% пациентов, однако увеличивает риск обструкции мочеточников по сравнению с прямым анастомозом. При пересадке мочеточников в подслизистый тоннель сложно определить адекватную длину тоннеля у конкретного индивидуума. При недостаточной длине тоннеля, которую автор предполагает формировать эмпирически, будет происходить заброс мочи в мочеточники. Толщина подслизистого слоя иногда недостаточна, и попытка пересадить мочеточники может сопровождаться большими хирургическими трудностями и увеличением продолжительности пластического этапа операции. Коск создал ниппельный клапан и вывел его в афферентный отрезок резервуара. Эта техника достаточно трудно воспроизводима, требует более длинных участков тонкой кишки и сопряжена с частыми случаями повторных операций. Использование антирефлюксных процедур позволяет предупредить рефлюкс у 85% пациентов, однако увеличивает риск обструкции мочеточников по сравнению с пря-

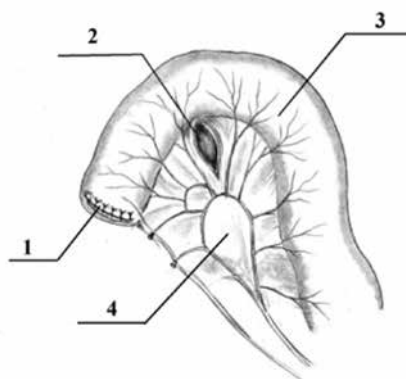


Рис.1. Формирование отверстия в бессосудистой зоне брыжейки.
Fig.1. Formation of a hole in the avascular zone of the mesentery.

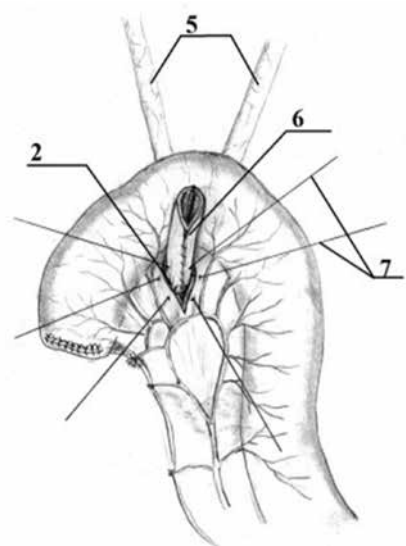


Рис. 2. Проведение сшитых бок-в-бок мочеточников.
Fig. 2. Conducting of ureters stitched side-to-side.



мым анастомозом. Обструкция мочеточнико – кишечного соустья имеет место у 20,4% пациентов, некроз и рубцевание дистальных отделов мочеточников у 2%, рефлюкс мочи в верхние мочевые пути у 2-10,2% (Alcini E., Racioppi M., DyAddressi A., et al., 1988; Da Pozzo L.F., Colombo R., Pompa P., et al., 1994; Elmajian D.A., Stein J.P., Esrig D., Freeman J.A., et al., 1996).

Оценивая различные методики формирования уретероэнтероанастомоза, существующие на сегодняшний день, можно сделать вывод, что прямые анастомозы являются достаточно простыми в исполнении, с минимальными осложнениями в виде стриктур, но имеют высокий процент резервуаро-мочеточникового рефлюкса. А антирефлюкстные методики имеют высокий процент осложнений в виде стриктур вновь созданного соустья, что требует повторного хирургического вмешательства. И в одном, и в другом случае у пациентов наблюдается пиелонефрит, приводящий к нефросклерозу и потере почечной функции.

Учитывая выше сказанное, нами разработана новая методика уретероинтестинального анастомоза (патент на изобретение №2624388), которая, на наш взгляд, соответствует выше перечисленным требованиям.

Сущность предлагаемого способа заключается в том, что запирающую, разобщающую и эвакуаторную функции утраченного соустья восстанавливают путем формирования концево-петлевого анастомоза по В.И. Оноприеву (1976 г.).

Перед формированием анастомоза левый мочеточник проводят под брыжейкой нисходящей толстой кишки, правый и левый мочеточники перемещают медиально к приводящему концу мочевого резервуара. Метод состоит в том, что в бессосудистой зоне брыжейки кишки мочевого резервуара формируют отверстие, через которое проводят предварительно спатулированные по медиальной поверхности и сшитые бок-в-бок мочеточники с формированием общего соустья большего в диаметре, фиксируют их к брюшине

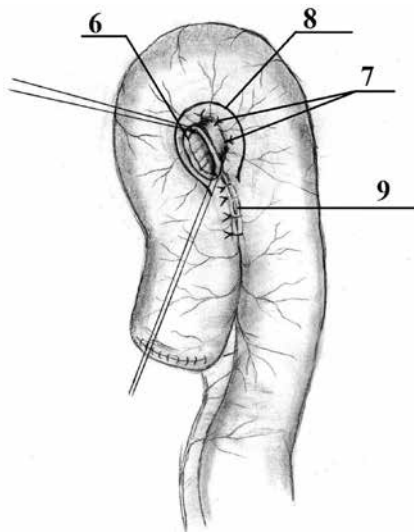


Рис. 3. Выполнение дугообразного разреза в сегменте кишки.

Fig. 3. The arcuate incision in the bowel segment.

брыжейки четырьмя узловыми швами с обеих сторон.

Просвет кишки рассекают дугообразно на протяжении 3,5-4,0 см, затем продольно накладывают анастомоз между сшитыми мочеточниками и брыжеечным краем вскрытой кишки мочевого резервуара непрерывным или узловыми швами рассасывающимся монофиламентным шовным материалом 5/0 с одновременной установкой дренажей (стентов мочеточников), которые выводились через отверстия в резервуаре на переднюю брюшную стенку.

Противобрыжеечный край кишки ушивают узловыми или непрерывным серозно-мышечно-подслизистыми швами тем же шовным материалом 5/0.

В предложенном нами способе мы старались внедрить универсальные принципы построения функционально адекватного анастомоза как сложной искусственно созданной анатомической

структуры, включающей в себя ряд естественных и искусственных структурных компонентов (искусственный связочный аппарат анастомоза, активный мышечный компонент, образованный за счет циркулярно охватывающей мочеточники петли кишки).

В реализации антирефлюксного механизма уретеро-кишечного анастомоза концево-петлевой конструкции принимают участие активные функциональные механизмы, включающие двигательную активность самого мочеточника, спонтанное волнообразное действие мускулатуры тонкой кишки на стенку мочеточника, а также действие кишечной петли при рефлексорном усилении мышечной активности в результате раздражения ее слизистой оболочки поступающей через анастомоз мочи.

Материалы и методы

Возраст больных перенесших деривацию мочи по предложенной методике составлял от 50 до 68 лет; в группах преобладали мужчины: соотношение мужчин-женщин было в 7:1. Пациенты наблюдаются от 1 до 36 месяцев. Показания для операции: рак мочевого пузыря cT2NoMo. Все резервуары формировались с применением принципов детубуляризации кишки. Страховые дренажи из брюшной полости удалялись на 4-е и 6-е сут. Со 2-х суток проводили аспирацию содержимого из мочевого резервуара. Стенты мочеточников, выведенные наружу удалялись на 10-12-е сутки. Уретральный катетер удален на 13-14-е сут. По данным УЗИ признаков нарушения уродинамики не выявлено. На 15-17-е сутки пациенты выписывались из стационара.

Контрольные наблюдения пациентов проводились через 1, 3, 6, 12 месяцев и далее два раза в год. Оценивалось анатомо-функциональное состояние мочевого резервуара, верхних мочевыводящих путей (ультразвуковое обследование,

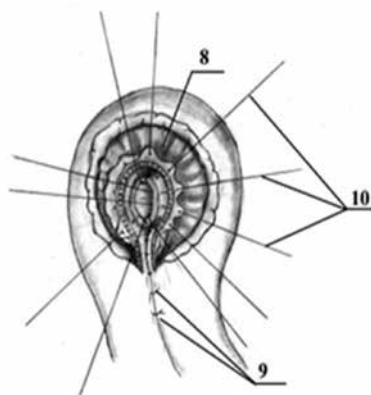


Рис. 4. Наложение анастомоза между сшитыми мочеточниками и стенкой кишечного сегмента.

Fig. 4. Anastomosis between the stitched ureters and the wall of the intestinal segment.

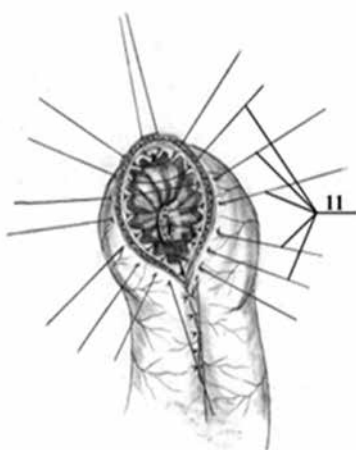


Рис. 5. Ушивание стенки кишечного сегмента мочевого резервуара.

Fig. 5. Suturing the wall of the intestinal urinary reservoir segment.

- Поз. 1 – проксимальный конец сегмента кишки, ушитый швами.
 Поз. 2 – отверстие в бессосудистой зоне брыжейки сегмента кишки.
 Поз. 3 – сегмент кишки (мочевой резервуар).
 Поз. 4 – брыжейка сегмента кишки.
 Поз. 5 – мочеточники.
 Поз. 6 – сшитые бок-в-бок мочеточники, проведённые через отверстие в брыжейке.
 Поз. 7 – фиксирующие швы между мочеточниками и брыжейкой.
 Поз. 8 – дугообразный разрез кишки.
 Поз. 9 – фиксирующие швы между сшитыми мочеточниками и брыжеечным краем вскрытой кишки мочевого резервуара.
 Поз. 10 – швы анастомоза между мочеточниками и краем сегмента кишки.
 Поз. 11 – швы на противобрыжеечной части кишечного сегмента.

мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием, микционная уретрорезервуарография и динамическая нефросцинтиграфия), проводилось лабораторное обследование.

Результаты и обсуждение

Предложенный метод уретероэнтероанастомоза несёт в себе принципиально новый многокомпонентный клапанный механизм, включающий сократительную активность кишки, петлеобразно охватывающей мочеточники, спатулированными и сшитыми мочеточниками с формированием устья большого диаметра. Мочеточники не требуют скелитизации, как при подслизистых тоннелях, что не нарушает трофики их дистальных отделов и соответственно уменьшает риск развития стриктуры будущего соустья.

При наблюдении в раннем послеоперационном периоде мы не получили таких грозных осложнений, как несостоятельность анастомоза, перитонит и прочие. При наблюдении пациентов в контрольные сроки визуализирующими методами исследования (УЗИ, СКТ с контрастированием) мы смогли получить картину сформированного проходимого уретероинтестинального анастомоза с функциональным антирефлюксным механизмом. Проводится динамическое наблюдение и исследование пациентов с оценкой отсроченных результатов лечения, о которых мы сообщим после обработки материала.

Заключение

1. Предложенный антирефлюксный способ формирования уретероинтестинального соустья предотвращает развитие пузырно-мочеточникового рефлюкса.

2. Данный способ анастомоза предупреждает развитие ранних послеоперационных осложнений как несостоятельность и стриктуры анастомоза, резервуаро-мочеточниковый рефлюкс и как следствие его, острый пиелонефрит.

3. Предложенный способ уретероэнтероанастомоза обладает адекватной проходимостью и надёжным антирефлюксным механизмом, что позволяет предложить его к использованию при необходимости пересадки одного или обоих мочеточников в кишечный резервуар.

Метод требует дальнейшего наблюдения и исследования для оценки отдалённых результатов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Stein J.P., Skinner D.G., Orthotopic urinary diversion. In: Walsh P.C., Retik A.B., Vaughan E.D. editors. Campbell's Urology. 8th edition. Philadelphia, Pa, USA: Saunders; 2002, 3835-3867. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.06383.x
2. Libertino J.A., Studer U.E., Continent urinary diversions and neobladders in urologic surgery. Proceedings of the 95th AUA Annual Meeting; 1997; New Orleans, La, USA. Instructional Course. DOI: 10.1111/j.1442-2042.1997.tb00134.x
3. Stenzl A. Bladder substitution. *Current Opinion in Urology*. 1999; 9(3): 241-245. DOI: 10.1002/micr.1046

4. Gotoh M, Yoshikawa Y, Sahashi M, et al. Urodynamic study of storage and evacuation of urine in patients with a urethral Kock pouch. *Journal of Urology*. 1995; 154(5): 1850-1853. DOI:10.5402/2011/431951

5. Ghoniem M.A. Ureterointestinal anastomosis in continent urinary diversion: An antirefluxing procedure-Is it necessary? *Techniques in Urology*, 2001; 7(3): 203-208.

6. Велиев Е.И., Лоран О.Б. Проблема отведения мочи после радикальной цистэктомии и современные подходы к её решению. *Практическая онкология*. 2003; 4(4): 231-234. [Veliev E.I., Loran O.B. The problem of urinary diversion after radical cystectomy and modern approaches to its solution. *Practical Oncology*. 2003; 4(4): 231-234. (In Russ.)].

7. Chang S.S., Cole E., Cookson M.S. et al. Preservation of the anterior vaginal wall during female radical cystectomy with orthotopic urinary diversion: technique and results. *Journal of Urology*. 2002; 168: 1442-1445. DOI: 10.2164/jandrol.05074

8. Hautmann R.E. Urinary diversion: ileal conduit to neobladder. *Journal of Urology*. 2003; 169(3): 834-842. DOI: 10.1111/bju.12440

9. Gerharz E.W. Metabolic and functional consequences of urinary reconstruction with bowel. *British Journal of Urology*. 2003; 91(1): 143-149. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2003.04672.x

Поступила / Received 05.10.2017

Принята в печать / Accepted 20.02.2018

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

Контактная информация: Замулин Георгий Юрьевич; тел.: +79184336102; e-mail: gzamulin@mail.ru; Россия, 350072, г. Краснодар, ул. им. Карякина, д. 18, кв 339.

Corresponding author: Georgy Yu. Zamulin; tel.: +7 (918) 433-61-02; e-mail: gzamulin@mail.ru; 18, 339 Karyakina str., Krasnodar, Russia, 350072.

А. Х. КАДЕ, С. К. АХЕДЖАК-НАГУЗЕ

ИЗМЕНЕНИЕ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТИ У СТУДЕНТОВ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ

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

АННОТАЦИЯ

Цель. Установить влияние транскраниальной электростимуляции на стрессоустойчивость студентов, оцениваемую по тесту Н.В. Киршевой, Н.В. Рябчиковой.

Материалы и методы. Наблюдения выполнены на 127 студентах-медиках в возрасте 19-22 лет, из них – 50 юношей и 77 девушек. Все испытуемые были практически здоровы. Испытуемые были разделены на основную группу (78 человек) и группу сравнения (49 человек). Студенты основной группы проходили транскраниальную электростимуляцию (ТЭС): 22 человека 2 сеанса в неделю, 56 человек 5 сеансов в неделю. Уровень стрессоустойчивости в основной группе определяли тестом Н.В. Киршевой, Н.В. Рябчиковой до ТЭС и после курса ТЭС. В группе сравнения уровень стрессоустойчивости определяли в те же сроки. ТЭС проводили на аппарате «Трансаир-03». Результаты исследования при помощи компьютерной программы «STATISTIKA 6,0» определяли на нормальность распределения и обрабатывали параметрическими методами.

Результаты. В группе сравнения испытуемые имели средний и высокий уровни стрессоустойчивости. Достоверных изменений значений уровней стрессоустойчивости в исходном состоянии и через неделю не было. После двух сеансов ТЭС количество студентов со средним уровнем стрессоустойчивости уменьшилось на 3 человека, а количество студентов с высоким уровнем стрессоустойчивости увеличилось на 3 человека. Статистически значимых различий значений в уровнях стрессоустойчивости у них не было. Пять сеансов ТЭС у 26 человек повышали уровень стрессоустойчивости со среднего до высокого. Количество баллов после ТЭС уменьшалось на 10,3%, что свидетельствовало о повышении уровня стрессоустойчивости. Гендерных различий не было. Согласно интерпретации результатов тестирования по Н.В. Киршевой, Н.В. Рябчиковой, высокий уровень стрессоустойчивости выделялся у 13 испытуемых на уровень «выше среднего», у 2 как «высокий». После 5 сеансов ТЭС у 15 человек уровень обозначен «выше среднего», у 19 – «высокий», у 7 человек как «очень высокий».

Заключение. Таким образом, уровень стрессоустойчивости у практически здоровых студентов медиков обоего пола в конце учебного года достоверно повышается после 5 сеансов ТЭС в неделю. Испытуемые, которые до ТЭС имели средний и высокий уровни стрессоустойчивости, после ТЭС приобретали высокий уровень стрессоустойчивости, который к тому же изменялся качественно: возрастал «собственно высокий уровень» и появлялся «очень высокий уровень» стрессоустойчивости.

Ключевые слова: стрессоустойчивость, транскраниальная электростимуляция

Для цитирования: Каде А.Х., Ахеджак-Нагузе С.К. Изменение стрессоустойчивости у студентов при применении транскраниальной электростимуляции. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(2): 78-81. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-78-81

For citation: Kade A.Kh., Akhedzhak-Naguze S.K. The change in stress resistance of the students when applying transcranial electrostimulation. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(2): 78-81. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-78-81

A. KH. KADE, S. K. AKHEDZHAK-NAGUZE

THE CHANGE IN STRESS RESISTANCE OF THE STUDENTS
WHEN APPLYING TRANSCRANIAL ELECTROSTIMULATION

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

ABSTRACT

Aim. To determine the transcranial electrostimulation effect on stress resistance of students, according to N.V. Kirsheva, N.V. Ryabchikova test.

Materials and methods. 127 medical students (50 boys and 77 girls aged from 19 to 22) were observed. All the students were practically healthy. They were divided into the main group (78 people) and the comparison group (49 people). The

students of the main group underwent transcranial electrostimulation (TES): 22 people got 2 sessions a week, 56 people got 5 sessions a week. The level of stress resistance in the main group was determined according to N.V. Kirsheva, N.V. Ryabchikova test before and after TES. In the comparison group, the level of stress resistance was determined the same way. TESs were conducted with the Transair-03 apparatus. The results of the study were determined for the normal distribution using the computer program "STATISTIKA 6.0" and processed with parametric methods.

Results. In the comparison group subjects had moderate and low levels of stress resistance. There were no significant changes in the levels of stress resistance in the initial state and a week later. After two TES sessions the number of students with average level of stress-resistance decreased by 3 people, and the number of students with high level of stress resistance increased by 3 people. There were no statistically significant differences in the level of stress resistance. During five TES sessions the level of stress resistance in 26 people increased from medium to high. Number of points after TES decreased by 10.3%, which indicated an increase in the level of stress resistance. No gender differences were taken into account. The interpretation of the test results by NV. Kirsheva, N.V. Ryabchikova showed high level of stress resistance in 13 subjects at a level "above average", "high" in 2 subjects. After 5 TES sessions, 15 subjects had "higher than average" level, 19 subjects had "high" level, 7 subjects had "very high" level.

Conclusion. Thus, there is a reliable increase in stress resistance in practically healthy medical students of both sex at the end of the academic year after 5 TES sessions a week. Subjects who had medium and high levels of stress resistance before TES got high level of stress resistance after TESs, which also changed qualitatively: "proper high level" increased and "very high level" of stress resistance appeared.

Keywords: stress resistance, transcranial electrostimulation

Введение

Большой поток информации, неумение ее систематизировать, изменение образа жизни, неуверенность, дефицит времени и прочие факторы приводят к возникновению психоэмоционального стресса у студентов. Это может приводить к развитию невроза. Ресурсы организма студентов истощаются. Он работает на пределе. Таким образом, проблема стрессоустойчивости у студентов является актуальной [1].

Большую роль в защите организма от стресса играют эндогенные опиоидные пептиды, обеспечивающие стресс-лимитирующий эффект. Однако, при хроническом стрессе развивается опиатная толерантность, и это может приводить к развитию стресс-индуцированной патологии. Поэтому медицина интенсивно изучает методы повышения стрессоустойчивости [2].

Путем транскраниальной электростимуляции (ТЭС) опиоидэргической системы можно повышать стрессоустойчивость [3].

Для оценки влияния ТЭС на стрессоустойчивость у студентов со стресс-индуцированной артериальной гипертонией использовали бостонский тест на стрессоустойчивость, шкалу социальной адаптации по Холмсу и Раге. Было установлено, что ТЭС нормализовала уровень стрессоустойчивости [4, 5, 6].

Цель исследования: установить влияние транскраниальной электростимуляции на стрессоустойчивость студентов, осуществляемую методом Н.В. Киршевой, Н.В. Рябчиковой.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 127 студентов-медиков в возрасте 19-22 лет, из них – 50 юношей и 77 девушек. Все испытуемые были практически здоровыми. Наблюдения были выполнены в конце учебного года.

Испытуемые были разделены на основную группу (78 человек) и группу сравнения (49 человек). Студентам основной группы проводили транскраниальную электростимуляцию (ТЭС): 22 человека получали 2 сеанса в неделю, 56 человек – 5 сеансов в неделю.

Уровень стрессоустойчивости в основной группе определяли тестом Н.В. Киршевой, Н.В. Рябчиковой до ТЭС и после курса ТЭС. В группе сравнения уровень стрессоустойчивости определяли в те же сроки.

Уровень стрессоустойчивости оценивали по тесту на самооценку стрессоустойчивости личности [7]. Испытуемые отвечали на 18 вопросов. Ответы на каждый вопрос оценивались по трехбалльной системе. По количеству баллов оценивали уровень стрессоустойчивости.

ТЭС проводилась аппаратом «Трансаир-03» в положении испытуемого «сидя». Использовали величину импульсного тока 3 мА, частотой 7,5 Гц. Время воздействия – 30 минут.

Результаты исследования при помощи компьютерной программы «STATISTIKA 6,0» определяли на нормальность распределения и обрабатывали параметрическими методами.

Результаты и обсуждение

В группе сравнения испытуемые имели средний и высокий уровни стрессоустойчивости. Через неделю количество лиц со средним уровнем стрессоустойчивости увеличивалось на 5 человек и в то же время количество лиц с высоким уровнем стрессоустойчивости уменьшалось на 5 человек. Статистически значимых изменений уровней стрессоустойчивости в исходном состоянии и через неделю не было (табл. 1).

После двух сеансов ТЭС количество студентов со средним уровнем стрессоустойчивости

Таблица 1 / Table 1

Уровни стрессоустойчивости студентов группы сравнения
Levels of Students' Stress Resistance in the Comparison Group

Уровни стрессоустойчивости	Статистические показатели	Исходное состояние	Через неделю
Низкий	n M $\pm m$ SD p	0	0
Средний	n M $\pm m$ SD p	19 37,7 0,7 3,2	24 36,3 0,2 1,1 >0,05
Высокий	n M $\pm m$ SD p	30 29,4 0,5 2,4	25 29,7 0,5 2,5 >0,05

Таблица 2 / Table 2

Уровни стрессоустойчивости студентов до и после 2 сеансов ТЭС
Levels of Students' Stress Resistance before and after 2 TES Sessions

Уровни стрессоустойчивости	Статистические показатели	До ТЭС	После ТЭС
Низкий	n M $\pm m$ SD p	0	0
Средний	n M $\pm m$ SD p	11 37,5 0,8 2,6	8 38,5 1,5 3,7 >0,05
Высокий	n M $\pm m$ SD p	11 31,0 0,6 1,9	14 29,5 0,5 2,1 >0,05

Таблица 3 / Table 3

Уровни стрессоустойчивости студентов до и после 5 сеансов ТЭС
Levels of Students' Stress Resistance before and after 5 TES Sessions

Уровни стрессоустойчивости	Статистические показатели	До ТЭС	После ТЭС
Низкий	n M $\pm m$ SD p	0	0
Средний	n M $\pm m$ SD p	26 37,4 0,5 2,6	0
Высокий	n M $\pm m$ SD p	15 31,2 0,4 1,5	41 28,0 0,5 3,1 <0,001

уменьшилось на 3 человека, а количество студентов с высоким уровнем стрессоустойчивости увеличилось на 3 человека. Статистически значимых изменений уровней стрессоустойчивости не было (табл. 2).

У 26 человек 5 сеансов ТЭС повышали уровень стрессоустойчивости со среднего до высокого. Количество баллов после ТЭС уменьшилось на 10,3%, что свидетельствовало о повышении уровня стрессоустойчивости (табл. 3).

Достоверных гендерных различий не было. Согласно интерпретации результатов тестирования по Н.В. Киршевой, Н.В. Рябчиковой, высокий уровень стрессоустойчивости подразделялся у 13 испытуемых на уровень выше среднего, у 2 как высокий. После 5 сеансов ТЭС у 15 человек на уровень выше среднего, у 19 как высокий, у 7 человек как очень высокий.

Заключение

Таким образом, уровень стрессоустойчивости у практически здоровых студентов медиков обоего пола в конце учебного года достоверно повышается после 5 сеансов ТЭС в неделю. Испытуемые, которые до ТЭС имели средний и высокий уровни стрессоустойчивости, после ТЭС приобретали высокий уровень стрессоустойчивости, который к тому же изменялся качественно: возрастал соответственно высокий уровень и появлялся очень высокий уровень стрессоустойчивости.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Новгородцева И.В., Мусихина С.Е., Пьянкова В.О. Учебный стресс у студентов-медиков: причины и проявления. *Медицинские новости*. 2015; 8: 75-77. [Novgorodtseva I.V., Musikhina S.E., Pyankova V.O. Studying stress in medical students: reasons and development. *Medicinskie novosti*. 2015; 8: 75-77. (In Russ.)].
2. Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н., Нарыжная А.В., Пей Жан-Минг, Колар Ф., Жанг И., Портниченко А.Г., Ванг Х. Эндогенная опиоидная система как звено срочной и долговременной адаптации организма к экстремальным воздействиям, перспективы клинического применения опиоидных пептидов. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012; 6: 74-82. [Lishmanov Yu.B., Maslov L.N., Naryzhnaya A.V., Pej Zhan-Ming, Kolar F., Zhang I., Portnichenko A.G., Vang H. Endogenic opioid system as a chain in prompt and long-term body adaptation to extreme exposure, prospects of clinical application of opioid peptides. *Vestnik*

Rossijskoj akademii medicinskih nauk. 2012; 6: 74-82. (In Russ.)].

3. Занин С.А., Каде А.Х., Кадомцев Д.В., Пасечникова Е.А., Голубев В.Г., Плотникова В.В., Шаров М.А., Азаркин Е.В., Кочарян В.Э. ТЭС-терапия. Современное состояние проблемы. *Современные проблемы науки и образования*. 2017; 1: 58. [Zanin S.A., Kade A.Kh., Kadomcev D.V., Pasechnikova E.A., Golubev V.G., Plotnikova V.V., Sharov M.A., Azarkin E.V., Kocharyan V.E. TES-therapy. Current state of the problem. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017; 1: 58. (In Russ.)].

4. Зюзина Н.А., Елисеева Л.Н., Каде А.Х. Повышение эффективности гипотензивной терапии с помощью транскраниальной электростимуляции. Сборник Лебедев В.П., редактор. *Транскраниальная электростимуляция. Экспериментально-клинические исследования*. СПб. 2009. 237-244. [Zyuzina N.A., Eliseeva L.N., Kade A.Kh. Improvement of efficiency of hypotensive therapy with the help of transcranial electrostimulation. *Sbornik Lebedev V.P., editor. Transkraniial'naja jelektrostimuljacija. 'Eksperimental'no-klinicheskie issledovaniya*. Saint-Petersburg. 2009. 237-244. (In Russ.)].

5. Каде А.Х., Туровая А.Ю., Губарева Е.А., Вчерашнюк С.П., Ковальчук О.Д. Влияние ТЭС-терапии на динамику клинических показателей у студентов со стресс-индуцированной артериальной гипертензией. *Успехи современного естествознания*. 2011. 5: 131. [Kade A.Kh., Turovaya A.Yu., Gubareva E.A., Vchershnyuk S.P., Kovalchuk O.D. The influence of the TES-therapy on the dynamics of clinical indices in students with stress induced arterial hypertension. *Uspehi sovremennogo estestvoznaniya*. 2011. 5: 131. (In Russ.)].

6. Каде А.Х., Ковальчук О.Д., Туровая А.Ю., Губарева Е.А. Возможность применения транскраниальной электростимуляции для купирования стресс-индуцированной артериальной гипертензии у студентов вузов. *Фундаментальные исследования*. 2013. 5-1: 79-81; URL: <https://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=31463> (дата обращения: 22.01.2018). [Kade A.Kh., Kovalchuk O.D., Turovaya A.Yu., Gubareva E.A. Possibility to use transcranial electrostimulation to neutralize stress induced arterial hypertension in university students. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013. 5-1: 79-81; URL: <https://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=31463> (data obrashheniya: 22.01.2018). (In Russ.)].

7. Киршева Н.В., Рябчикова Н.В. *Психология личности: тесты, опросники, методики*. М.: Геликон; 1995. 220 с. [Kishsheva N.V., Ryabchikova N.V. *Psihologiya lichnosti: tests, questionnaires, methods*. M.: Helicon; 1995. 220 p. (In Russ.)].

Поступила / Received 28.02.2018

Принята в печать / Accepted 25.03.2018

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

Контактная информация: Каде Азамат Халидович; тел.: 8(988) 242-04-77; e-mail: akh_kade@mail.ru; Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, д. 4.

Corresponding author: Azamat H. Kade; тел.: 8 (988) 242-04-77; e-mail: akh_kade@mail.ru; 4, Sedina str., Krasnodar, Russia, 350063.

С. Г. КАНОРСКИЙ, Л. В. ПОЛИЩУК

СВЯЗЬ ДОСТИГНУТОГО КОНТРОЛЯ ЧАСТОТЫ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ СОКРАЩЕНИЙ С КАЧЕСТВОМ ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 60 ЛЕТ ПРИ ПОСТОЯННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

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

АННОТАЦИЯ

Цель. Определение наличия связи между степенью изменения ЧЖС, достигнутого в результате медикаментозной терапии, и качеством жизни пациентов в возрасте старше 60 лет с постоянной ФП.

Материалы и методы. В исследование включено 54 пациента в возрасте $82,3 \pm 7,1$ года ($M \pm SD$) с диагнозом постоянной ФП и выбранной стратегией контроля ЧЖС. Симптомы всех пациентов, включенных в исследование, требовали коррекции контроля ЧЖС. Качество жизни пациентов оценивалось на основании опросника «Atrial Fibrillation Effect on Quality-of-life (AFEQT) Questionnaire» и системы «EQ-5D-5L» с визуальной аналоговой шкалой (EQ-VAS): до подбора медикаментозной терапии для контроля ЧЖС и после его осуществления. В исследование вошли пациенты, принимавшие в качестве терапии, урежающей ЧЖС, бета-адреноблокатор. По значению исходной ЧЖС сформированы 2 подгруппы пациентов: с исходной ЧЖС > 90 ударов в 1 минуту (уд./мин) и с обратимой брадикардией (< 60 уд./мин), обусловленной неадекватной дозой или комбинацией препаратов контроля, для которых удалось достичь принятого в рекомендациях ESC 2016 г. диапазона «адекватного контроля» (60-100 уд./мин в покое) путем подбора дозы бета-адреноблокатора. Динамика ЧЖС пациентов отмечалась по данным электрокардиографии в покое – степень изменения ЧЖС на фоне терапии выражалась в процентах от исходного значения. Был проведен анализ корреляции между степенью изменения ЧЖС в результате медикаментозного лечения и степенью улучшения показателей качества жизни пациентов (увеличение баллов опросника AFEQT и EQ VAS, выраженное в процентном отношении к исходным значениям).

Результаты. Наиболее сильная прямая корреляция наблюдалась между достигнутой в результате лечения степенью снижения ЧЖС у пациентов с исходной ЧЖС > 90 уд./мин и процентным увеличением общего балла анкеты AFEQT. Из всех подгрупп данного опросника подгруппы «Symptoms» и «Daily Activity» в наибольшей степени коррелировали со снижением ЧЖС. Обратная корреляция наблюдалась между степенью увеличения ЧЖС после подбора адекватной терапии контроля у пациентов с исходной ЧЖС < 60 уд./мин и улучшением общего балла AFEQT в результате лечения. При этом наиболее сильная обратная связь наблюдалась между процентным увеличением ЧЖС и улучшением балла в подгруппе «Daily Activity». Связь между увеличением балла EQ-VAS системы «EQ-5D-5L» и степенью изменения ЧЖС под влиянием терапии была незначимой, что может во многом объясняться неспецифичностью данного инструмента оценки качества жизни и доминированием влияния сопутствующих заболеваний в ответах пациентов.

Заключение. В результате исследования установлена связь между степенью изменения ЧЖС и улучшением качества жизни пациентов старше 60 лет с постоянной ФП после подбора терапии контроля ЧЖС. При исходной ЧЖС > 90 уд./мин эта связь положительная. При обратимой брадикардии связь степени увеличения ЧЖС в результате лечения с улучшением качества жизни пациентов в возрасте старше 60 лет отрицательная, и наиболее значительного улучшения качества жизни после коррекции терапии удалось добиться при увеличении ЧЖС на минимальное значение – 8,3%. В комплекс обследования пациентов старше 60 лет при решении вопроса о диапазоне ЧЖС целесообразно включать оценку качества жизни по данным анкеты AFEQT, коррелирующего с показателем ЧЖС (общий балл, шкалы «Symptoms» и «Daily Activity»).

Ключевые слова: постоянная фибрилляция предсердий, контроль частоты желудочковых сокращений, пациенты в возрасте старше 60 лет

Для цитирования: Канорский С.Г., Полищук Л.В. Связь достигнутого контроля частоты желудочковых сокращений с качеством жизни у пациентов старше 60 лет при постоянной фибрилляции предсердий. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(2): 82-87. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-82-87

For citation: Kanorskiy S.G., Polishchuk L.V. Correlation of the achieved ventricular contraction rate control level with

S. G. KANORSKIY, L. V. POLISHCHUK

CORRELATION OF THE ACHIEVED VENTRICULAR CONTRACTION RATE CONTROL LEVEL WITH LIFE QUALITY IN ELDERLY PATIENTS WITH PERMANENT ATRIAL FIBRILLATION

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

ABSTRACT

Aim. To determine the correlation between the degrees of ventricular rate (VR) change achieved as a result of drug therapy and life quality in elderly patients with permanent atrial fibrillation (AF).

Materials and methods. The study included 54 patients aged 82.3 ± 7.1 (M $\pm$ SD) diagnosed with permanent AF and a selected strategy of long-term VR control. The symptoms in all patients enrolled in the study required adjustment of VR control. Patients' life quality was assessed based on the questionnaire "Atrial Fibrillation Effect on Quality-of-life (AFEQT) Questionnaire" and "EQ-5D-5L" system with a visual analogue scale (EQ-VAS): before selecting the drug therapy for VR control and after its administering. The study included patients who underwent beta-blocker VR-reducing therapy. According to VR value, patients were split into 2 subgroups: with the baseline VR value > 90 beats per 1 minute (beats/min) and a reversible bradycardia (< 60 beats/min) caused by an inadequate dose or an improper combination of control drugs in whom the "adequate control range" (60-100 beats/min at rest) approved by 2016 ESC recommendations was successfully achieved by beta-blocker dosage adjustment. The dynamics of patients' VR values was observed by electrocardiography at rest – the degree of VR changes against the therapy background was expressed in percentage of the original value. The correlation analysis was made between the degree of VR changes resulting from drug treatment and the degree of life quality indicators improvement in patients (increase in scores of the AFEQT questionnaire and EQ VAS, expressed as a percentage of baseline values).

Results. The most expressed direct correlation was observed between the degree of VR reduction achieved as treatment effect in patients with baseline VR > 90 beats/min with percentage increase of the total score of AFEQT questionnaire. Of all subject subgroups of this questionnaire, "Symptoms" and "Daily Activity" subgroups were the most apparent to correlate with VR decrease. The reverse correlation was observed between the degree of VR increase after selecting the adequate control therapy in patients with baseline VR < 60 beats/min and improvement of the total AFEQT score as the treatment outcome. The strongest reverse correlation was observed between VR increase percentage and score improvement in "Daily Activity" subgroup. The correlation between the EQ-VAS score increase in EQ-5D-5L system and VR change level due to therapy was insignificant, and that can be justified by the non-specific nature of this life quality assessment tool and the dominance of underlying disease impact on patients' answers.

Conclusion. As a result of the study, the correlation relationship was established between the degree of VR change and life quality improvement in elderly patients with permanent AF after selection of VR control therapy. For the baseline VR value > 90 beats/min, this relationship is positive. For reversible bradycardia, the correlation between the degree of VR increase as a treatment result with life quality improvement in elderly patients is negative. The most significant life quality improvement after therapy adjustment was achieved with VR value increase by a minimum of 8.3%. The survey examination of elderly patients while selecting the VR range, life quality assessment is appropriate to be included according to AFEQT questionnaire score that correlates with VR value (the total score, the scales "Symptoms" and "Daily Activity").

Keywords: permanent atrial fibrillation, control of ventricular contraction rate, elderly patients

Введение

Медикаментозная терапия, направленная на урежение частоты желудочковых сокращений (ЧЖС), рассматривается как альтернатива восстановлению и поддержанию синусового ритма для пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) в случае, когда риски при восстановлении синусового ритма превышают ожидаемый положительный результат, или при неэффективности мероприятий, предпринятых для восстановления нормального ритма [1]. Адекватный медикаментозный контроль ЧЖС способен уменьшить симптомы и улучшить гемодинамику, увеличивая время наполнения желудочков сердца, ре-

гулярность их сокращений, устранить обусловленную тахикардией ишемию, предупреждая развитие индуцируемой тахикардией кардиомиопатии [2]. При этом целевая ЧЖС для снижения смертности и улучшения качества жизни больных с ФП остается неясной [3]. В исследовании RACE II не получено различий в частоте таких событий, как смерть от сердечно-сосудистых причин, госпитализация по поводу сердечной недостаточности, инсульт, системная эмболия, кровотечение и угрожающая жизни аритмия, при сравнении стратегий «строгого» (менее 80 ударов в минуту в покое, менее 110 ударов в минуту при умеренной физической нагрузке) и

«мягкого» (менее 110 ударов в минуту в покое) контроля ЧЖС [4].

Наличие ФП выражено снижает качество жизни пациентов [5, 6, 7], поэтому важным эффектом урежающей ЧЖС терапии следует считать ее влияние на качество жизни. Особой категорией, получающей данную терапию, являются пожилые пациенты. По данным обзора Zhang L. et al. у пациентов старше 65 лет с увеличением возраста степень снижения качества жизни, связанного с ФП, усугубляется, и ни одна из применяемых стратегий лечения ФП не имеет преимуществ в улучшении качества жизни пожилых больных [8].

При разработке алгоритма подбора ЧЖС для пациентов старше 60 лет с постоянной ФП представляется целесообразным применение такого параметра, как степень изменения исходной ЧЖС.

Цель исследования: определение наличия связи между степенью изменения ЧЖС, достигнутого в результате медикаментозной терапии, и качеством жизни пациентов старше 60 лет с постоянной ФП.

Материалы и методы

В исследование было включено 54 пациента в возрасте старше 60 лет ($82,3 \pm 7,1$ года, $M \pm SD$) с диагнозом постоянной ФП (длительность непрерывного существования аритмии $3,8 \pm 2,7$ года) и выбранной стратегией контроля ЧЖС без планирования кардиоверсии, медикаментозной антиаритмической терапии или абляции (таблица). Симптомы всех пациентов, включенных в исследование, требовали коррекции контроля ЧЖС. Критериями исключения явились: известная непереносимость бета-адреноблокаторов; атриовентрикулярная блокада второй или третьей степени; тяжелый бронхоспазм в анамнезе, исключающий применение бета-адреноблокаторов; декомпенсированная сердечная недостаточность (подтвержденная необходимостью внутривенного введения инотропных препаратов, вазодилататоров или диуретиков) в течение 14 дней перед началом исследования или внутривенные инфузии по поводу сердечной недостаточности (инотропные препараты, вазодилататоры или диуретики) в течение 7 дней, предшествовавших включению в исследование; заместительная почечная терапия; большое хирургическое вмешательство в течение 3 месяцев перед началом исследования.

Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Качество жизни пациентов оценивалось на основании опросника «Atrial Fibrillation Effect on Quality-of-life (AFEQT) Questionnaire» и системы «EQ-5D-5L» с визуальной аналоговой шкалой (EQ-VAS): до подбора медикаментозной терапии для контроля ЧЖС и после его осуществления.

Опросник «AFEQT Questionnaire» относится к ФП-специфичным методикам определения каче-

ства жизни, связанного со здоровьем [9, 10]. Анкета содержит 20 вопросов, снабженных шкалами для ответов с градацией от 1 до 7, скомбинированных в подгруппы: «симптомы», «ежедневная активность», «приверженность лечению», «удовлетворенность лечением». При обработке по формулам подсчитывается общий балл опросника AFEQT, а также баллы в каждой из подгрупп. Результаты представляются значениями от 0 до 100, где 100 соответствует наилучшему показателю.

«EQ-5D-5L» является неспецифическим инструментом для определения качества жизни пациентов, EQ VAS позволяет представить самочувствие респондента отметкой на визуальной аналоговой шкале с конечными точками, маркированными как «наилучшее состояние здоровья, которое можно себе представить» (100 баллов) и «наихудшее состояние здоровья, которое можно себе представить» (0 баллов), полученную цифру респондент также указывает в специальном поле «состояние Вашего здоровья сегодня =».

Применяемые в настоящее время медикаментозные способы контроля ЧЖС наряду с положительным воздействием могут оказывать и отрицательное влияние, вследствие чего лечение пациентов, согласно рекомендациям 2016 г. Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению фибрилляции предсердий, разработанным в сотрудничестве с Европейской ассоциацией кардиоторакальных хирургов (EACTS), начиналось с низкой дозы препарата с последующим титрованием до уменьшения симптомов (избегая брадикардии). Достижение ЧЖС менее 110 ударов в 1 минуту часто требует комбинированного лечения [3], в данное исследование вошли пациенты, принимавшие в качестве урежающей ЧЖС терапии бета-адреноблокатор.

По значению исходной ЧЖС были сформированы 2 подгруппы пациентов. Первую подгруппу составили пациенты с исходной ЧЖС > 90 ударов в 1 минуту, вторую – пациенты с обратимой брадикардией, обусловленной неадекватной дозой или комбинацией препаратов контроля (исходная ЧЖС < 60 ударов в 1 минуту в покое), у которых удавалось достичь принятого в рекомендациях ESC 2016 г. диапазона «адекватного контроля» (60-100 ударов в 1 минуту в покое) [3] путем подбора дозы бета-адреноблокатора биспролола. Динамика ЧЖС пациентов отмечалась по результатам стандартной электрокардиографии в покое – степень изменения ЧЖС на фоне терапии выражалась в процентах от исходного значения.

Проводился анализ корреляции между степенью изменения ЧЖС в результате медикаментозного лечения и степенью улучшения показателей качества жизни пациентов (увеличение баллов опросника AFEQT и EQ VAS, выраженное в процентном отношении к исходным значениям).

Характеристики пациентов, включенных в исследование

Characteristics of the Studied Patients

Доля пациентов мужского пола, %	64
Артериальная гипертензия, %	74
Стенокардия, %	44
Инфаркт миокарда (давностью > 1 года) в анамнезе, %	44
Сахарный диабет 2 типа, %	10
Балл по CHA2DS2-VASc (M±SD)	4,9±1,4
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. (M±SD)	153,1±22,3
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. (M±SD)	86,7±9,1
Исходная ЧЖС:	
> 90 ударов в минуту, n	28
> 100 ударов в минуту, n	8
< 60 ударов в минуту, n	26
Выраженность симптомов по модифицированной шкале European Heart Rhythm Association:	
2b класс, %	38,9
3 класс, %	61,1
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности по New York Heart Association:	
I, %	9,2
II, %	48,1
III, %	42,7
Диаметр левого предсердия по длинной оси, мм	46,1±4,6
Конечно-диастолический размер левого желудочка, мм	53,1±3,9
Фракция выброса левого желудочка, %	51,4±2,5
Классы применявшихся сердечно-сосудистых препаратов:	
• бета-адреноблокаторы, %	100
• ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, %	72,5
• блокаторы рецепторов ангиотензина II, %	20,1
• диуретики, %	91,3
• статины, %	40,5
• пероральные антикоагулянты, %	100

Результаты и обсуждение

На фоне проводившегося лечения качество жизни по результатам опросника AFEQT и данным EQ VAS улучшалось у всех пациентов, включенных в исследование. Диапазон ЧЖС после подбора терапии контроля составлял от 65 до 90 ударов в 1 минуту в покое. Контроль офисного артериального давления показал, что уровень систолического артериального давления в результате лечения составлял 129,0±9,0 мм рт. ст., диастолического – 72,3±5,4 мм рт. ст.

Наиболее сильная прямая корреляция наблюдалась между достигнутой в результате лечения степенью снижения ЧЖС у пациентов с исходной ЧЖС > 90 ударов в 1 минуту и процентным увеличением общего балла анкеты AFEQT (коэффициент корреляции Пирсона $r=0,71$, $p=0,01$). Также были определены наиболее коррелирующие с изменением ЧЖС подгруппы данного опросника: найдена значимая связь между степенью снижения ЧЖС у пациентов с исходной ЧЖС > 90 ударов в 1 минуту и увеличением (выраженным в процентах) баллов в подгруппах «Symptoms» ($r=0,63$, $p=0,01$) и «Daily Activity» ($r=0,53$, $p=0,05$) анкеты AFEQT. Макси-

мальное уменьшение ЧЖС у пациентов с ЧЖС > 90 ударов в 1 минуту в данном исследовании составляло 37,9% от исходного значения.

Обратная корреляция наблюдалась между степенью увеличения ЧЖС после подбора адекватной терапии контроля у пациентов с исходной ЧЖС < 60 ударов в 1 минуту и улучшением общего балла AFEQT ($r=-0,82$, $p=0,01$) в результате лечения. При этом наиболее сильная обратная связь наблюдалась между процентным увеличением ЧЖС у пациентов с исходной ЧЖС < 60 ударов в 1 минуту и улучшением балла в подгруппе «Daily Activity» ($r=-0,85$, $p=0,001$). Максимальное увеличение ЧЖС у пациентов с ЧЖС < 60 ударов в 1 минуту составляло 46,3% от исходного значения, минимальное – 8,3%.

Связь между процентным увеличением балла EQ-VAS системы «EQ-5D-5L» и степенью изменения ЧЖС под влиянием терапии оказалась незначимой (для пациентов с исходной ЧЖС > 90 ударов в 1 минуту $r=0,2$, $p>0,05$, для пациентов с исходной ЧЖС < 60 ударов в 1 минуту $r=-0,6$, $p>0,05$), что может во многом объясняться неспецифичностью данного инструмента оценки качества жизни и до-

минированием влияния сопутствующих заболеваний в ответах пациентов.

В результате исследования установлена связь между степенью изменения ЧЖС и улучшением качества жизни пациентов старше 60 лет с постоянной ФП после подбора терапии контроля ЧЖС. При исходной ЧЖС > 90 ударов в 1 минуту эта связь положительна, и наилучший результат в данном исследовании был достигнут при уменьшении исходной ЧЖС (превышающей 90 ударов в 1 минуту) на 37,9% (избегая брадикардии). При исходной ЧЖС < 60 ударов в 1 минуту, обусловленной неадекватной дозой или комбинацией препаратов контроля, связь степени изменения ЧЖС с улучшением качества жизни для пациентов старше 60 лет отрицательна, и наиболее значительного улучшения качества жизни после коррекции терапии удалось добиться при увеличении ЧЖС на минимальное значение – 8,3%. Полученные данные свидетельствуют о необходимости особого подхода к такой категории, как пожилые пациенты с обратимой брадикардией в результате медикаментозного лечения ФП, с осторожным постепенным увеличением ЧЖС до принятого в рекомендациях ESC 2016 г. диапазона «адекватного контроля» (60-100 ударов в 1 минуту в покое) [3].

В комплекс обследования пациентов старше 60 лет при решении вопроса о диапазоне ЧЖС целесообразно включить оценку качества жизни по данным анкеты AFEQT, коррелирующего с показателем ЧЖС (общий балл, шкалы «Symptoms» и «Daily Activity»). Данный опросник также продемонстрировал лучшие результаты в сравнении с другими специфичными для ФП инструментами оценки качества жизни в систематическом обзоре методологических и психометрических оценок Kotecha D. et al., хотя необходимо отметить, что ни один из опросников в данном обзоре не признан исчерпывающе эффективным, а также сделан вывод о необходимости дальнейших исследований по поиску надежной оценки данных качества жизни больных с ФП [11].

Наблюдавшаяся в исследовании тенденция к хорошей субъективной переносимости большей степени снижения ЧЖС может объясняться данными работы Anselmino M. et al. В ней было показано, что более низкая ЧЖС (моделирование 70 ударов в минуту в покое) по отношению к более высокой (моделирование 100 ударов в 1 мин в покое) может быть предпочтительнее у пациентов с постоянной ФП, поскольку во время физических нагрузок давление в легочных венах в первом случае подвергается не столь значительному увеличению, а рост системного артериального давления более адекватен нагрузке [12].

Такой параметр, как степень изменения ЧЖС под влиянием терапии контроля при ведении пациентов старше 60 лет с постоянной ФП, может оказаться перспективным для будущих исследо-

ваний в условиях имеющегося разнообразия данных о целевой ЧЖС. В частности ретроспективный анализ результатов исследований AFFIRM и RACE показал, что более высокая ЧЖС в покое не связана с неблагоприятным прогнозом [13]. По данным Steinberg B. A. et al. в клинической практике более строгое урежение ЧЖС (менее 80 ударов в минуту в покое) сопровождается улучшением прогноза до тех пор, пока средняя ЧЖС в покое остается более 65 ударов в минуту [14].

Заключение

Установлена положительная связь между степенью снижения ЧЖС и улучшением качества жизни пациентов старше 60 лет с постоянной ФП после подбора терапии контроля ЧЖС при исходной ЧЖС > 90 уд./мин. При обратимой брадикардии связь степени увеличения ЧЖС в результате лечения с улучшением качества жизни пациентов старше 60 лет отрицательна. В комплекс обследования пациентов старше 60 лет при решении вопроса о диапазоне ЧЖС целесообразно включать оценку качества жизни по данным анкеты AFEQT.

Показанные особенности связи между степенью изменения ЧЖС и улучшением качества жизни пациентов старше 60 лет с постоянной ФП вносят вклад в решение вопроса об оптимальной частоте сердечных сокращений в отношении симптомов и возможности персонализированного контроля ЧЖС у пациентов с ФП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kotecha D., Breithardt G., Camm A.J., Lip G.Y.H., Schotten U., Ahlsson A. et al. Integrating new approaches to atrial fibrillation management: the 6th AFNET/EHRA Consensus Conference. *Europace*. 2018; Jan 2. DOI: 10.1093/europace/eux318. [Epub ahead of print].
2. Gopinathannair R., Etheridge S.P., Marchlinski F.E. et al. Arrhythmia-Induced Cardiomyopathies: Mechanisms, Recognition, and Management. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66: 1714-28. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.08.038.
3. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016; 18: 1609-78. DOI: 10.1093/europace/euw295.
4. Van Gelder I.C., Groenveld H.F., Crijns H.J. et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1363-73. DOI: 10.1056/NEJMoa1001337.
5. Jenkins L.S., Brodsky M., Schron E., Chung M., Rocco T.Jr., Lader E. et al. Quality of life in atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am. Heart J*. 2005; 149(1): 112-20. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.03.065.
6. Hohnloser S.H., Kuck K.H., Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation – Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet*. 2000; 356(9244): 1789-94.
7. Reynolds M.R., Ellis E., Zimetbaum M.D. Quality of life in atrial fibrillation: measurement tools and impact of interventions. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2008; 19(7): 762-8. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2007.01091.x.

8. Zhang L., Gallagher R., Neubeck L. Health-related quality of life in atrial fibrillation patients over 65 years: A review. *Eur J Prev Cardiol.* 2015; 22(8): 987-1002. DOI: 10.1177/2047487314538855.
9. Spertus J., Dorian P., Bubien R., Lewis S., Godejohn D., Reynolds M.R., Lakkireddy D.R., Wimmer A.P., Bhandari A., Burk C. Development and validation of the Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-Life (AFEQT) Questionnaire in patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011; 4(1): 15-25. DOI: 10.1161/CIRCEP.110.958033.
10. Randolph T.C., Simon D.N., Thomas L., et al. Patient Factors Associated with Quality of Life in Atrial Fibrillation – Determinants of Quality of Life in Atrial Fibrillation. *Am Heart J.* 2016; 182: 135-143. DOI:10.1016/j.ahj.2016.08.003.
11. Kotecha D., Ahmed A., Calvert M., et al. Patient-Reported Outcomes for Quality of Life Assessment in Atrial Fibrillation: A Systematic Review of Measurement Properties. *PLoS One.* 2016; 11: e0165790. DOI: 10.1371/journal.pone.0165790.
12. Anselmino M., Scarsoglio S., Saglietto A., Gaita F., Ridolfi L. A Computational Study on the Relation between Resting Heart Rate and Atrial Fibrillation Hemodynamics under Exercise. *PLoS One.* 2017; 12(1): e0169967. DOI: 10.1371/journal.pone.0169967.
13. Van Gelder I.C., Wyse D.G., Chandler M.L. et al. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace.* 2006; 8: 935-42. DOI: 10.1093/europace/eul106.
14. Steinberg B.A., Kim S., Thomas L. et al. Increased Heart Rate Is Associated With Higher Mortality in Patients With Atrial Fibrillation (AF): Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of AF (ORBIT-AF). *J Am Heart Assoc.* 2015; 4: e002031. DOI: 10.1161/JAHA.115.002031.

Поступила / Received 22.01.2018

Принята в печать / Accepted 27.02.2018

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

Контактная информация: Полищук Лили Владимировна; тел.: +7 (918) 125-69-09; e-mail: lilypolischuk@gmail.com; Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4.

Corresponding author: Lily V. Polishchuk; tel.: +7 (918) 125-69-09; e-mail: lilypolischuk@gmail.com; 4, Sedina str., Krasnodar, Russia, 350063.

С. А. КАЩЕНКО, А. А. ЗАХАРОВ

ИЗМЕНЕНИЯ МОРФОСТРУКТУРЫ СЕМЕННИКОВ ЖИВОТНЫХ ПЕРИОДА ВЫРАЖЕННЫХ СТАРЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ИММУНОСУПРЕССИИ

ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»,
кв. 50-летия Оборона Луганска, 1г, Луганск, 91045.

АННОТАЦИЯ

Целью исследования явилось изучение особенностей морфоструктуры семенников экспериментальных животных периода выраженных старческих изменений при искусственной супрессии иммунной системы.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 60 белых крысах периода выраженных старческих изменений. Иммуносупрессию моделировали путем применения циклофосфамида в дозировке 1,5 мг/кг массы тела внутримышечно в течение 10 дней. Крыс выводили из эксперимента под эфирным наркозом через 1, 7, 15, 30 и 60 суток после прекращения введения препарата. Органы взвешивали, рассчитывали относительную массу, определяли линейные размеры, по формуле объема эллипсоида рассчитывали объем органа. Измерялись больший и меньший диаметры, площадь извитого семенного канальца, высота и площадь эпителиосперматогенного слоя, рассчитывался индекс сперматогенеза, определялось количество sustentocytov и интерстициальных эндокриноцитов, а также объем их ядер.

Результаты. Статистически значимые различия полученных данных были установлены на 15-е и 30-е сутки наблюдения, тогда как на 1-е, 7-е и 60-е сутки достоверных отличий выявлено не было.

Заключение. В ответ на длительную иммуносупрессию отмечается активная реакция со стороны семенников животных периода выраженных старческих изменений. Статистически значимые различия органомерических показателей обусловлены прямым цитотоксическим действием циклофосфамида на быстро делящиеся клетки органа и системным гормональным дисбалансом. Данные микроморфометрического исследования, а также цито- и карิโอмерии позволяют подтвердить результаты органомерии и объясняются дисрегуляцией локального иммунного и эндокринного гомеостаза семенников после длительной иммуносупрессии.

Ключевые слова: циклофосфамид, семенники, иммуносупрессия, крысы

Для цитирования: Кащенко С.А., Захаров А.А. Изменения морфоструктуры семенников животных периода выраженных старческих изменений при иммуносупрессии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(2): 88-93. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-88-93

For citation: Kashchenko S.A., Zakharov A.A. Changes in the morphostructure of animals' testes of the period of pronounced senile changes at immunosuppression. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(2): 88-93. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-88-93.

S. A. KASHCHENKO, A. A. ZAKHAROV

CHANGES IN THE MORPHOSTRUCTURE OF ANIMALS' TESTES OF THE PERIOD OF PRONOUNCED SENILE CHANGES AT IMMUNOSUPPRESSION

SI LPR "St. Luke Luhansk State Medical University", 50-years of Luhansk Defense bl., 1g, Luhansk, 91045.

ABSTRACT

Aim. The aim was to study the morphological characteristics of the testes of experimental animals during the period of pronounced senile changes at artificial suppression of the immune system.

Materials and methods. The study was carried out on 60 white rats with pronounced senile changes. Immunosuppression was modeled by cyclophosphamide at a dosage of 1.5 mg/kg body weight intramuscularly for 10 days. The rats were taken out from the experiment under ether anesthesia at 1, 7, 15, 30 and 60 days after discontinuation of the drug administration. The organs were weighed, the relative mass was calculated, the linear dimensions were determined, the volume of the organ was calculated from the volume formula of the ellipsoid. The larger and smaller diameters, the area of the convoluted seminiferous tubule, the height and the area of the epitheliospermatogenous layer were measured, the spermatogenesis index was calculated, the amount of the sustentocytes and interstitial endocrinocytes, and the volume of their nuclei were determined.

Results. Statistically significant differences in the data were established on the 15th and 30th days of the observation, whereas on the 1st, 7th and 60th days there were no significant differences. The conclusion. In response to long-term

immunosuppression, there is an active reaction from the testes of the animals during the period of pronounced senile changes. Statistically significant differences in the organometric parameters are due to the direct cytotoxic effect of cyclophosphamide on rapidly dividing organ cells and systemic hormonal imbalance. The data of micromorphometric examination, as well as cytometry and kariometry, confirm the results of organometry and are explained by the dysregulation of local immune and endocrine homeostasis of testes after prolonged immunosuppression.

Keywords: cyclophosphamide, testes, immunosuppression, rats

Введение

По данным ВОЗ, во всех странах мира за последние десятилетия значительно увеличилась средняя продолжительность жизни, что закономерно приводит к росту количества населения пожилого и старческого возраста, и в ближайшем будущем эта тенденция только усилится [1]. В сочетании с наблюдаемым практически во всех государствах заметным снижением уровня фертильности такой процесс оказывает не менее значительное воздействие на структуру населения. В то же время, прогрессирующая урбанизация, концентрация населения в крупных промышленных центрах, что особенно актуально для Донбасса, стремительное развитие фармацевтической отрасли подвергают здоровье человека воздействию целого ряда неблагоприятных физико-химических и биологических воздействий. Исследования последних лет доказали, что в первую очередь и наиболее активно на изменения окружающей среды реагируют регуляторные системы, что, в свою очередь, вызывает комплексный ответ организма [2]. Зачастую изменения структурно-функциональных взаимодействий иммунных и эндокринных органов после экзогенных воздействий сопровождаются системной иммуносупрессией [3, 4]. В доступной литературе встречается незначительное количество публикаций, касающихся вопросов морфологических изменений органов мужской половой системы в условиях длительной иммунодепрессии, особенно в пожилом и старческом возрасте.

Цель исследования: изучить особенности морфоструктуры семенников экспериментальных животных периода выраженных старческих изменений при искусственной супрессии иммунной системы.

Материалы и методы

Исследование выполнено на 60 белых крысах периода выраженных старческих изменений, полученных из вивария лабораторных животных ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки». Иммуносупрессию моделировали путем применения циклофосфамида в дозировке 1,5 мг/кг массы тела внутримышечно в течение 10 дней. Животные, получавшие аналогичные объемы 0,9% раствора NaCl по той же схеме, входили в контрольную группу. Крыс выводили из эксперимента под эфирным наркозом через 1, 7, 15, 30 и 60 суток после прекращения введения препарата. При работе с животными руководствовались Директивой 2010/63/EU Ев-

ропейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях [5]. Органы взвешивали на торсионных весах, рассчитывали относительную массу, определяли линейные размеры с помощью штангенциркуля: длину, ширину и толщину. По формуле объема эллипсоида рассчитывали объем органа:

$$V = \frac{\pi ABC}{6},$$

где А – длина, В – ширина и С – толщина [6].

Семенники подвергались стандартной гистологической проводке, полученные срезы толщиной 4-5 мкм окрашивались гематоксилин-эозином и фотографировались с помощью морфометрического комплекса «Olympus CX-41». Морфометрические измерения объектов проводили путем анализа полученных цифровых изображений в компьютерной программе АСКОН «Компас-3D 17.0», используя калибровочный файл, созданный с помощью фотографий объект-микрометра в аналогичных режимах съемки. В исследовании использовались только те канальцы, по которым срез прошел перпендикулярно его центральной оси. Измерялись больший и меньший диаметры, площадь канальца, высота и площадь эпителиосперматогенного слоя. Индекс сперматогенеза (I) рассчитывали по формуле:

$$I = \frac{\sum A}{n},$$

где А – количество рядов сперматогенных клеток, обнаруженных в каждом канальце (1 ряд – сперматогонии, 2 – сперматоциты, 3 – сперматиды, 4 – сперматозоиды); n – количество изученных канальцев [6].

Число сустентоцитов подсчитывалось в 75 срезах извитых семенных канальцев. Устанавливали относительное количество интерстициальных эндокриноцитов, приходящихся на поперечный срез одного канальца. Также определялись объемы ядер указанных клеток по формуле вытянутого эллипсоида вращения [7, 8].

Полученные данные обрабатывали с использованием лицензионной программы «StatSoft Statistica v6.0». Применялись методы параметрической статистики, так как использование критерия Шапиро-Уилка позволило установить нормальное распределение показателей в выборке. Достоверность различий между показателями экспериментальных и контрольных групп определяли с помощью критерия Стьюдента–Фишера

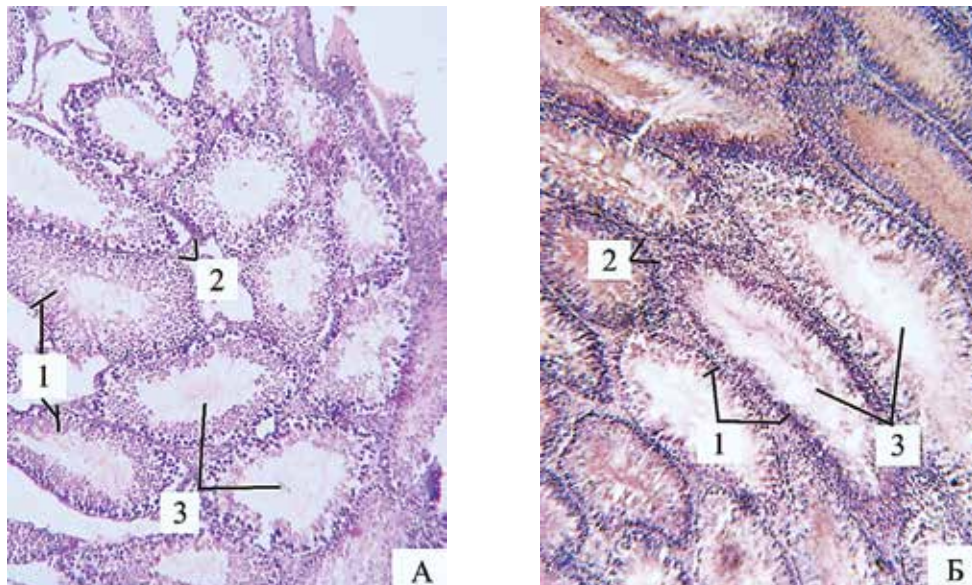


Рис. 1. Участок семенника животных репродуктивного возраста на 30-е сутки наблюдения: А – в контроле; Б – после введения циклофосфамида. 1 – эпителиосперматогенный слой, 2 – стенка извитого канальца, 3 – просвет канальца. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение: приближение: Zoom 18,5; объектив: PlanCN 10x/0.25 ∞ /FN22.

Fig. 1. The site of the testis of animals of reproductive age on the 30th day of observation: A – in the control; B – after administration of cyclophosphamide. 1 – epitheliospermatogenous layer, 2 – wall of convoluted tubule, 3 – lumen of tubule. Stained with hematoxylin-eosin. Magnification: approximation: Zoom 18,5; objective: PlanCN 10x/0.25 ∞ /FN22.

с вероятностью ошибки $p < 0,05$, допустимой для медико-биологических исследований.

Результаты и обсуждение

Семенники являются парными органами, что обуславливает необходимость изучения каждого из них. Однако, полученные данные свидетельствуют, что в контрольных и экспериментальных группах достоверных различий между аналогичными параметрами правой и левой гонады установлено не было, поэтому в дальнейшем будут приведены результаты исследования правого органа.

Семенники крысы располагаются в мошонке, непосредственно соединяющейся с брюшной полостью, имеют овальную форму, в каждом различают краниальный и каудальный полюса, медиальную и латеральную поверхности, вентральный и дорсальный края. Снаружи орган покрыт соеди-

нительнотканной оболочкой, разделяющей его на дольки, содержащие извитые семенные канальцы, которые расположены в разных плоскостях. Эпителиосперматогенный слой плотно прилегает к стенке канальца и представлен sustentocytes, а также рядами предшественников сперматозоидов, находящихся на разных стадиях сперматогенеза (рис. 1).

Органометрические показатели гонад крыс контрольных групп подвергались незначительным изменениям в связи с закономерными процессами их морфогенеза (табл. 1).

После введения препарата принцип строения семенников не претерпел существенных изменений, однако были отмечены отклонения макроморфометрических показателей органов. Так, статистически значимое уменьшение абсолютной массы на 5,13% и 7,00% было установлено на 15-е и 30-е сутки наблюдения. Значения относительной

Таблица 1 / Table 1

Органометрические показатели органов животных контрольных групп периода выраженных старческих изменений ($M \pm m$, $n=30$)

Organometric indicators of the animals from control groups in the period of pronounced senile changes ($M \pm m$, $n=30$)

Параметры	Сроки наблюдения, сутки				
	1	7	15	30	60
Абсолютная масса, мг	2105,13 $\pm$ 82,51	2017,28 $\pm$ 48,97	2061,33 $\pm$ 23,36	2095,41 $\pm$ 29,65	2120,66 $\pm$ 52,12
Относительная масса, мг/г	6,44 $\pm$ 0,48	5,99 $\pm$ 0,25	6,19 $\pm$ 0,09	5,11 $\pm$ 0,12	4,42 $\pm$ 0,19
Длина, мм	35,95 $\pm$ 0,64	36,68 $\pm$ 0,65	37,36 $\pm$ 0,28	38,54 $\pm$ 0,22	38,40 $\pm$ 0,58
Ширина, мм	16,03 $\pm$ 0,31	16,74 $\pm$ 0,45	16,93 $\pm$ 0,16	16,98 $\pm$ 0,15	17,05 $\pm$ 0,14
Толщина, мм	12,52 $\pm$ 0,32	13,53 $\pm$ 0,28	14,20 $\pm$ 0,24	14,86 $\pm$ 0,16	15,87 $\pm$ 0,73
Объём, мм ³	3777,66 $\pm$ 135,65	4349,79 $\pm$ 235,61	4702,60 $\pm$ 97,58	5091,60 $\pm$ 58,23	5424,29 $\pm$ 351,23

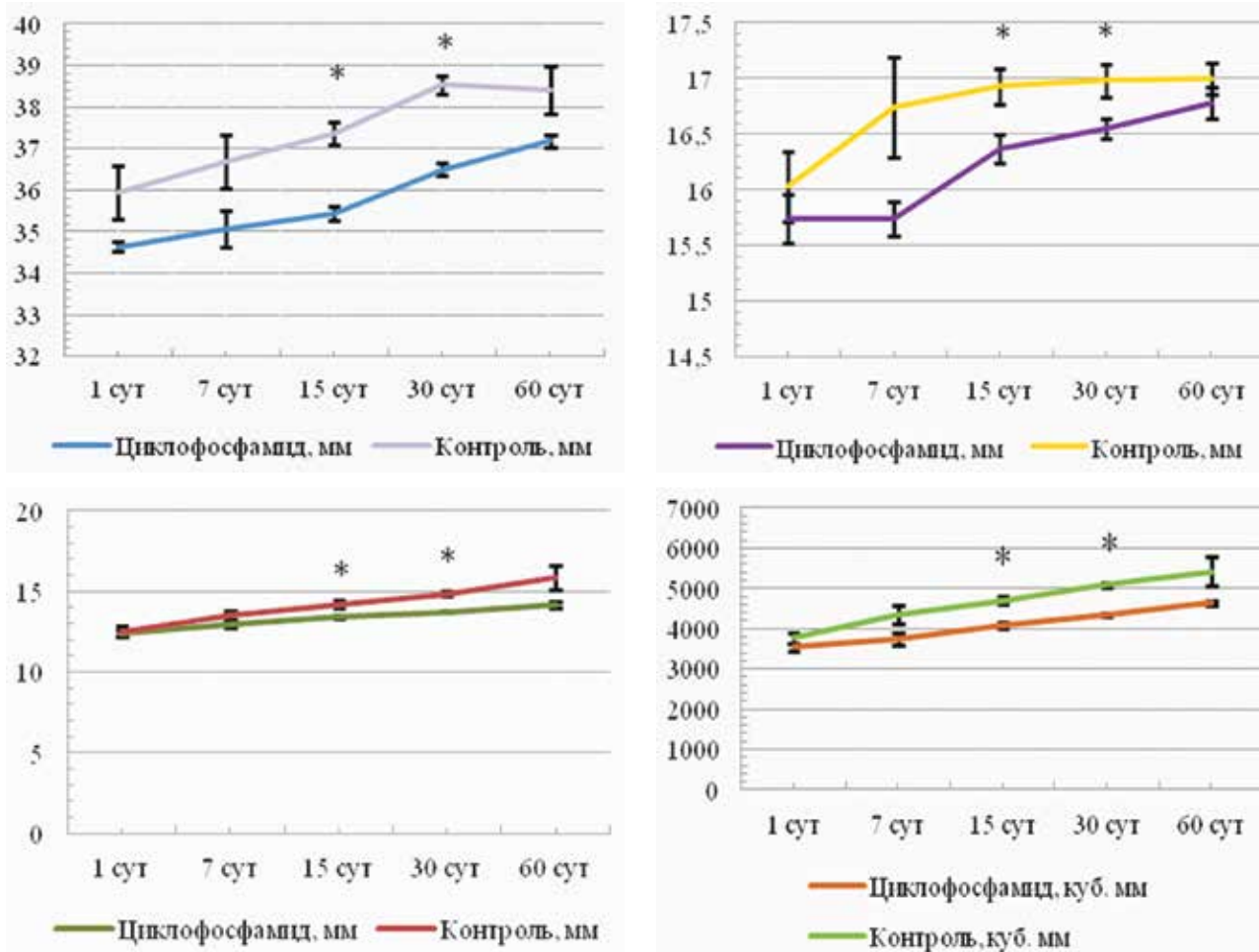


Рис. 2. Динамика длины (А), ширины (Б), толщины (В) и объёма (Г) семенников после применения циклофосфамида и в контроле. * – статистически значимое отличие от контрольных данных ($p < 0,05$).

Fig. 2. Dynamics of length (A), width (B), thickness (B) and volume (Г) of testes after cyclophosphamide administration and in control. * – statistically significant difference from the control data ($p < 0,05$).

массы изменялись однонаправленно и синхронно: снижение показателей составило 8,63% и 12,90% соответственно. Линейные и объёмные параметры органов после применения иммуносупрессора претерпевали сходные изменения. Так, достоверные отклонения были установлены на 15-е и 30-е сутки (рис. 2).

После окончания введения препарата изменения микроморфометрических параметров гонад наблюдались в аналогичные сроки наблюдения, имея тенденцию к снижению в сравнении с данными контрольных групп крыс.

После иммуносупрессии линейные показатели извитых семенных канальцев достоверно уменьшались относительно контрольных данных. Так, больший и меньший диаметры снижались на 4,46%, 6,19% и 4,92%, 5,37% соответственно к 15-м и 30-м суткам наблюдения. Синхронно уменьшались площади канальца и эпителиосперматогенного слоя – на 5,05%, 5,71% и 5,51%, 5,97% (рис. 3). Высота последнего, а также индекс сперматогенеза статистически значимо снижались в сравнении с данными контрольных групп животных. Так, на 15-е и 30-е сутки после прекращения введения иммуносупрессора эти параметры уменьшались на 11,47%, 12,02% и 5,21%, 5,22% соответственно.

На 60-й день наблюдения, как и на ранних сроках, все исследуемые параметры органа достоверно не отличались от контрольных данных.

Количество суспендоцитов в извитых семенных канальцах гонад крыс контрольной группы статистически значимо превышало аналогичный показатель у животных после иммуносупрессии на 8,05% (15 сут.) и 10,58% (30 сут.). Также было установлено достоверное снижение объёма ядер клеток в те же сроки наблюдения на 8,10% и 9,75% соответственно.

Сходная динамика параметров интерстициальных эндокриноцитов отмечалась через 15 и 30 суток после прекращения применения препарата: так, количество клеток снижалось на 8,84% и 9,61%, объём ядер клеток – на 8,04% и 10,23% соответственно.

Развитие изменений морфометрических параметров семенников свидетельствует об интенсивном ответе со стороны органов на иммуносупрессию. Это объясняется дисбалансом характерных для гонад активных синтетических процессов в результате прямого цитотоксического действия препарата и высокой зависимостью строения и функционирования органов от колебаний гормонального фона. Так, широко известно о фарма-

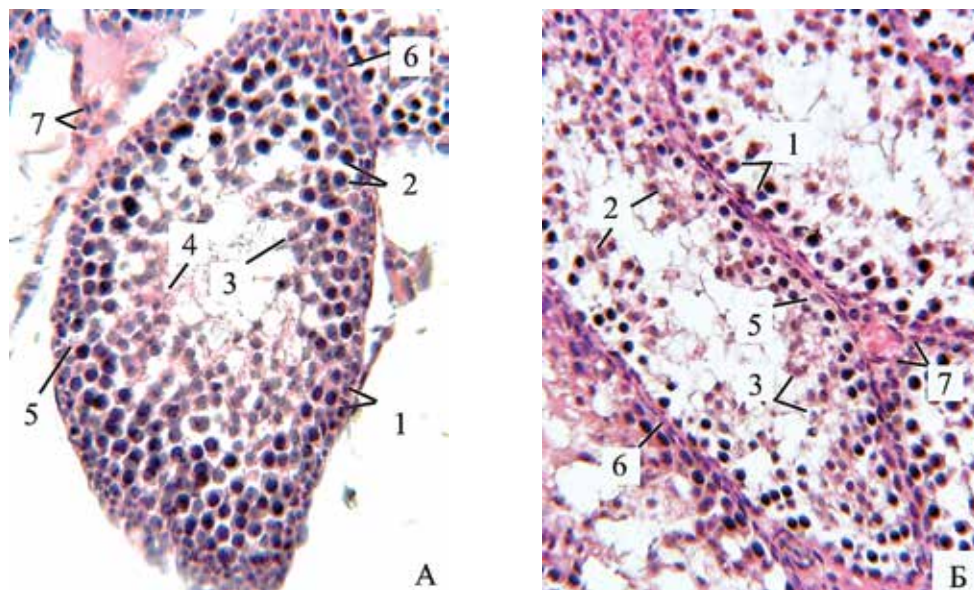


Рис. 3. Участок семенника животных периода выраженных старческих изменений на 30-е сутки наблюдения: А – в контроле; Б – после применения циклофосфамида. 1 – сперматогонии, 2 – сперматоциты, 3 – сперматиды, 4 – сперматозоиды, 5 – sustentocyte, 6 – стенка канальца, 7 – интерстициальный эндокриноцит. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение: приближение: Zoom 18,5; объектив: PlanCN40x/0.65 $\approx$ 0.17/FN22.

Fig. 3. The site of the testis of animals of the period of pronounced senile changes on the 30th day of observation: A – in control; B – after application of cyclophosphamide. 1 – spermatogonia, 2 – spermatocytes, 3 – spermatids, 4 – spermatozoa, 5 – sustentocyte, 6 – tubule wall, 7 – interstitial endocrinocyte. Stained with hematoxylin-eosin. Magnification: approximation: Zoom 18,5; objective: PlanCN40x/0.65 $\approx$ 0.17/FN22.

динамическом свойстве циклофосфамида нарушать процессы пролиферации и биосинтеза, особенно быстро делящихся клеток, что может объяснить нарушения морфогенеза семенников как на ранних, так и поздних сроках наблюдения. В то же время, П.В. Логинов (2014) доказал, что негативные экзогенные воздействия нарушают системный гормональный баланс, отражающийся на структуре семенников [9]. С другой стороны, Ю.С. Храмова и соавт. (2016) установили влияние изменений локального гомеостаза на интенсивность сперматогенеза [10]. Данный факт может служить причиной преобразований семенников на микрокопическом уровне в связи с нарушениями репаративных возможностей органа. Морфометрические изменения местных регуляторных компонентов извитых семенных канальцев – sustentocytes и интерстициальных эндокриноцитов – доказывают факт влияния иммуносупрессора на гормонозависимые процессы морфогенеза семенников. Так, М.Ф. Рыскулов и Н.Н. Шевлюк (2016), а также Д.А. Боков и соавт. (2013) установили зависимость объема интерстициальных эндокриноцитов от интенсивности экзогенных воздействий в связи со степенью урбанизации региона и загрязнения солями тяжелых металлов, что свидетельствует о тесной кооперации клеток сперматогенного дифферона и элементов микроокружения в условиях иммуносупрессорных воздействий [11, 12].

Заключение

1. В ответ на длительную иммуносупрессию отмечается активная реакция со стороны семенников животных периода выраженных старческих

изменений.

2. Статистически значимые различия органо-метрических показателей гонад крыс экспериментальной и контрольной групп отмечаются как на ранних, так и поздних сроках наблюдения – 15-е и 30-е сутки, что обусловлено прямым цитотоксическим действием циклофосфамида на быстро делящиеся клетки органа и системным гормональным дисбалансом.

3. Данные микроморфометрического исследования, а также цито- и кариометрии позволяют подтвердить результаты органо-метрии и объясняются дисрегуляцией локального иммунного и эндокринного гомеостаза семенников после длительной иммуносупрессии.

4. Отсутствие статистически достоверных отклонений изученных параметров органа на 1-е и 7-е сутки наблюдения свидетельствуют о сниженной реактивности семенников в результате закономерных возрастных изменений, а нивелирование различий данных между показателями семенников экспериментальной и контрольной групп крыс на 60-е сутки – о развитии реадaptационных процессов в гонадах.

4. Полученные результаты вызывают интерес к изучению морфогенеза органов мужской половой системы в условиях острого иммунодепрессивного воздействия.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bustreo F., Wornig A.M., Asamo-Baah A. *Всемирный доклад о старении и здоровье*. Geneva: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2015. 301 с. [Bustreo F., Wornig A.M., Asamo-Baah A. *World report on ageing and health*. Geneva:

WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2015. 301 p.].

2. Кашченко С.А., Ерохина В.В. Основные морфометрические параметры паращитовидных желез белых крыс после введения им циклофосфана и иммунофана. *Морфология*. 2013; 2: 53-56. [Kashchenko S.A., Erokhina V.V. Main morphometric parameters of parathyroid glands of white rats after application of cyclophosphan and immunophan. *Morfology*. 2013; 2: 53-56 (In Russ.)].

3. Кашченко С.А., Гончарова М.В. Ультрамикроскопические изменения щитовидной железы крыс после иммуносупрессии. *Морфология*. 2013; 3: 49-53. [Kashchenko S.A., Goncharova M.V. Ultramicroscopic changes of thyroid glands in rats after immunosuppression. *Morfology*. 2013; 2: 49-53 (In Russ.)].

4. Мамина В.П. Механизмы регуляции сперматогенеза у лесных полевок при разных фазах численности популяции. *Известия РАН. Серия биологическая*. 2016; 3: 1-7. [Mamina V.P. Regulating mechanisms of spermatogenesis in red-backed mice on different stages of population estimation. *Izvestiya RAN. Seriya biologicheskaja*. 2016; 3: 1-7. (In Russ.)].

5. Директива Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях от 2010 г. № 2010/63/EU. Санкт-Петербург: НП «Объединение специалистов по работе с лабораторными животными»; 2012 г. 48 с. [Directive of European Parliament and European Council on protection of animals used for scientific purposes 2010. № 2010/63/EU. Saint-Petersburg: NP «Union of experts in work with lab animals»; 2012. 48 p. (In Russ.)].

6. Бессалова Е.Ю. Биометрические показатели семенников крыс при парентеральном введении спинномозговой жидкости. *Вісник проблем біології та медицини*. 2011; 4(90): 195-197. [Bessalova E.Yu. Biometric indices of rats' spermaries at parenteral administration of cerebrospinal liquid. *Visnik problem biologii ta medicini*. 2011; 4(90): 195-197. (In Russ.)].

7. Дуденкова Н.А., Шубина О.С. Изменения морфофункционального состояния и продуктивности семенных желез белых крыс при воздействии ацетата свинца. *Фундаментальные исследования*. 2013; 10(6): 1253-1259. [Dudenkova N.A., Shubina O.S. Changes in morphofunctional state and productivity of seminal capsule of white rats under the effect of lead acetate. *Fundamental research*. 2013; 10(6): 1253-1259. (In Russ.)].

8. Кривецкий В.В., Москаленко Р.А., Карпенко Л.И., Закорко

І-М.С. Особливості морфофункціонального дослідження ендокринного компоненту сім'яників в умовах експерименту. *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень*. 2013; 2: 149-153. [Kriveckij V.V., Moskalenko R.A., Karpenko L.I., Zakorko I-M.S. Osoblivosti morfofunkcional'nogo doslidzhennja endokrinnogo komponentu sim'janikiv v umovah eksperimentu. *Zhurnal klinichnih ta eksperimental'nih medichnih doslidzhen'*. 2013; 2: 149-153. (In Russ.)].

9. Логинов П.В. Изменение функционального состояния семенников белых крыс в условиях иммобилизационного стресса по уровню половых гормонов. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2014; 10-1: 148-149. [Loginov P.V. Changes of functional state of white rats' spermaries in conditions of immobilization stress according to the level of sex hormones. *International journal of applied and fundamental research*. 2014; 10-1: 148-149 (In Russ.)].

10. Храмова Ю.С., Арташян О.С., Юшков Б.Г. и соавт. Влияние тучных клеток на репаративную регенерацию тканей с разной степенью иммунологической привилегированности. *Цитология*. 2016; 58(5): 356-363. [Khramtsova Yu.S., Artashyan O.S., Yushkov B.G. and contributing authors. The effect of mast cells on restorative regeneration of tissues with different immunologic privilege. *Cytology*. 2016; 5: 356-363. (In Russ.)].

11. Боков Д.А., Ковбык Л.В., Семёнова М.В. Влияние хрома и бензола на клетки Лейдига семенников. *Известия Оренбургского государственного аграрного университета*. 2013; 3(41): 104-106. [Bokov D.A., Kovbyk L.V., Semyonova M.V. The effect of chrome and benzol on Leydig's cells of spermaries. *Izvestiya Orenburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. 2013; 3(41): 104-106. (In Russ.)].

12. Рыскулов М.Ф., Шевлюк Н.Н. Сравнительная морфофункциональная характеристика клеток Лейдига семенников мелких млекопитающих, населяющих урбанизированные территории. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2016; 4: 53-56. [Ryskulov M.F., Shevlyuk N.N. Comparative morphofunctional characteristics of Leydig's cells of spermaries of small mammals inhabiting urbanized territories. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2016; 4: 53-56. (In Russ.)].

Поступила / Received 15.01.2018
Принята в печать / Accepted 26.03.2018

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

Контактная информация: Захаров Алексей Александрович; тел.: +380509678705; +380721098895; e-mail: masterhist@mail.ru; ЛНР, 91045, г. Луганск, кв. 50-летия Обороны Луганска, 1а.

Corresponding author: Alexey A. Zakharov; tel.: +380509678705; +380721098895; e-mail: masterhist@mail.ru; 50-years of Luhansk Defense bl., 1a, Luhansk, LPR, 91045.

Ф. А. КОВАЛЕНКО, В. В. СКИБИЦКИЙ, А. В. ФЕНДРИКОВА, К. Ю. ЛАЗАРЕВ, И. А. ЛУКОНИН

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА CYP2C9

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

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценить эффективность комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и ожирением в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты с неконтролируемой АГ 1-2 степени и ожирением, которые были рандомизированы "методом конвертов" на 2 группы, получавшие фиксированные комбинации валсартана и амлодипина (1 группа, n=70) или периндоприла и амлодипина (2 группа, n=70). Всем больным до и через 8 недель стартовой терапии определялось офисное артериальное давление (АД) в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертензии (ESH/ESC, 2013). У всех обследованных лиц проводили забор венозной крови с последующим выделением ДНК и амплификацией в режиме реального времени полиморфных вариантов гена CYP2C9. Улучшение самочувствия пациентов определяли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), как прирост показателя от начального на 10 % и более.

Результаты. Показано, что лица с гетерозиготными полиморфизмами *1/*2 и *1/*3 достоверно чаще достигали целевого уровня АД по результатам 8-недельной комбинированной терапии валсартаном и амлодипином, чем при использовании периндоприла и амлодипина (у 93,1% против 57,1% соответственно). При этом в группе обследованных, получавших блокатор рецепторов ангиотензина II и блокатор кальциевых каналов, частота достижения целевого уровня АД оказалась достоверно выше среди больных с полиморфизмами *1/*2 и *1/*3 в сравнении с полиморфным вариантом *1/*1 гена CYP2C9 (у 91,3% против 51,1% соответственно). Улучшение самооценки здоровья по ВАШ на фоне лечения у обследованных лиц с полиморфизмами *1/*2 и *1/*3 гена CYP2C9 достоверно чаще наблюдалось среди больных первой группы, чем второй (у 95,6% против 66,7% соответственно).

Заключение. Установленная нами взаимосвязь степени эффективности комбинированной антигипертензивной терапии с полиморфизмами гена CYP2C9 может быть учтена в случаях недостаточного эффекта назначенного лечения или неконтролируемого характера АГ. Соответствующая индивидуализированная коррекция терапии будет, на наш взгляд, способствовать ее оптимизации у пациентов с АГ и ожирением.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, полиморфизм гена, ген CYP2C9, комбинированная антигипертензивная терапия

Для цитирования: Коваленко Ф.А., Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Лазарев К.Ю., Луконин И.А. Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(2): 94-100. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-94-100

For citation: Kovalenko F.A., Skibitsky V.V., Fendrikova A.V., Lazarev K.Yu., Lukonin I.A. Efficiency of combined antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and obesity depending on the polymorphism of CYP2C9 gene. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(2): 94-100. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-94-100

F. A. KOVALENKO, V. V. SKIBITSKY, A. V. FENDRIKOVA, K. YU. LAZAREV, I. A. LUKONIN

EFFICIENCY OF COMBINED ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND OBESITY DEPENDING ON THE POLYMORPHISM OF CYP2C9 GENE

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

ABSTRACT

Aim. To assess the efficiency of combined antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and obesity depending on the polymorphism of CYP2C9 gene.

Materials and methods. Patients with uncontrolled arterial hypertension (1-2 stage) and obesity were included in our study. They were randomized by the method of "converts" into two groups: the first group (n=70) took the fixed-dose combinations of the valsartan and amlodipine and the second group took the fixed-dose combinations of the perindopril and amlodipine. Blood pressure of all patients was measured according to the recommendation for diagnosis and treatment of arterial hypertension (ESH/ESC, 2013) before and after 8 weeks of the initial treatment. All tested people had venous blood sampling succeeded by DNA extraction and amplification in real time mode polymorphic variants CYP2C9 gene. The improvement of health self-esteem by QALY was determined like increase of index from initial by 10 % and more.

Results. It is shown that people with heterozygosis polymorphisms *1/*2 and *1/*3 reached the target level of arterial blood pressure after 8 weeks of combined therapy of valsartan and the amlodipine (93,1% against 57,1% respectively). In addition to the above, the frequency of reaching the target level of the arterial blood pressure in the group of tested people who get angiotensin II receptor blocker and calcium-channel blocker was for certain higher among the patients with polymorphisms *1/*2 and *1/*3 in comparison with the polymorphic variants CYP2C9 gene (91,3% against 57,1% respectively). The improvement of the health self-esteem by QALY of the tested patients with polymorphisms *1/*2 and *1/*3 CYP2C9 gene is seen more often between the patients of the first group than between patients of the second group (95,6% against 66,7% respectively).

Conclusion. Determined interrelation between the efficiency level of the combined antihypertensive therapy with the CYP2C9 gene polymorphism can be considered in cases of insufficient effect of assigned therapy or the uncontrolled character of the arterial hypertension. In our opinion, appropriate personalized correction of therapy will contribute to its optimization relating to the patients with arterial hypertension and obesity.

Keywords: arterial hypertension, obesity, gene polymorphic variants, CYP2C9 gene, combined antihypertensive therapy

Введение

За последние годы в Российской Федерации, как и во всем мире, существенно возросло количество пациентов с ожирением и артериальной гипертензией (АГ) [1]. Согласно исследованию ЭС-СЕ-РФ [2], около 43 % взрослого населения нашей страны имеют АГ, 29,7% – ожирение, а у каждого пятого выявляется сочетание АГ и ожирения, что значительно увеличивает риск кардио- и цереброваскулярных осложнений и смертности [3, 4, 5].

Одной из важных составляющих комбинированного лечения пациентов с АГ и ожирением, обеспечивающим снижение сердечно-сосудистого риска, является эффективный контроль артериального давления (АД). Однако при сочетании АГ и ожирения существуют дополнительные трудности при подборе оптимального варианта терапии [6].

Согласно современным рекомендациям, препаратами выбора при лечении больных АГ с метаболическими расстройствами, в том числе с ожирением, являются блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) [4, 7]. В ряде крупных клинических исследований у данной категории пациентов была показана высокая антигипертензивная и органопротективная эффективность блокаторов РААС, особенно в комбинации с блокаторами кальциевых каналов (БКК) [8, 9]. Вместе с тем даже при использовании двух- или трехкомпонентной терапии, включающей иАПФ или БРА с БКК, у многих больных АГ и ожирением часто не удается достичь целевого уровня АД.

Недостаточная эффективность антигипертензивных препаратов нередко может быть связана

с особенностями их метаболизма у различных пациентов и зависеть от многих факторов, в том числе детерминированных генетически. В частности, участие в биотрансформации ряда веществ, в том числе и БРА, принимают цитохромы семейства P-450, одним из которых является фермент CYP2C9. С активностью этого фермента в значительной мере связаны метаболизм, концентрация и биодоступность ряда препаратов [16, 17]. В свою очередь, CYP2C9 кодируется геном, который представлен несколькими разновидностями – аллелями, обуславливающими его полиморфные варианты. В популяции наиболее часто встречается так называемый «дикий» аллель гена типа *1, и реже – его мутантные варианты с гетеро- и гомозиготными комбинациями аллелей *2 и *3.

Важно, что от того или иного полиморфизма гена CYP2C9 могут в определенной степени зависеть фармакокинетика ряда препаратов и, в конечном счете, их клинический эффект [10, 11, 12]. Так, установлено, что при наличии у людей аллелей *2 и *3 гена CYP2C9 концентрация в крови некоторых препаратов, метаболизирующихся посредством одноименного фермента, повышается, а клиренс уменьшается в результате замедления их метаболизма [18, 19]. В этих ситуациях действие и клинические эффекты препаратов могут существенно изменяться.

Вместе с тем взаимосвязь между полиморфизмами гена CYP2C9 и антигипертензивными эффектами лекарственных средств, в том числе блокаторов РААС, мало изучена, а результаты некоторых исследований неоднозначны и часто противоречивы [11, 12].

Учитывая сказанное, целью нашего исследования стала оценка эффективности комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с

Распределение полиморфизмов гена CYP2C9 среди обследованных лиц Polymorphisms distribution of CYP2C9 gene among the surveyed people

Полиморфизм	Количество пациентов n (%)
CYP2C9 *1/*1	96 (67,1)
CYP2C9 *1/*2	26 (18,2)
CYP2C9 *2/*2	0 (0)
CYP2C9 *1/*3	18 (12,6)
CYP2C9 *3/*3	0 (0)
CYP2C9 *2/*3	3(2,1)

АГ и ожирением в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9.

Материалы и методы

В исследование были включены 143 русских жителя Краснодарского края – 88 (61%) женщин и 55 (39%) мужчин.

Критерии включения: неконтролируемая АГ 1-2-й степени (АД $\geq$ 140/90 мм рт. ст. на фоне предшествовавшей антигипертензивной терапии), абдоминальное ожирение (окружность талии $\geq$ 80 см у женщин и $\geq$ 94 см у мужчин) и индекс массы тела $\geq$ 30 кг/м². От всех пациентов было получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании по утвержденной на заседании локального этического комитета форме.

Из исследования исключались больные с ишемической болезнью сердца с клиническими проявлениями, инфарктом миокарда или острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по NYHA, сложными нарушениями ритма и проводимости, вторичными АГ, острыми и хроническими заболеваниями печени, заболеваниями почек (ХБП 3-5-й стадии), другими заболеваниями, которые могли обуславливать неблагоприятный прогноз, а также непереносимостью или противопоказаниями к приему выбранных препаратов.

Всем пациентам проводились антропометрические и общеклинические исследования. Офисное АД определялось в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертензии (ESH/ESC, 2013) [4].

У всех пациентов проводили забор венозной крови с последующим выделением ДНК из лейкоцитов методом фенольно-хлороформной экстракции. Затем осуществляли амплификацию в режиме реального времени полиморфных вариантов гена CYP2C9 – гетерозиготные и гомозиготные комбинации аллелей *1, *2 и *3 (мутации C430T (*2) и A1075C (*3)) на амплификаторе Rotor Gene Q. Использовались наборы праймеров и зондов («Синтол», Россия) и метод Taq Man (дискриминация аллелей).

Анализ результатов показал следующее распределение полиморфизмов исследуемого гена среди обследованных лиц: CYP2C9 *1/*1 – у 68,6%, CYP2C9 *1/*2 – у 18,6%, CYP2C9 *1/*3 – у 12,8%. Полиморфизм CYP2C9 *2/*3 был установлен лишь у трех пациентов (2,1%), которые были исключены из исследования. Лиц с полиморфизмами *2/*2 и *3/*3 выявлено не было (табл. 1).

Установленное нами распределение полиморфных вариантов гена CYP2C9 среди обследованных пациентов в целом соответствовало наблюдаемому среди представителей европейской популяции [15].

Все больные, включенные в исследование, были рандомизированы «методом конвертов» на две группы:

- пациенты 1 группы (n=70) получали фиксированную комбинацию валсартана и амлодипина (Вальсакор, KRKA, Словения) в дозах 80-160/5-10 мг/сутки;

- пациенты 2 группы (n=70) – фиксированную комбинацию периндоприла и амлодипина (Дальнева, KRKA, Словения) в дозах 4-8/5-10 мг/сутки.

Средние дозы препаратов составили: валсартана – 145,8 мг/сутки; периндоприла – 6,1 мг/сутки; амлодипина – 7,9 мг/сутки для первой группы и 8,1 мг/сутки для второй.

При недостаточной антигипертензивной эффективности терапии через 4 недели осуществлялась ее коррекция с увеличением дозы используемых препаратов. Через 8 недель оценивалась динамика исходных показателей и определялась эффективность лечения, о которой судили по частоте достижения больными целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст.).

Улучшение самочувствия пациентов определяли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), как прирост показателя от начального на 10 % и более [14].

Полученные в ходе исследования данные были обработаны с использованием компьютерной программы Statistica 6.1 (StatSoft Inc, США). Количественные показатели представлены интерквартильными интервалами и медианами. Достоверность различий количественных показателей оценивалась с помо-

Клиническая характеристика включенных в исследование лиц**Clinical characteristics of people enrolled in research**

Показатель	1 группа (n=70)	2 группа (n=70)
Возраст, годы	65 (56-68)	64 (57-67)
Длительность АГ, годы	9 (6-11)	8 (5-10)
ИМТ, кг/м ²	32,4 (30,4 – 34,5)	31,9 (30,7 – 34,2)
Офисное САД, мм рт.ст.	159 (154-165)	158 (153-164)
Офисное ДАД, мм рт.ст.	97 (91-110)	94 (90-108)
ЧСС, уд./мин	83 (80-88)	85 (81-87)

Таблица 3 / Table 3

Динамика офисных значений АД и ЧСС**Dynamics of blood pressure and frequency of heart-throbs office values**

Показатель	1 группа (n=70) БРА + БКК		2 группа (n=70) иАПФ + БКК	
	До лечения	Через 8 недель лечения	До лечения	Через 8 недель лечения
САД, мм рт.ст.	159 (154-165)	138* (129-150)	158 (153-164)	141* (133-155)
ДАД, мм рт.ст.	97 (91-110)	84* (77-91)	94 (90-108)	86* (80-96)
ЧСС, уд./мин	83 (80-88)	75 (72-81)	85 (81-87)	74 (70-82)

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями до и через 8 недель лечения.

щью критериев Вилкоксона (для зависимых групп) и Манна – Уитни (для независимых групп). Сравнение выборок по качественным показателям производили с помощью χ^2 -критерия в модификации Пирсона. Исходно был установлен уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения

Пациенты обеих групп достоверно не отличались между собой по основным параметрам: возрасту, длительности течения АГ, индексу массы тела, офисным цифрам систолического и диастолического АД и частоте сердечных сокращений (табл. 2).

Анализ динамики систолического и диастолического АД через 8 недель лечения показал статистически значимое их снижение в обеих группах больных (табл. 3).

При этом целевой уровень АД был достигнут у 45 из 79 (64,3%) пациентов первой группы и у 40 из 70 (57,1%) больных второй.

Независимо от варианта комбинированной терапии достижение офисного целевого уровня АД достоверно чаще наблюдалось у пациентов с полиморфизмами *1/*2 и *1/*3 гена CYP2C9, чем у больных с полиморфизмом CYP2C9*1/*1 (соответственно у 73,1% и 77,8% против 54,2%) (рис. 1).

Анализ эффективности лечения в зависимости от типа полиморфизма гена CYP2C9 позволил установить, что частота достижения целевого уровня АД у пациентов с наиболее распространенным ("диким") полиморфизмом гена CYP2C9*1/*1

оказалась фактически одинаковой при обоих видах комбинированной терапии и составила 51,1% в первой и 57,1 % во второй группах больных (табл. 4). В то же время пациенты с вариантом гена CYP2C9*1/*2 достоверно чаще достигали целевого уровня АД при применении комбинации валсартана и амлодипина, чем при использовании периндоприла и амлодипина (в 92,3% против 53,8% случаев соответственно). Среди обследованных с полиморфизмом CYP2C9*1/*3 была выявлена аналогичная тенденция, свидетельствующая о некотором преимуществе БРА перед иАПФ (90% против 62%). Однако различия в отношении частоты достижения целевого уровня АД оказались недостоверными, что, очевидно, связано с небольшим размером выборки.

Учитывая сопоставимую антигипертензивную эффективность при полиморфизмах *1/*2 и *1/*3 гена CYP2C9 (более чем у 90% пациентов) и их относительно редкую встречаемость в популяции, нам представилось возможным рассмотреть результаты лечения этих больных в составе одной группы. При этом оказалось, что количество пациентов, достигших целевого уровня АД было достоверно больше в первой группе, чем во второй (93,1% против 57,1% соответственно) (табл. 4).

Таким образом, у пациентов с полиморфизмами *1/*2 и *1/*3 гена CYP2C9 антигипертензивная эффективность комбинации валсартана и амлодипина была выше по сравнению с комбинацией периндоприла и амлодипина.

По данным анализа динамики показателей ВАШ, пациенты с вариантом CYP2C9*1/*3, вне зависимости от получаемой терапии, отмечали улучшение самочувствия в достоверно большем числе случаев, чем лица с полиморфизмом CYP2C9*1/*1 (в 88,9% против 57,3% случаев соответственно) (рис. 2).

Кроме того, прирост показателя самооценки здоровья по ВАШ после 8 недель терапии у обследованных лиц с полиморфизмами *1/*2 и *1/*3 гена CYP2C9 достоверно чаще наблюдался среди больных из первой группы, чем среди пациентов второй группы (у 95,6% против 66,7% соответственно) (табл. 5).

Следует отметить, что достоверное повышение самооценки здоровья, наблюдаемое у большинства больных с полиморфизмами *1/*2 и *1/*3 гена CYP2C9 и принимавших комбинацию валсартана и амлодипина, ассоциировалось с более частым достижением у них целевого уровня АД.

Изучение взаимосвязи полиморфизмов гена CYP2C9 с эффективностью антигипертензивных препаратов представляется важной задачей, решение которой может способствовать персонализации и оптимизации лечения, в том числе больных АГ и ожирением.

Основываясь на этом нами был проведен анализ зависимости эффективности комбинированной антигипертензивной терапии от конкретного полиморфного варианта гена CYP2C9 у пациентов с АГ и ожирением.

Было показано, что лица с "мутантными" гетерозиготными полиморфизмами *1/*2 и *1/*3 достоверно чаще достигали целевого уровня АД по результатам 8 недельной комбинированной терапии валсартаном и амлодипином, чем при использовании периндоприла и амлодипина. При этом в данной группе обследованных частота достижения целевого уровня АД оказалась достоверно выше, среди больных с полиморфизмами *1/*2 и *1/*3



Рис. 1. Количество пациентов достигших целевого уровня офисного АД через 8 недель лечения в зависимости от полиморфизмов гена CYP2C9.

Fig. 1. Number of patients attaining a special purpose level of blood pressure after 8 weeks of therapy depending on polymorphisms of CYP2C9 gene.

Таблица 4 / Table 4

Частота достижения целевого уровня офисного АД через 8 недель лечения в зависимости от полиморфизмов гена CYP2C9

Frequency of attaining a special purpose level of blood pressure after 8 weeks of therapy depending on polymorphisms of CYP2C9 gene

1 группа БРА + БКК		2 группа иАПФ + БКК	
Полиморфизм (n)	Количество пациентов n (%)	Полиморфизм (n)	Количество пациентов n (%)
CYP2C9*1/*1 (n=47)	24 (51,1)	CYP2C9*1/*1 (n=49)	28 (57,1)
CYP2C9*1/*2 (n=13)	12 (92,3)*	CYP2C9*1/*2 (n=13)	7 (53,8)
CYP2C9*1/*3 (n=10)	9 (90)	CYP2C9*1/*3 (n=8)	5 (62,5)
CYP2C9*1/*2 и CYP2C9*1/*3 (n=23)	21 (91,3)*	CYP2C9*1/*2 и CYP2C9*1/*3 (n=21)	12 (57,1)

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями частоты достижения целевого уровня АД в 1 и 2 группах больных.

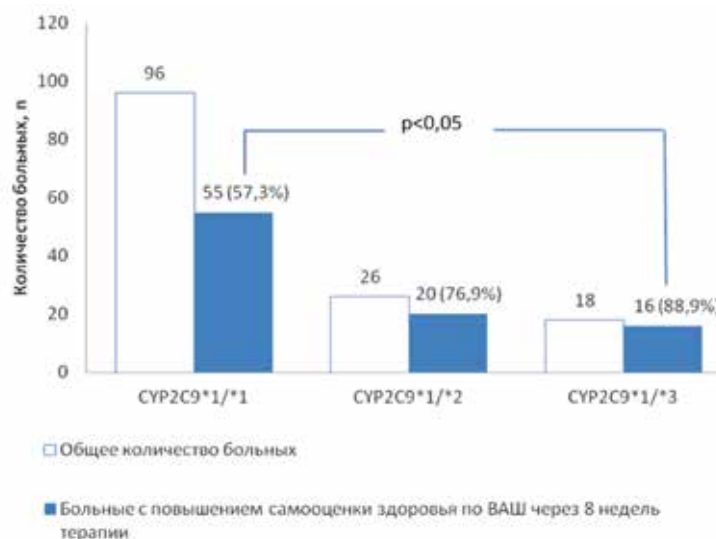


Рис. 2. Количество пациентов с повышением самооценки здоровья по визуальной-аналоговой шкале через 8 недель лечения.
Fig. 2. The number of patients with the health self-esteem by QALY after 8 weeks of therapy.

Таблица 5 / Table 5

**Частота повышения показателя самооценки здоровья пациентами
в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9 через 8 недель терапии**

Frequency of increase of health self-esteem index of patients depending on polymorphisms of CYP2C9 gene after 8 weeks of therapy

1 группа БРА + БКК		2 группа иАПФ + БКК	
Полиморфизм (n)	Количество пациентов n (%)	Полиморфизм (n)	Количество пациентов n (%)
CYP2C9*1/*1 (n=47)	27 (57,4)	CYP2C9*1/*1 (n=49)	32 (65,3)
CYP2C9*1/*2 (n=13)	12 (92,3)*	CYP2C9*1/*2 (n=13)	8 (61,5)
CYP2C9*1/*3 (n=10)	10 (100)*	CYP2C9*1/*3 (n=8)	6 (66,7)

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями частоты повышения ВАШ на 10% и более.

в сравнении с полиморфным вариантом *1/*1 гена CYP2C9.

Такие результаты можно объяснить тем, что при наличии аллелей *2 и *3 образуется, так называемый, «медленный» вариант фермента CYP2C9. При этом биотрансформация препаратов, в том числе валсартана, замедляется, а клиренс снижается, что обеспечивает повышение их кумуляции в тканях [16, 17, 18]. В свою очередь это усиливает и увеличивает длительность действия лекарственных средств и их клинические эффекты, в частности антигипертензивный у валсартана.

Таким образом, полученные в ходе исследования данные об отсутствии или недостаточном антигипертензивном эффекте у больных, получавших комбинацию валсартана и амлодипина, могут быть связаны с особенностями метаболизма валсартана в случае наличия у этих пациентов полиморфизма *1/*1 гена CYP2C9. Напротив, наличие у больных полиморфизмов *1/*2 и *1/*3 гена CYP2C9 может способствовать лучшему

обеспечению антигипертензивного эффекта при сочетанном приеме валсартана и амлодипина в сравнении с использованием периндоприла и амлодипина. При назначении комбинации БРА и БКК немаловажным положительным эффектом также было и более частое улучшение самочувствия у обследованных лиц, что в определенной мере может способствовать повышению качества жизни пациентов.

Заключение

Обнаруженные нами взаимосвязи полиморфизмов гена CYP2C9 со степенью эффективности комбинированного лечения АГ могут быть учтены в случаях недостаточного эффекта назначенной антигипертензивной терапии или неконтролируемого характера АГ. Соответствующая индивидуализированная коррекция лечения будет, на наш взгляд, способствовать оптимизации терапии пациентов с АГ и ожирением.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бойцов С.А., Деев А.Д., Шальнова С.А. Смертность и факторы риска неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз. *Терапевтический архив*. 2017; 89(1): 5-13. DOI:10.17116/terarkh20178915-13. [Boytsov S.A., Deev A.D., Shalnova S.A. Mortality and risk factors for non-communicable diseases in Russia: Specific features, trends, and prognosis. *Therapeutic Archive*. 2017; 89(1): 5-13. (In Russ.) DOI:10.17116/terarkh20178915-13].
2. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014; 4: 4-14. [Boytsov S.A., Balanova Yu. A., Shalnova S.A. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014; 13(4): 4-14. (In Russ.)].
3. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией. *Кардиология*. 2014; 10: 4-12. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2014.10.4-12> [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Oshchepkova E.V., Yarovaya E.B., Konradi A.O. et al. Prevalence of cardiovascular diseases risk factors in Russian population of patients with arterial hypertension. *Cardiology*. 2014; 54(10): 4-12. (In Russ.) DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2014.10.4-12>].
4. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension/ The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens*. 2013; 31: 1281-357.
5. Brady T.M. The Role of Obesity in the Development of Left Ventricular Hypertrophy Among Children and Adolescents. *Curr Hypertens Rep*. 2016; 18(1): 3-11. DOI: 10.1007/s11906-015-0608-3.
6. Чазова И.Е., Фомин В.В., Разуваева М.А., Вигдорчик А.В. Эпидемиологическая характеристика резистентной и неконтролируемой артериальной гипертензии в Российской Федерации. Российский регистр неконтролируемой и резистентной артериальной гипертензии РЕГАТА-ПРИМА. *Системные гипертензии*. 2010; 3: 34-41. [Chazova I.E., Fomin V.V., Razuvaeva M.A., Vigdorichik A.V. Epidemiological characteristics of resistant and uncontrolled arterial hypertension in the Russian Federation (Russian Register of uncontrolled and resistant arterial hypertension – REGATA-PRIMA). *Systemic Hypertensions*. 2010; 3: 34-41. (In Russ.)].
7. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). *Системные гипертензии*. 2010; 3: 5-26. [Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian recommendations (Fourth Review). *Systemic hypertension*. 2010; 3: 5-26].
8. Shirley M., McCormack P.L. Perindopril/amlodipine (Prestalia®): a review in hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2015; 15(5): 363-70. DOI: 10.1007/s40256-015-0144-1.
9. Sison J., Assaad-Khalil S.H., Najem R., et al. Real-world clinical experience of amlodipine/valsartan and amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide in hypertension: the EXCITE study. *Curr Med Res Opin*. 2014; 30(10): 1937-45. DOI: 10.1185/03007995.
10. Cabaleiro T., Román M., Ochoa D. Evaluation of the Relationship between Sex, Polymorphisms in CYP2C8 and CYP2C9, and Pharmacokinetics of Angiotensin Receptor Blockers. *Drug Metabolism and Disposition*. 2013; 41(1): 224-229. DOI: 10.1124/dmd.112.046292.
11. Yang R., Luo Z., Liu Y. Drug Interactions with Angiotensin Receptor Blockers: Role of Human Cytochromes P450. *Curr Drug Metab*. 2016; 17(7): 681-91. DOI: 10.2174/1389200217666160524143843.
12. Guo G., Zhao Y., Chai J. Effectiveness evaluation of cardiovascular drugs based on CYP2C9 target protein. *Pak J Pharm Sci*. 2015; 28(4): 1545-9.
13. Царукян А.А., Батурин В.А., Бобрышев Д.В. Распространенность полиморфных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гена цитохрома CYP2C9 в некоторых этнических группах жителей Ставропольского края. *Молекулярная диагностика*. 2017; 1: 517-518. [Tsarukyan A.A., Baturin V.A., Bobryshev D.V. Prevalence of polymorphic variants CYP2C9*2 and CYP2C9*3 gene of cytochrome in some ethnic groups of Stavropol region's dwellers. *Molecule diagnostics*. 2017; 1: 517-518].
14. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Литвиненко М.М. QALY: история, методология и будущее метода. *Фармакоэкономика*. 2010; 3(1): 11-14. [Yagudina R.I., Kulikov A. Yu., Litvinenko M.M. QALY: history, methodology and the method's future. *Pharmacoeconomics*. 2010; 3(1): 11-14].
15. Rosemary J., Adithan C. The pharmacogenetics of CYP2C9 and CYP2C19: ethnic variation and clinical significance. *Curr. Clin. Pharmacol*. 2007; 2: 93-109. DOI: 10.2174/157488407779422302
16. Schmidt B., Schieffer B. Angiotensin II AT1 receptor antagonists. Clinical implications of active metabolites. *J Med Chem*. 2003; 46: 2261-2270. DOI: 10.1021/jm0204237.
17. Unger T, Kaschina E. Drug interactions with angiotensin receptor blockers: a comparison with other antihypertensives. *Drug Saf*. 2003; 26: 707-720.
18. Леонова М.В. Клиническая фармакология антагонистов рецепторов AT II: особенности валсартана. Медицинский совет. 2014; 17: 66-71. [Leonova M.V. Clinical pharmacology of angiotensin II receptor blockers: valsartan. *Medicinskiy sovet*. 2014; 17: 66-71].
19. Sanderson S. CYP2C9 gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGENet systematic review and meta-analysis. *Genet. Med*. 2005; 7(2): 97-104. DOI: 10.109701.GIM.0000153664.65759.CF

Поступила / Received 10.02.2018

Принята в печать / Accepted 21.03.2018

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

Контактная информация: Коваленко Фёдор Андреевич; тел.: +7(918)670-45-41; e-mail: fedor-kovalenko1990@mail.ru; Россия, 350033, г. Краснодар, ул. Чехова, д. 6, кв. 152.

Corresponding author: Fyedor A. Kovalenko; tel.: +7(918)670-45-41; e-mail: fedor-kovalenko1990@mail.ru; 6/152, Chekhova str., Krasnodar, Russia, 350033.

К. Ю. ЛАЗАРЕВ, Ф. А. КОВАЛЕНКО, И. И. ПАВЛЮЧЕНКО, Т. Б. ЗАБОЛОТСКИХ,
Д. В. СИРОТЕНКО

ВЗАИМОСВЯЗЬ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ЭФФЕКТА КОМБИНАЦИИ ВАЛСАРТАНА И АМЛОДИПИНА С РАЗЛИЧНЫМИ ПОЛИМОРФНЫМИ ВАРИАНТАМИ ГЕНОВ CYP2C9 И CYP11B2 У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

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

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценить эффективность комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и ожирением в зависимости от полиморфизмов генов CYP2C9 и CYP11B2.

Материалы и методы. В исследование были включены 80 пациентов с ожирением и сопутствующей АГ 1-2-ой степени, неконтролируемой медикаментозно. Включенные в исследование пациенты получали фиксированную комбинацию валсартана и амлодипина в дозах 80-160/5-10 мг/сутки. Всем больным измеряли офисное АД по методике приведенной в рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии (ESH/ESC, 2013; РМОАГ, 2010) до и через 8 недель терапии. У всех больных брались образцы венозной крови, из которых в последующем выделяли ДНК из лейкоцитов. Амплификация полиморфных вариантов генов CYP2C9 и CYP11B2 проводилась в режиме реального времени с использованием праймеров и зондов (Синтол, Россия) и метода Taq Man (дискриминация аллелей).

Результаты. Показано, что больные с вариантом *1/*2 гена CYP2C9 достоверно чаще достигали целевого уровня АД, чем при наличии полиморфизма *1/*1 (92,8% против 47,3%). При анализе эффективности лечения с учетом полиморфных вариантов гена CYP11B2 наблюдалось достоверно более частое достижение целевого уровня АД при мутантном полиморфизме *2/*2, чем при наличии полиморфизма *1/*2 (76,5% против 50%). Также было установлено, что среди лиц с самым частым полиморфизмом гена CYP2C9 – *1/*1, достигших целевого уровня АД по результатам 8-недельной терапии, наблюдалось достоверное преобладание полиморфизма *2/*2 гена CYP11B2 перед другими его вариантами.

Заключение. Взаимосвязь антигипертензивной эффективности комбинации валсартана и амлодипина с наличием полиморфизма генов CYP2C9 и CYP11B2, обнаруженная в нашем исследовании, может быть учтена при лечении пациентов с АГ и ожирением. Вероятно, использование результатов генетического тестирования, как одного из направлений персонализированной медицины, может способствовать оптимизации и повышению эффективности комбинированной фармакотерапии у больных АГ с ожирением.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, полиморфизм генов, ген CYP2C9, ген CYP11B2, комбинированная антигипертензивная терапия

Для цитирования: Лазарев К.Ю., Коваленко Ф.А., Павлюченко И.И., Заболотских Т.Б., Сиротенко Д.В. Взаимосвязь антигипертензивного эффекта комбинации валсартана и амлодипина с различными полиморфными вариантами генов CYP2C9 и CYP11B2 у пациентов с ожирением. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(2): 101-107. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-101-107

For citation: Lazarev K.Yu., Kovalenko F.A., Pavlyuchenko I.I., Zabolotskikh T.B., Syrotenko D.V. Interrelation of antihypertensive effect of combination of valsartan and amlodipine with various polymorphic variants of genes CYP2C9 and CYP11B2 in patients with obesity. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(2): 101-107. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-101-107

K. YU. LAZAREV, F. A. KOVALENKO, I. I. PAVLYUCHENKO, T. B. ZABOLOTSKIKH, D. V. SYROTENKO

INTERRELATION OF ANTIHYPERTENSIVE EFFECT OF COMBINATION OF VALSARTAN
AND AMLODIPINE WITH VARIOUS POLYMORPHIC VARIANTS OF GENES CYP2C9 AND CYP11B2
IN PATIENTS WITH OBESITY.

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

ABSTRACT

Aim. To assess the efficiency of combined antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and obesity depending on the polymorphism of CYP2C9 and CYP11B2 genes.

Materials and methods. 80 patients with obesity and concomitant uncontrolled medicamentally arterial hypertension (1-2 stage) were included in our study. These patients took the fixed dose combination of the valsartan and amlodipine in a dose of 80-160/5-10mg per day. Blood pressure of all patients was measured by the procedure mentioned in the recommendations for diagnosis and treatment of arterial hypertension (ESH/ESC, 2013; ПМОАГ, 2010) before and after 8 weeks of treatment. All tested people had venous blood sampling succeeded by DNA extraction from leukocytes. The amplification of the polymorphic variants CYP2C9 and CYP11B2 genes was performed in real time by means of primers and probes (Synthol, Russia) and Taq Man method (allele discrimination).

Results. It is shown that the patients with *1/*2 variant of CYP2C9 gen reached the target level of the arterial blood pressure more often than patients who had polymorphism *1/*1 (92,8% against 47,3%) while analyzing the efficiency of the treatment with account of the polymorphic variants of CYP11B2 gene the reaching of the target level of the arterial blood pressure was seeing more often in the case of mutant polymorphism *2/*2 then in the case of *1/*2 polymorphism (76,5% against 50%). It was also determined that the accurate predominate of *2/*2 polymorphism CYP11B2 gene over other its variants was seeing among the patients with more frequent polymorphism of CYP2C9 – *1/*1 who reached the target level of the arterial blood pressure after 8 weeks of the therapy.

Conclusion. The interrelation between the antihypertensive combination of valsartan and amlodipine with the polymorphism of CYP2C9 and CYP11B2 genes which was determined in our study can be considered in cases of the treatment of the patients who suffer from arterial hypertension and obesity. Probably, new usage of the genetic testing results as one of the individualized medicine direction may promote the optimization and effectiveness of the combined medical treatment among the patients with arterial hypertension and obesity.

Keywords: arterial hypertension, obesity, gene polymorphic variants, CYP2C9 gene, combined antihypertensive therapy

В последние годы все больше внимания уделяется персонализированному подходу к лечению больных с различной патологией, основу которого составляют методы направленного пациент-ассоциированного лечебно-диагностического воздействия, учитывающего влияние генетических, внешнесредовых и региональных факторов [1]. В этой связи важным представляется учет генетически детерминированных особенностей реакции человека на введение в организм лекарственных средств, в том числе антигипертензивных препаратов. Показано, что полиморфизм различных генов, участвующих в метаболизме ряда препаратов, может оказывать существенное влияние на их конечный клинический эффект ослабляя или, напротив, усиливая его [2, 3]. Особые трудности при этом возникают у пациентов с коморбидной патологией, в частности с артериальной гипертензией (АГ), метаболическими нарушениями и ожирением, у которых достаточно сложно добиться оптимального антигипертензивного эффекта [4, 5].

Согласно современным рекомендациям, препаратами выбора при таком варианте коморбидной патологии являются блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), в том числе блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) [6, 7]. Эффективность этой группы лекарственных средств продемонстрирована в многочисленных и масштабных клинических исследованиях, особенно при назначении в составе двухкомпонентной терапии с блокаторами кальциевых каналов (БКК) [8, 9].

Несмотря на это некоторые больные с ожирением и АГ не достигают целевого уровня АД при

комбинированной терапии БРА и БКК, что может быть объяснено многими факторами, в том числе генетическими особенностями этих пациентов.

За последние годы хорошо изучен такой феномен, как детерминированная генетически индивидуальная чувствительность к препаратам, в том числе и к БРА, связанная с наличием соответствующих полиморфных вариантов генов системы детоксикации ксенобиотиков. Например, с активностью фермента CYP2C9 ряд авторов связывают изменения концентрации и биодоступности некоторых препаратов [10, 11]. Этот фермент кодируется одноименным геном, имеющим в европейской популяции три типа аллелей – *1, называемый еще "диким" (то есть наиболее часто встречающимся) вариантом, и двумя мутантными *2 и *3, гетеро- и гомозиготные комбинации которых и формируют его генетический полиморфизм.

Имеются данные о влиянии разных полиморфизмов CYP2C9 на фармакокинетику БРА. Установлено, что наличие аллелей *2 и *3 часто приводит к замедлению метаболизма лекарственных средств, увеличивая тем самым их концентрацию и снижая клиренс [3, 12, 13, 14]. В таких ситуациях может значительно меняться их действие и клиническая эффективность.

Другим представителем семейства цитохромов P-450, предположительно влияющим на антигипертензивную эффективность некоторых БРА, является альдостеронсинтаза – CYP11B2. Этот фермент активируется при стимуляции ангиотензиновых рецепторов 1 типа (AT1) коры надпочечников ангиотензином II, что приводит к избыточной секреции альдостерона – гормона, одним из основных эффектов которого является повышение АД

[15]. Ген, кодирующий CYP11B2 (альдостеронсинтазу), имеет несколько полиморфных вариантов в зависимости от наличия или отсутствия "мутантного" аллеля T (*2). По данным некоторых авторов, наличие T аллеля ассоциировано с повышением уровня альдостерона в плазме, что связывают с усилением активности альдостеронсинтазы [16, 17]. При этом валсартан, блокируя AT1 рецепторы, не позволяет их стимулировать ангиотензином II.

Таким образом, можно предполагать большую антигипертензивную эффективность препаратов этой группы у пациентов с высокой активностью альдостеронсинтазы. Вместе с тем взаимосвязь между полиморфизмами генов CYP2C9, CYP11B2 и антигипертензивными эффектами лекарственных средств, в том числе блокаторов РААС, недостаточно изучена [12, 13, 18].

Учитывая вышесказанное, целью нашего исследования стала оценка эффективности комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и ожирением в зависимости от полиморфизмов генов CYP2C9 и CYP11B2.

Материалы и методы

Нами были обследованы 80 русских жителей Краснодарского края, в их числе 52 (65%) женщины и 28 (35%) мужчин.

В исследование включались пациенты с ожирением (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²) и сопутствующей АГ 1-2-ой степени (АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. на фоне предшествовавшей антигипертензивной терапии), неконтролируемой медикаментозно. Всем обследованным лицам была разъяснена суть исследования, и было получено информированное добровольное согласие на участие в нем согласно форме, утвержденной локальным этическим комитетом.

При наличии одного из критериев: инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, ишемической болезни сердца с клиническими проявлениями, хронической сердечной недостаточности III-IV функционального класса по NYHA, сложных нарушений ритма и проводимости, вторичных АГ, острых и хронических заболеваниях печени, заболеваний почек (ХБП 3-5 стадии), других заболеваний, которые могли обуславливать неблагоприятный прогноз, а также непереносимости или противопоказаний к приему выбранных препаратов – пациенты исключались из исследования.

Всем пациентам проводили общеклиническое и антропометрическое исследование. Измеряли офисное АД по методике приведенной в рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертонии (ESH/ESC, 2013; РМОАГ, 2010) [6, 7].

У всех больных брались образцы венозной крови, из которых в последующем выделяли ДНК из лейкоцитов, используя метод фенольно-хлороформной экстракции. Определение полиморфных вариантов исследуемых генов выполняли путем

амплификации в режиме реального времени на амплификаторе Rotor Gene Q. Использовались наборы праймеров, зондов («Синтол», Россия) и метод Taq Man (дискриминация аллелей).

Включенные в исследование пациенты получали фиксированную комбинацию валсартана и амлодипина (Вальсакор, KRKA, Словения) в дозах 80-160/5-10 мг/сутки.

При недостаточной эффективности антигипертензивной терапии через 4 недели осуществлялась ее коррекция с увеличением дозы используемых препаратов. Через 8 недель оценивалась динамика офисного систолического и диастолического АД, а также частота достижения больными целевого уровня АД ($<140/90$ мм рт. ст.). В среднем через 8 недель дозы препаратов составили: валсартана – 147,3 мг/сутки; амлодипина – 7,8 мг/сутки.

Полученные в ходе исследования данные были обработаны с использованием компьютерной программы Statistica 6.1 (StatSoft Inc, США). Количественные показатели представлены интерквартильными интервалами и медианами. Достоверность различий количественных показателей оценивалась с помощью критериев Вилкоксона (для зависимых групп) и Манна – Уитни (для независимых групп). Сравнение выборок по качественным показателям производили с помощью χ^2 -критерия в модификации Пирсона. Исходно установленный уровень значимости – $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Включенные в исследование пациенты исходно достоверно не отличались друг от друга по основным параметрам: офисным цифрам систолического и диастолического АД, индексу массы тела, возрасту, длительности течения АГ, и частоте сердечных сокращений (табл. 1).

Таблица 1 / Table 1

Клиническая характеристика включенных в исследование лиц Clinical characteristics of people enrolled in research

Показатель	Значение
Возраст, годы	64 (55-68)
Длительность АГ, годы	8 (4-10)
ИМТ, кг/м ²	32,7 (31,4-35,1)
Офисное САД, мм рт.ст.	158 (152-162)
Офисное ДАД, мм рт.ст.	93 (87-100)
ЧСС, уд./мин	83 (80-87)

Примечание: здесь и далее: АД – артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 2 / Table 2

Динамика офисных значений АД и ЧСС

Dynamics of blood pressure and frequency of heart-throbs office values

Показатель	БРА + БКК	
	До лечения	Через 8 недель лечения
САД, мм рт.ст.	158 (152-162)	135* (125-148)
ДАД, мм рт.ст.	93 (87-100)	83* (77-91)
ЧСС, уд./мин	83 (80-87)	75 (72-81)

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями до и через 8 недель лечения.

При оценке динамики систолического и диастолического АД у больных через 8 недель лечения было выявлено статистически значимое его снижение (табл. 2).

Анализ результатов генетического тестирования продемонстрировал следующее распределение полиморфизмов для гена CYP2C9: *1/*1 – у 68,8%, *1/*2 – у 17,5%, *1/*3 – у 13,7% пациентов. Лиц с полиморфизмами *2/*3, *2/*2 и *3/*3 выявлено не было. Для гена CYP11B2 распределение полиморфных вариантов составило: *1/*1 – у 22,5%, *1/*2 – у 35%, *2/*2 – у 42,5% больных (табл. 3).

При определении зависимости эффективности лечения от полиморфизма гена CYP2C9 было установлено, что больные с вариантом *1/*2 достоверно чаще достигали целевого уровня АД, чем при наличии полиморфизма *1/*1 (92,8% против 47,3%) (табл. 4). У обследованных с полиморфизмом CYP2C9*1/*3 была обнаружена такая же тенденция, свидетельствующая о некотором клиническом преимуществе комбинации БРА и БКК при "мутантных" генотипах (90,1% против 47,9%). В связи с тем, что антигипертензивная эффективность при наличии полиморфизмов *1/*2 и *1/*3 гена CYP2C9 была приблизительно одинакова

(более чем у 90% пациентов), а встречаемость их среди обследованных оказалась редкой, нам представилось возможным рассмотреть результаты лечения этих больных в составе одной группы. При этом выявлено, что количество пациентов, достигших целевого уровня АД было также достоверно больше, чем при наличии полиморфизма CYP2C9 *1/*1 (92% против 47,9%) (табл. 4).

При анализе эффективности лечения с учетом полиморфных вариантов гена CYP11B2 наблюдалось достоверно более частое достижение целевого уровня АД при мутантном полиморфизме *2/*2, чем при наличии полиморфизма *1/*2 (76,5% против 50%). При сравнении обследованных с полиморфизмами CYP11B2 *2/*2 и *1/*1 была выявлена аналогичная тенденция (76,5% против 55,5%), тем не менее не достигшая степени статистической достоверности, по-видимому, из-за небольшого размера выборки (табл. 4).

Учитывая сопоставимую антигипертензивную эффективность при полиморфизмах *1/*1 и *1/*2 гена CYP11B2 (у около 50% пациентов), мы объединили полученные результаты в одну группу. При этом оказалось, что количество пациентов, достигших целевого уровня АД было также достоверно выше при варианте *2/*2, чем при наличии одного из двух других полиморфизмов (76,5% против 52,2%) (табл. 4).

При учете ген-генных взаимодействий установлено, что среди лиц с самым частым полиморфизмом гена CYP2C9 – *1/*1, достигших целевого уровня АД по результатам 8-недельной терапии, наблюдалось достоверное преобладание полиморфизма *2/*2 гена CYP11B2 перед другими его вариантами.

Лечение пациентов с АГ и ожирением представляет значительные трудности и, как правило, базируется на использовании комбинации препаратов [19]. Тем не менее, даже при назначении современных фиксированных и свободных комбинаций в данной ситуации АД контролируется недостаточно часто. Выявление взаимосвязи индивидуальных особенностей эффективности анти-

Таблица 3 / Table 3

Распределение полиморфизмов генов CYP2C9 и CYP11B2 среди обследованных лиц

Polymorphisms of CYP2C9 and CYP11B2 genes distributing among the surveyed people

Полиморфизм	Количество пациентов n (%)	Полиморфизм	Количество пациентов n (%)
CYP2C9 *1/*1	55 (68,8)	CYP11B2 *1/*1	18 (22,5)
CYP2C9 *1/*2	14 (17,5)	CYP11B2 *1/*2	28 (35)
CYP2C9 *2/*2	0 (0)	CYP11B2 *2/*2	34 (42,5)
CYP2C9 *1/*3	11 (13,7)	–	–
CYP2C9 *3/*3	0 (0)	–	–
CYP2C9 *2/*3	0(0)	–	–

Частота достижения целевого уровня офисного АД через 8 недель лечения в зависимости от полиморфизмов генов CYP2C9 и CYP11B2

Frequency of attaining a special purpose level of blood pressure after 8 weeks of therapy depending on polymorphisms of CYP2C9 and CYP11B2 genes

БРА + БКК			
Полиморфизм (n)	Количество пациентов n (%)	Полиморфизм	Количество пациентов n (%)
CYP2C9*1/*1 (n=55)	26 (47,3)* ^u	CYP11B2 *1/*1 n=18	10 (55,5)
CYP2C9*1/*2 (n=14)	13 (92,8) ^u	CYP11B2 *1/*2 n=28	14 (50) #
CYP2C9*1/*3 (n=11)	10 (90,1)	CYP11B2 *2/*2 n=34	26 (76,5)# +
CYP2C9*1/*2 и CYP2C9*1/*3 (n=25)	21 (92)*	CYP11B2*1/*1 и CYP11B2*1/*2 n=46	24 (52,2)+

Примечание: ^u $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями частоты достижения целевого уровня АД пациентов с полиморфизмами *1/*2 и *1/*1 гена CYP2C9;

* $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями частоты достижения целевого уровня АД пациентов с полиморфизмами *1/*1 и *1/*2, *1/*3 гена CYP2C9;

$p < 0,05$ – достоверность различий между показателями частоты достижения целевого уровня АД пациентов с полиморфизмами *1/*2 и *2/*2 гена CYP11B2;

+ $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями частоты достижения целевого уровня АД пациентов с полиморфизмами *2/*2 и *1/*2, *1/*3 гена CYP11B2.

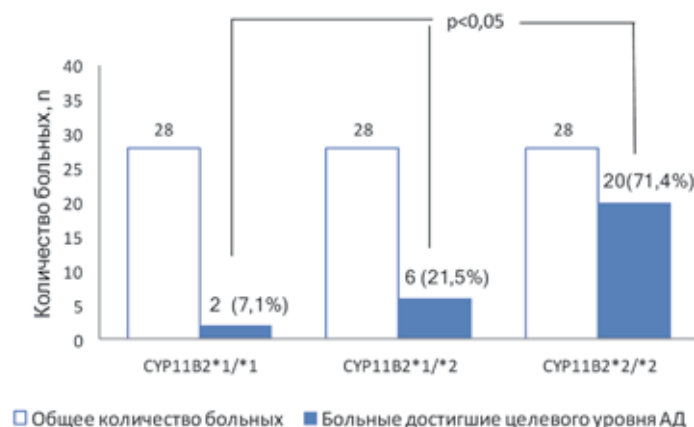


Рисунок. Количество пациентов с полиморфным вариантом гена CYP2C9*1/*1, достигших целевого уровня АД через 8 недель лечения в зависимости от полиморфизма гена CYP11B2.

Figure. Number of patients with CYP2C9*1/*1 polymorphism attaining a special purpose level of blood pressure after 8 week therapy depending on polymorphisms of CYP11B2 gene.

гипертензивных препаратов с конкретными полиморфизмами генов CYP2C9 и CYP11B2 представляется актуальным направлением, позволяющим персонализировать и оптимизировать фармакотерапию АГ, в том числе у пациентов с ожирением.

С учетом этого нами была оценена эффективность фиксированной комбинации валсартана и амлодипина в зависимости от наличия полиморфных вариантов гена CYP2C9 и CYP11B2 (отдельно и в совокупности) у больных АГ с ожирением.

Оказалось, что у лиц с гетерозиготными генотипами *1/*2 и *1/*3 CYP2C9 через 8 недель комбинированной терапии целевые значения АД ре-

гистрировались достоверно чаще по сравнению с пациентами, имеющими полиморфный вариант *1/*1.

Полученные результаты можно объяснить тем, что при наличии аллелей *2 и *3 образуется так называемый «медленный» вариант фермента CYP2C9. Наличие подобной генотипической особенности ассоциировано с замедлением биотрансформации препаратов, в том числе валсартана, и снижению клиренса, что может способствовать увеличению его концентрации в крови и накоплению в тканях [10, 11, 14]. Следовательно, увеличивается длительность действия валсартана и, как

результат, отмечается «усиление» его антигипертензивного эффекта.

В то же время у больных с полиморфизмом *1/*1 гена CYP2C9 эффективность комбинированной терапии можно расценивать как недостаточно высокую, так как целевые значения офисного АД отмечались менее, чем в половине случаев. Возможно, это обусловлено особенностями метаболизма валсартана при наличии подобного полиморфизма – концентрации препарата в периферической крови и тканях недостаточно для достижения оптимального эффекта.

Вместе с тем обращало на себя внимание более частое достижение целевого уровня АД на фоне терапии комбинацией валсартана и амлодипина в группе больных с полиморфизмом CYP11B2 *2/*2 в сравнении с лицами с двумя другими полиморфизмами этого гена – *1/*1 и *1/*2. Известно, что при наличии полиморфизма *2/*2 имеет место более высокая активность альдостеронсинтазы, кодируемой геном CYP11B2 [20]. Вероятно, в условиях повышенного синтеза альдостерона при данном полиморфизме у валсартана есть возможность максимально реализовать свой «антиальдостероновый» эффект [21].

Таким образом, у больных АГ с ожирением и наличием полиморфизмов *1/*2 и *1/*3 гена CYP2C9, а также полиморфизма *2/*2 гена CYP11B2 можно ожидать значимый антигипертензивный эффект комбинированной терапии, включающей валсартан и амлодипин.

Заключение

Взаимосвязь антигипертензивной эффективности комбинации валсартана и амлодипина с наличием полиморфизма генов CYP2C9 и CYP11B2, обнаруженная в нашем исследовании, может быть учтена при лечении пациентов с АГ и ожирением. Вероятно, использование результатов генетического тестирования, как одного из направлений персонализированной медицины, может способствовать оптимизации и повышению эффективности комбинированной фармакотерапии у больных АГ с ожирением.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Jain K.K. *Textbook of Personalized Medicine*. New York: Springer; 2009. 419 p.
2. Sanderson S. CYP2C9 gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGEnet systematic review and meta-analysis. *Genet. Med.* 2005; 7(2): 97-104. DOI: 10.1097/01.GIM.0000153664.65759.CF.
3. Cabaleiro T., Román M., Ochoa D. Evaluation of the Relationship between Sex, Polymorphisms in CYP2C8 and CYP2C9, and Pharmacokinetics of Angiotensin Receptor Blockers. *Drug Metabolism and Disposition*. 2013; 41(1): 224-229. DOI: 10.2174/1389200217666160524143843.
4. Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Сиротенко Д.В., Скибицкий А.В. Хронотерапевтические аспекты эффективности азилсартана медоксомила в составе комбинированной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и метаболи-

ческим синдромом. *Кардиология*. 2016; 56(10): 35-40. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.10.35-40>. [Skibitsky V.V., Fendrikova A.V., Syrotenko D.V., Skibitsky A.V. Chronotherapeutic aspects of effectiveness of azilsartan medoxomil as part of a combined therapy in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome. *Cardiology*. 2016; 56(10): 35-40. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.10.35-40>].

5. Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Скибицкий А.В., Сиротенко Д.В. Эффективность фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом. *Системные гипертензии*. 2015; 12(1): 26-31. [Skibitsky V.V., Fendrikova A.V., Skibitsky A.V., Syrotenko D.V. The efficacy of fixed combination of bisoprolol and amlodipine in patients with arterial hypertension, ischemic heart disease and metabolic syndrome. *Systemic Hypertension*. 2015; 1: 26-31].

6. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension/ The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2013; 31: 1281-357.

7. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). *Системные гипертензии*. 2010; 3: 5-26. [Diagnosis and treatment of hypertension. Russian recommendations (fourth revision). *Systemic Hypertension*. 2010; 3: 5-26].

8. Shirley M., McCormack P.L. Perindopril/amlodipine (Prestalia®): a review in hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2015; 15(5): 363-70. DOI: 10.1007/s40256-015-0144-1.

9. Sison J., Assaad-Khalil S.H., Najem R., et al. Real-world clinical experience of amlodipine/valsartan and amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide in hypertension: the EXCITE study. *Curr Med Res Opin*. 2014; 30(10): 1937-45. DOI: 10.1185/03007995.

10. Schmidt B., Schieffer B. Angiotensin II AT1 receptor antagonists. Clinical implications of active metabolites. *J Med Chem*. 2003; 46: 2261-2270. DOI: 10.1021/jm0204237.

11. Unger T., Kaschina E. Drug interactions with angiotensin receptor blockers: a comparison with other antihypertensives. *Drug Saf.* 2003; 26: 707-720.

12. Yang R., Luo Z., Liu Y. Drug Interactions with Angiotensin Receptor Blockers: Role of Human Cytochromes P450. *Curr Drug Metab.* 2016; 17(7): 681-91. DOI: 10.2174/1389200217666160524143843.

13. Guo G., Zhao Y., Chai J. Effectiveness evaluation of cardiovascular drugs based on CYP2C9 target protein. *Pak J Pharm Sci*. 2015; 28(4): 1545-9.

14. Леонова М.В. Клиническая фармакология антагонистов рецепторов AT II: особенности валсартана. *Медицинский совет*. 2014; 17: 66-71. [Leonova M.V. Clinical pharmacology of angiotensin II receptor blockers: valsartan. *Medicinskiy sovet*. 2014; 17: 66-71].

15. Whaley-Connell A., Johnson M.S., Sowers J.R. Whaley-Connell A. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2010; 52: 401-409. DOI: 10.1016/j.pcad.2009.12.004.

16. Nejatzadeh A., Kumar R., Stobdan T. et al. CYP11B2 gene haplotypes independently and in concurrence with aldosterone and aldosterone to renin ratio increase the risk of hypertension. *Clin. Biochem.* 2010; 43(1-2): 136-41. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2009.09.015.

17. Newton-Cheh C. Clinical and genetic correlates of aldosterone-to-renin ratio and relations to blood pressure in a community sample. *Hypertension*. 2007; 49: 846-856. DOI: 10.1161/01.HYP.0000258554.87444.91.
18. Ji X., Qi H., Li D. Associations between human aldosterone synthase CYP11B2 (-344T/C) gene polymorphism and antihypertensive response to valsartan in Chinese patients with essential hypertension. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(1): 1173-1177.
19. Фендрикова А.В., Скибицкий В.В., Гаркуша Е.С. Гендерные различия антигипертензивной эффективности комбинированной фармакотерапии у пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением с учетом солечувствительности. *Артериальная гипертензия*. 2016; 22(4): 370-381. DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-4-370-381. [Fendrikova A.V., Skibitsky V.V., Garkusha E.S. Gender differences in antihypertensive efficiency of combined pharmacotherapy in patients with resistant hypertension and abdominal obesity in relation to salt sensitivity. *Arterial Hypertension*. 2016; 22(4): 370-381. DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-4-370-381.]
20. Freitas S. Analysis of rennin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms resistant hypertension. *Braz J Med Biol Res*. 2007; 40(3): 309-16.
21. Максимов М.Л. Блокатор ангиотензиновых рецепторов валсартан и ингибитор ангиотензин-превращающего фермента эналаприл у пациентов с хронической трансплантационной нефропатией и артериальной гипертензией. *Клиническая нефрология*. 2010; 5: 53-56.
- Поступила / Received 14.02.2018
Принята в печать / Accepted 26.03.2018

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

Контактная информация: Коваленко Фёдор Андреевич; тел.: +7(918)670-45-41; e-mail: fedor-kovalenko1990@mail.ru; Россия, 350033, г. Краснодар, ул. Чехова, д. 6, кв. 152.

Corresponding author: Fyedor A. Kovalenko; tel.: +7(918)670-45-41; e-mail: fedor-kovalenko1990@mail.ru; 6/152, Chekhova str., Krasnodar, Russia, 350033.

В. Ю. МИХАЙЛИЧЕНКО¹, А. С. ИВАЩЕНКО², С. А. САМАРИН³, С. А. ВОЛИК⁴

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИАНГИОГЕННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОККЛЮЗИИ ВЕН СЕТЧАТКИ ПО ДАННЫМ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ ГЛАЗА

¹Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»,
кафедра общей хирургии, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия, 295051.

²Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака,
кафедра офтальмологии, проспект Ленинский, 47, Донецк, ДНР, 83045.

³Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», кафедра анестезиологии-
реаниматологии и скорой медицинской помощи, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия, 295051.

⁴КБУЗ «Клинический госпиталь для ветеранов войн им. проф. В.К. Красовитова»,
отделение офтальмологии, ул. Кирова, 9, Краснодар, Россия, 350063.

АННОТАЦИЯ

Цель. Изучить эффективность применения анти-VEGF терапии при лечении окклюзий вен сетчатки.

Материалы и методы. В исследование было включено 124 пациента в возрасте от 23 до 66 лет, в среднем 54,3±8,9 лет, которые находились на амбулаторном и стационарном лечении в офтальмологическом отделении ИНВХ им. В.К. Гусака с 2011 по 2016 года. Нами было сформировано две группы. В группу сравнения вошли 66 пациентов, которые получали стандартную терапию в виде местной антикоагулянтной и противоотечной терапии, дезагрегантов. Для улучшения микроциркуляции и с противоотечной целью назначали внутривенно реополиглюкин, с антигипоксической целью назначали внутримышечные инъекции актовегина. При отеке макулы и развитии новообразованных сосудов – лазеркоагуляция, интравитреальное или субтеноновое введение тримацинолона. В основную группу вошли 58 пациентов, которым, помимо стандартной терапии, вводили препарат Эйлия (афлиберцепт) интравитреально по 2 мг в 0,05 мл. Лечение раствором афлиберцепта для интравитреальных инъекций начинали с одной инъекции 1 раз в месяц в течение последующих пяти месяцев, с дальнейшим переходом на одну инъекцию один раз в два месяца, при этом в период между инъекциями мониторинг не требовался.

Результаты. При возникновении посттромботической неоваскулярной глаукомы концентрация TGFα в слезной жидкости возрастала в 1,7, а TGFβ – в 28 раз. При окклюзии ветви центральной вены сетчатки по ишемическому типу отмечается снижение систолической и диастолической скорости кровотока в сетчатке. При когерентной оптической томографии с функцией ангиографии при поступлении в обеих группах отмечался достоверный макулярный отек, зоны неперфузии сетчатки, снижение плотности капиллярной сети во внутренних слоях сетчатки на ангио-ОКТ, у 3 пациентов на ангио-ОКТ визуализировались новообразованные сосуды в зоне неперфузии.

Заключение. В группе с применением антиангиогенных препаратов отмечалось более раннее восстановление полей зрения и снижение неоваскуляризации.

Ключевые слова: окклюзия вен сетчатки, антиангиогенная терапия, неоваскуляризация

Для цитирования: Михайличенко В.Ю., Иващенко А.С., Самарин С.А., Волик С.А. Патологическое обоснование эффективности антиангиогенной терапии при окклюзии вен сетчатки по данным когерентной томографии глаза. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(2): 108-114. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-108-114.

For citation: Mykhaylichenko V.Yu., Ivashchenko A.S., Samarin S.A., Volik S.A. Pathophysiological reasoning of the efficiency of anti-angiogenic therapy in the retinal vein occlusion by the coherent eye tomography. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(2): 108-114. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-108-114.

V. YU. MYKHAYLICHENKO¹, A. S. IVASHCHENKO², S. A. SAMARIN³, S. A. VOLIK⁴

PATHOPHYSIOLOGICAL REASONING OF THE EFFICIENCY OF ANTI-ANGIOGENIC THERAPY
IN THE RETINAL VEIN OCCLUSION BY THE COHERENT EYE TOMOGRAPHY

¹S. I. Georgievskiy Medical Academy of V. I. Vernadskiy Crimean Federal University, Department of General Surgery, Lenina Boulevard, 5/7, Simferopol, Russia, 295051.

²V. K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery, Department of Ophthalmology, Leninsky prospect 47, Donetsk, DNR, 83045.

³S. I. Georgievskiy Medical Academy of V. I. Vernadskiy Crimean Federal University, Department

ABSTRACT

Aim. The main aim of our research is to study the effectiveness of anti-VEGF therapy in the treatment of retinal vein occlusions.

Materials and methods. The study included 124 patients aged between 23 to 66, an average of 54.3 ± 8.9 years old who were on an outpatient and inpatient treatment in the ophthalmologic department of the V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery from 2011 to 2016. We have formed two groups. The comparison group included 66 patients who received standard therapy in the form of local anticoagulant and anti-edematous therapy, disaggregants. To improve microcirculation and with a decongestant purpose, rheopolyglucin was administered intravenously, and intramuscular injections of actovegin were prescribed with an antihypoxic purpose. With edema of the macula and the development of newly formed vessels – laser coagulation, intravitreal or subtenon introduction of triamcinolone. The main group included 58 patients who, in addition to standard therapy, were given the drug Eilia (aflibercept) intravitreally 2 mg in 0.05 ml. Treatment with aflibercept for intravitreal injections started with one injection once a month for the next five months, with a further transition to one injection every two months, with no monitoring required between the injections.

Results. When post-thrombotic neovascular glaucoma occurred, the concentration of TGF α in the lacrimal fluid increased by 1.7, and TGF β by 28-fold. When the branch of the central vein of the retina is occluded according to the ischemic type, the systolic and diastolic blood flow velocity in the retina decreases. With coherent optical tomography with the function of angiography, admission in both groups showed significant macular edema, non-perfusion zones of the retina, a decrease in the density of the capillary network in the inner layers of the retina in angio-OCT, and 3 patients with angio-OCT visualized newly formed vessels in the nonperfusion zone.

Conclusion. In the group with the use of anti-angiogenic drugs, earlier restoration of the visual fields and reduction of neoangiogenesis were noted.

Keywords: retinal vein occlusion, anti-angiogenic therapy, neoangiogenesis

Введение

Окклюзия центральной вены сетчатки (ЦВС) или ее ветвей – одно из самых распространенных сосудистых заболеваний сетчатки [1]. Наиболее частые осложнения окклюзии ЦВС или ее ветвей, угрожающие зрению, включают в себя кистозный макулярный отек, ишемическую макулопатию, а также геморрагии в стекловидное тело [2]. Отек сетчатки является главной причиной временной или постоянной потери зрения при окклюзии центральной вены сетчатки или ее ветвей в зависимости от степени поражения интравитреальных нейрональных связей [3, 4, 5].

Несмотря на распространенность патогенез окклюзий ЦВС и ее ветвей до конца не ясен. Совокупность анатомических, сосудистых и воспалительных факторов может влиять на течение данного патологического процесса [6].

Оптическая когерентная томография (ОКТ) с функцией ангиографии представляет собой новейший неинвазивный способ визуализации, позволяющий отображать структуры сетчатки, а также структуру сосудистой сети сетчатки, скорость кровотока и плотность капиллярной сети без введения внутривенно контрастного вещества [7, 8]. ОКТ диагностика с функцией ангиографии является стандартным и наиболее объективным методом для мониторинга и оценки эффективности лечения окклюзий вен сетчатки путем количественного анализа разрешения макулярного отека и запустевания новообразованных сосудов [9].

Для лечения посттромботических макулярных отеков и неоваскуляризаций применяют интравитреальные введения стероидных препаратов, лазерное лечение, а также интравитреальное введение анти-VEGF препаратов [10-13].

В последнее время в литературе уделяется большое внимание VEGF при различной патологии, который играет важную роль в запуске неоангиогенеза, поэтому применение анти-VEGF терапии при тромбозе ветвей вен сетчатки глаза является патофизиологически обоснованным и эффективным современным методом лечения [14-17].

Цель исследования: изучить эффективность применения анти-VEGF терапии при лечении окклюзий вен сетчатки.

Материалы и методы

В исследование было включено 124 пациента в возрасте от 23 до 66 лет, в среднем $54,3 \pm 8,9$ лет, которые обращались и находились на амбулаторном и стационарном лечении в офтальмологическом отделении ИНВХ им. В.К. Гусака с 2011 по 2016 год. В группы исследования вошли пациенты, поступившие в течение первых 10 дней от начала заболевания, т.е. в стадию острого тромбоза и с ишемическим вариантом. Офтальмологическое обследование проводилось по стандарту и включало определение остроты зрения с коррекцией и без, рефрактометрию на авторефрактометре HRK-7000A (Huvitz, Южная Корея), тонометрию по Маклакову, В- сканирование на ультразвуко-

вом сканере B-scan plus (Accutome, США), исследование светочувствительности сетчатки по программе пороговой стратегии на автоматическом периметре PTS 100 (Optopol, Польша), биомикроскопию, прямую и непрямую офтальмоскопию. Из дополнительных офтальмологических методов исследования применялась оптическая когерентная томография сетчатки с ангиографией. При обследовании пациентов уделяли внимание наличию длительно существующей артериальной гипертензии, гипергликемии и гиперхолестеринемии, системных заболеваний, заболеваний крови, а также наличию в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, тромбоза глубоких или поверхностных вен нижних конечностей. У пациентов также уточнялся лекарственный анамнез на предмет приема препаратов, влияющих на свертывающую систему крови (диуретики, пероральные контрацептивы). Нами было сформировано две группы. В группу сравнения вошли 66 пациентов, которые получали стандартную терапию в виде местной антикоагулянтной и противоотечной терапии (плазминоген (диалпазмин) 5000 ЕД 2 раза в день № 10, триамцинолона 4 мг № 7), дезагрегантов (пентоксифиллин 200 мг в/в капельно № 5-10). Для улучшения микроциркуляции и с противоотечной целью назначали внутривенно реополиглюкин 200-400 мл № 5. С антигипоксической целью назначали внутримышечные инъекции актовегина 200 мг № 10. При отеке макулы и развитии новообразованных сосудов – лазеркоагуляция, интравитреальное или субтенонное введение тримацинолона, лечение первичных терапевтических заболеваний. В основную группу вошли 58 пациентов, которым, помимо стандартной терапии, вводили препарат Эйлия (афлиберцепт) интравитреально по 2 мг в 0,05 мл. Лечение раствором афлиберцепта для интравитреальных инъекций начинали с одной инъекции один раз в месяц в течение последующих пяти месяцев, с дальнейшим переходом на одну инъекцию один раз в два месяца, при этом в период между инъекциями мониторинг не требовался. Через 12 месяцев после начала лечения

интервал между инъекциями можно увеличивать в зависимости от показателей остроты зрения и анатомических показателей.

Оптическая когерентная томография сетчатки проводилась на оптическом когерентном томографе RTVue-100 XR с функцией ангиографии (Optovue, США) сразу при первичном обращении, далее через неделю после введения анти-VEGF, через месяц после первичного обращения, далее после каждого введения препарата, обязательно проведение сравнительного контроля по всем позициям. В лаборатории фундаментальных исследований института с помощью ИФА определяли в динамике концентрацию TGF α и β в слезной жидкости. Ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сосудов глаза и исследование регионарной гемодинамики проводились на многоцелевой доплеровской системе Sequoia 512 корпорации Acuson (США). Использовали датчик 10 МГц. Параметры кровотока изучали в режимах цветового доплеровского картирования и спектральной доплерографии. Определяли скоростные показатели (систолическую – Vs и диастолическую – Vd скорости) и индексы периферического сопротивления кровотока (пульсационный индекс – PI и индекс резистентности – RI) в глазной артерии (ГА), центральной артерии сетчатки (ЦАС), верхней глазничной вене (ВГВ) и ЦВС. Контролем при УЗДГ сосудов глаза и орбиты служили пациенты без глазной патологии (норма).

Статистическую обработку выполняли с помощью пакета программ Statistica 6.0. Для проверки распределения данных на нормальность использовали тест Шапиро-Уилка (W) для небольшой выборки ($n < 30$). Для выявления существенных различий между средними значениями различных совокупностей сопоставимых групп применяли парный критерий Стьюдента для независимых выборок, данные считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У больных с окклюзией вен сетчатки, поступивших на обследование в стационар в первую неделю, хотя для достоверности данного факта

Таблица / Table

Показатели концентрации трансформирующих факторов роста в слезной жидкости у пациентов с тромбозом ветвей вен сетчатки глаза

Indicators of transforming growth factors concentration in tear fluid in patients with thrombosis of the branches of the retina veins

Группа	TGF α , пкг/мл	TGF β , пкг/мл
Норма	18,4 $\pm$ 2,1	23,4 $\pm$ 3,3
Тромбоз вен сетчатки	28,7 $\pm$ 4,9*	646 $\pm$ 112*
группа сравнения через 4 недели лечения	24,9 $\pm$ 2,4*	422 $\pm$ 85*
основная группа через 4 недели лечения	19,8 $\pm$ 3,1	284 $\pm$ 38*

Примечание: * - разница между нормой и показателем исследуемой группы достоверна ($p < 0,05$)

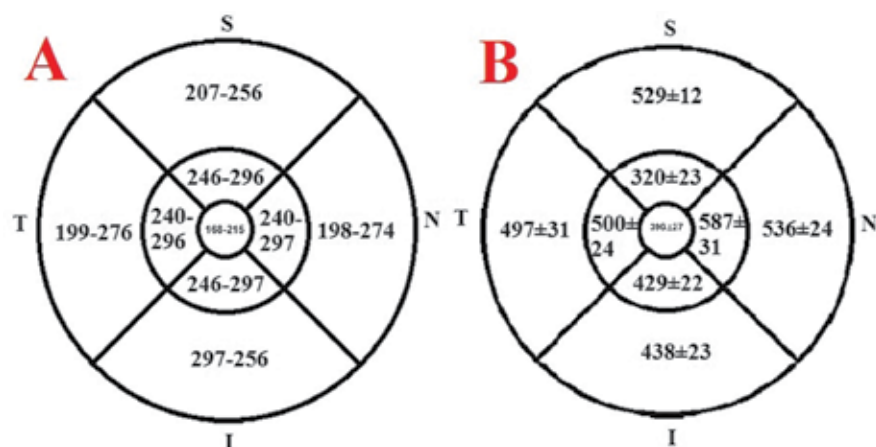


Рис. 1. А – Средняя толщина макулы в отдельных субполях в норме. В – Толщина макулы в отдельных субполях при окклюзии вен сетчатки.

Fig. 1. A – Average thickness of the macula in individual subfields in health is normal. B – Thickness of the macula in individual subfields in retinal vein occlusion.

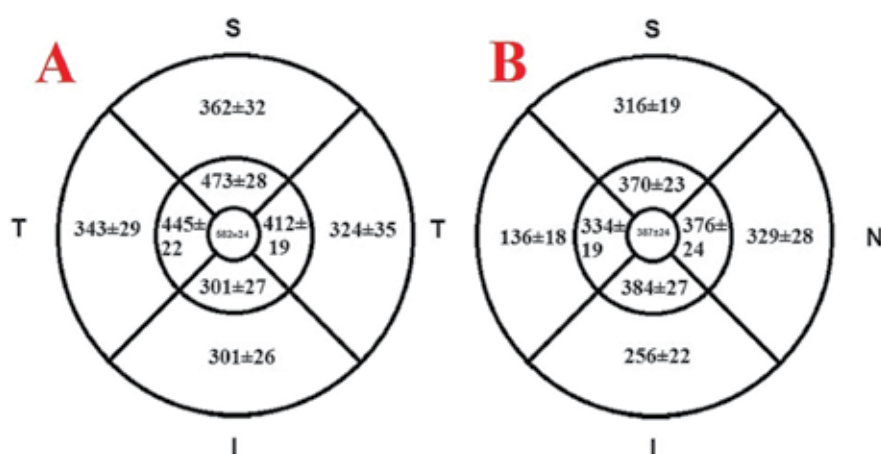


Рис. 2. А – Средняя толщина макулы в отдельных субполях через 2 месяца после окклюзии вен сетчатки при стандартном консервативном лечении. В – Толщина макулы в отдельных субполях через 2 месяца при окклюзии вен сетчатки после 2-х кратного введения интравитреально анти-VEGF препарата.

Fig. 2. A – Average thickness of the macula in individual subfields 2 months after retinal vein occlusion with standard conservative treatment. B – Thickness of the macula in individual subfields 2 months after retinal vein occlusion after a double intravitreal introduction of anti-VEGF medication.

у нас было мало больных в ранние сроки, тем не менее уровень TGF α не изменялся, тогда как TGF β повышался в 10 и более раз. При возникновении посттромботической неоваскулярной глаукомы концентрация TGF α в слезной жидкости возрастала в 1,7, а TGF β – в 28 раз (таблица). Необходимо отметить, что степень рубцевания при субретинальной неоваскулярной мембране (СНМ) напрямую зависит от взаимодействия цитокинов, влияющих на неоангиогенез, одним из которых является трансформирующий фактор роста (TGF- α и особенно β).

Следует отметить, что в группе сравнения со стандартным лечением мы наблюдали через 4 недели после лечения снижение концентрации TGF α с 28,7±4,9 пкг/мл до 24,9±2,4 пкг/мл, а TGF β с 646±112 до 422±85 пкг/мл. В основной группе с применением антиангиогенной терапии TGF α снизился с 28,7±4,9 пкг/мл до 19,8±3,1 пкг/мл и не отличался от нормы, а TGF β с 646±112 до 284±38 пкг/мл.

При окклюзии ветви центральной вены сет-

чатки по ишемическому типу отмечается снижение систолической и диастолической скорости кровотока в ГА, ЦАС и максимальной скорости в ВГВ и ЦВС. При этом Vs по ГА снижалась с 32,8±3,2 см/с (норма) до 29,6±0,6 см/с, Vd по ГА с 9,2±1,8 до 6,7±0,2 см/с (при $p<0,05$). Индекс RI практически не менялся, а PI повышался с 1,3±0,05 до 2,3±0,4. Vs по ЦАС снижалась с 10,7±0,9 см/с (норма) до 7,9±0,2 см/с, Vd по ГА с 3,1±1,6 до 2,1±0,3 см/с ($p<0,05$). Индекс RI также практически не менялся, а PI повышался с 1,4±0,07 до 3,2±0,05. При этом Vmax по ВГВ снижалась с 8,4±1,6 до 5,1±1,5 см/с, а по ЦВС с 4,4±0,68 до 2,8±0,04 см/с (при $p<0,05$). При проведении антиангиогенной терапии значительно улучшались все исследуемые показатели по сравнению с группой, где пациенты получали стандартную терапию.

При когерентной оптической томографии с функцией ангиографии при поступлении в обеих группах отмечался достоверный макулярный отек, зоны неперфузии сетчатки, снижение плотности капиллярной сети во

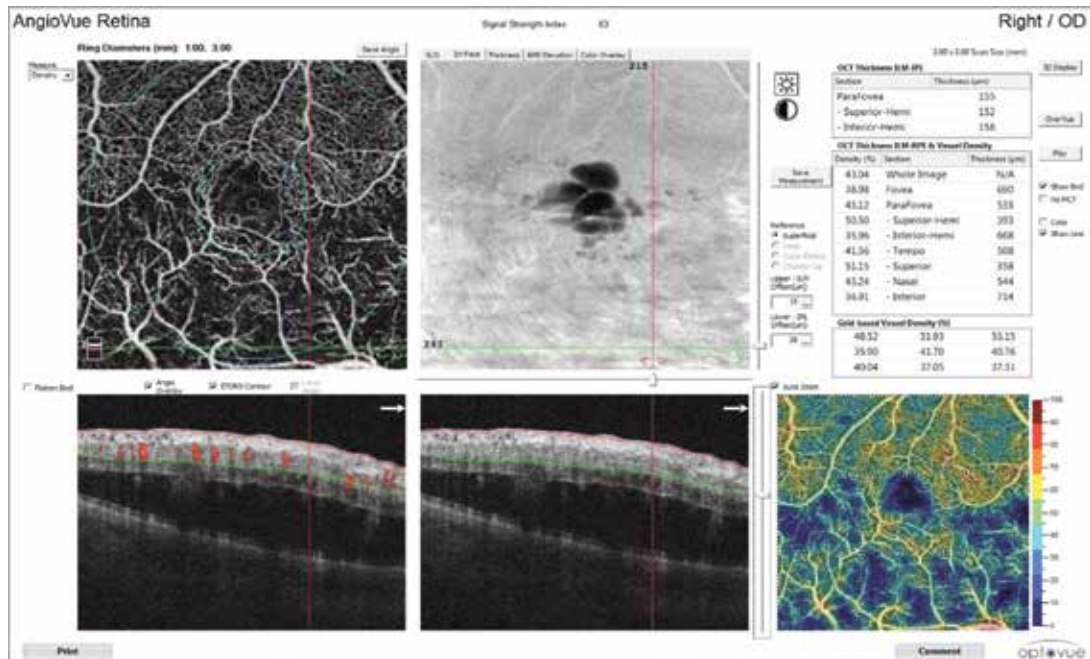


Рис. 3. Состояние после тромбоза нижней височной ветви ЦВС. Диффузное разряжение капиллярного рисунка, снижение плотности сосудов по ходу нижней височной ветви ЦВС, отслойка нейроэпителия, выраженный отек сетчатки, внутренние слои плохо дифференцируются и выглядят оптически плотными, что также указывает на ишемию данной области. При поступлении до введения анти VEGF препарата высота отека сетчатки до 427 мкм в фовеа, до 630 парафовеально с назальной стороны, многочисленные кисты, нарушение дифференцировки в наружных слоях сетчатки, отслойка нейроэпителия, выходящая за зону макулы.

Fig. 3. Condition after thrombosis of the lower temporal branch of the CRV. Diffuse discharge of the capillary pattern, a decrease in the density of the vessels along the lower temporal branch of the CRV, the detachment of the neuroepithelium, significant retinal edema, the inner layers poorly differentiate and appear optically dense, which also indicates ischemia of this region. At admission before the introduction of anti-VEGF medication, the height of the retinal edema up to 427 microns in the fovea, up to 630 parafoveal from the nasal side, numerous cysts, impairment of differentiation in the outer layers of the retina, neuroepithelial detachment extending beyond the macula zone.

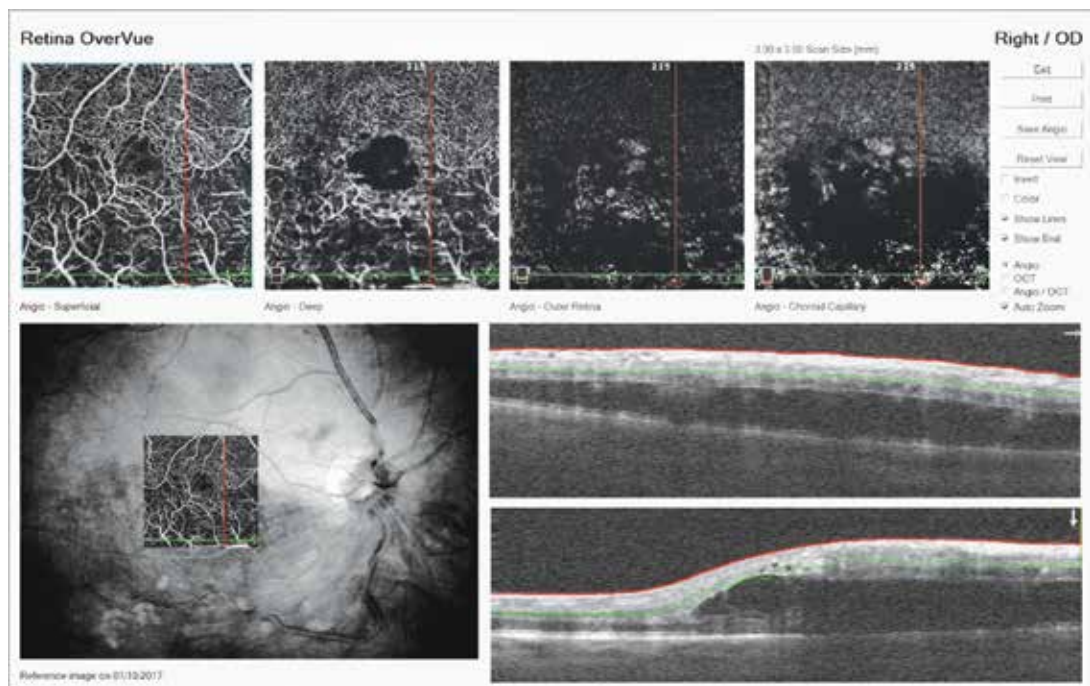


Рис. 4. Неделью спустя после введения препарата визуализируются сосудистые петли, микроаневризмы, также извитость сосудов, новообразованные сосуды в наружных слоях сетчатки (Angio Outer Retina). Все слои прилегли, единичная киста парафовеально в средних слоях сетчатки, нарушение дифференцировки слоя IS/OS в зоне фовеа, высота отека в фовеа в центре снизилась на 105 мкм, парафовеально с назальной стороны на 234 мкм.

Fig. 4. One week after the administration of the drug, vascular loops, microaneurysms, also crimps of the vessels, newly formed vessels in the outer layers of the retina (Angio Outer Retina) are visualized. All layers were adhered, the single cyst was parafoveal in the middle layers of the retina, a violation of the differentiation of the IS/OS layer in the fovea, the edema in the fovea in the center decreased by 105 µm, parafoveal from the nasal side by 234 µm.

внутренних слоях сетчатки на ангио-ОКТ, у 3 пациентов на ангио-ОКТ визуализировались новообразованные сосуды в зоне неперфузии (рис. 1 А, В).

Через один месяц лечения в группе сравнения отмечалась незначительная положительная динамика в виде уменьшения отека сетчатки, однако не во всех полях. Через 2 месяца в данной группе наблюдалось частичное уменьшение отека, что отражено на рисунке 4. В основной группе в срок через один месяц после начала антиVEGF терапии во всех участках сетчатки отмечается выраженная положительная динамика, которая поддерживает данную тенденцию в срок до 2-х месяцев (рис. 2 А, В).

При сравнительном анализе изучаемых показателей в срок один и 2 месяца мы видим значительное преимущество в основной группе, что соответственно нашло отражение и в качестве зрения у пациентов с окклюзией ветви центральной вены сетчатки или ее ветвей. На рисунке 3 и 4 представлен клинический случай эффективности антиангиогенной терапии окклюзии ветви центральной вены сетчатки. Так на рис. 3 – при поступлении и рис. 4 – через неделю после лечения, причем острота зрения с 0,03 н/к увеличилась до 0,5-0,6 н/к.

Заключение

Применение антиVEGF терапии позволяет значительно уменьшить отек сетчатки в срок один месяц после начала лечения в Fovea до 452 ± 31 , эффективность подтверждается тем, что в группе стандартной схемой терапии отек сетчатки соответствовал 640 ± 35 мкм. В срок 2 месяца в группе сравнения данный показатель соответствовал 582 ± 24 мкм, а в основной группе – 387 ± 24 мкм. Улучшение эффективности проведенной антиVEGF терапии сопровождается нормализацией показателей гемодинамики глаза и восстановления цитокинового баланса фракций TGF в слезной жидкости. Таким образом, нами продемонстрирована патофизиологически обоснованная эффективность применения антиVEGF терапии у пациентов с окклюзией центральной вены сетчатки или ее ветвей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

Rogers S., McIntosh R.L., Cheung N. et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010; 117(2), P. 313-319.

1. Захаров В.Д., Каштан О.В., Соломин В.А., Осокин И.Г. Среднесрочные результаты хирургического лечения исходов тромбозов центральной вены сетчатки на основе малоинвазивной (25G) витрэктомии с эндолазерным индуцированием хориоретинальных венозных анастомозов. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2011; 14(133): 148-150. [Zakharov V.D., Kashtan O.V., Solomin V.A., Osokin I.G. Medium-term results of surgical treatment of outcomes of central retinal vein thrombosis based on minimally invasive (25G) vitrectomy with endolaser induction of chorioretinal venous anastomoses. *Bulletin*

of Orenburg State University. 2011; 14(133): 148-150. (In Russ., English abstract)].

2. Борискина Л.Н., Потапова В.Н., Мелихова И.А., Полякова В.Р. Интравитреальное введение Луцентиса в сочетании с лазеркоагуляцией сетчатки в лечении макулярного отека вследствие тромбоза ветви центральной вены сетчатки. *Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки*. 2014; 19(4): 1092-1093. [Boriskina L.N., Potapova V.N., Melikhova I.A., Polyakova V.R. Intravitreal administration of Lucentis in combination with laser coagulation of the retina in the treatment of macular edema due to thrombosis of the branch of the central vein of the retina. *Bulletin of Tambov University. Series: Natural and technical sciences*. 2014; 19(4): 1092-1093. (In Russ., English abstract)].

3. Аветисова С.Э., Егорова Е.А., Мошетовой Л.К., Нероева В.В., Тахчиди Х.П. *Национальное руководство по офтальмологии*. М.; 2008. 599-609. [Avetisova S.E., Egorova EA, Moshetova LK, Neroeva VV, Takhchidi Kh.P. *Natsionalnoe rukovodstvo po oftalmologii* [National guidelines on ophthalmology]. Moscow: 2008. 599-609 p. (In Russ)].

4. Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am. J. Ophthalmology*. 1994; 98: 271-282.

5. Green W.R., Chan C.C., Hutchins G.M., Terry J.M. Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1981; 79: 371-422.

6. Wolf S, Wolf-Schnurbusch U. Spectral-domain optical coherence tomography use in macular diseases: a review. *Ophthalmologica*. 2010; 224: 333-340.

7. Liu X., Kirby M., Zhao F. Motion analysis and removal in intensity variation based OCT angiography. *Biomed Opt Express*. 2014; 5: 3833-3847.

8. Rodolfo M., Luca D. A., Silvio D. S., et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Vascular Diseases and Choroidal Neovascularization. *Journal of Ophthalmology*. 2015, Article ID 343515, 8 pages. DOI:10.1155/2015/343515.

9. Захаров В.Д., Каштан О.В., Осокин И.Г. Лазерное и хирургическое лечение исходов тромбозов ретинальных вен. *Современные технологии в медицине*. 2012; 1: 101-107. [Zakharov V.D., Kashtan O.V., Osokin I.G. Laser and surgical treatment of outcomes of thrombosis of retinal veins. *Modern technologies in medicine*. 2012; 1: 101-107. (In Russ.)].

10. Ip M.S., Gottlieb J.L., Kahana A. et al. Intravitreal triamcinolone for the treatment of macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Arch of Ophthalmol*. 2004; 122: 1131-1136.

11. Batioglu F., Ozmert E., Akmes E. Two-year results of intravitreal triamcinolone acetate injection for the treatment of macular edema due to central retinal vein occlusion. *Ann Ophthalmol*. 2007; 39(4): 307-311.

12. Ramchandran R.S., Fekrat S., Stinnett S.S., Jaffe G.J. Fluocinolone acetate sustained drug delivery device for chronic central retinal vein occlusion: 12-month results. *Am J Ophthalmol*. 2008; 146: 285-291.

13. Mykhaylichenko V.Yu., Kubyshev A.V., Fomochkina I.I., Anisimova L.V., Samarin S.A. Experimental induction of reparative morphogenesis and adaptive reserves in the ischemic myocardium using multipotent mesenchymal bone marrow-derived stem cells. *Pathophysiology*. 2016; 23(2): 95-104. DOI:10.1016/j.pathophys.2016.04.002.

14. Михайличенко В.Ю., Иващенко А.С. Патопфизиологические факторы прогнозирования течения тромбоза вен сетчатки глаза. *Таврический медико-биологический вестник*. 2014; 2(66): 94-98. [Mykhaylichenko V.Yu. Ivashchenko A.S. Pathophysiological factors predicting the course of venous thrombosis of the retina of the eye. *Taurian medical and biological bulletin*. 2014; 2(66): 94-98. (In Russ., English abstract)].

15. Михайличенко В.Ю., Иващенко А.С., Чурилов А.В., Иванцова Н.Л. Клиническое основание применения антиангиогенной терапии при тромбозе вен сетчатки глаза у человека. *Таврический медико-биологический вестник*. 2014; 4:

65-69. [Mykhaylichenko V.Yu., Ivashchenko A.S., Churilov A.V., Ivantsova N.L. Clinical basis for the use of anti-angiogenic therapy for thrombosis of the retina of the eye in humans. *Taurian medical and biological bulletin*, 2014; 4: 65-69. (In Russ., English abstract)].

16. Rouvas A., Petron P., Ntouraki A. et al. Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for branch retinal vein occlusion – induced macular edema: nine-month results of prospective study. *Retina*. 2010; 30(6): 893-902.

Поступила / Received 25.10.2017

Принята в печать / Accepted 29.03.2018

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

Контактная информация: Михайличенко Вячеслав Юрьевич; тел.: +7 (978) 221-88-96; e-mail: pancreas1978@mail.ru; Россия, 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7.

Corresponding author: Vyacheslav Y. Mykhaylichenko; tel.: +79782218896; e-mail: pancreas1978@mail.ru; 5/7, Lenina Boulevard, Simferopol, Russian Federation, 295051.

Р. А. МУРАШКО^{1,3}, А. Г. БАРЫШЕВ^{2,3}, Л. Г. ТЕСЛЕНКО^{1,3}, Л. Л. СТЕПАНОВА¹,
И. Ю. ЛАКОМСКИЙ^{2,3}

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ 10-ЛЕТНИХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНОЙ КАРЦИНОМОЙ

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клинический онкологический диспансер №1» министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. Димитрова, д. 146, Краснодар, Россия, 350040.

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, ул. 1 Мая 167, Краснодар, 350086.

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Седина, д. 4, Краснодар, Россия, 350063.

АННОТАЦИЯ

Цель. Изучить динамику выживаемости больных колоректальным раком в Краснодарском крае за период 2006–2015 гг.

Материалы и методы. Пациенты распределены по группам: взятые на учёт в 2006, 2009, 2012, 2015 годах. По данным регионального Популяционного ракового регистра, по группам проведен сравнительный анализ отдалённых результатов лечения 9741 больных.

Результаты. У пациентов с впервые выявленным колоректальным раком за прошедшее 10-летие получено достоверное увеличение трехлетней наблюдаемой, а также трехлетней и пятилетней скорректированной выживаемости в течение всего периода наблюдения. По всем стадиям заболевания и суммарно показатели наблюдаемой и скорректированной выживаемости снижались первые четыре года с момента установления диагноза, этот результат выглядел наиболее значимо у больных с III и IV стадией рака. Был получен неблагоприятный прогноз выживаемости у пациентов с IV стадией: один год переживают менее трети пациентов, пятилетняя продолжительность жизни в этой группе составила 9,8%.

Заключение. Улучшение показателей выживаемости пациентов с колоректальной карциномой свидетельствует о повышении эффективности оказания специализированной помощи больным раком ободочной и прямой кишки в регионе.

Ключевые слова: колоректальный рак, выживаемость больных, отдалённые результаты лечения.

Для цитирования: Мурашко Р.А., Барышев А.Г., Тесленко Л.Г., Степанова Л.Л., Лакомский И.Ю. Сравнительный анализ 10-летних результатов эффективности лечения больных колоректальной карциномой. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(2): 115-120. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-115-120

For citation: Murashko R.A., Baryshev A.G., Teslenko L.G., Stepanova L.L., Lakomsky I.Yu. Comparative analysis of 10-year results of treatment efficacy in patients with colorectal carcinoma. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(2): 115-120. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-115-120

R. A. MURASHKO^{1,3}, A. G. BARYSHEV^{2,3}, L. G. TESLENKO^{1,3}, L. L. STEPANOVA¹, I. YU. LAKOMSKY^{2,3}

COMPARATIVE ANALYSIS OF 10-YEAR RESULTS OF TREATMENT EFFICACY IN PATIENTS WITH COLORECTAL CARCINOMA

¹State Budgetary Healthcare Institution "Clinical Oncology Center No. 1" of the Ministry of Healthcare of the Krasnodar Region, Dimitrova str., 146, Krasnodar, Russia, 350040.

²State Budgetary Healthcare Institution "The Research Institute – Regional Clinical Hospital №1 named after Prof. S.V. Ochapovsky" 1st of May str., 167, Krasnodar, Russia, 350068.

³Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Sedina str., 4, Krasnodar, Russia, 350063.

ABSTRACT

Aim. To study the dynamics of survival of patients with colorectal cancer in the Krasnodar region for the period of 2006-2015.

Materials and methods. Patients are divided into groups: registered in 2006, 2009, 2012, 2015. According to the Regional Population Cancer Registry, a comparative analysis of the long-term outcome of treatment of 9,741 patients was conducted by groups.

Results. In patients with newly diagnosed colorectal cancer for the past 10 years, a significant increase in the three-year observed, as well as a three-year and five-year adjusted survival rate over the entire follow-up period, was obtained. For all stages of the disease and overall, the observed and adjusted survival rates declined for the first four years after the diagnosis was established, this result was most significant in patients with stage III and IV cancer. An unfavorable prognosis of survival was obtained in patients with stage IV: one-third survive less than a third of patients, the five-year life expectancy in this group was 9.8%.

Conclusion. Improving the survival rates of patients with colorectal carcinoma indicates an increase in the effectiveness of providing specialized care for patients with colorectal cancer in the region

Keywords: colorectal cancer, survival of patients, long-term results of treatment

Введение

Главными предикторами, отражающими качество работы медицинской службы региона по борьбе со злокачественными новообразованиями (ЗНО), являются показатели смертности, запущенности и одногодичной летальности, важное значение имеет уровень заболеваемости и результаты выживаемости больных по стадиям. Достижение результатов, соответствующим мировым стандартам, невозможно без тщательного мониторингирования онкологической службой профилактики, диагностики, лечения и дальнейшего диспансерного наблюдения пациентов. Это возможно только при строгом соблюдении и централизации всех этапов исследования – от сбора первичной медицинской документации до тщательного контроля состояния здоровья взятых под наблюдение контингентов больных [1, 2].

Статистика развитых стран мира свидетельствует о неуклонном росте заболеваемости колоректальным раком (КРР) по сравнению со злокачественными опухолями любой другой локализации, за исключением рака легкого [1, 2]. В Краснодарском крае (КК) за последнее 10-летие наблюдается неуклонный рост частоты возникновения КРР, – в структуре впервые выявленных онкологических заболеваний он занимает 2-е место (в 2016г. его доля составила 11,1%), уступая лишь ЗНО кожи (16,7%). В 2006 г. в базу данных ПРР были включены 2047 пациентов с впервые диагностированным раком ободочной и прямой кишки, в 2015 г. количество таких пациентов увеличилось на 33% и в абсолютных цифрах составило 2723 человека. Разработка и внедрение современных стандартов профилактики, ранней диагностики, специализированного лечения и морфологической верификации ЗНО ободочной и прямой кишки, широкое применение комплексных и комбинированных методов, повышение доступности современной лекарственной терапии позволяют надеяться на дальнейшее улучшение показателей выживаемости больных КРР [3, 4].

Цель исследования: изучить динамику выживаемости больных колоректальным раком в Краснодарском крае за период 2006–2015 гг.

Материалы и методы

Объектом изучения были больные с впервые выявленным КРР в КК за период 2006-2015 гг.

Для оценки динамики выживаемости были отобраны 4 группы пациентов с различными периодами наблюдения, взятые на учет: в 2006 г. (от 1 до 10 лет наблюдения), в 2009 г. (от 1 до 7 лет наблюдения), в 2012 г. (от 1 до 4 лет) и в 2015 г. (1 год наблюдения). Для изучения результатов лечения 9741 больных КРР в группах сравнения была использована автоматизированная информационно-аналитическая система ПРР КК.

Был проведен расчёт наблюдаемой выживаемости (НВ), которая учитывает все случаи смерти, независимо от причины и скорректированной выживаемости (СВ), регистрирующей неблагоприятный исход заболевания только от онкологических причин, что позволяет оценить динамику летальности при ЗНО лишь в исследуемой конкретной группе пациентов

Статистическая обработка данных по изучаемым показателям проводилась с помощью прикладных пакетов статистических программ Statistica 6.0. Достоверность разности относительных показателей определялась по t критерию Стьюдента, уровень его значимости был принят ≥ 2 , что соответствует уровню достоверности 95%.

Результаты и обсуждение

В Краснодарском крае с 2001 г. функционирует Популяционный раковый регистр (ПРР) на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клинический онкологический диспансер №1» (ГБУЗ КОД №1). За прошедший период накоплена информация о более чем 342 тысячах пациентов с ЗНО. В ГБУЗ КОД №1 проводится активная работа по отслеживанию судеб больных, в том числе, по уточнению даты и причины смерти, морфологии и точности стадирования рака, полноты и качества проведенного лечения. Усредненный показатель однолетней НВ пациентов с КРР I стадии 89,8% (от 86,7% до 94,1%), трехлетней выживаемости – 75,9% (от 78,7% до 85,7%), пятилетней – 68,1% (от 62,1 до 74,1%) (табл. 1). Усредненный показатель СВ за однолетний период наблюдения составил 91% (от 87,6% до 94,7%), за трехлетний период наблюдения – 78,6% (от 72,8% до 83,9%), за пятилетний – 71,2% (от 66% до 76,4%).

**Показатели выживаемости в группах сравнения
больных с I стадией колоректального рака**
The parameters of survival in comparison groups of patients
with I stage of colorectal cancer

Годы наблюдения		2006		2009		2012		2015	
Абсолютное число больных		n=205		n=213		n=275		n=246	
Выживаемость		Наблю-да-емая	Скоррек-тирован-ная	Наблю-да-емая	Скоррек-тирован-ная	Наблю-да-емая	Скоррек-тирован-ная	Наблю-да-емая	Скоррек-тирован-ная
Период наблюдения (годы)	1	86,7±2,4	87,6±2,3	91±2,2	92,8±1,8	87,2±2,0	89±1,9	94,1±1,51	94,7±1,41
	2	78,7±2,92	80±2,82	85,7±2,4	88,4±2,2	81±2,42	83,3±2,22	–	–
	3	70,6±3,22	72,8±3,1	81,3±2,7	83,9±2,5	75,8±2,6	79,1±2,5	–	–
	4	65,1±3,3	68,1±3,3	76,1±2,9	78,4±2,8	71,7±2,7	76,6±2,6	–	–
	5	62,1±3,4	66±3,3	74,1±3,01	76,4±2,91	–	–	–	–
	6	60,6±3,4	64,4±3,4	70,8±3,1	74,4±3,0	–	–	–	–
	7	58,6±3,4	62,8±3,4	66,3±3,2	70,5±3,1	–	–	–	–
	8	57,1±3,5	61,7±3,4	–	–	–	–	–	–
	9	54,6±3,5	60,1±3,4	–	–	–	–	–	–
	10	52,2±3,5	59,2±3,4	–	–	–	–	–	–

Таблица 2 / Table 2

**Показатели наблюдаемой и скорректированной выживаемости
в группах сравнения больных со II стадией колоректального рака**
The parameters of survival in comparison groups of patients with II stage
of colorectal cancer

Годы наблюдения		2006		2009		2012		2015	
Абсолютное число больных		n=920		n=1091		n=1101		n=1203	
Выживаемость		Наблю-да-емая	Скоррек-тирован-ная	Наблю-да-емая	Скоррек-тирован-ная	Наблю-да-емая	Скоррек-тирован-ная	Наблю-да-емая	Скоррек-тирован-ная
Период наблюдения (годы)	1	84,7±1,2	85,5±1,2	86,8±1,0	88±1,03	84,8±1,1	88,2±1,0	83,7±1,13	89,5±0,91,3
	2	71,2±1,52,3	72,8±1,52,3	76,6±1,32,3	78,8±1,22,3	75,6±1,32,3	80,7±1,22	–	–
	3	63,2±1,62,3	65,1±1,62,3	68,6±1,4 2,3	71,6±1,42,3	69,3±1,41,2,3	75,3±1,3 1,2	–	–
	4	58±1,62	60,1±1,62,3	63,4±1,5 2,3	66,8±1,42,3	61,1±1,52,3	68,5±1,42,3	–	–
	5	55,1±1,62	57,7±1,63	60,2±1,5 1,3	63,9±1,51,3	–	–	–	–
	6	52,9±1,63	55,7±1,63	57,3±1,5 3	61,7±1,5 3	–	–	–	–
	7	50,3±1,6 3	53,6±1,6 3	54,7±1,5 3	59,8±1,5 3	–	–	–	–
	8	48,6±1,6 3	52,4±1,6 3	–	–	–	–	–	–
	9	47±1,6 3	51,3±1,6 3	–	–	–	–	–	–
	10	44,8±1,6 3	49,9±1,6 3	–	–	–	–	–	–

Примечание: в представленной и всех последующих таблицах верхний индекс 1 – достоверность различий показателей выживаемости за

одинаковые периоды наблюдения при сравнении между группами пациентов, взятых на учет в различные годы; верхний индекс 2 – достоверность

**Показатели выживаемости в группах сравнения
больных с III стадией колоректального рака**

The parameters of survival in comparison groups of patients with III stage of colorectal cancer

Годы наблюдения		2006		2009		2012		2015	
Абсолютное число больных		n=283		n=351		n=371		n=439	
Выживаемость		Наблюда- емая	Скоррек- тирован- ная	Наблюда- емая	Скоррек- тирован- ная	Наблюда- емая	Скоррек- тирован- ная	Наблюда- емая	Скоррек- тирован- ная
Период наблюдения (годы)	1	80,5± 2,4	81,1± 2,3	81,6± 2,13	83,7± 2,03	87,3± 1,7	88± 1,7	83± 1,8	86,5± 1,6
	2	62,2± 2,9 2,3	63,7± 2,9 2,3	67,2± 2,5 2,3	69,4± 2,5 2,3	74,5± 2,3 2	75,4± 2,2 2,3	—	—
	3	53,3± 3,02,3	54,5± 3, 2,3	59,3± 2,62,3	61,9± 2,62,3	66,3± 2,51,2	68,2± 2,41,2,3	—	—
	4	47,9± 3,03	49,4± 3,03	54,7± 2,73	58± 2,6 3	59± 2,6 2,3	61,5± 2,51,2,3	—	—
	5	45,8± 3,03	48,3± 3,0 3	52,4± 2,7 3	56,4± 2,6 1,3	—	—	—	—
	6	45,4± 3,03	47,9± 3,03	50,4± 2,73	55,2± 2,73	—	—	—	—
	7	42,9± 2,93	45,6± 3,03	48± 2,73	53,6± 2,73	—	—	—	—
	8	40,8± 2,93	44,5± 3,03	—	—	—	—	—	—
	9	40,8± 2,9	44,5± 3,03	—	—	—	—	—	—
	10	38,4± 2,9	42,5± 2,93	—	—	—	—	—	—

Таблица 4 / Table 4

**Показатели выживаемости в группах сравнения
больных с IV стадией колоректального рака**

The parameters of survival in comparison groups of patients with IV stage of colorectal cancer

Годы наблюдения		2006		2009		2012		2015	
Абсолютное число больных		n=523		n=640		n=645		n=675	
Выживаемость		Наблюда- емая	Скоррек- тирован- ная	Наблюда- емая	Скоррек- тирован- ная	Наблюда- емая	Скоррек- тирован- ная	Наблюда- емая	Скоррек- тирован- ная
Период наблюдения (годы)	1	31,5± 2,03	32,1± 2,03	28,0± 1,83	29,3± 1,83	31,7± 1,83	33,5± 1,93	29,4± 1,83	34,1± 1,83
	2	19,2± 1,72,3	19,6± 1,72,3	16,5± 1,52,3	17,3± 1,52,3	18,1± 1,52,3	20± 1,62,3	—	—
	3	13,9± 1,52,3	14,4± 1,72,3	10,2± 1,22,3	10,7± 1,22,3	12,8± 1,32,3	14,6± 1,42,3	—	—
	4	11,8± 1,43	12,4± 1,43	8,4± 1,13	9± 1,13	10,2± 1,23	11,6± 1,33	—	—
	5	10,8± 1,43	11,4± 1,43	7,6± 1,03	8,1± 1,13	—	—	—	—
	6	10,3± 1,33	11± 1,43	7,3± 1,03	7,8± 1,13	—	—	—	—
	7	10,1± 1,33	10,8± 1,43	5,9± 0,93	6,5± 1,03	—	—	—	—
	8	9,5± 1,33	10,4± 1,33	—	—	—	—	—	—
	9	8,7± 1,23	9,7± 1,33	—	—	—	—	—	—
	10	8,4± 1,23	9,7± 1,33	—	—	—	—	—	—

различий показателей выживаемости за определенный период наблюдения в сравнении с предыдущим периодом наблюдения (двухлетней выживаемости с однолетней, трехлетней с двухлетней и т.д.) пациентов одной группы наблюдения (взятых на учет в один календарный год); верхний индекс 3 – достоверность различий показателей выживаемости пациентов с определенной стадией ЗНО в сравнении с меньшей стадией (вторая стадия с первой, третья со второй, четвертая с третьей) одной группы наблюдения (взятых на учет в один календарный год).

Показатель однолетней НВ и СВ достоверно выше (соответственно на 8,5% и 8,1%) у пациентов, взятых на учет с КРР в 2015 г. в сравнении со взятыми на учет в 2006 г. Также определено статистически значимое увеличение пятилетней НВ (на 19,3%) и СВ (на 15,8%) у пациентов, взятых на учет в 2009 г. по сравнению с группой больных 2006 г. (табл. 1).

Усредненный показатель однолетней НВ пациентов с КРР II стадии 85% (от 83,7% до 86,8%), трехлетней выживаемости – 67% (от 63,2% до 69,3%), пятилетней – 57,7% (от 55,1% до 60,2%). Усредненный показатель СВ за однолетний период наблюдения составил 87,8% (от 85,5% до 89,5%), за трехлетний период наблюдения – 70,7% (от 65,1% до 75,3%), за пятилетний – 56,7% (от 57,7% до 63,9%). Показатель однолетней СВ достоверно выше (на 4,7%) у пациентов, взятых на учет с КРР в 2015 г. в сравнении со взятыми на учет в 2006 г. Также определено статистически значимое увеличение трехлетней НВ (на 9,7%) и СВ (на 15,6%) у пациентов, взятых на учет в 2012 г. по сравнению с пациентами взятыми на учёт в 2006 г. Также определено статистически значимое увеличение пятилетней НВ (на 9,3%) и СВ (на 10,7%) у пациентов, взятых на учет в 2009 г. по сравнению с пациентами, взятыми на учет в 2006 г. (табл. 2).

Усредненный показатель однолетней НВ пациентов с КРР III стадии 83,1% (от 80,5% до 87,3%), трехлетней выживаемости – 59,6% (от 53,3% до 66,3%), пятилетней – 49,1% (от 45,8% до 52,4%). Усредненный показатель СВ за однолетний период наблюдения составил 84,8% (от 81,1% до 88%), за трехлетний период наблюдения – 61,5% (от 54,5% до 68,2%), за пятилетний – 52,4% (от 48,3% до 56,4%). Показатель трехлетней НВ и СВ достоверно выше у пациентов, взятых на учет с КРР III стадии в 2012 г. в сравнении со взятыми на учет в 2006 г. (соответственно на 24,3 и 25%) Также определено статистически значимое увеличение пятилетней СВ (на 16,8%) у пациентов, взятых на учет в 2009 г. по сравнению с пациентами 2006 г. (табл. 3).

Усредненный показатель однолетней НВ пациентов с КРР IV стадии 30,1% (от 28% до 31,7%), трехлетней выживаемости – 12,3% (от 10,2% до 13,9%), пятилетней – 9,2% (от 7,6% до 10,8%). Усредненный показатель СВ за однолетний период

наблюдения составил 32,3% (от 29,3% до 34,1%), за трехлетний период наблюдения – 13,2% (от 10,7% до 14,6%), за пятилетний – 9,8% (от 8,1% до 11,4%) (табл. 4).

Как и следовало ожидать, при сравнении во всех группах наблюдения независимо от стадии отмечается закономерность снижения выживаемости больных по мере отдаления то момента постановки диагноза и проведенного лечения, особенно заметно это процесс идёт в течение первых 4-х лет. При I стадии заболевания показатель выживаемости достоверно снижается только в течение второго года после проведенного лечения, при II стадии – в течение второго, третьего и четвертого годов, а при III стадии – в первые 3 года наблюдения. В последующий период диспансерного наблюдения при общей тенденции к снижению из года в год показателя выживаемости, статистически значимых достоверных отличий не определено.

Проведенный анализ выявил корреляцию уменьшения показателей выживаемости с ростом стадии КРР. Следует сразу отметить, что у пациентов с IV стадией, взятых на учет в 2006, 2009, 2012, 2015 гг., во все периоды наблюдения (от 1 года до 10 лет) как НВ, так и СВ достоверно ниже, чем у пациентов с III стадией.

У пациентов, взятых на учет в 2006 г., с I, II, III стадией однолетняя как наблюдаемая, так и скорректированная выживаемость достоверно не отличались. У пациентов со II стадией ежегодная СВ, начиная со 2-го года наблюдения, достоверно была ниже, чем у пациентов с I стадией за сопоставимые периоды наблюдения. НВ (за исключением четырех- и пятилетней) также была достоверно ниже при II стадии, чем при I стадии. У пациентов с III стадией ежегодная СВ, начиная со 2-го года наблюдения, достоверно была ниже, чем у пациентов со II стадией за сопоставимые периоды наблюдения. НВ (за исключением девяти и десятилетней) также была достоверно ниже при II стадии, чем при I.

У пациентов, взятых на учет в 2009 г., однолетняя СВ была достоверно ниже у пациентов, взятых на учет со II стадией, чем с I стадией. В остальные периоды наблюдения (от 2 до 7 лет) у них статистически значимо ниже была и НВ и СВ. У пациентов с III стадией опухоли во все периоды наблюдения в сравнении с группой пациентов со II стадией были более низкие показатели наблюдаемой и скорректированной заболеваемости.

У пациентов, взятых на учет в 2012 г., со II стадией в сравнении с пациентами у которых была выявлена I стадия, достоверно ниже была двух-, трех- и четырехлетняя НВ и четырехлетняя СВ. А пациентов с III стадией в сравнении с группой, имеющей II стадию отмечалась более низкая двух-, трех-, четырехлетняя СВ. Пациенты со II стадией КРР, взятые на учет в 2015 г. имели достоверно более низкие показатели НВ

и СВ, по сравнению с группой пациентов с КРР I стадии.

Уровни наблюдаемой и скорректированной выживаемости снижались прямо пропорционально времени наблюдения и стадии заболевания, однако, определено статистически значимое увеличение пятилетней скорректированной выживаемости пациентов взятых на учет в 2009 г. по сравнению с пациентами 2006 г. Распространённость опухолевого процесса и качественное специализированное лечение являются определяющим фактором прогноза выживаемости пациента с колоректальным раком. Для улучшения результатов лечения необходимо активизировать проведение мероприятий по первичной и вторичной профилактике: активизировать проведение скрининга с целью выявления и лечения предраковых заболеваний, добиться улучшения результатов ранней диагностики и продолжить работу по систематизации диспансерного наблюдения за пролеченными пациентами, а также продолжить внедрение современных технологий и методов лечения больных КРР.

Заключение

1. В Краснодарском крае отмечается достоверное увеличение трехлетней наблюдаемой, а также трехлетней и пятилетней скорректированной выживаемости пациентов с впервые выявленным КРР. Проведенное исследование подтверждает установившуюся положительную динамику однолетней выживаемости (наблюдаемой и скорректированной), трех- и пятилетней наблюдаемой и скорректированной выживаемости – при II стадии, трехлетней наблюдаемой и пятилетней скорректированной выживаемости при III стадии КРР. Полученные данные свидетельствуют о прогрессивном повышении эффективности оказания специализированной помощи больным раком ободочной и прямой кишки в регионе.

2. Наиболее важным периодом для активного диспансерного наблюдения пациентов пролеченных по поводу колоректального рака являются первые четыре года с момента установления диагноза, так как именно в этот период времени наблюдается статистически значимое снижение показателей наблюдаемой и скорректированной выживаемости

3. С увеличением стадии колоректального рака показатели выживаемости (как наблюдаемой, так и скорректированной) при сопоставлении анало-

гичных периодов (в годах от момента установления диагноза) наблюдения достоверно снижаются. Стадия заболевания является определяющим фактором прогноза продолжительности жизни пациента. Прогноз выживаемости при IV стадии КРР остается неблагоприятным: один год после установления запущенной формы переживают менее трети пациентов, пятилетняя выживаемость составляет около 10%.

4. Основным направлением в улучшении выживаемости пациентов с КРР является ранняя диагностика, операция, выполненная пациентам в стадии N0 с соблюдением онкологическим принципов хирургического лечения, позволяет добиться хороших отдалённых результатов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): Руководство для врачей. СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2011, ч. II. [Merabishvili V.M. Oncological statistics (traditional methods, new information technologies): A guide for doctors. SPb.: ООО "Publishing and Printing Company" COSTA", 2011, Part II].
2. Гарин А.М., Базин И.С. Заболеваемость, смертность, отдаленные результаты и последствия лечения онкологических больных в разных странах мира. *Российский онкологический журнал*. 2016; 21(1-2): 11-17. [Garin A.M., Bazin I.S. Morbidity, mortality, long-term results and consequences of treatment of cancer patients in different countries of the world. *Russian Oncological Journal*. 2016; 21(1-2): 11-17].
3. Практическое руководство Всемирного гастроэнтерологического общества (ВГО) и Международного союза по профилактике рака пищеварительной системы: Скрининг колоректального рака. 2008. 17 с. [Practical guidance of the World Gastroenterological Society (VGO) and the International Union for the Prevention of Cancer of the Digestive System: Screening of colorectal cancer. 2008. 17 p.].
4. Кашин С.В., Завьялов Д.В., Надежин А.С., Гончаров В.И., Гвоздев А.А., Ахалкин Н.В. Новые методики эндоскопического скрининга предопухолевой патологии и колоректального рака и необходимые условия их эффективного применения в клинической практике. *Клиническая эндоскопия*. 2009; 3: 7-13. [Kashin S.V., Zavyalov D.V., Nadezhin A.S., Goncharov V.I., Gvozdev A.A., Akhapkin N.V. New methods of endoscopic screening for pre-tumor pathology and colorectal cancer and the necessary conditions for their effective application in clinical practice. *Clinical endoscopy*. 2009; 3: 7-13].

Поступила / Received 02.02.2018

Принята в печать / Accepted 11.04.2018

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

Контактная информация: Тесленко Лада Геннадиевна; тел.: (861) 2336498, +7 (988) 3882801; e-mail: teslenko@kkod.ru; Россия, 350040, Краснодар, ул. Димитрова, 146.

Corresponding author: Lada G. Teslenko; tel.: (861) 2336498, +7 (988) 3882801; e-mail: teslenko@kkod.ru; 146, Dimitrov St., Krasnodar, Russia, 350040.

А. В. НАУМОВ¹, Т. В. ПРОКОФЬЕВА¹, Л. В. САРОЯНЦ², О. С. ПОЛУНИНА¹

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НЕОПТЕРИНА ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра внутренних болезней педиатрического факультета, ул. Бакинская, 121, Астрахань, Россия, 414000.

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт по изучению лепры» Минздрава России, пр-д Н. Островского, 3, Астрахань, Россия, 414057.

АННОТАЦИЯ

Цель. Определить значимость исследования неоптерина как маркера синдрома эндогенной интоксикации у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких.

Материалы и методы. Обследовано 64 пациента с сердечно-сосудистой и респираторной патологией и 29 соматически здоровых лиц Астраханского региона в качестве контрольной группы. Больные были разделены на 3 группы: первая – 20 больных инфарктом миокарда, вторая группа – 21 больной с хронической обструктивной болезнью легких и третья – 23 пациента с сочетанием этих заболеваний.

Результаты. У больных хронической обструктивной болезнью в сочетании с инфарктом миокарда выявлены наиболее высокие значения неоптерина в сыворотке крови по сравнению с пациентами с монозаболеваниями и соматически здоровыми лицами. При сопоставлении полученных значений неоптерина с рядом общепризнанных клинико-лабораторных маркеров эндогенной интоксикации выявлена положительная корреляционная зависимость с частотой пульса, молочной кислотой, лейкоцитарным индексом интоксикации и коэффициентом нейтрофилов/лейкоциты.

Заключение. В ходе исследования была доказана клинико-диагностическая ценность исследования неоптерина как маркера синдрома эндогенной интоксикации у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких.

Ключевые слова: кардио-респираторная патология, эндогенная интоксикация, неоптерин

Для цитирования: Наумов А.В., Прокофьева Т.В., Сароянц Л.В., Полунина О.С. Клинико-диагностическое исследование неоптерина при инфаркте миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(2): 121-126. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-121-126

For citation: Naumov A.V., Prokofieva T.V., Saroyants L.V., Polunina O.S. Clinical and diagnostic study of neopterin with myocardial infarction on the background of chronic obstructive pulmonary disease. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(2): 121-126. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-121-126

A. V. NAUMOV¹, T. V. PROKOFIEVA¹, L. V. SAROYANTC², O. S. POLUNINA¹

CLINICAL-DIAGNOSTIC VALUE OF THE STUDY OF NEOPTERIN IN MYOCARDIAL INFARCTION ON THE BACKGROUND OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

¹Department of Internal Diseases of Pediatric Faculty, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Astrakhan State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Bakinskaya str., 121, Astrakhan city, Russia, 414000.

²Federal State Budgetary Institution «Research Institute for the Study of Leprosy» Ministry of Health, pr. Nikolay Ostrovsky, 3, Astrakhan, 414057.

ABSTRACT

Aim. To determine the significance of the study of neopterin as a marker of the endo-genetic toxicity syndrome in patients with myocardial infarction on the background of chronic obstructive pulmonary disease.

Materials and methods. 64 patients with cardiovascular and respiratory pathology and 29 somatically healthy individuals of the Astrakhan region as the con-controlling group were examined. Patients were divided into 3 groups: the first 20 patients with myocardial infarction, the second group – 21 patients with chronic obstructive pulmonary disease and the third 23 patients with a combination of these diseases.

Results. In patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with infarction of myocardium revealed the highest values of neopterin in blood serum in comparison with patients with moniodotyrosine and somatically healthy individuals. Comparison of the values of neopterin with a number of recognized clinical and laboratory markers of endogenous intoxication revealed a positive correlation with heart rate, lactic acid, leukocyte index of intoxication and the ratio of neutrophils/leukocytes.

Conclusion. In the course of the study, the clinical diagnostic value of the study of neopterin as a marker of endogenous intoxication in patients in Parkton myocardial on the background of chronic obstructive pulmonary disease has been proved.

Keywords: cardio-respiratory pathology, endogenic intoxication, neopterin

Введение

Одной из характерных черт современной клиники внутренних болезней является полиморбидность. Примером сочетанного протекания нескольких нозологических форм является ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [1]. Проблема сочетанной патологии ИБС и ХОБЛ сложна, многообразна и недостаточно изучена. Взаимообусловленность ИБС и ХОБЛ неоднократно обсуждалась в отечественной и зарубежной литературе, однако единства мнений по этому вопросу до сих пор не достигнуто. В клинической практике порой бывает трудно определить, какое из заболеваний у конкретного больного в данной клинической ситуации является ведущим [2]. В значительном числе случаев возможно одновременное начало этих заболеваний. Несомненно, что рассматриваемые патологические состояния утяжеляют течение, ускоряют темпы формирования обоих заболеваний и определяют наиболее неблагоприятный прогноз [3]. Гипоксия, развивающаяся при ХОБЛ, провоцирует спазмы коронарных артерий, способствуя прогрессированию дистрофии миокарда и развитию его фиброобразования, которые могут способствовать развитию инфаркта (ИМ).

Общеизвестно, что патогенетические особенности ХОБЛ и ИМ оказывают взаимоусугубляющее воздействие. Это нарушение микроциркуляции, тканевая гипоксия с накоплением недоокисленных продуктов обмена, а также токсинов, исходящих из ишемизированных тканей миокарда; неконтролируемая активация протеолиза с угнетением его естественных ингибиторов; поражение эндотелия, явные и скрытые коагулопатии; выраженные иммунные нарушения; глубокие метаболические сдвиги, в частности активация свободнорадикальных реакций и процессов липопероксидации с последующими необратимыми повреждениями клеточных и митохондриальных мембран. В поиске общих механизмов патогенеза ХОБЛ и ИБС не следует забывать о системном воспалении. Показано, что высокие уровни маркеров воспаления, например С-реактивного протеина, связаны с неблагоприятным течением как ИМ, так и ХОБЛ [4, 5]. Повышение риска развития инфаркта миокарда на фоне обострения ХОБЛ может быть связано с выбросом провоспалительных цитокинов из очага

воспаления в системный кровоток. Как известно, высокая концентрация различных системных маркеров воспаления, среди которых С-реактивный протеин, интерлейкин-6, интерлейкин-18, фактор некроза опухоли- α , фракталкин, ассоциирована с прогрессированием атеросклероза и развитием его осложнений [6, 7, 8].

Многообразие и выраженность патологических изменений позволяет предположить накопление эндогенных токсинов в биологических средах организма с развитием синдрома эндогенной интоксикации (ЭИ) при каждом из этих заболеваний. Но наибольшую выраженность они приобретают у больных с коморбидной кардиоваскулярной и бронхолегочной патологиями. Если первоначально синдром ЭИ был описан при критических состояниях (шок, сепсис, панкреонекроз, ожоговая болезнь, уремия и т.д.), то в настоящее время он выявляется и при значительно более благоприятно протекающих заболеваниях [9].

Для объективной оценки наличия ЭИ существуют различные неспецифические лабораторные методы, позволяющие с той или иной степенью точности и достоверности судить о выраженности синдрома. Повсеместно распространено определение уровня ферментемии, молекул средней массы, лейкоцитарных индексов, являющихся общепризнанным биохимическим маркером ЭИ при различных патологических состояниях [10].

В активации воспалительных процессов и развитии ЭИ при сочетании кардиоваскулярной и бронхолегочной патологии можно предположить важную роль неоптерина.

Неоптерин (D-эритро-1',2',3'-тригидроксипропилптерин) – низкомолекулярное производное гуанозинтрифосфата, которое продуцируется макрофагами при стимуляции последних интерфероном- γ или фактором некроза опухолей- α и может быть обнаружено в моче и плазме (сыворотке) крови человека при различной патологии, связанной с активацией клеточного иммунитета [11].

Определяющим патогенетическим механизмом ЭИ различного генеза является генерализованное нарушение микроциркуляции, провоцируемое каскадным высвобождением биологически активных продуктов из активированных клеточных элементов, в частности – макрофагов. А одним из маркеров активности макрофагов является уровень в крови неоптерина. Поэтому определение

данного показателя можно отнести к маркерам степени тяжести ЭИ.

Однако в литературе имеются лишь единичные исследования, посвященные уровням воспалительных маркеров у пациентов с коморбидной патологией [12].

Цель исследования: определить значимость исследования неоптерина как маркера синдрома эндогенной интоксикации у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких.

Материалы и методы

Работа основана на анализе данных, полученных при обследовании 64 пациентов и 29 соматически здоровых лиц Астраханского региона в качестве контрольной группы. Больные были разделены на 3 группы: первая – 20 больных ИМ, вторая группа – 21 больной с ХОБЛ и третья – 23 пациента с сочетанной патологией ХОБЛ и ИМ. Динамическое наблюдение за пациентами, их комплексное лабораторно-инструментальное обследование осуществлялось в условиях регионального сосудистого центра ГБУЗ Астраханской области «Александро-Мариинская областная клиническая больница» в период 2013-2015 гг.

Контрольную группу составили 29 добровольцев Астраханского региона. Группа контроля проходила обследование в поликлинике ГБУЗ Астраханской области Городской клинической больницы № 4 им. В.И. Ленина в 2013-2017 гг. согласно приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 03.02.2015 № 36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» и были признаны соматически здоровыми (Приказ МЗ РФ от 03.02.2015 № 36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения». Зарегистрировано в Минюсте России 27 февраля 2015 г. Регистрационный № 36268).

Диагноз ХОБЛ с определением стадии заболевания устанавливался по рекомендациям, представленным программой «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни лёгких» (Глобальная инициатива по диагностике, лечению и профилактике хронической обструктивной болезни лёгких. Пересмотр 2014 года. Справочное медицинское издание. Москва, Российское респираторное общество, 2015. 93 с.), на основании жалоб на хронический кашель с мокротой, одышку, наличия факторов риска в анамнезе и результатов исследования функции внешнего дыхания (постбронходилатационное отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ <70%).

В группе пациентов с ХОБЛ отмечалась средняя и тяжелая степень тяжести заболевания. Средняя длительность ХОБЛ – 17,5 года [3, 24]. Средний индекс массы тела больных составил 28,2 кг/м² [23, 29]. Доля курящих лиц на период обследования составила 87,8%. Анамнез курения

имелся у 100% пациентов. Средний индекс курения составил 34,6 пачка-лет [12, 48]. В 96% случаев наблюдаемыми были мужчины с длительно курящим анамнезом до момента исследования.

Все пациенты с ХОБЛ на догоспитальном этапе получали тиотропия бромид, препарат «Спирива» («Boehringer Ingelheim», Германия) в дозе 18 мкг (1 ингаляция) 1 раз в сутки, а также ингаляционные глюкокортикостероиды в комбинированном препарате Будесонид/Формотерола фумарата дигидрат 80/4,5 («AstraZeneca», Великобритания) – 2 вдоха 2 раза в день. При необходимости пациенты дополнительно использовали сальбутамол.

В группе больных с ИМ с сочетанной респираторной патологией ХОБЛ была диагностирована ранее. В этой группе наблюдения базисную терапию, включающую ингаляционные глюкокортикостероиды (Будесонид/Формотерола фумарата дигидрат 80/4,5 [«AstraZeneca», Великобритания] – 2 вдоха 2 раза в день) и -агонисты пролонгированного действия (тиотропия бромид, препарат «Спирива» [«Boehringer Ingelheim», Германия] – 1 ингаляция 1 раз в сутки) получали 65 % пациентов (15 человек). На 7-й день лечения всем пациентам с респираторными симптомами в остром периоде ИМ проводили спирометрию.

Постановка диагноза и лечение острого инфаркта миокарда осуществлялось по общепризнанным стандартам специализированной медицинской помощи при остром инфаркте миокарда (с подъемом сегмента ST электрокардиограммы) в соответствии со статьей 37 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 N 323-ФЗ. Все пациенты были сопоставимы по ряду социально-демографических показателей. Возраст обследованных составил от 45 до 60 лет (средний возраст 52,8±2,4 года).

Среди пациентов с ИМ в качестве моноэтиологии превалировало поражение боковой или передне-боковой области левого желудочка – 50% (10 человек). В 14% случаев (7 человек) была поражена задне-диафрагмальная область левого желудочка, в 6% случаев (3 человека) – отмечался передне-перегородочный ИМ. Среди пациентов с коморбидной патологией локализация очага поражения была следующей: передне-боковая область – 46% (11 человек), передне-боковая/боковая стенка – 42% (10 человек), задне-диафрагмальная область – 12% (2 человека).

Среди пациентов с изолированным ИМ у 60% (12 человек) регистрировался ИМ без зубца Q, у 40% (8 человек) – с зубцом Q. У больных ИМ на фоне ХОБЛ ИМ с зубцом Q регистрировался чаще – 78% (18 человек) против 22% без зубца Q (5 человек).

Среди пациентов с ИМ у 75% (15 человек) инфарктов в анамнезе не было. У 25% (5 человек) ИМ был повторным. Среди больных ИМ на фоне ХОБЛ впервые ИМ был диагностирован у 70% (16

человек). У 30% пациентов (7 человек) в анамнезе имелись перенесенные ранее ИМ.

Предшествующая ИМ стенокардия напряжения II-III ФК имела у 50% (10 человек) больных ИМ и у 74% (19 человек) больных ИМ на фоне ХОБЛ.

По данным коронарографии, в группе больных ИМ однососудистое поражение выявлено в 45% случаев (9 человек), двухсосудистое – в 40% (8 человек), трехсосудистое – в 15% (3 человека). У больных ИМ на фоне ХОБЛ частота выявления однососудистого поражения составила 35% (8 человек), двухсосудистого – 46% (11 человек), трехсосудистого – 19% (4 человека).

Критериями включения являлись: наличие у пациентов документированного инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST не более 12 часов от момента ангинозного приступа, подтвержденного результатами ЭКГ и сывороточными маркерами некроза, ХОБЛ в анамнезе, верифицированная в сроки, предшествовавшие данной госпитализации, возраст до 64 лет, а также наличие информированного согласия на участие в исследовании.

В исследование не включали пациентов с ИМ, который явился осложнением чрескожного коронарного вмешательства или коронарного шунтирования, больных с терминальной почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин), диагностированными онкологическими заболеваниями.

Кровь на исследование брали утром натощак в пробирки без консервантов. Определение значения неоптерина в сыворотке крови выполнено иммуноферментным методом с использованием реагентов «Neopterin ELISA» компании IBL international (Hamburg, Germany), на оборудовании, включающем микропланшетный фотометр «Invitrologic» (Россия), промыватель планшетов Atlantis Asys Washer (Asys Hitech GmbH, Austria), шейкер-встряхиватель Shaker ST-3 Sky Line (Elme Ltd, Latvia).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи статистической программы STATISTICA 12.0, Stat Soft, Inc. Полученные результаты представлены в виде средних величин и стандартного отклонения. Отличия считали достоверными при $p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента. Оценка интенсивности взаимосвязей между изучаемыми показателями проводилась методом корреляционного анализа с расчетом коэффициента корреляции Пирсона.

Результаты и обсуждение

Значение НП в сыворотке крови выше 10 нмоль/л зарегистрировано у 8 (40,0%) пациентов с ИМ; у 13 (61,9%) больных с ХОБЛ и у 14 (63,6%) больных с сочетанной кардиоваскулярной и бронхолегочной патологией.

Как видно из таблицы, значение НП было выше во всех обследованных группах больных по сравнению с контролем. Однако если в группе больных с ИМ отмечалась лишь тенденция к повышению этого показателя, то значение НП в группе больных с ХОБЛ имело достоверные различия с группой соматически здоровых лиц ($p < 0,001$).

Наиболее высокое среднее значение НП в сыворотке крови получено в группе пациентов с сочетанной кардиоваскулярной и бронхолегочной патологией, где оно в 2,4 раза превышало аналогичный показатель у доноров ($p < 0,01$). Следует указать на тот факт, что именно среди пациентов с ИМ+ХОБЛ значение НП было максимальным – 49,3 нмоль/л.

При сравнении данного показателя между группами больных было установлено, что среднее значение НП у больных как с ХОБЛ, так с группой больных с сочетанной патологией (ХОБЛ+ИМ) было достоверно выше по сравнению с группой больных с инфарктом миокарда ($p < 0,05$). Такие результаты можно объяснить тем, что в патогенезе ХОБЛ роль иммунных нарушений выше, не-

Таблица / Table

Степень эндогенной интоксикации по распространенным клиничко-лабораторным критериям у исследуемых больных

The degree of endogenous intoxication in the prevalent clinical and laboratory criteria in the patients under study

Показатель	Контроль	ИМ	ХОБЛ	ИМ+ХОБЛ
Значение неоптерина, нмоль/л	6,57± 0,71	8,36 ± 0,89	12,4 ± 1,35***	15,41 ± 3,0**
ЧСС	68,6± 1,6	87,2± 1,3	111,2± 2,7	134± 3,0*
Молочная кислота, ммоль/л	1,8±0,5	3,8±0,7	6,5±0,9	9,2±1,0*
Лейкоцитарный индекс интоксикации	1,6±0,5	2,4±0,2	3,9±0,3	6,8±0,7**
Коэффициент нейтрофилы/лимфоциты	1,9±0,3	2,5±0,3	3,5±0,8	4,2±0,9*

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$.

жели при ИМ, что согласуется с иммуно-воспалительной концепцией хронической обструктивной болезни легких.

Нам представлялось интересным сопоставить полученные значения неоптерина с рядом общепризнанных клинико-лабораторных маркеров ЭИ – частотой пульса, уровнем молочной кислоты, лейкоцитарными индексами (лейкоцитарный индекс интоксикации, определяемый по формуле Островского В.К., и коэффициент нейтрофилы/лимфоциты).

В результате проделанной работы было выявлено, что наиболее тяжелая степень эндогенной интоксикации наблюдалась у больных с кардиально-респираторной патологией. Так, у больных с ИМ+ХОБЛ частота пульса составила $134 \pm 3,0$ уд./мин, что было достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группах сравнения ($111,2 \pm 2,7$ уд./мин у больных ХОБЛ и $87,2 \pm 1,3$ уд./мин при ИМ).

Концентрация молочной кислоты у больных с ИМ+ХОБЛ составила $9,2 \pm 1,0$ ммоль/л, что было достоверно выше ($p < 0,05$) относительно групп сравнения и контроля и расценивалась как прогностически неблагоприятный признак течения заболевания.

При исследовании лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) мы получили следующие данные. При ИМ+ХОБЛ ЛИИ был самым высоким и составил $6,8 \pm 0,7$ против $3,9 \pm 0,3$ ($p < 0,01$) при ХОБЛ и $2,4 \pm 0,2$ ($p < 0,01$) при ИМ. Коэффициент нейтрофилы/лимфоциты у больных с ИМ+ХОБЛ составил $4,2 \pm 1,5$, что было также достоверно выше ($p < 0,05$) в сравниваемых группах.

При проведении корреляционного анализа была выявлена положительная зависимость средней силы между значениями НП и молочной кислоты $r = 0,53$ ($p = 0,041$). Также имелась положительная корреляция между НП и лейкоцитарным индексом интоксикации $r = 0,48$ ($p = 0,013$). Кроме того, выявлена положительная зависимость между значением НП и коэффициентом нейтрофилы/лимфоциты $r = 0,68$ ($p = 0,016$). Выявленные взаимосвязи позволяют сделать вывод об увеличении продукции неоптерина по мере нарастания степени эндогенной интоксикации.

Заключение

Полученные результаты демонстрируют достоверно более высокие значения неоптерина у больных с ХОБЛ, чем у больных с инфарктом миокарда. У пациентов с коморбидной патологией данный показатель был достоверно выше, чем в группах с моноэтиологической патологией. Максимальные значения неоптерина у больных с сочетанной кардиально-респираторной патологией позволяют предположить, что именно отягощение ИМ хронической обструктивной болезнью, представляющей собой системный иммуно-воспалительный процесс, приводит к увеличению неоптерина.

Однонаправленное изменение значений неоптерина с наиболее распространенными клинико-лабораторными маркерами синдрома эндогенной интоксикации свидетельствует о возможности использования неоптерина в качестве маркера степени тяжести эндогенной интоксикации у коморбидных пациентов с кардиально-респираторной патологией. Более высокая диагностическая информативность и демонстративность данного показателя может оказать существенную помощь в составлении диагностического алгоритма по определению степени эндогенной интоксикации у пациентов с коморбидной соматической патологией и выбору тактики ведения данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ахминеева А.Х., Полунина О.С., Воронина Л.П., Севостьянова И.В. Некоторые патогенетические аспекты сочетания хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца. *Астраханский медицинский журнал*. 2013; 8(3): 44-47. [Akhmineeva A.Kh., Polunina O.S., Voronina L.P., Sevostyanova I.V. Some pathogenetic aspects of the combination of chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease. *Astrakhsanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 8(3): 44-47. (in Russ.)]
2. Ковальчук Е.Ю., Повзун А.С. Инфаркт миокарда и коморбидность. *Развитие современной науки: теоретические и прикладные аспекты*. 2017: 116-123. [Kovalchuk E.Yu., Povzun A.S. Myocardial infarction and comorbidity. *Development of modern science: theoretic and practical aspects*. 2017: 116-123. (in Russ.)].
3. Верткин А.Л. *Коморбидный пациент: руководство для практических врачей*. М.: ООО «Издательство «Эксмо»; 2015. 160 с. [Vertkin A.L. *Comorbid patient: guidelines for practitioners*. Moscow: «Izdatel'stvo «Eksmo»; 2015. 160 p. (in Russ.)]
4. Ахминеева А.Х., Воронина Л.П., Севостьянова И.В., Полунина О.С. Уровень С-реактивного протеина у пациентов с респираторно-кардиальной коморбидностью. *Астраханский медицинский журнал*. 2014; 9(1): 45-49. [Akhmineeva A.Kh., Voronina L.P., Sevostyanova I.V., Polunina O.S. Level of C-reactive protein in patients with respiratory-cardiac comorbidity. *Astrakhsanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; 9(1): 45-49. (in Russ.)]
5. Bakakos P., Kostikas K., Loukides S. COPD and comorbidities. *Pneumon*. 2010; 23(1): 24-27.
6. Ахминеева А.Х., Полунина О.С., Севостьянова И.В., Воронина Л.П. Роль факталкина как маркера воспалительной активации при сочетанной респираторно-кардиальной патологии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2014; 1(143): 31-33. [Akhmineeva A.Kh., Polunina O.S., Sevostyanova I.V., Voronina L.P. The role of fractalkine as a marker of inflammatory activation in combined respiratory-cardiac pathology. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2014; 1(143): 31-33. (in Russ.)]
7. Меснянкина О.А., Янчевская Е.Ю., Бен М. Факталкин: патогенетическая роль и диагностические возможности. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 2(163): 148-151. [Mesnyankina O.A., Yanchevskaya E.Yu., Ben M. Fractalkine: pathogenic role and diagnostic capabilities. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2017; 2(163): 148-151. (in Russ.)]
8. Полунина О.С., Ахминеева А.Х., Воронина Л.П., Севостьянова И.В. Генетические и биохимические параллели при сочетании хронической обструктивной болезни легких и ише-

мической болезни сердца. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2013; 120(5): 54-56. [Polunina O.S., Akhmineeva A.Kh., Voronina L.P., Sevostyanova I.V. Genetic and biochemical parallels with the combination of chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2013; 120(5): 54-56. (in Russ.)]

9. Nicolas B.L. Search for biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease: current status. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2013; 19(2): 103-108.

10. Гладких Р.А., Молочный В.П., Полеско И.В. Неоптерин как современный маркер воспаления. *Детские инфекции*. 2016; 15(2): 19-23. [Gladkikh R.A., Molochny V.P., Polesko I.V. Neoprene as a modern marker of inflammation. *Detskie infektsii*. 2016; 15(2): 19-23. (in Russ.)]

11. Кубенский Г.Е., Чернов С.А., Скворцов С.В., Шебанкова В.Н. Оценка изменений уровня цитокинов, сывороточного белка у больных инфарктом миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2005; 5(55): 12-15. [Kubensky G.E., Chernov S.A., Skvortsov S.V., Shebankova V.N. Evaluation of changes in the levels of cytokines, serum protein in patients with myocardial infarction. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2005; 55(5): 12-15. (in Russ.)]

12. Sugioka K., Naruko T., Matsumura Y. Neopterin and atherosclerotic plaque instability in coronary and carotid arteries. *J. Atheroscler Thromb*. 2010; 17(11): 1115-1121.

Поступила / Received 08.02.2018
Принята в печать / Accepted 01.03.2018

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

Контактная информация: Прокофьева Татьяна Васильевна; тел.: (8512) 614-841, +7 (927) 557-13-83, e-mail: prokofeva-73@inbox.ru; 414040, г. Астрахань, ул. Победы, д. 54, кв. 170.

Corresponding author: Tatiana V. Prokofieva; tel.: (8512) 614-841, +7 (927) 557-13-83, e-mail: prokofeva-73@inbox.ru; 54/170, Pobedy str., Astrakhan, Russia, 414040.

В. В. СКИБИЦКИЙ, С. Р. ГУТОВА, А. В. ФЕНДРИКОВА

ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, СОСУДИСТОЙ ЖЕСТКОСТИ И ЦЕНТРАЛЬНОГО АОРТАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С РАННИМИ НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

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

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценить особенности суточного профиля артериального давления, сосудистой жесткости и центрального аортального давления у больных артериальной гипертензией с предиабетом.

Материалы и методы. В исследование было включено 118 пациентов с артериальной гипертензией (АГ), в том числе 38 – без нарушений углеводного обмена, 80 – с предиабетом, из них 48 больных – с нарушенной гликемией натощак и 32 – с нарушенной толерантностью к глюкозе. Ранние нарушения углеводного обмена определялись по результатам перорального глюкозотолерантного теста. Всем больным проводили суточное мониторирование артериального давления (АД), определяли основные параметры сосудистой жесткости и центрального аортального давления при использовании аппаратного комплекса BPLab Vasotens ООО «Петр Телегин» (Россия).

Результаты. Полученные данные показали, что у пациентов с АГ и предиабетом регистрировались более высокие уровни систолического и пульсового АД в плечевой артерии и аорте, отмечалась более выраженная «нагрузка давлением» в течение суток, по сравнению с больными без нарушений углеводного обмена. В ночное время уровень диастолического АД в плечевой артерии и аорте, индекс времени диастолического АД были выше, чем у лиц с АГ без предиабета. Патологический тип «non-dipper» регистрировался в 2,5 раза чаще у пациентов с АГ и ранними нарушениями углеводного обмена. Кроме того, скорость распространения пульсовой волны, индекс аугментации в плечевой артерии и аорте, характеризующие жесткость сосудистой стенки, были достоверно выше у больных АГ с предиабетом.

Заключение. Таким образом, у пациентов с АГ, сочетанной с предиабетом, в отличие от лиц без нарушений углеводного обмена, выявлялись более выраженные изменения суточного профиля АД, параметров сосудистой жесткости и центрального аортального давления, включая скорость распространения пульсовой волны, индекс аугментации и пульсовое давление, которые, как известно, являются чувствительными индикаторами повреждения органов-мишеней и связаны с высоким риском развития сердечно-сосудистых и церебро-вазкулярных осложнений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, предиабет, суточный профиль артериального давления, жесткость сосудистой стенки, центральное аортальное давление

Для цитирования: Скибицкий В.В., Гутова С.Р., Фендрикова А.В. Особенности суточного профиля артериального давления, сосудистой жесткости и центрального аортального давления у больных артериальной гипертензией с ранними нарушениями углеводного обмена. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(2): 127-134. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-127-134

For citation: Skibitsky V.V., Gutova S.R., Fendrikova A.V. Features of diurnal blood pressure profile, arterial stiffness and central aortic pressure in patients with arterial hypertension and prediabetes. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(2): 127-134. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-127-134

V. V. SKIBITSKY, S. R. GUTOVA, A. V. FENDRIKOVA

FEATURES OF DIURNAL BLOOD PRESSURE PROFILE, ARTERIAL STIFFNESS AND CENTRAL AORTIC PRESSURE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND PREDIABETES

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

ABSTRACT

Aim. To assess the features of diurnal blood pressure profile, arterial stiffness and central aortic pressure in patients with arterial hypertension (AH) and prediabetes.

Materials and methods. The study included 118 patients with AH, 38 without prediabetes, 80 with prediabetes,

48 of them patients with impaired fasting glucose and 32 patients with impaired glucose tolerance. Prediabetes was determined by the results of an oral glucose tolerance test. All patients underwent 24-hour blood pressure monitoring the main parameters of arterial stiffness and central aortic pressure were determined using the BPLab Vasotens complex of ООО «Petr Telegin» (Russia).

Results. The obtained data showed that in patients with hypertension and prediabetes there were recorded increased levels of systolic and pulsatile blood pressure in the brachial artery and aorta, a more pronounced "pressure load" was detected compared to patients without prediabetes. At night, the level of diastolic blood pressure in the brachial artery and aorta, the diastolic pressure time index was higher than in patients with AH without prediabetes. Pathological type of the "non-dipper" curve was detected 2.5 times more often in patients with AH and prediabetes. Moreover, the pulse wave velocity, the augmentation index in the brachial artery and aorta characterizing the stiffness of the vessel wall were significantly higher in hypertensive patients with prediabetes.

Conclusion. Thereby, in patients with AH in combination with prediabetes, unlike patients without prediabetes, there were more pronounced changes in the parameters of the diurnal blood pressure profile, arterial stiffness and central aortic pressure including the pulse wave velocity, the augmentation index and pulsatile pressure which are known to be sensitive indicators of target organ damage and are associated with an increased risk of developing cardiovascular and cerebrovascular complications.

Keywords: arterial hypertension, prediabetes, diurnal blood pressure profile, stiffness of the vessel wall, central aortic pressure

Введение

Артериальная гипертония (АГ) в настоящее время остается одной из ведущих причин кардио- и цереброваскулярных осложнений и смертности [1]. При сочетании АГ с другими факторами, в частности – с нарушениями углеводного обмена, вероятность развития сердечно-сосудистых и мозговых событий, многократно увеличивается. Так, при АГ и сахарном диабете (СД) 2 типа частота возникновения инфаркта миокарда и инсульта в 4 раза больше, чем у больных с «изолированной» АГ [2]. Не менее значимой в ухудшении прогноза может быть и роль ранних нарушений углеводного обмена – предиабета, предшествующего развитию СД 2 типа и встречающегося у 20-40% больных АГ [3]. Установлено, что у пациентов с АГ и предиабетом, к которому относятся нарушенная гликемия натощак (НГН) и нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) [4], частота возникновения сердечно-сосудистых и церебро-васкулярных осложнений увеличивается в 2-3 раза [5].

Одним из важных факторов, способствующим развитию осложнений при АГ, является нарушение суточного профиля (СП) артериального давления (АД). Показано, что ряд параметров суточного мониторингирования (СМ) АД могут быть предикторами развития сердечно-сосудистых событий [6]. Кроме того, важная роль в развитии кардио-васкулярных катастроф у больных АГ принадлежит повышению жесткости сосудистой стенки, о которой можно судить по показателям скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и центрального аортального давления (ЦАД). Доказано, что СРПВ является независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности у лиц с АГ, СД 2 типа, НТГ, ХПН и у пожилых людей [7, 8, 9, 10]. В последнее время появились данные о том, что повышение СРПВ может рассматриваться как ранний независимый фактор риска развития СД 2 типа [11]. Повышение ЦАД также ассоциируется с увели-

чением частоты возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ. Более того, клинические исследования показали, что ЦАД имеет большую прогностическую значимость в развитии кардио-васкулярных осложнений, чем уровень периферического АД [12]. Изучение патологических изменений СМАД, жесткости сосудистой стенки и ЦАД у больных АГ, сочетанной с нарушениями углеводного обмена, проводилось в основном с участием пациентов с СД 2 типа [13, 14]. Вместе с тем не исключено, что эти факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний оказывают свое неблагоприятное воздействие у больных АГ уже на стадии предиабета. В настоящее время имеются лишь ограниченные данные о показателях СМАД, жесткости сосудистой стенки и ЦАД у пациентов с АГ и ранними нарушениями углеводного обмена. В связи с этим изучение и выявление патологических изменений СПАД, артериальной ригидности и ЦАД у больных АГ с предиабетом является актуальной задачей и может послужить основой для выбора оптимального варианта фармакотерапии, направленной на коррекцию и нормализацию этих показателей.

Цель исследования: оценить особенности суточного профиля артериального давления, сосудистой жесткости и центрального аортального давления у больных АГ с предиабетом.

Материалы и методы

В исследование было включено 118 пациентов с АГ, медиана возраста которых составила 57 лет (48-68 лет), в том числе 38 – без нарушений углеводного обмена (1 группа), 80 – с предиабетом (2 группа), из них 48 больных с НГН и 32 – с НТГ.

Критериями включения в исследование являлись:

- АГ 1-2 степени неконтролируемая;
- предиабет (НГН и НТГ);
- Подписанное информированное согласие па-

Клиническая характеристика больных АГ, включенных в исследование

Clinical characteristics of patients with AH, included in the study

Параметры	Группа 1 (АГ) (n=38)	Группа 2 (АГ+предиабет) (n=80)	
		АГ+НГН (n=48)	АГ+НТГ (n=32)
Возраст, годы	53(48-63)	55,5(43-75)	
Количество мужчин, n(%)	20(52,6)	23(28,75)	
Количество женщин, n(%)	18(47,3)	57(71,25)	
Длительность АГ, годы	6(4-8)	5(3-7)	
Офисное САД, мм.рт.ст.	149(145-165)	163(157-178,5)*	
Офисное ДАД, мм.рт.ст.	85(82-90)	90(86-95)	
Гликемия натощак, ммоль/л	4,95(4,65-5,05)	5,8(5,6-6,0)*	5,5(5,15-5,7)*
Гликемия через 2 часа после нагрузки, ммоль/л	6,05(5,55-6,45)	6,0(5,4-6,5)	8,5(8,1-9,4)*
HbA1c, %	5,1(4,8-5,4)	5,9(5,6-6,25)*	

Примечание: здесь и далее * – $p < 0,05$ – достоверность различий показателей между группами 1 и 2.

циентов на участие в исследовании.

В исследование не включались больные с симптоматической АГ, СД 1 типа, инфарктом миокарда и/или реваскуляризацией миокарда в анамнезе, хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса (по NYHA), стенокардией напряжения, острым нарушением мозгового кровообращения, сложными нарушениями сердечного ритма и проводимости, выраженными нарушениями функции печени и почек.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось общеклиническое обследование и определялся уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c). По результатам перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) были выявлены больные АГ с ранними нарушениями углеводного обмена. НТГ устанавливалась, если уровень глюкозы цельной капиллярной крови через 2 часа после ПГТТ достигал $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л, при условии, что значение глюкозы крови натощак было $< 6,1$ ммоль/л. НГН определялась, если уровень глюкозы крови натощак составлял $\geq 5,6$ и $< 6,1$ ммоль/л, при этом значение глюкозы крови через 2 часа после ПГТТ было $< 7,8$ ммоль/л [4]. СМАД проводилось с использованием аппаратного комплекса BPLab Vasotens ООО «Петр Телегин» (Россия), в условиях свободного двигательного режима пациента с интервалами измерений 25 минут в дневные часы и 55 минут во время сна. Оценивались основные параметры СМАД: дневные и ночные показатели систолического и диастолического АД (САДд, САДн, ДАДд, ДАДн), индекс времени САД и ДАД (ИВ САДд, ИВ САДн, ИВ ДАДд, ИВ ДАДн), вариабельность САД и ДАД (Var САДд, Var САДн, Var ДАДд, Var ДАДн), величина утреннего подъема САД и ДАД (ВУП САД и ВУП ДАД), скорость утреннего подъема САД и ДАД (СУП САД и СУП ДАД), суточный индекс (СИ), среднее пульсовое АД (Ср.пульс.АД), среднесуточные показатели частоты сердечных сокращений (ЧСС₂₄). С

учетом величины СИ выделяли 4 типа кривых АД: «dipper», «non-dipper», «over-dipper» и «night-peak-er». Кроме того, оценивались среднесуточные значения показателей, характеризующие жесткость сосудистой стенки: скорость распространения пульсовой волны в аорте (PWV_{ao}), время распространения отраженной волны (RWTT), индекс ригидности артерий (ASI), индекс аугментации (AIx), максимальная скорость нарастания АД (dP/dT), а также определялись основные параметры ЦАД: среднесуточные, дневные и ночные показатели систолического аортального давления (САД_{ao24}, САД_{aoд}, САД_{aoн}), диастолического аортального давления (ДАД_{ao24}, ДАД_{aoд}, ДАД_{aoн}), среднего давления в аорте (СрАД_{ao24}, СрАД_{aoд}, СрАД_{aoн}), пульсового АД в аорте (ПАД_{ao24}, ПАД_{aoд}, ПАД_{aoн}), индекса аугментации в аорте (AIx_{ao24}, AIx_{aoд}, AIx_{aoн}), амплификации пульсового давления (PPA₂₄, PPA_д, PPA_н), длительности периода изгнания (ED₂₄, ED_д, ED_н), индекса субэндокардиального кровотока (SEVR₂₄, SEVR_д, SEVR_н) [15].

Результаты исследования обработаны с использованием программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc, США). Количественные признаки представлены в виде медиан и интерквартильных интервалов. Сравнение выборок по количественным показателям производили с помощью U-критерия Манна—Уитни (для двух независимых групп), по качественным – путем построения таблиц сопряженности и их анализа с применением критерия χ^2 в модификации Пирсона. Исходно установленный уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Пациенты сравниваемых групп достоверно не отличались по возрасту, полу и длительности течения АГ (табл. 1). Следует отметить, что показатели офисного САД и уровень HbA1c оказались достоверно выше у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена.

**Показатели СМАД у больных АГ без нарушений углеводного обмена
и в сочетании с предиабетом**

The BPM indicators in patients with AH without and with prediabetes

Показатель	Группа 1 (АГ) (n=38)	Группа 2 (АГ+предиабет) (n=80)	p
САДд, мм рт.ст.	141,0(136,0-144,0)	152,0(145,0-159,0)	0,020
САДн, мм рт.ст.	121,0(115,0-129,0)	139,0(129,0-147,0)	0,018
ДАДд, мм рт.ст.	88,0(79,0-94,0)	90,0(83,0-96,0)	>0,05
ДАДн, мм рт.ст.	73,0(65,0-80,0)	81,0(75,0-86,0)	0,04
ИВ САДд, %	46,0(20,0-59,0)	78,0(64,0-94,0)	0,002
ИВ САДн, %	28,0(15,0-53,0)	96,0(74,0-100,0)	0,005
ИВ ДАДд, %	47,0(10,0-70,0)	66,0(37,0-84,0)	>0,05
ИВ ДАДн, %	39,0(15,0-76,0)	88,0(63,0-100,0)	0,012
Вар САДд, мм рт.ст.	16,0(14,0-18,0)	17,0(15,0-20,0)	>0,05
Вар САДн, мм рт.ст.	14,0(11,0-16,0)	15,0(11,0-17,0)	>0,05
Вар ДАДд, мм рт.ст.	11,0(9,0-13,0)	13,0(10,0-14,0)	>0,05
Вар ДАДн, мм рт.ст.	10,0(8,0-12,0)	11,0(9,0-13,0)	>0,05
Ср. пульс. АД, мм рт.ст.	51,0(43,0-60,0)	59,0(52,0-67,0)	0,002
ВУП САД, мм рт.ст.	45,0(36,0-55,0)	49,0(39,0-57,0)	>0,05
ВУП ДАД, мм рт.ст.	30,0(25,0-41,0)	32,0(25,0-41,0)	>0,05
СУП САД, мм рт.ст./ч	15,5(8,5-29,0)	17,0(10,0-27,0)	>0,05
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	10,5(4,5-16,0)	11,0(7,0-16,0)	>0,05
ЧСС24, уд./мин	68,0(66,0-76,5)	74,0(67,0-80,0)	>0,05

Основные показатели СМАД у больных АГ с ранним нарушением углеводного обмена оказались достоверно выше, чем у пациентов с АГ без предиабета, либо имели тенденцию к повышению (табл. 2). Наиболее значимо различались уровни среднего пульсового АД, САД и ДАД, в основном ночью. Кроме того, у больных АГ с ранними нарушениями углеводного обмена имели место более высокие значения нагрузки давлением в течение суток (ИВ САД и ДАД) преимущественно в ночные часы, свидетельствующие о повышении риска развития осложнений АГ. Дневные и ночные показатели Вар САД, Вар ДАД днем, ВУП САД и ДАД, ЧСС у пациентов с АГ, сочетанной с предиабетом, были выше, чем у лиц с АГ без нарушений углеводного обмена, но не показали статистической разницы. В сравниваемых группах недостоверными оказались различия в показателях СУП САД и ДАД. Тем не менее, повышение СУП САД выше оптимальных значений выявлялось у 78% пациентов с АГ и предиабетом и у 73% больных без нарушений углеводного обмена. Увеличение СУП ДАД выше нормальных значений регистрировалось у 81% больных АГ с ранними нарушениями углеводного обмена и у 70% пациентов с «изолированной» АГ.

Изменения СМАД, выявленные у больных АГ с ранними нарушениями углеводного обмена, сопровождалась высокой частотой регистрации патологических типов кривых ночного снижения АД (рисунок). При оценке суточного индекса САД оказалось, что физиологический профиль «dipper» регистрировался у лиц с АГ без нарушений углеводного обмена в 73,7% случаев, тогда как у

пациентов с предиабетом более чем в 2 раза реже – у 31,25% лиц. Более того, у больных АГ с НТГ и НГН недостаточная степень снижения САД (тип «non-dipper») регистрировалась в 2,5 раза чаще, чем у пациентов без предиабета, и составила 52,5% против 21,1% случаев. Кроме того, у лиц с АГ, сочетанной с ранними нарушениями углеводного обмена чаще, чем у больных с «изолированной» АГ наблюдались патологические типы кривых «over-dipper» и «night-peaker», но разница была недостоверной, что, очевидно, связано с малым числом наблюдений. При анализе суточных колебаний ДАД у пациентов с АГ и предиабетом из патологических профилей ночного снижения АД чаще выявлялся тип «non-dipper», частота регистрации которого составила 31% случаев, и была больше, чем у больных без нарушений углеводного обмена, но разница оказалась статистически незначимой.

Таким образом, у больных АГ с ранними нарушениями углеводного обмена имеют место более выраженные изменения показателей среднего пульсового АД, САД, ИВ САД, ночных значений ДАД и ИВ ДАД, а также в 2,5 раза чаще регистрируется патологический тип «non-dipper».

При оценке жесткости артерий выявлено, что у пациентов с АГ, сочетанной с предиабетом, параметры, характеризующие упруго-эластические свойства сосудистой стенки были выше, чем у больных без нарушений углеводного обмена (табл. 3). Так, у пациентов с НТГ и НГН, отмечалось достоверно большие значения показателей PWVao, ASI, Alx и dP/dt соответственно на 9,6%, 35,2%, 48,9% и 33,9%, а RWTT была на 4,0% меньше.

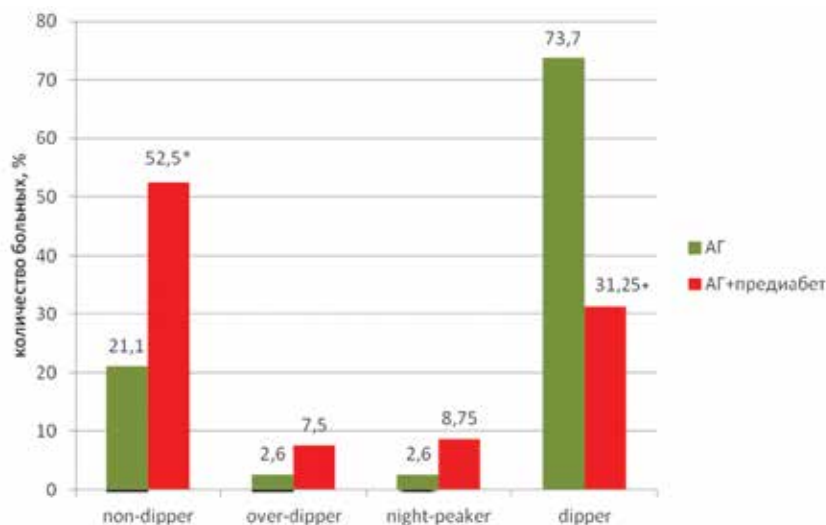


Рисунок. Количество больных АГ с различными суточными типами САД.

* – $p < 0,05$ – достоверность различий показателей в группах 1 и 2.

Figure. The number of patients with AH with different daily types of SBP.

* – $p < 0,05$ – accuracy of differences in indices in groups 1 and 2.

Исходя из полученных данных, можно заключить, что в группе больных АГ с ранними нарушениями углеводного обмена большинство показателей ЦАД были достоверно больше, чем у пациентов с «изолированной» АГ (табл. 4). Так, среднесуточные показатели САД_{ao24}, ДАД_{ao24}, ПАД_{ao24}, СрАД_{ao24} и АІх_{ao24} у больных АГ с предиабетом на 11,6%, 6,5%, 11,2%, 34,2% и 27,3% превышали соответствующие значения, зафиксированные у лиц без нарушений углеводного обмена. Таким образом, выявленные патологические изменения параметров ЦАД и сосудистой жесткости, являющиеся интегральными маркерами сердечно-сосудистого риска, свидетельствуют о снижении упруго-эластических свойств артерий у пациентов с АГ, сочетанной с ранними нарушениями углеводного обмена.

Полученные результаты указывают на то, что при фактически одинаковой длительности течения АГ и возрасте больных с предиабетом, выявляются более выраженные изменения показателей СМАД, жесткости сосудистой стенки и ЦАД, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена. У больных АГ с предиабетом регистрировались более высокие уровни САД и пульсового

АД в плечевой артерии и аорте, показатели «нагрузки давлением» в течение суток. Кроме того, в ночное время уровень ДАД в плечевой артерии и аорте, ИВ ДАД также были выше, чем у больных АГ без предиабета. Патологический тип «non-dipper» регистрировался в 2,5 раза чаще у пациентов с АГ и ранними нарушениями углеводного обмена. В то же время показатели, характеризующие жесткость сосудистой стенки, включая СРПВ и АІх в плечевой артерии и аорте, были достоверно выше у больных АГ с предиабетом.

Более выраженные изменения СПАД, сосудистой жесткости и ЦАД у больных АГ с предиабетом могут возникать как следствие инсулинорезистентности (ИР), лежащей в основе патогенеза нарушений углеводного обмена [3, 16]. Известно, что ИР, и связанная с ней гиперинсулинемия, сопровождаются повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadrenalной систем (РААС и САС). В свою очередь, это приводит к увеличению общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), объема циркулирующей крови, сердечного выброса и эндотелиальной дисфункции, определяющих уровень САД в плечевой артерии, что может объяснять

Таблица 3 / Table 3

Показатели жесткости сосудистой стенки у больных АГ без нарушений углеводного обмена и с предиабетом

The vessel wall stiffness indicators in patients with AH without and with prediabetes

Показатель	Группа 1 (АГ) (n=38)	Группа 2 (АГ+предиабет) (n=80)	p
RWTT, мс	131,0(126,5-134,0)	126,0(121,0-130,0)	0,01
PWVao, м/с	9,85(9,25-10,55)	10,8(10,3-11,2)	<0,0001
ASI, мм рт.ст.	142,0(126,0-166,5)	192,0(171,0-220,0)	<0,0001
Alx, %	-23,5(-32,5-(-0,5))	-12,0(-22,0-1,0)	0,047
dP/dt, мм рт.ст./с	507,5(446,0-636,0)	679,0(580,0-810,0)	0,0002

**Показатели ЦАД у больных АГ без нарушений углеводного обмена
и с предиабетом**

The CAP indicators in patients with AH without and with prediabetes

Показатель	Группа 1 (АГ) (n=38)	Группа 2 (АГ+предиабет) (n=80)	p
САДао24, мм рт.ст.	121,0(117,0-125,0)	135,0(130,0-142,0)	<0,0001
САДаод, мм рт.ст.	122,5(120,5-127,5)	136,0(131,0-143,0)	<0,0001
САДаон, мм рт.ст.	108,5(103,5-117,0)	128,0(118,0-135,0)	<0,0001
ДАДао24, мм рт.ст.	84,0(78,5-89,5)	89,5(82,5-94,0)	0,0045
ДАДаод, мм рт.ст.	88,0(81,5-92,5)	91,0(84,0-97,0)	>0,05
ДАДаон, мм рт.ст.	71,0(63,5-79,0)	80,0(74,0-85,0)	0,0049
СрАДао24, мм рт.ст.	102,0(97,5-104,0)	113,5(107,0-119,0)	<0,0001
СрАДаод, мм рт.ст.	104,5(100,0-107,5)	115,0(109,0-122,0)	<0,0001
СрАДаон, мм рт.ст.	90,5(82,0-94,5)	102,0(96,0-112,0)	<0,0001
ПАДао24, мм рт.ст.	36,5(30,5-41,0)	49,0(41,0-55,0)	0,0004
ПАДаод, мм рт.ст.	35,0(30,0-41,0)	48,0(41,0-55,0)	<0,0001
ПАДаон, мм рт.ст.	41,5(30,0-44,5)	49,0(41,0-58,0)	0,002
АІхао24, %	22,0(12,5-29,0)	28,0(20,0-36,0)	0,0496
АІхаод, %	20,5(10,5-29,0)	26,0(19,0-33,0)	0,041
АІхаон, %	30,0(21,5-36,5)	36,0(28,0-44,0)	0,027
РРА24, %	128,0(124,0-135,5)	127(123,0-132,0)	>0,05
РРАд, %	130,5(126,0-138,0)	128,0(125,0-133,0)	>0,05
РРАн, %	120,0(116,5-123,0)	119,0(116,0-123,0)	>0,05
Ed24, мс	346,5(318,5-383,0)	348,0(325,0-360,0)	>0,05
Edд, мс	335,0(303,0-365,5)	335,0(312,0-350,0)	>0,05
Edн, мс	398,5(363,5-410,0)	386,0(368,0-411,0)	>0,05
SEVR24, %	134,0(119,0-146,5)	130,0(115,0-141,0)	>0,05
SEVRд, %	129,5(120,0-143,5)	133,0(122,0-142,0)	>0,05
SEVRн, %	127,5(104,0-158,0)	121,0(104,0-137,0)	>0,05

установленное в нашем исследовании преимущественное повышение САД [3, 17]. Повышение значений систолического, пульсового и среднего давления в аорте, выявленное нами в ходе исследования, связано в большей степени с артериолосклерозом, возникающим в результате эндотелиальной дисфункции, которые приводят к увеличению жесткости сосудистой стенки [18, 19]. При нарушениях углеводного обмена конечные продукты гликозилирования способствуют замещению эластических волокон коллагеновыми. Развивается также гипертрофия и гиперплазия гладкомышечных клеток, утолщение меди сосуда, обуславливающее сосудистое ремоделирование. В то же время гипертрофия гладкомышечных клеток создает дополнительные условия для сужения артерий в ответ на вазоконстрикторное действие регуляторных нейrogормонов, что приводит к росту ОПСС, в значительной степени определяющей уровень ЦАД. Повышение ДАД

в плечевой артерии и аорте у больных АГ с предиабетом связано, по-видимому, с нарушением циркадного ритма САС и высокой ее активностью ночью [20]. Вероятно, недостаточное снижение АД в ночное время, также обуславливается гиперактивацией САС и РААС ночью, что характерно для лиц с АГ и нарушениями углеводного обмена [3, 6, 20]. В нашем исследовании было показано, что показатели ВУП и СУП САД и ДАД в сравниваемых группах статистически не различались. Однако более, чем у 70% больных в каждой группе значения СУП САД и ДАД превышали оптимальный уровень.

Таким образом, у пациентов с АГ, сочетанной с предиабетом, выявлялись патологические изменения СПАД, повышение СРПВ и показателей ЦАД, включая индекс аугментации и пульсовое давление, которые, как известно, являются чувствительными индикаторами повреждения органов-мишеней и ассоциированы с высоким риском

развития сердечно-сосудистых и церебро-васкулярных осложнений.

Заключение

У больных АГ с НТГ и НГН в отличие от лиц без нарушений углеводного обмена отмечаются более выраженные патологические изменения показателей СПАД, сосудистой жесткости и ЦАД. Эти результаты свидетельствуют о том, что пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена следует относить к категории лиц высокого риска развития сердечно-сосудистых и мозговых осложнений. В связи с этим, по-видимому, фармакотерапия должна быть направлена на снижение не только периферического АД, но и высокого ЦАД путем воздействия на жесткость сосудистой стенки, что будет способствовать снижению риска развития кардио- и цереброваскулярных событий у данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В., Шальнова С.А., Яровая Е.Б., Конради А.О., Бойцов С.А. от имени участников исследования. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014; 10: 4-12. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2014.10.4-12>. [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Oshchepkova E.V., Shalnova S.A., Yarovaya E.B., Konradi A.O., Boytsov S.A. on behalf of study participants. Prevalence of cardiovascular risk factors in Russian population of patients with arterial hypertension. *Cardiologia*. 2014; 10: 4-12. (In Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2014.10.4-12>].
2. Hypertension in Diabetes Study Group. Hypertension in Diabetes Study (HDS): II. Increased risk of cardiovascular complications in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens*. 1993; 11(3): 319-325.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. Москва: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2006. 344с. [Dedov I.I., Shestakova M.V. Diabetes and arterial hypertension. Moscow: ООО «Medicinskoe informacionnoe agentstvo»; 2006. 344s. (In Russ.)].
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майорова А.Ю. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й выпуск*. Москва: УП ПРИНТ; 2017. 112 с. DOI: 10.14341/DM20171S8. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorova A.Yu. *Standards of specialized diabetes care. 8th edition*. Moscow: UP PRINT; 2017. 112 p. (In Russ.). DOI: 10.14341/DM20171S8].
5. Qiu M., Shen W., Song X., Ju L., Tong W., Wang H., Zheng S., Jin Y., Wu Y., Wang W., Tian J. Effects of prediabetes mellitus alone or plus hypertension on subsequent occurrence of cardiovascular disease and diabetes mellitus: longitudinal study. *Hypertension*. 2015; 65(3): 525-30. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04632.
6. Gorostidi M., de la Sierra A., Gonzalez-Albarran O., Segura J., de la Cruz J.J., Vinyoles E., Llisterri J.L., Aranda P., Ruilope L.M., Banegas J.R. Abnormalities in ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with diabetes. *Hypertension Research*. 2011; 34: 1185-1189. DOI: 10.1038/hr.2011.100.
7. Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R., Gautier I., Laloux

- B., Guize L., Ducimetiere P., Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001; 37(5): 1236-1241. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.37.5.1236>.
8. Cruickshank K., Riste L., Anderson S.G., Wright J.S., Dunn G., Gosling R.G. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function. *Circulation*. 2002; 106(16): 2085-2090. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000033824.02722.F7>.
9. Blacher J., Guerin A.P., Pannier B., Marchais S.J., Safar M.E., London G.M. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 1999; 99: 2434-2439. DOI: 10.1161/01.CIR.99.18.2434.
10. Meaume S., Benetos A., Henry O.F., Rudnichi A., Safar M.E. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21(12): 2046-2050. DOI: <https://doi.org/10.1161/hq1201.100226>.
11. Muhammad I.F., Borne Y., Ostling G., Kennbäck C., Gottsäter M., Persson M., Nilsson P.M., Engström G. Arterial stiffness and incidence of diabetes: a population-based cohort study. *Diabetes care*. 2017; 40(12): 1739-1745. DOI: 10.2337/dc17-1071.
12. Roman M.J., Devereux R.B., Kizer J.R., Okin P.M., Lee E.T., Wang W., Umans J.G., Calhoun D., Howard B.V. High central pulse pressure is independently associated with adverse cardiovascular outcome the strong heart study. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(18): 1730-1734. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.05.070.
13. Скибицкий В.В., Киселев А.А., Фендрикова А.В. Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии с учетом солечувствительности пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. *Проблемы женского здоровья*. 2016; 4(11): 15-24. [Skibitsky V.V., Kiselev A.A., Fendrikova A.V. The effectiveness of combined anti-hypertension therapy considering the phenomenon of salt-sensitivity in patients with uncontrolled arterial hypertension and diabetes mellitus type 2. *Problems of women health*. 2016; 4(11): 15-24. (In Russ., English abstract)].
14. Gorostidi M., de la Sierra A., Gonzalez-Albarran O., Segura J., de la Cruz J.J., Vinyoles E., Llisterri J.L., Aranda P., Ruilope L.M., Banegas J.R. Abnormalities in ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with diabetes. *Hypertension Research*. 2011; 34: 1185-1189. DOI: 10.1038/hr.2011.100.
15. O'Brien E., Parati G., Stergiou G., Asmar R., Beilin L., Bilo G., Clement D., de la Sierra A., de Leeuw P., Dolan E., Fagard R., Graves J., Head G.A., Imai Y., Kario K., Lurbe E., Mallion J.M., Mancia G., Mengden T., Myers M., Ogedegbe G., Ohkubo T., Omboni S., Palatini P., Redon J., Ruilope L.M., Shennan A., Staessen J.A., van Montfrans G., Verdecchia P., Waeber B., Wang J., Zanchetti A., Zhang Y., European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Guidelines European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens*. 2013; 31: 1731-68. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328363e964.
16. Ho C., Lin C., Hsu H., Liu C., Davidson L.E., Li T., Li C., Lin W. Arterial stiffness is strongly associated with insulin resistance in Chinese- A Population Based Study (Taichung Community Health Study, TCHS). *J Atheroscler Thromb*. 2011; 18: 122-130. DOI: <https://doi.org/10.5551/jat.5686>.
17. Тадтаева Н.Е., Басиева О.О. Диагностическое значение маркеров повреждения эндотелия сосудов при сахарном диабете 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией.

Кубанский научный медицинский вестник. 2014; 3: 109-113. [Tadtaeva N.E., Basieva O.O. Diagnostic value of markers of endothelium vessels injury in diabetes type 2 with arterial hypertension. *Kubanskij nauchnyi medicinskij vestnik*. 2014; 3: 109-113. (In Russ., English abstract)].

18. Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Аортальное давление: современные представления о клиническом и прогностическом значении его показателей. *Медицинский совет*. 2013; 9: 26-33. DOI: <http://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2013-9-26-33>. [Kotovskaya Yu.V., Kobalava Zh.D. Aortal pressure: modern take on clinical and prognostic value of its indices. *Medicinskij sovet*. 2013; 9: 26-33. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2013-9-26-33>].

19. Адзерихо И.Э. Артериальная гипертензия: упруго-эластические свойства крупных артериальных сосудов и эффективность антигипертензивной терапии. *Медицинские новости*. 2010; 10. [Adzerikho I.E. Arterial hypertension: elastic and flexible properties of major aortal vessels and the effectiveness of antihypertensive therapy. *Medicinskie novosti*. 2010; 10: 24-30. (In Russ.)].

20. Ikdeda T., Matsubara T., Sato Y., Sakamoto N. Circadian blood pressure variation in diabetic patients with autonomic neuropathy. *J Hypertens*. 1993; 11: 581-587.

Поступила / Received 14.02.2018

Принята в печать / Accepted 23.03.2018

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

Контактная информация: Гутова Саида Руслановна; тел.: +7(960)436-83-47; e-mail: saidagutova@mail.ru; Россия, 385020, г. Майкоп, ул. Пролетарская, д. 447.

Corresponding author: Saida R. Gutova; tel.: +7(960)436-83-47; e-mail: saidagutova@mail.ru; 447, Proletarskaya str., Maykop, Russia, 385020.

Ж. В. СОЛОВЬЕВА, А. А. АДАМЧИК

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ГЛУБОКОГО ФТОРИРОВАНИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ КАРИЕСА ЭМАЛИ

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

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценить клиническую эффективность применения отечественного препарата для глубокого фторирования «ФторЛюкс» (ТехноДент, Россия) в профилактике кариеса эмали.

Материалы и методы. Клинические исследования проводили на базе кафедры терапевтической стоматологии и стоматологической поликлиники ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ России. Всего приняло участие 50 добровольцев в возрасте 20-30 лет с различным уровнем гигиены полости рта. Для оценки показателя эффективности реминерализующего действия препаратом для глубокого фторирования «Фтор Люкс», (ТехноДент) волонтерам проводили тест эмалевой резистентности (ТЭР-тест) по Окушко В.Р. и кислотную биопсию эмали по методике В. К. Леонтьева, В. А. Дистеля. Сравнение показателей кислотной биопсии эмали и теста эмалевой резистентности в группах исследования проводился с помощью критерия Стьюдента.

Результаты. Одним из определяющих факторов эффективности реминерализации эмали является соблюдение индивидуальной гигиены полости рта. Полученные результаты кислотной биопсии эмали и теста эмалевой резистентности в первой группе пациентов с уровнем гигиены ОНІ-S=0-1,67 свидетельствуют об эффективности применения препарата «ФторЛюкс» (ТехноДент, Россия) для глубокого фторирования эмали в программе профилактики кариеса. Во второй группе пациентов (уровень гигиены неудовлетворительный и плохой ОНІ-S=1,7-3) через 3 месяца не определили статистически значимые изменения оцениваемых показателей. Уровень общего кальция (Ca^{2+}) в биоптатах эмали уменьшался, однако данные изменения статистически не значимы ($p>0,05$). Содержание неорганического фосфата (PO_4^{3-}) в отличие от Ca^{2+} достоверно снижалось в биоптатах эмали ($p<0,05$). Изменения показателя ТЭР-теста статистически не значимы ($p>0,05$).

Заключение. Таким образом, полученные результаты исследования позволяют рекомендовать для повышения эффективности профилактики кариеса эмали проводить глубокое фторирование препаратом «ФторЛюкс» (ТехноДент, Россия). Однако, одним из определяющих факторов эффективности реминерализации эмали является соблюдение индивидуальной гигиены полости рта.

Ключевые слова: глубокое фторирование, реминерализация эмали, кислотная биопсия эмали, ТЭР-тест

Для цитирования: Соловьёва Ж.В., Адамчик А.А. Эффективность применения глубокого фторирования в профилактике кариеса эмали. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(2): 135-139. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-135-139

For citation: Solovyova Zh.V., Adamchik A.A. Efficiency of deep fluoridation in prevention of enamel caries. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(2): 135-139. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-135-139

ZH. V. SOLOVYOVA, A. A. ADAMCHIK

EFFICIENCY OF DEEP FLUORIDATION IN PREVENTION OF ENAMEL CARIES

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

ABSTRACT

Aim. The purpose of the study is to evaluate the clinical effectiveness of the use of the domestic preparation for deep fluoridation "Fluor Lux" (TechnoDent, Russia) in prevention of enamel caries.

Materials and methods. The clinical studies have been conducted on the basis of the Department of Therapeutic Dentistry and the Dental Polyclinic of the FSBEI HE KubSMU of the Ministry of Healthcare of Russia. In total, 50 volunteers aged 20-30 with different levels of oral hygiene have taken part. To estimate the efficiency of remineralizing action with the preparation for deep fluorination "Fluor Lux", (TechnoDent), volunteers have undergone the enamel resistance test (ER-test) according to V.R. Okushko and the acid biopsy of the enamel according to the method of V.K. Leontiev and V.A. Distel. The comparison of the indices of the acid enamel biopsy and the enamel resistance test in the study groups has been carried out using the Student's test.

Results. One of the determining factors for the effectiveness of the enamel remineralization is the adherence to the individual oral hygiene. The results of the acidic enamel biopsy and the enamel resistance test in the first group of patients with the

hygiene level OHI-S = 0-1,67 have indicated the effectiveness of the use of the drug "Fluor Lux" remedy (TechnoDent, Russia) for deep fluoridation of the enamel in the caries prophylaxis program. In the second group of patients (insufficient and poor OHI-S levels = 1,7-3), in 3 months, no statistically significant changes in the estimated parameters have been detected. The level of total calcium (Ca^{2+}) in the enamel biopsy samples has decreased, but these changes have been statistically insignificant ($p > 0,05$). The content of the inorganic phosphonate (PO_4)³⁻ unlike Ca^{2+} has significantly decreased in the enamel biopsy samples ($p < 0,05$). The changes in the ER-test have been statistically insignificant ($p > 0,05$).

Conclusion. Thus, the obtained results of the study make it possible to recommend the deep fluorination with the "Fluor lux" remedy (TechnoDent, Russia) in order to increase the effectiveness of prophylaxis of caries enamel. However, one of the determinants for the effectiveness of enamel remineralization is the adherence to the individual oral hygiene.

Keywords: deep fluoridation, enamel remineralization, acid enamel biopsy, ER-test

Введение

Кариес зубов – мультифакториальное заболевание, в развитии которого важную роль играет кислотоустойчивость кристаллов эмали. Известно, что развитие кариеса происходит вследствие деминерализации эмали зубов кислотами, являющимися продуктом ферментации пищевых углеводов бактериями зубного налета [1, 2, 3]. Кариозный процесс является динамическим и обратимым, понимание этого факта привело к развитию новых технологий, способных диагностировать кариес на самых ранних стадиях для его своевременного лечения и профилактики. Многолетний опыт использования фторидов для профилактики кариеса показал их надежность и способность участвовать в реминерализации твердых тканей зубов [4]. Соединения фтора используются системно в программах фторирования питьевой воды, соли, молока, также в составе фторидсодержащих таблеток и капель. Согласно современной стратегии ВОЗ использование препаратов фтора в профилактике кариеса является одной из самых эффективных мер [5, 6, 7, 8, 9].

Местно фторсодержащие препараты применяются в различных лекарственных формах в виде лаков, гелей, паст, растворов, пенки [10, 11, 12]. Профессиональные фтористые препараты имеют преимущества перед профилактическими средствами, что обусловлено большей концентрацией содержащихся в них фторидов, с возможностью точного нанесения средства на область деминерализации [13, 14, 15, 16, 17].

В 70-е годы прошлого века профессор А. Кнаппов разработал метод глубокого фторирования твердых тканей зубов. В основе глубокого фторирования лежат химические реакции, происходящие при последовательной обработке твердых тканей зуба раствором фтористых силикатов магния и меди и суспензией высокодисперсного гидроксида кальция, что приводит к образованию фторсиликатного комплекса. Комплекс спонтанно распадается с образованием микрокристаллов фтористого кальция, магния, меди и полимеризованной кремниевой кислоты. Образующиеся нанокристаллы CaF_2 имеют величину 50 А, поэтому хорошо проникают в поры эмали диаметром 100 А. Кристаллы фторидов располагаются на поверхности и в глубине пор эмали в тиксотропном геле кремниевой кислоты, который защищает их от вы-

мывания. Благодаря этому происходит пролонгированное выделение ионов фтора (от полугода до 2 лет) в концентрации, достаточной для реминерализации. При этом образуется фторапатит, что обеспечивает полное восстановление структуры эмали в очаге деминерализации при сохранности белковой матрицы [18]. В настоящее время на стоматологическом рынке существуют отечественные препараты для глубокого фторирования, исследование клинической эффективности которых представляет научный интерес.

Цель исследования: оценить клиническую эффективность применения отечественного препарата для глубокого фторирования «ФторЛюкс» (ТехноДент, Россия) в профилактике кариеса эмали.

Материалы и методы

Клинические исследования проводили на базе кафедры терапевтической стоматологии и стоматологической поликлиники ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ России. Всего приняло участие 50 добровольцев в возрасте 20-30 лет, имеющих минимум 20 естественных зубов с сохраненной коронкой, без выраженной сопутствующей соматической патологии и с различным уровнем гигиены полости рта. Волонтеры были проинформированы о предстоящих профилактических мероприятиях и дали на них свое согласие.

До начала исследования оценивали гигиеническое состояние полости рта с помощью упрощенного индекса OHI-S (I.G.Green и I.R.Vermillion, 1964). Для определения OHI-S исследуют следующие поверхности зубов без использования дополнительных красителей: вестибулярные поверхности 16, 11, 26, 31 и язычные поверхности 36, 46 зубов. На всех поверхностях сначала визуально с помощью зонда определяют зубной налет, а затем зубной камень. В рамках клинического исследования в зависимости от значения индекса OHI-S были сформированы две равные группы пациентов (по 25 человек): в первой группе OHI-S составляет 0-1,67 (уровень гигиены хороший и удовлетворительный), во второй OHI-S варьирует от 1,7 до 3 баллов (уровень гигиены неудовлетворительный и плохой).

Всем пациентам была проведена профессиональная гигиена полости рта ультразвуковым и воздушно-абразивным способами, обучение гигиене полости рта стандартной методикой. Для ежедневного применения рекомендовали использовать



Рис. 1. Пробирки Eppendorf с биоптатами эмали.
Fig.1. Eppendorf tubes with enamel biopsies.



Рис. 2. Набор реактивов с молибдатом аммония фирмы BioSystems S.A. (Испания).
Fig. 2. A set of reagents with ammonium molybdate from BioSystems S.A. (Spain).

щетку средней жесткости и зубную пасту Cugarox Enzycal Zero (без фтора), для исключения влияния активных компонентов на результаты исследования.

После проведения профессиональной гигиены для оценки эффективности реминерализующего действия препарата для глубокого фторирования «ФторЛюкс» (ТехноДент) волонтерам проводили ТЭР-тест по Окушко В.Р. (1984) и кислотную биопсию эмали (Леонтьев В.К., Дистель В.А., 1974), позволяющие оценить устойчивость эмали зубов к действию кислот [19]. Оценка клинических показателей проведена в следующие сроки: до начала исследования, через три месяца после проведения глубокого фторирования.

Методика проведения ТЭР-теста: на очищенную вестибулярную поверхность центрального верхнего резца на 5 секунд аппликатором наносили 0,1н раствор соляной кислоты. После смывания кислоты и высушивания поверхности зуба, на деминерализованный участок наносили 2% раствор метиленового синего. Через 1 минуту краситель удаляли ватным тампоном и оценивали интенсивность окрашивания по 10-польной шкале синего цвета [19].

С целью получения биоптата эмали проводили кислотную биопсию по модифицированной методике В. К. Леонтьева, В. А. Дистеля (1974), для чего 3 мкл раствора 0,1 М соляной кислоты, загущенного 50 масс.% глицерина, наносили автоматической пипеткой на очищенную, высушенную поверхность зуба, через 1 мин отбирали весь объем биоптата и вносили в 1 мл деионизированной воды в пробирки Eppendorf, в образовавшемся растворе вычисляли содержание неорганического фосфора и общего кальция.

Все пробы исследованы на автоматическом биохимическом анализаторе AU640 (Beckman Coulter, США/Япония). Содержание общего кальция определяли спектрофотометрическим методом с орто-крезолфталейнкомплексом (Analiticon Biotechnologies AG, Германия), уровень неорганических фосфатов оценивали спектро-

фотометрическим методом наборами реактивов с молибдатом аммония фирмы BioSystems S.A. (Испания) в УФ-области. В качестве калибратора использовали раствор неорганических солей в деионизированной воде с концентрациями искомых компонентов, аналогичными пробам [20, 21, 22].

Всем пациентам проведено две процедуры глубокого фторирования с кратностью через две недели [18].

Для оценки полученных результатов были использованы пакеты компьютерных программ для определения параметров непараметрической статистики (Excel 7.0, StatSoft Statistica 6.0).

Результаты и обсуждение

Полученные результаты влияния глубокого фторирования на резистентность эмали по результатам кислотной биопсии и ТЭР-теста в группах исследования приведены в таблицах 1 и 2.

Сравнение показателей кислотной биопсии эмали и теста эмалевой резистентности в группах исследования проводился с помощью критерия Стьюдента. В первой группе пациентов (уровень гигиены хороший и удовлетворительный, ОНІ-S = 0-1,67) через 3 месяца определяли статистически значимые изменения оцениваемых показателей. Уровень общего кальция (Ca^{2+}) и неорганического фосфата (PO_4)³⁻ достоверно снижались в биоптатах эмали ($p^* < 0,01$), также достоверно уменьшался показатель ТЭР-теста ($p^* < 0,005$), что свидетельствует о происходящих процессах реминерализации, увеличении резистентности и прочности кристаллической решетки кристаллов гидроксиапатита.

Во второй группе пациентов (уровень гигиены неудовлетворительный и плохой ОНІ-S = 1,7-3) через 3 месяца не определили статистически значимые изменения оцениваемых показателей. Уровень общего кальция (Ca^{2+}) в биоптатах эмали уменьшался, однако данные изменения статистически не значимы ($p > 0,05$). Содержание неорганического фосфата (PO_4)³⁻ в отличие от Ca^{2+} достоверно снижалось в

Таблица 1 / Table 1

**Результаты влияния глубокого фторирования на показатели резистентности эмали
по результатам кислотной биопсии в группах исследования**

The results of the effect of deep fluoridation on the enamel resistance values from the results of acid biopsy
in the study groups

Группы исследования	Показатель (ммоль/л)	До начала исследования	Через 3 месяца	Достоверность
1 группа	Общий кальций Ca ²⁺	0,373±0,072	0,214±0,053	p* <0,01
	Неорганический фосфат(PO ₄) ³⁻	0,222±0,02	0,148±0,024	p* <0,01
2 группа	Общий кальций Ca ²⁺	0,379±0,055	0,290±0,047	p >0,05
	Неорганический фосфат (PO ₄) ³⁻	0,223±0,02	0,185±0,017	p* <0,05

Примечание: где * – статистически значимое отличие сравниваемых показателей.

Таблица 2 / Table 2

**Результаты влияния глубокого фторирования на показатели резистентности эмали
по результатам ТЭР-теста в группах исследования**

The results of the effect of deep fluoridation on resistance enamel according to the results of the ER-test
in the study groups

Группы исследования	ТЭР-тест До начала исследования	ТЭР-тест Через 3 месяца	Достоверность
1 группа	6,75±0,638	4,8±0,615	p* <0,005
2 группа	7,5±0,607	6,6±0,681	p >0,05

Примечание: где * – статистически значимое отличие сравниваемых показателей.

биоптатах эмали (p* <0,05), что возможно обусловлено большей лабильностью и меньшей прочностью ионов Ca²⁺ в кристаллической решетке кристаллов гидроксиапатита. Изменения показателя ТЭР-теста статистически не значимы (p >0,05), что свидетельствует о медленно происходящих процессах реминерализации, что обусловлено низким уровнем гигиены полости рта, как следствие – снижением эффективности проводимых профилактических мероприятий.

Заключение

Полученные результаты кислотной биопсии эмали и теста эмалевого резистентности в первой группе исследования статистически значимы, что свидетельствует об эффективности применения препарата «ФторЛюкс» (ТехноДент, Россия) для глубокого фторирования эмали в программе профилактики кариеса.

Во второй группе пациентов с неудовлетворительным уровнем гигиены полости рта через 3 месяца показатели ТЭР-теста и кислотной биопсии изменялись, однако статистически не были значимы.

Таким образом, полученные результаты исследования позволяют рекомендовать для повышения эффективности профилактики кариеса эмали проводить глубокое фторирование препаратом «ФторЛюкс» (ТехноДент, Россия). Однако, одним из определяющих факторов эффективности реминерализации эмали является соблюдение индивидуальной гигиены полости рта.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Makeeva M.K. Применение фторсодержащего лака Colgate Duraphat® для профилактики и лечения у взрослых и детей. *Институт стоматологии*. 2011; 1(50): 36-37. [Makeeva M.K. Application of fluorinated factor Colgate Duraphat® in preventing and treating kids and adult patients. *Institut stomatologii*. 2011; 1(50): 36-37. (In Russ.).]
2. Akin M., Basciftci F. A. Can white spot lesions be treated effectively? *Angle Orthodontist*. 2012; 82(5): 770-775.
3. Heshmat H., Ganjkar M.H., Miri Y., Fard M.J. The effect of two remineralizing agents and natural saliva on bleached enamel hardness. *Dent Res J*. 2016; 13: 52-57.
4. Родионова А.С., Каменова Т.Н., Афолина И.В., Хмызова Т.Г., Оганян В.Р. Современный подход к профилактике кариеса на популяционном уровне. *Проблемы стоматологии*. 2015; 11(3): 25-31. [Rodionova A.S., Kamenova T.N., Afonina I.V., Khmyzova T.G., Oganyan V.R. Modern approach to caries prevention on population-based level. *Problemy stomatologii*. 2015; 11(3): 25-31. (In Russ.).]
5. Соловьева Ж.В., Адамчик А.А. Клиническое обоснование использования средств на основе наногидроксиапатита и фтора при лечении кариеса в стадии белого пятна. *Российский стоматологический журнал*. 2017; 21(2): 89-92. [Solovyova Zh.V., Adamchik A.A. Clinical justification of the use of medication based on nano-hydroxyapatite and fluoride when treating caries, white spot stage. *Rossiyskij stomatologicheskij zhurnal*. 2017; 21(2): 89-92. (In Russ.).]
6. Соловьева Ж.В., Фаттал Р.К., Кирш К.Д. Оценка эффективности современных лечебно-профилактических паст на основе наногидроксиапатита (клинико-лабораторное исследование). *Электронный научно-образовательный вестник «Здо-*

- ровые и образование в XXI веке». 2016; 2: 66-70. [Solovyova Zh.V., Fattal R.K., Kirsh K.D. Assessment of effectiveness of modern therapeutical and preventive pastes based on nano-hydroxyapatite (clinical and laboratory research). *Elektronnyj nauchno-obrazovatelnyj vestnik «Zdorove i obrazovanie v XXI veke»*. 2016; 2: 66-70. (In Russ.)].
7. Фаттал Р.К., Соловьёва Ж.В. Сравнительная оценка клинической эффективности современных препаратов для реминерализующей терапии. *Современные проблемы науки и образования*. 2014; 4: 327-331. [Fattal R.K., Solovyova Zh.V. Comparative assessment of clinical effectiveness of modern preparations in remineralizing therapy. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014; 4: 327-331. (In Russ.)].
8. Фаттал Р.К., Соловьёва Ж.В. Сравнительная оценка клинической эффективности современных препаратов для реминерализующей терапии на основании субъективных ощущений врача и пациента. *Новые материалы и технологии: состояние вопроса и перспективы развития. Сборник материалов Всероссийской молодежной научной конференции*. 2014: 63-66. [Fattal R.K., Solovyova Zh.V. Comparative assessment of clinical effectiveness of modern preparations in remineralizing therapy based on subjective feelings of doctor and patient. *Novye materialy i tekhnologii: sostoyanie voprosa i perspektivy razvitiya. Sbornik materialov Vserossijskoj molodezhnoj nauchnoj konferencii*. 2014: 63-66. (In Russ.)].
9. Аврамова О.Г. Фториды в питьевой воде. *Российский стоматологический журнал*. 2012; 5: 36-38. [Avramova O.G. Fluorid in drinking water. *Rossijskij stomatologicheskij zhurnal*. 2012; 5: 36-38. (In Russ.)].
10. Боровский Е.В., Суворов К.А. Профилактическая направленность при лечении пациентов с кариесом зубов. *Стоматология*. 2011; 3: 23-25. [Borovskij E.V., Suvorov K.A. Preventive direction in treating patients with caries. *Stomatologiya*. 2011; 3: 23-25. (In Russ.)].
11. Ипполитов Ю.А., Лукин А.Н., Середин П.В. Исследование методом ИК-спектроскопии с использованием синхротронного излучения интактных и пораженных кариозным процессом эмали и дентина человеческого зуба. *Вестник новых медицинских технологий*. 2012; 19(2): 343-346. [Ippolitov Yu.A., Lukin A.N., Seredin P.V. Analysis with the use of the IR-spectromicroscopy method and synchrotron radiation of enamel and human tooth dentin, intact and affected by carious process. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij*. 2012; 19(2): 343-346. (In Russ.)].
12. Аммаев, М.Г., Фаттал Р.К., Тайров В.В., Мелехов С.В. Усовершенствованный способ оценки эффективности лечения начального кариеса. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2013; 6: 32-34. [Ammaev M.G., Fattal R.K., Tairov V.V., Melekhov S.V. Improved effectiveness gauge of initial caries treatment. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2013; 6: 32-34. (In Russ.)].
13. Deyhle H., Dziadowiec I., Kind L., Thalmann P., Schulz G., Müller B. Mineralization of Early Stage Carious Lesions *In Vitro* – A Quantitative Approach. *Dent. J.* 2015; 3: 111-122.
14. Gangrade A., Gade V., Patil S., Gade J., Chandhok D., Thakur D. *In vitro* evaluation of remineralization efficacy of different calcium- and fluoride-based delivery systems on artificially demineralized enamel surface. *Journal of Conservative Dentistry: JCD*. 2016; 19(4): 328-331.
15. Bansal A., Ingle N.A., Kaur N., Ingle E. Recent advancements in fluoride: A systematic review. *J Int Soc prevent Communit Dent*. 2015; 5: 341-346.
16. Du M., Cheng N., Tai B., Jiang H., Li J., and Bian Z. Randomized controlled trial on fluoride varnish application for treatment of white spot lesion after fixed orthodontic treatment. *Clinical Oral Investigations*. 2012; 16(2): 463-468.
17. Malik A., Parmar G., Bansal P., Bhattacharya A., Joshi N. Effect of laser and Fluoride application for prevention of dental caries: A polarized microscope analysis. *J Dent lasers*. 2015; 9: 11-15.
18. Бутвиловский А.В., Бурак Ж.М., Наумович Д.Н., Винникова Н.Н., Кухмар Н.Г. Глубокое фторирование твердых тканей зубов: механизм действия, показания к применению. *Современная стоматология*. 2010; 1: 30-33. [Butvilovskij A.V., Burak Zh.M., Naumovich D.N., Vinnikova N.N., Kuhmar N.G. Deep fluoridation of dental tissue: functioning mechanism, indications. *Sovremennaja stomatologija*. 2010; 1: 30-33 (In Russ.)].
19. Окушко В.Р., Окушко Р.В., Урсан Р.В. Функциональная резистентность эмали и феномен чреспокровного транспорта жидкости. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011; 7(1): 211-216. [Okushko V.R., Okushko R.V., Ursan R.V. Functional enamel resistance and the phenomenon of fluid transportation. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal*. 2011; 7(1): 211-216. (In Russ.)].
20. Красноштанова И.А., Бессонова Л.В., Потапов А.В. Комплексный анализ композитного материала, применяемого при лечении кариеса на минеральный обмен эмали. *Вестник новых медицинских технологий*. 2013; 20(2): 325-330. [Krasnoshtanova I.A., Bessonova L.V., Potapov A.V. Complex analysis of composite material used in treating caries in enamel mineral metabolism. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij*. 2013; 20(2): 325-330. (In Russ.)].
21. Шахбазов О.И., Максуюков С.Ю., Крайнюкова Л.А., Иванов А.С., Демидова А.А., Максуюкова Е.С. Система рационального выбора ортопедического лечения при изменении цвета твердых тканей зуба. *Российский стоматологический журнал*. 2015; 19(2): 33-36. [Shakhbazov O.I., Maksyukov S.Yu., Krajnyukova L.A., Ivanov A.S., Demidova A.A., Maksyukova E.S. The system of rational choice of orthopedic treatment in dental tissue color change. *Rossijskij stomatologicheskij zhurnal*. 2015; 19(2): 33-36. (In Russ.)].
22. Андреева Е.В., Беленова И.А., Глазьева Д.С. Гудкова Е.К. Оценка эффективности разных фторсодержащих препаратов для восстановления резистентности эмали после профессионального отбеливания. *Вестник новых медицинских технологий*. 2013; 19(2): 86-88. [Andreeva E.V., Belenova I.A., Glazjeva D.S., Gudkova E.K. Assessment of effectiveness of various fluoride preparation to restore enamel resistance after professional whitening. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij*. 2013; 19(2): 86-88. (In Russ.)].

Поступила / Received 06.02.2018

Принята в печать / Accepted 12.03.2018

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

Контактная информация: Соловьёва Жанна Владимировна; тел.: +7 (918) 431-65-28; e-mail: janna_soul@mail.ru; Россия, 350033, г. Краснодар, ул. Линейная, д. 21., кв. 260.

Corresponding author: Zhanna V. Solovyova; tel.: +7 (918) 431-65-28; e-mail: janna_soul@mail.ru; ap. 260, 21, Linear str., Krasnodar, Russia, 350033.

С. В. ШАРОВ¹, Р. А. МУРАШКО^{1,2}, Л. Г. ТЕСЛЕНКО^{1,2}, Л. Л. СТЕПАНОВА¹

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ ОНКОБОЛЬНЫХ В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клинический онкологический диспансер №1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. Димитрова, д. 146, Краснодар, Россия, 350040.

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

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценить эффективность профилактической, диагностической и лечебной работы онкологической службы Краснодарского края проанализировать эпидемиологические особенности заболеваемости, смертности, показателей, отражающих диагностику (доля раннего выявления, запущенность) у пациентов с меланомой кожи за период 2007–2017 гг., и выживаемость онкобольных в Краснодарском крае за период 2007–2016 гг.

Материалы и методы. Объектом исследования явились больные с впервые выявленной меланомой кожи в Краснодарском крае за период 2007–2017 гг. С использованием автоматизированной информационно-аналитической системы Популяционный раковый регистр проведен анализ выживаемости 3961 случаев меланомы кожи, взятых на учет в 2007–2016 гг. Стандартизованные показатели заболеваемости и смертности вычислялись по принятому мировому стандарту с одинаковыми возрастными группировками. Статистическая обработка данных по изучаемым показателям проводилась с помощью прикладных пакетов статистических программ Statistica. Достоверность разности относительных показателей определялась по t критерию Стьюдента, уровень значимости был принят как $p < 0,05$.

Результаты. За период с 2007 по 2017 г. отмечается достоверная тенденция к росту заболеваемости меланомой кожи населения Краснодарского края. Заболеваемость меланомой кожи на территории Краснодарского края выше, чем в среднем по Российской Федерации, что может быть связано с наличием повышенного уровня инсоляции. За анализируемый период наблюдается снижение показателей запущенности. С увеличением стадии меланомы кожи показатели выживаемости как в целом среди всех заболевших, так и среди пациентов трудоспособного возраста снижаются. Наибольшими темпами показатели наблюдаемой и скорректированной выживаемости у пациентов с меланомой кожи снижаются в первые три года с момента установления диагноза. Показатели годичной наблюдаемой и скорректированной выживаемости мужчин трудоспособного возраста с меланомой кожи ниже, чем у женщин трудоспособного возраста. Показатели годичной наблюдаемой и скорректированной выживаемости женщин трудоспособного возраста с меланомой кожи выше, чем среди населения всех возрастных групп.

Заключение. Проведенное исследование показало высокий уровень ранней диагностики и качества проведенного лечения больным меланомой кожи в Краснодарском крае, так как отмечены положительные тенденции в показателях наблюдаемой и скорректированной выживаемости больных.

Ключевые слова: меланома кожи, выживаемость, ранняя диагностика.

Для цитирования: Шаров С.В., Мурашко Р.А., Тесленко Л.Г., Степанова Л.Л. Эпидемиологические особенности меланомы кожи и выживаемость онкобольных в Краснодарском крае. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(2): 140-148. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-140-148

For citation: Sharov S.V., Murashko R.A., Teslenko L.G., Stepanova L.L. Epidemiological Features Of Melanoma Skin Cancer And Survival Of Oncology Patients in Krasnodar Region. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(2): 140-148. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-140-148

S. V. SHAROV¹, R. A. MURASHKO^{1,2}, L. G. TESLENKO^{1,2}, L. L. STEPANOVA¹

EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF MELANOMA SKIN CANCER AND SURVIVAL OF ONCOLOGY PATIENTS IN KRASNODAR REGION

¹State Budgetary Healthcare Institution "Clinical Oncology Center No. 1" of the Ministry of Healthcare of Krasnodar Region, Dimitrova str., 146, Krasnodar, Russia, 350040.

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Sedina str., 4, Krasnodar, Russia, 350063.

ABSTRACT

Aim. To assess the effectiveness of preventive, diagnostic and therapeutic work of the oncological service of Krasnodar Region, analyze the epidemiological features of morbidity, mortality, indicators reflecting the diagnosis (the proportion of early detection, neglect) in patients with melanoma skin cancer for the period 2007–2017, and the survival of cancer patients in Krasnodar Region for the period 2007–2016.

Materials and methods. Subjects of the study were patients with newly diagnosed melanoma skin cancer in Krasnodar Region for the period 2007–2017. Using an automated information and analytical system the Population Cancer Registry, survival of 3 961 patients with melanoma skin cancer for the period 2007–2016 was analyzed. Standardized rates of morbidity and mortality were calculated according to the accepted world standard with the same age groupings. Statistical processing of data according to the studied indicators was carried out using statistical software packages Statistica. The reliability of the difference in the relative indicators was determined by the t test of the Student, the significance level was adopted as $p < 0.05$.

Results. For the period from 2007 to 2017, there has been a significant trend towards an increase in the incidence of melanoma skin cancer of the population of Krasnodar Region. The incidence of melanoma skin cancer in Krasnodar Region is higher than the average for the Russian Federation, which may be due to the presence of an increased level of insolation. During the analyzed period there has been a decrease in the indicator of neglect. With the increase in the stage of melanoma skin cancer, the survival rates both in general among all the diseased and among patients of working age are decreasing. The highest rates of observed and adjusted survival in patients with melanoma skin cancer reduce in the first three years from the date of diagnosis. The indicators of the observed and corrected survival of men of working age with melanoma skin cancer are lower than in women of working age. The indicators of the observed and corrected survival of women of working age with melanoma skin cancer are higher than among the population of all age groups.

Conclusion. The study showed a high level of early diagnosis and quality of treatment for patients with melanoma skin cancer in the Krasnodar Region, as positive trends in the rates of observed and adjusted survival of patients were noted.

Keywords: melanoma skin cancer, survival, early diagnosis

Введение

Ранняя диагностика и эффективное лечение меланомы кожи (МК) остаются одной из актуальных проблем в Краснодарском крае (КК) в связи с сохраняющимся высоким уровнем заболеваемости и низким уровнем выживаемости при выявлении заболевания на поздних стадиях. Несмотря на визуальную доступность, выявление МК в I-II стадии для специалистов общей лечебной сети, не обладающих соответствующим опытом, представляет трудную задачу. При обращении в неспециализированные лечебные учреждения правильный диагноз ставят лишь в 25% случаев, то есть у каждого четвертого больного.

Конечным показателем всей лечебной, диагностической и организационной работы, проводимой в онкологии, является показатель выживаемости, который более точно определяет степень эффективности всех противораковых мероприятий, чем смертность от онкологических заболеваний и показатель одногодичной летальности [1].

Цель исследования: оценить эффективность профилактической, диагностической и лечебной работы онкологической службы Краснодарского края проанализировать особенности заболеваемости, смертности, показателей, отражающих диагностику (доля ранних стадий, запущенность) у пациентов с меланомой кожи за период 2007–2017 гг., и выживаемость онкобольных в Краснодарском крае, выявленных за период 2007–2016 гг.

Материалы и методы

Объектом исследования явились больные с впервые выявленной МК в КК за период 2007–

2017 гг. Статистический анализ полученных в ходе исследования данных заключался в расчете прямых и стандартизованных показателей заболеваемости и смертности, показателей частоты диагностики I-II (ранняя выявляемость) и III-IV стадий (запущенность) МК. При применении прямого метода вычисления показателей заболеваемости и смертности на 100 тысяч всего населения и отдельно мужского и женского, расчет проводился на среднегодовое население. Стандартизованный по возрасту показатель – это теоретический показатель, который может быть получен при использовании наблюдаемых возрастных показателей среди специальной группы населения, называемой стандартным населением. Стандартизованные показатели заболеваемости и смертности вычислялись по принятому мировому стандарту с одинаковыми возрастными группировками. В Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Клинический онкологический диспансер №1» министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ КОД №1) на основе пакета программ, разработанных отделом противораковой борьбы НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург), формируется электронная база данных о больных злокачественными новообразованиями (ЗНО) – Популяционный раковый регистр (ПРР). С использованием автоматизированной информационно-аналитической системы ПРР КК проведен анализ выживаемости 3961 случаев МК, выявленных за период 2007–2016 гг.

По данным автоматизированной информационно-аналитической системы ПРР был проведен расчет выживаемости (по состоянию на

Таблица 1 / Table 1

**Динамика заболеваемости меланомой кожи в Краснодарском крае
и Российской Федерации в 2007–2017 гг. (на 100 тысяч населения)**

The dynamics of the incidence of melanoma skin cancer in the Krasnodar Region
and the Russian Federation in 2007–2017 (per 100 thousand of the population)

Показатели / годы	2007	2009	2011	2013	2015	2017	% прироста к 2007 г.
<i>Российская Федерация</i>							
Заболеваемость (грубые показатели):	5,4	5,7	6,1	6,3	7,0	7,1*	+31,5%
- мужчины	4,4	4,6	5,0	5,1	5,9	6,0*	+36,4%
- женщины	6,4	6,5	7,0	7,3	8,0	8,1*	+26,6%
Заболеваемость (стандартизованные показатели, мировой стандарт):	3,8	3,8	4,0	4,0	4,4	4,5*	+18,4%
- мужчины	3,5	3,6	3,8	3,8	4,2	4,3*	+22,9%
- женщины	4,1	4,0	4,2	4,3	4,6	4,7*	+14,6%
<i>Краснодарский край</i>							
Заболеваемость (грубые показатели):	6,9	6,7	8,2	8,0	10,2	9,9**	+43,5
- мужчины	5,9	5,2	6,2	7,1	9,0	8,9**	+50,8%
- женщины	7,8	8,1	9,9	8,8	11,2	10,7**	+37,2%
Заболеваемость (стандартизованные показатели, мировой стандарт):	4,8	4,6	5,4	5,0	6,3	5,5	+14,6%
- мужчины	4,5	4,0	4,5	4,9	6,1	5,4	+20%
- женщины	5,1	5,2	6,2	5,2	6,6	5,8	+13,7%

Примечание: * – данные по РФ за 2016 г., ** – расчет проведен на население на 01.01.2017.

Таблица 2 / Table 2

**Динамика смертности от меланомы кожи в Краснодарском крае
и Российской Федерации в 2007–2017 гг. (на 100 тысяч населения)**

The dynamics of mortality from melanoma skin cancer in the Krasnodar Region
and the Russian Federation in 2007–2017 (per 100 thousand of the population)

Показатели / годы	2007	2009	2011	2013	2015	2017	% прироста /убыли к 2007 г.
<i>Российская Федерация</i>							
Смертность (грубые показатели):	2,2	2,3	2,4	2,4	2,5	2,5*	+13,6%
- мужчины	2,2	2,4	2,4	2,4	2,5	2,5*	+13,6%
- женщины	2,3	2,3	2,4	2,4	2,6	2,5*	+8,7%
Смертность (стандартизованные показатели, мировой стандарт):	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5*	0
- мужчины	1,7	1,8	1,8	1,8	1,7	1,8*	+5,9%
- женщины	1,3	1,3	1,3	1,3	1,4	1,3*	0
<i>Краснодарский край</i>							
Смертность (грубые показатели):	2,3	2,4	2,6	2,4	2,7	2,3**	0
- мужчины	2,1	2,1	2,4	2,4	3,0	2,3**	+9,5%
- женщины	2,5	2,6	2,5	2,3	2,5	2,4**	–4%
Смертность (стандартизованные показатели, мировой стандарт):	1,5	1,5	1,7	1,5	1,6	1,5	0
- мужчины	1,5	1,5	1,7	1,7	2,1	1,7	+13,3%
- женщины	1,6	1,5	1,4	1,3	1,3	1,4	–12,5%

Примечание: * – данные по РФ за 2016 г., ** – расчет проведен на население на 01.01.2017.

**Динамика распределения впервые выявленной меланомы кожи
в Краснодарском крае и Российской Федерации по стадиям в 2007-2017 гг.
(на 100 тысяч населения)**

The dynamics of distribution of newly diagnosed melanoma skin cancer
in the Krasnodar Region and the Russian Federation by stages in 2007-2017
(per 100 thousand of the population)

Стадии/годы	2007	2009	2011	2013	2015	2017	% прироста /убыли к 2007 г.
<i>Российская Федерация</i>							
I-II	68,2	68,6	71,3	73,1	76,8	79,1*	+16%
III	19,6	19,0	16,8	15,0	12,8	11,0*	-43,9%
IV	9,5	9,6	9,0	8,8	8,5	7,9*	-16,8%
<i>Краснодарский край</i>							
I-II	81,1	81,0	77,8	83,3	79,8	87,5	+7,95%
III	10,1	8,0	7,3	5,4	13,2	7,6	-24,8%
IV	8,9	11,0	14,4	11,1	7,0	4,9	-44,9%

Примечание: * – данные по РФ за 2016 г.

01.01.2018 г.). Выживаемость – это доля пациентов, живых на конец определенного периода, от числа пациентов, живых на начальную дату наблюдения. Соответственно достоверная однолетняя выживаемость пациентов с МК, взятых на учет в 2007 г. оценивалась по окончании 2008 г., достоверная десятилетняя – по окончании 2017 г., и так далее. Достоверная однолетняя выживаемость пациентов, взятых на учет в 2016 г., оценивалась по окончании последующего календарного года (2017 г.).

Наблюдаемый показатель выживаемости (НВ) учитывает все случаи смерти, независимо от причины. Скорректированная выживаемость (СВ) учитывает случаи смерти больных, умерших только от онкологического заболевания, и отражает динамику летальности при ЗНО лишь в исследуемой конкретной группе пациентов.

Статистическая обработка данных по изучаемым показателям проводилась с помощью прикладных пакетов статистических программ Statistica. Достоверность разности относительных показателей определялась по *t* критерию Стьюдента, уровень значимости был принят как $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Рост заболеваемости МК отмечен многими российскими и зарубежными исследователями [2], такая тенденция наблюдается повсеместно в мире. Среди европейских стран наибольшей заболеваемостью МК отличается Скандинавия (среди мужчин – 19,0 в Норвегии и 14,4 в Дании, на 100 тысяч мужчин, среди женщин – 19,0 в Норвегии и 22,1 в Дании, на 100 тысяч женщин, Globocan 2012 год).

В Российской Федерации (РФ), по данным А.Д. Каприна с соавторами, ежегодно МК заболевают свыше 10 тысяч человек и более 3600 человек умирают от нее. В 2016 году в РФ в структуре онкозаболеваемости доля МК у мужчин состави-

ла 1,5%, у женщин – 2,0%. По сравнению с 2007 годом (1,2% и 1,9% соответственно) эти цифры возросли на 25,0% у мужчин и 5,3% у женщин. В России темп прироста «грубого» показателя заболеваемости МК с 2007 по 2016 гг. составил 31,5%, стандартизованного показателя заболеваемости – 18,4% (табл. 1) [3, 4, 5, 6, 7, 8]. В КК в 2007-2017 гг. также наблюдается увеличение численности заболевших и показателей заболеваемости населения МК. В 2017 г. впервые выявлен в крае 551 случай МК. Показатели как «грубой», так и стандартизованной заболеваемости МК в КК выше, чем в целом по России.

С 2007 по 2017 гг. стандартизованный показатель заболеваемости МК увеличился как среди всего населения в целом (на 14,6%), так и среди мужского (на 20%) и женского населения женщин (на 13,7%). Среднегодовой темп прироста заболеваемости (стандартизованные показатели, мировой стандарт) данной опухоли в КК за рассматриваемый временной период составляет 1,6%.

Среди всех ЗНО кожи МК занимает особое место: составляя структурно 12,2% от всех форм онкопатологии кожи, она ответственна за 70% смертей, приходящихся на группу ЗНО кожи. Причина этого феномена заключается в том, что в отличие от базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи МК в значительно большей степени представляет собой агрессивную злокачественную опухоль, для которой характерны не только местный рецидив или появление регионарных лимфогенных метастазов, но и развитие отдаленных метастазов в различных тканях и внутренних органах. В 2017 году в структуре смертности от ЗНО доля МК составила 1,2%.

В Краснодарском крае в 2017 г. абсолютное число умерших от МК составило 130 человек. За период 2007–2017 гг. отмечается стабилизация как грубого, так и стандартизованного показателя

смертности (табл. 2) от МК среди населения края с тенденцией к росту в 2015 г. При этом как грубый, так и стандартизованный показатель смертности у мужчин увеличился (соответственно на 9,5% и 13,3%), а у женщин, наоборот, снизился (на 4% и 12,5% соответственно).

В 2017 г. у 87,5% пациентов выявлена I–II стадия, у 7,6% – III и у 4,9% – IV стадия заболевания. Показатель запущенности является одним из основных критериев оценки диагностического компонента помощи онкологическим больным в учреждениях общей лечебной сети. Он особенно актуален для МК – локализации, относящейся к визуально обозримым опухолям. Доля больных с МК, выявленной в запущенных стадиях (для МК такими считаются III–IV стадии), снизилась в 2017 г. по сравнению с 2007 г. на 34% (с 19,0% до 12,5%). Соответственно доля МК, выявленной в ранних (I–II) стадиях, увеличилась на 8% (с 81,1% до 87,5%). По Российской Федерации отмечаются аналогичные тенденции: снижение доли запущенных случаев и улучшение ранней выявляемости патологии (табл. 3).

Позитивная динамика показателей диагностики МК связана с реализацией в КК в течение последних лет целого ряда мероприятий в рамках профилактического проекта министерства здравоохранения Краснодарского края «Кубань против рака», направленного на раннюю диагностику онкозаболеваний, в том числе ЗНО кожи (выездные акции, дни открытых дверей). Цель данных мероприятий – ранняя диагностика предопухолевых заболеваний и своевременная диагностика злокачественных новообразований на ранних стадиях. Ежемесячно осуществляются выезды

врачей-онкологов в муниципальные образования края, в том числе и врачей-дерматоонкологов. В онкологических диспансерах края несколько раз в год проводятся дни открытых дверей с участием врачей онкологов разных направлений, в том числе и тематические «Дни диагностики злокачественных новообразований кожи» при участии врачей – дерматоонкологов. Помимо этого, проводятся масштабные онкопрофилактические акции «Недели мужского и женского здоровья» и «Онкодиагностика в отдаленные населенные пункты». Только за 2017 год в рамках всех онкопрофилактических акций было обследовано более 151 тысячи населения, злокачественные новообразования диагностированы у 934 пациентов, из них у 28 человек – МК. Показатель активной диагностики МК врачами всех специальностей и средними медицинскими работниками (при профилактических акциях, в смотровых кабинетах поликлиник, при целевых медицинских осмотрах, диспансеризации отдельных групп взрослого населения) составил в крае в 2017 году – 33,9% (для сравнения РФ 2016 год – 25,8%), увеличившись с 2007 года (в крае 6,2%, РФ – 10,2%). При этом доля пациентов, выявленных при профилактических мероприятиях с ранними (I–II) стадиями МК, увеличилась с 71,4% в 2007 г. до 87,5% в 2017 г. Это свидетельствует о необходимости активной профилактической и диагностической деятельности среди населения с целью увеличения процента диагностики заболеваний в ранних стадиях развития опухолевого процесса.

В то же время больший прирост «грубого» показателя заболеваемости в сравнении со стандартизованным отражает тенденцию к «постарению»

Таблица 4 / Table 4

Показатели наблюдаемой (НВ) и скорректированной (СВ) выживаемости больных меланомой кожи I стадии опухолевого процесса в Краснодарском крае (БД ПРР КК, %)

The parameters of the observed (OS) and corrected (CS) survival of melanoma skin cancer patients with the I stage in the Krasnodar Region (DB PRD KK, %)

Годы наблюдения		2007				2016			
Пол		мужчины		женщины		мужчины		женщины	
Выживаемость		Наблюдаемая	Скорректированная	Наблюдаемая	Скорректированная	Наблюдаемая	Скорректированная	Наблюдаемая	Скорректированная
Период наблюдения (годы)	1	95,8±2,0	95,8±2,0	96,8±1,9	97,3±1,8	97,3±1,8	98,4±1,9	97,7±1,8	98,5±1,9
	2	88,3±3,1	90,0±3,0	95,2±2,0	95,7±1,9	97,3±1,8	98,4±1,9	–	–
	3	86,7±3,3	87,5±3,4	94,1±2,1	94,1±2,1	–	–	–	–
	4	85,0±3,6	85,8±3,7	93,1±2,3	93,6±2,1	–	–	–	–
	5	83,3±3,7	85,8±3,7	89,9±2,6	90,4±2,3	–	–	–	–
	6	81,7±3,8	85,0±3,9	87,8±2,8	88,3±2,5	–	–	–	–
	7	79,2±3,9	83,3±3,7	86,7±2,9	87,2±2,7	–	–	–	–
	8	79,2±4,0	83,3±3,7	86,2±3,1	86,7±2,9	–	–	–	–
	9	77,5±4,0	81,7±3,8	84,0±3,3	84,6±3,0	–	–	–	–
	10	75,8±4,1	80,8±4,2	83,5±3,5	84,0±3,3	–	–	–	–

**Показатели наблюдаемой (НВ) и скорректированной (СВ) выживаемости
больных меланомой кожи II стадии опухолевого процесса
в Краснодарском крае (БД ПРР КК, %)**

The parameters of the observed (OS) and corrected (CS) survival of melanoma skin cancer patients with the II stage in the Krasnodar Region (DB PRD KK, %).

Годы наблюдения		2007				2016			
Пол		мужчины		женщины		мужчины		женщины	
Выживаемость		Наблюда- емая	Скорректи- рованная	Наблюда- емая	Скорректи- рованная	Наблюда- емая	Скорректи- рованная	Наблюда- емая	Скорректи- рованная
Период наблюдения (годы)	1	82,0±2,5	91,8±2,6	96,1±2,6	98,1±2,8	90,8±2,2	93,9±2,3	92,0±2,1	92,0±2,1
	2	80,3±2,7	80,3±2,7	94,2±2,7	96,1±2,9	—	—	—	—
	3	78,7±2,9	80,3±3,0	87,5±2,8	89,4±3,0	—	—	—	—
	4	75,4±3,2	78,7±3,3	85,6±2,8	88,5±3,1	—	—	—	—
	5	70,5±3,4	72,1±3,5	80,8±3,1	81,7±3,1	—	—	—	—
	6	67,2±3,5	70,5±3,7	74,0±3,5	78,8±3,3	—	—	—	—
	7	63,9±3,6	65,6±3,7	72,1±3,7	77,9±3,5	—	—	—	—
	8	62,3±3,9	63,9±3,9	70,2±3,9	72,1±3,7	—	—	—	—
	9	57,4±4,0	62,3±4,2	69,2±4,0	69,2±4,5	—	—	—	—
	10	54,1±4,1	57,4±4,3	67,3±4,2	67,3±4,8	—	—	—	—

населения с увеличением риска развития ЗНО кожи в старших возрастных группах. Это подтверждается и повышением среди впервые заболевших МК доли лиц старше трудоспособного возраста (в 2007 г. – 49,9%, в 2017 г. – 61,1%). Окончание трудовой деятельности в связи с выходом на пенсию зачастую приводит к выпадению гражданина из системы регулярных медицинских осмотров, переход его в так называемую группу «неорганизованного» населения. Развитие либо обострение хронических заболеваний внутренних органов у лиц пожилого и старческого возраста приводит к увеличению кратности посещения им лечебных учреждений, становится актуальной организация онкопрофилактических (скрининговых) осмотров в первичных медицинских организациях. В КК в амбулаторно-поликлинической сети базой для проведения осмотров с целью ранней диагностики ЗНО и предопухолевых заболеваний кожи являются смотровые кабинеты. Пациенты с подозрением на онкопатологию направляются к врачу-онкологу. Также в раннем выявлении МК ведущая роль принадлежит врачам-дерматоневрологам. На фоне предшествующих пигментных невусов развивается около 50% МК. Каждое пигментное образование у людей старше 30 лет должно обследоваться как подозрительное на меланому. При медицинском осмотре все пигментные новообразования кожи осматриваются по одной из общепринятых систем (правила ABCD, ФИГАРО и др.). Обязательными методами для диагностики МК являются: физикальный осмотр, дерматоскопия, рентгенография органов грудной клетки, УЗИ всех групп лимфоузлов, морфологическая верификация.

При ранних формах МК, когда кожный рисунок

над опухолью не изменен, волосистой покров сохранен, опухоль симметрична, не всегда разнообразна по окраске и характеризуется неправильностью границ, или при наличии на поверхности кожи множественных диспластических невусов в ГБУЗ КОД №1 применяется эпилюминисцентная дерматоскопия. При использовании любого хирургического метода лечения (в том числе электрокоагуляции, лазерной вапоризации и криодеструкции) при пигментных образованиях кожи и слизистых оболочек обязательно гистологическое исследование удаленных тканей.

Прогноз при МК серьезен и зависит, прежде всего, от стадии заболевания, формы роста и локализации опухоли [9, 10]. По данным ПРР КК показатель 10-летней НВ больных с МК, взятых на учет в 2007 г., составил 53,6±2,5%, при I стадии заболевания – 81,8±4,1%, при II – 61,4±4,2%, при III – 22,3±7,2%, а при IV стадии – 6,9±7,0%.

Существуют достоверные отличия ($p < 0,05$) показателя СВ при различных стадиях заболевания. С увеличением стадии МК показатели выживаемости снижаются. Чем большую давность имеет заболевание, тем ниже уровень как наблюдаемой, так и скорректированной выживаемости, при этом наибольшими темпами снижение выживаемости происходит в первые три года от момента установления заболевания. Так, скорректированная выживаемость за первый трехлетний период наблюдения снижается на 15-17%, а за последующий трехлетний интервал – на 3-4%.

Показатель однолетней НВ вырос за последнее 10-летие с учетом всех стадий. Однако, если анализировать данные при I, II, III стадиях заболевания отдельно для мужчин и женщин, то наблюдаются различия в динамике значения

**Показатели наблюдаемой (НВ) и скорректированной (СВ) выживаемости
больных меланомой кожи III стадии опухолевого процесса
в Краснодарском крае (БД ПРР КК, %)**

The parameters of the observed (OS) and corrected (CS) survival of melanoma
skin cancer patients with the III stage in the Krasnodar Region (DB PRD KK, %)

Годы наблюдения		2007				2016			
Пол		мужчины		женщины		мужчины		женщины	
Выживаемость		Наблю- дае- мая	Скорректи- рованная	Наблю- даемая	Скорректи- рованная	Наблю- даемая	Скорректи- рованная	Наблю- даемая	Скорректи- рованная
Период наблюдения (годы)	1	62,5±7,2	68,8±7,3	73,3±7,0	80,0±7,1	60,7±6,5	64,3±7,1	75,0±6,7	81,3±7,4
	2	56,3±7,0	62,5±7,2	66,7±7,4	73,3±7,0	–	–	–	–
	3	56,3±7,0	62,5±7,2	66,7±7,4	73,3±7,0	–	–	–	–
	4	50,0±7,1	56,3±7,5	60,0±7,2	66,7±7,4	–	–	–	–
	5	43,8±7,2	50,0±7,1	60,0±7,2	66,7±7,4	–	–	–	–
	6	31,2±7,3	31,2±7,3	53,3±7,5	60,0±7,2	–	–	–	–
	7	31,2±7,3	31,2±7,3	46,7±7,7	46,7±7,7	–	–	–	–
	8	31,2±7,3	31,2±7,3	40,0±8,0	46,7±7,7	–	–	–	–
	9	25,0±7,1	25,0±7,1	33,3±7,9	33,3±7,9	–	–	–	–
	10	18,8±7,0	18,8±7,1	26,7±7,4	33,3±7,9	–	–	–	–

анализируемых показателей (для пациентов с диагнозом, установленным в 2007 г. и 2016 г. соответственно: при I стадии – 95,8±2,0% у мужчин, 96,8±1,8% у женщин в 2007 г., и 97,3±1,8% у мужчин, 97,7±1,8% у женщин в 2016 г., со II стадией – 82,0±2,5% у мужчин, 96,1±2,6% у женщин в 2007 г., и 90,8±2,2% у мужчин, 92,0±2,1% у женщин в 2016 г., с III – 62,5±7,2% у мужчин, 73,3±7,0% у женщин в 2007 г., и 60,7±6,5% у мужчин, 75,0±6,7% у женщин в 2016 г.).

Показатель однолетней НВ достоверно выше (соответственно на 1,6% у мужчин и 0,9% у женщин) у пациентов, взятых на учет с МК I стадии в 2016 г. в сравнении со взятыми на учет в 2007 г. Усредненный показатель однолетней НВ пациентов с МК I стадии составил 96,0% среди мужчин и 97,0% среди женщин.

Показатель однолетней НВ достоверно выше у мужчин на 10,7%, взятых на учет с МК II стадии в 2016 г. в сравнении со взятыми на учет в 2007 г. У женщин отмечается снижение однолетней НВ – на 4,3%. Усредненный показатель однолетней НВ пациентов с МК II стадии составил 86,0% среди мужчин и 94,0% среди женщин.

Показатель однолетней НВ среди пациентов, взятых на учет с МК III стадии в 2016 г., достоверно выше у женщин, взятых на учет с в 2007 г., на 2,3%. У мужчин, наоборот, показатель однолетней НВ снижается с 2007 по 2016 гг. на 2,9%. Усредненный показатель однолетней НВ пациентов с МК III стадии составил 61,0% среди мужчин и 74,0% среди женщин.

Десятилетняя СВ при МК, взятых на учет в 2007 г., несколько выше (при I стадии: НВ 75,8±4,1% у мужчин, 83,5±3,5% у женщин, СВ 80,8±4,2% у мужчин, 84,0±3,3% у женщин, со II стадией НВ 54,1±4,1% у мужчин, 67,3±4,2% у жен-

щин, СВ 57,4±4,3% у мужчин, 67,3±4,8% у женщин, с III – НВ 26,7±7,4% и СВ 33,3±7,9% у женщин), чем наблюдаемая (при I-II стадиях обоих полов и III стадии у женщин), что связано с устранением при расчете влиянием неонкологических причин, которые учитываются при оценке НВ.

Высокую социальную значимость имеет проблема изучения выживаемости у пациентов трудоспособного возраста (ТВ). У лиц трудоспособного возраста также отмечается зависимость показателя СВ от стадии заболевания. Максимальная (100%) однолетняя выживаемость отмечается у лиц с I стадии заболевания (независимо от пола), минимальная (14-20%) у лиц с IV стадией. Чем выше стадия заболевания, тем показатели и 5-летней, и 10-летней как наблюдаемой, так и скорректированной выживаемости ниже. Исключение составили мужчины ТВ, поставленные на учет с МК в 2007 г. У них пятилетняя и десятилетняя выживаемость в III стадии оказалась ниже, чем у пациентов в IV стадии, что связано с высокой смертностью пациентов с III стадией в первые два года от момента выявления заболевания, и может быть связано с неправильной оценкой распространенности процесса, и соответственно стадированием заболевания.

У пациенток ТВ показатели как НВ, так и СВ при МК (всех стадий) при сопоставимых рассматриваемых периодах наблюдения выше, чем среди всей когорты пациентов с данной патологии. Отмечены достоверные более высокие показатели как НВ, а в ряде случаев и СВ за 1-й, 2-й, 3-й, 4-й, 5-й, 6-й, 7-й годы наблюдения у женщин ТВ с МК (все стадии) в сравнении со всеми пациентами с МК (все стадии), начиная с 2009 г. как года установления диагноза. При этом при сравнении выживаемости по стадиям при общих более высоких показателях

**Показатели наблюдаемой (НВ) и скорректированной (СВ) выживаемости
больных меланомой кожи IV стадии опухолевого процесса
в Краснодарском крае (БД ПРР КК, %)**

The parameters of the observed (OS) and corrected (CS) survival of melanoma skin
cancer patients with the IV stage in the Krasnodar Region (DB PRD KK, %)

Годы наблюдения		2007				2016			
Пол		мужчины		женщины		мужчины		женщины	
Выживаемость		Наблюда- емая	Скорректи- рованная	Наблюда- емая	Скорректи- рованная	Наблюда- емая	Скорректи- рованная	Наблюда- емая	Скоррек- тирован- ная
Период наблюдения (годы)	1	33,3±8,7	33,3±8,7	35,7±8,9	35,7±9,0	21,4±6,5	21,4±10,7	25,0±6,7	33,3±11,2
	2	20,0±7,9	20,0±7,9	21,4±8,1	21,4±8,1	—	—	—	—
	3	20,0±7,9	20,0±7,9	21,4±8,1	21,4±8,1	—	—	—	—
	4	20,0±7,9	20,0±7,9	21,4±8,1	21,4±8,1	—	—	—	—
	5	6,7±7,1	6,7±7,1	14,3±7,4	14,3±7,4	—	—	—	—
	6	6,7±7,1	6,7±7,1	14,3±7,4	14,3±7,4	—	—	—	—
	7	6,7±7,1	6,7±7,1	14,3±7,4	14,3±7,4	—	—	—	—
	8	6,7±7,1	6,7±7,1	14,3±7,4	14,3±7,4	—	—	—	—
	9	6,7±7,1	6,7±7,1	7,1±6,9	7,1±6,9	—	—	—	—
	10	6,7±7,1	6,7±7,1	7,1±6,9	7,1±6,9	—	—	—	—

у женщин в ТВ, достоверные отличия имеются только по отдельным стадиям и годам установления диагноза. Причины таких изолированных отличий требуют более детального анализа, который не входил в задачи данного исследования. У мужчин ТВ с МК как в ранних, так и запущенных стадиях показатель существенно не отличается от соответствующих показателя выживаемости всех пациентов в целом. В тоже время отмечены достоверно более низкие показатели как НВ, а в ряде случаев и СВ за 1-й, 2-й, 3-й, 4-й, 5-й, 6-й, 7-й годы наблюдения у мужчин ТВ с МК (все стадии) в сравнении со женщинами с МК (все стадии).

Десятилетняя НВ в целом у женщин ТВ была на 7-8% выше, чем у мужчин трудоспособного возраста, что связано с более высокой долей пациентов, выявленных на ранних стадиях (I-II) среди женщин (81%), чем среди мужчин (68,8%). При всех стадиях заболевания (за исключение IV) у лиц ТВ пятилетняя и десятилетняя выживаемость была также выше у женщин, чем у мужчин. Таким образом, женский пол, возраст выявления заболевания (менее 55 лет) и ранняя (I и II) стадия могут служить факторами более благоприятного прогноза по выживаемости.

Заключение

1. За период с 2007 по 2017 г. отмечается достоверная тенденция к росту заболеваемости МК населения КК.

2. Заболеваемость МК на территории КК выше, чем в среднем по Российской Федерации, что может быть связано с наличием повышенного уровня инсоляции.

3. Снижение показателей запущенности и увеличение ранней выявляемости свидетельствует о

повышении эффективности мероприятий по борьбе с МК и улучшении качества ранней диагностики заболевания.

4. С увеличением стадии МК показатели выживаемости по аналогичным периодам наблюдения (в годах от момента установления диагноза) как в целом среди всех заболевших, так и среди пациентов трудоспособного возраста снижаются.

5. Показатели годичной наблюдаемой и скорректированной выживаемости мужчин трудоспособного возраста с МК ниже, чем у женщин трудоспособного возраста с данным онкозаболеванием.

6. Показатели годичной наблюдаемой и скорректированной выживаемости женщин трудоспособного возраста с МК выше, чем среди населения с МК обоих полов всех возрастных групп.

7. Необходимо дальнейшее совершенствование профилактики и ранней диагностики МК путем повышения квалификации и создания соответствующей мотивирующей основы для специалистов общей лечебной сети и врачей дерматовенерологов, активизации онкопрофилактических (скрининговых) осмотров в первичных медицинских организациях, особенно неорганизованной части населения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): Руководство для врачей. СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2011, ч. II. [Merabishvili V.M. *Oncological statistics (traditional methods, new information technologies): A guide for doctors*. SPb.: ООО "Publishing and Printing Company" COSTA", 2011, Part II].
2. Гарин А.М., Базин И.С. Заболеваемость, смертность, отдаленные результаты и последствия лечения онкологических

больных в разных странах мира . Российский онкологический журнал. 2016; 21(1-2): 11-17. [Garin A.M., Bazin I.S. Morbidity, mortality, long-term results and consequences of treatment of cancer patients in different countries of the world. *Russian Oncological Journal*. 2016; 21(1-2): 11-17.].

3. *Злокачественные новообразования в России в 2007 году (заболеваемость и смертность)*. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий»; 2009. 244 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2007 (morbidity and mortality). Ed. by Chissov, V.I. Starinsky, V.V., Petrova G.V. Moscow: FGU "MNIO named after P.A. Herzen Rosmedtechnology "; 2009. 244 p.].

4. *Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность)*. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий»; 2011. 260 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2009 (morbidity and mortality). Ed. by Chissov, V.I. Starinsky, V.V., Petrova G.V. – Moscow: FGU "MNIO named after P.A. Herzen Rosmedtechnology "; 2011. 260 p.].

5. *Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность)*. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России; 2013. 289 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2011 (morbidity and mortality). Ed. by Chissov, V.I. Starinsky, V.V., Petrova G.V. Moscow: FGBU "MNIOI named after P.A. Herzen "of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation"; 2013. 289 p.].

6. *Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность)*. Под ред. О.В. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 250 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidity and mortality). Ed. by O.V. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI named after P.A. Herzen, branch of the NWIRTC of the Ministry of Healthcare of

the Russian Federation, 2015. 250 p.].

7. *Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность)*. Под ред. О.В. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016 г. 250 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Ed. by Kaprin, O.V. Starinsky, V.V., Petrova G.V. Moscow: MNIOI named after P.A. Herzen, branch of the NWIRTC of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 2016. 250 p.].

8. *Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность)*. Под ред. О.В. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018 г. 250 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Ed. by Kaprin, O.V., Starinsky, V.V., Petrova G.V. Moscow: MNIOI named after P.A. Herzen, branch of the NWIRTC of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 2018. 250 p.].

9. Гилязутдинов И.А. *Злокачественные опухоли мягких тканей и меланома кожи* / И.А. Гилязутдинов, Р.Ш. Хасанов, И.Р.Сафин, В.Н.Моисеев. М., Практическая медицина; 2010. 203 с. [Gilyazutdinov I.A. Malignant soft tissue tumors and melanoma skin cancer. I.A. Gilyazutdinov, R.Sh. Khasanov, I.R. Safin, V.N. Moiseev. Moscow: Practical medicine; 2010. 203 p.].

10. Демидов Л.В., Булавина И.С., Гладков О.А., Зинкевич М.В., Марочко А.Ю., Новик А.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. *Злокачественные опухоли*. 2015; 4(спецвыпуск): 162-170. [Demidov L.V., Bulavina I.S., Gladkov O.A., Zinkevich M.V., Marochko A.Yu., Novik A.V. et al. Practical recommendations on the medicinal treatment of melanoma skin cancer. *Malignant tumors*. 2015; 4(special issue): 162-170.].

Поступила / Received 04.02.2018

Принята в печать / Accepted 15.04.2018

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

Контактная информация: Тесленко Лада Геннадиевна; тел.: (861) 2336498, +7 (988) 3882801; e-mail: teslenko@kkod.ru; Россия, 350040, Краснодар, ул. Димитрова, 146.

Corresponding author: Lada G. Teslenko; tel.: (861) 2336498, +7 (988) 3882801; e-mail: teslenko@kkod.ru; 146, Dimitrov St., Krasnodar, Russia, 350040.

В. В. ШЕФЕР, В. А. КРУТОВА, Л. М. ЧУПРИНЕНКО, Т. В. СОБОЛЬ, Н. Н. ПОДМОГИЛЬНЫЙ

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ДИСПЛАСТИЧЕСКИМИ СОСТОЯНИЯМИ ШЕЙКИ МАТКИ НА ФОНЕ НАРУШЕНИЯ МИКРОБИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА

Базовая акушерско-гинекологическая клиника Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Зиповская, д. 4/1, Краснодар, Россия, 35072.

АННОТАЦИЯ

Цель. Изучить особенности течения и определить оптимальную тактику ведения пациенток с ранними диспластическими изменениями шейки матки, установленными при цервикальном скрининге, на фоне бактериального вагиноза и ВПЧ-инфекции.

Материалы и методы. В исследование включено 252 пациентки в возрасте от 19 до 35 лет с аномальной цитологической картиной препарата шейки матки. Все пациентки были разделены на 2 группы. Первую группу составили 93 пациентки с цитологическим заключением ASC-US. Во вторую группу вошли 159 женщин с LSIL. Проводили ПЦР-диагностику с определением состава и количественного соотношения микрофлоры половых органов. Определяли наличие ВПЧ-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 типов. Пациенткам с положительным результатом ВПЧ-теста была выполнена расширенная кольпоскопия с оценкой степени тяжести аномальной кольпоскопической картины.

Результаты. У пациенток 1-й группы бактериальный вагиноз диагностирован в 83,9% случаев, ВПЧ – в 39,7%, трихомониаз – в 7,5%. Во 2-й группе бактериальный вагиноз диагностирован в 64,8% случаев, ВПЧ – в 78,0%, трихомониаз – в 2,5%. Во 2-й группе аномальная кольпоскопическая картина наблюдалась в 2 раза чаще. При гистологическом исследовании биопсий шейки матки 1-й группы (n=22) в 50,0% случаев обнаружена CIN I, в 9,1% – CIN II. Во 2-й группе (n=61) в 68,8% случаев обнаружена CIN I, в 9,83% – CIN II. Через 3-6 месяцев после проведенного лечения пациенткам обеих групп было выполнено контрольное цитологическое и микробиологическое исследования. Рецидив бактериального вагиноза обнаружен в 1-й группе в 4,3% и в 14,0% во 2-й-группе. Положительный результат ВПЧ-теста был у 16,43% пациенток 1-й группы и у 19,5% во второй. В 1-й группе заключение LSIL получено у 1 (1,1%) пациентки, во 2-й группе – у 5 (3,1%).

Заключение. Бактериальный вагиноз является дополнительным фактором, индуцирующим течение диспластических процессов в шейке матки у пациенток с высокоонкогенными штаммами ВПЧ. При цитологических заключениях ASC-US и LSIL, полученных на амбулаторно-поликлиническом этапе, следует придерживаться тактики консервативного лечения с рациональной противовоспалительной терапией и контролем в виде ко-тестирования (цитологическое исследование + ВПЧ-тест), что будет снижать риск развития инвазивного цервикального рака.

Ключевые слова: цервикальная дисплазия, бактериальный вагиноз, папилломавирусная инфекция

Для цитирования: Шефер В.В., Крутова В.А., Чуприненко Л.М., Соболев Т.В., Подмогильный Н.Н. Особенности течения и тактики ведения пациенток с диспластическими состояниями шейки матки на фоне нарушения микробиocenоза влагалища. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(2): 149-155. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-149-155

For citation: Schaefer V.V., Krutova V.A., Chuprinenko L.M., Sobol T.V., Podmohylny N.N. Clinical features and management of patients with dysplasia of cervical epithelium on the background of abnormal microbiocenosis of vagina. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(2): 149-155. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-149-155

V. V. SCHAEFER, V. A. KRUTOVA, L. M. CHUPRINENKO, T. V. SOBOLE, N. N. PODMOHYLNY

CLINICAL FEATURES AND MANAGEMENT OF PATIENTS WITH DYSPLASIA
OF CERVICAL EPITHELIUM ON THE BACKGROUND OF ABNORMAL MICROBIOCENOSIS OF VAGINA

*Fundamental Obstetric-Gynecological Clinic of Kuban State Medical University of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation, Zipovskaya str., 4/1, Krasnodar, Russia, 350072.*

ABSTRACT

Aim. The aim of the research was to study the features of mild cervical dysplasia (CIN I) and determine the management of patients with such abnormal cytological results found in cervical screening against bacterial vaginosis and HPV infection. **Materials and methods.** The study included 252 patients aged 19 to 35. Ill-defined cells were detected during cytological screening. All patients were divided into 2 groups. The first group consisted of 93 patients with ASC-US cytological Bethesda classification results. The second group included 159 women with LSIL cytological Bethesda classification results. PCR-diagnostics was performed to determine qualitative and quantitative composition of genital tract microflora. The presence of 16th, 18th, 31st, 33rd, 35th, 39th, 45th, 51st, 52nd, 56th, 58th, 59th types HPV was detected. Patients with HPV-infection underwent widened colposcopy with evaluation of the grade of abnormal colposcopy findings.

Results. In the 1st group the bacterial vaginosis was diagnosed in 83,9% of women, HPV – in 39,7%, trichomoniasis – in 7,5% of patients. In the 2nd group bacterial vaginosis was diagnosed in 64,8% of patients, HPV – in 78,0%, trichomoniasis – in 2,5%. In the 2nd group the incidence of abnormal colposcopy findings was twice higher than in 1st group. Patients underwent uterine cervix biopsy. Biopsy material was subjected to histological investigation. In the 1st group (n=22) 50,0% of patients had mild cervical dysplasia (CIN I), 9,1% – had moderate cervical dysplasia (CIN II). In the second group (n=61) 68,8% of patients had mild cervical dysplasia (CIN I), 9,83% – had moderate cervical dysplasia (CIN II). Patients of both groups were treated for 3-6 months. They underwent control cytological and microbiological studies after the treatment. The recurrence of bacterial vaginosis was 4,3% in 1st group and 14,0% in 2nd group. In 1st group 16,43% of patients had HPV positive test; it was positive in 19,5% of women of 2nd group. LSIL cytological Bethesda classification results were in 1 (1,1%) patient in the 1st and in 5 (3,1%) patients in the 2nd group.

Conclusion. Bacterial vaginosis is an additional factor of progression of dysplasia in patients with HPV positive test. Patients with LSIL and ASC-US cytological Bethesda classification results need correct antibiotic therapy which should be followed by control cytological studies and HPV test. These are the main ways of cervical cancer prevention.

Keywords: cervical dysplasia, bacterial vaginosis, human papilloma virus infection

Введение

Микробиоценоз представляет собой устойчивое сообщество микроорганизмов в определенной среде обитания. Достаточно давно установлен факт существования микробиоценоза во влагалище. Слизистая оболочка влагалища, вагинальная микрофлора и вагинальный секрет, образуют гармоничную, но весьма динамичную экосистему. Вагинальная микрофлора включает в себя большое число микроорганизмов, формирующих относительно устойчивое сообщество, а также случайно занесенные из окружающей среды бактерии (транзиторные микроорганизмы). Транзиторные микробы не способны к длительному существованию на слизистых оболочках генитального тракта и, как правило, не вызывают развития патологических состояний до тех пор, пока факторы естественной резистентности и механизмы иммунной системы обеспечивают барьерную функцию и препятствуют к избыточному размножению этих микроорганизмов.

Известно, что в нормальном микробиоме влагалища доминируют лактобациллы, которые помогают предотвращать развитие влагалищных инфекций посредством выработки молочной кислоты, пероксида водорода, бактериоцинов и таким образом конкурентно исключают сосуществование [1, 2, 3].

Стабильность популяционного и количественного состава компонентов нормального микроциноза выступает важнейшим условием женского репродуктивного здоровья. Для поддержания указанной стабильности природой предусмотрено множество механизмов, многие из которых современному клиницисту, безусловно, хорошо знако-

мы. Налаженная, безупречная работа этих механизмов (она же колонизационная резистентность) обеспечивает защиту от распространения инфекций, передающихся половым путем (ИППП) или чрезмерного размножения условно-патогенных микроорганизмов [3].

Подавляющее большинство представителей нормальной микрофлоры влагалища (речь в данном случае идет об облигатных микроорганизмах, бактериях родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, составляющих 80-90% пула) не способны участвовать в формировании воспалительных очагов из-за отсутствия у них факторов патогенности. Эти бактерии выступают своеобразным буфером, сдерживающим рост условно-патогенных микроорганизмов (10-20% пула микрофлоры) и распространения возбудителей ИППП.

«Держать удар» нормальной микрофлоре позволяют следующие защитные механизмы колонизационной резистентности:

- здоровая конкуренция с посторонними микроорганизмами за пищевые субстанции;
- выработка антимикробных субстанций (короткоцепочечных жирных кислот, пероксидов, бактериоцинов, лизоцима и др.);
- детоксикация ксенобиотиков микробного происхождения посредством адсорбции и биотрансформации;
- блокирование рецепторов адгезии (посторонние микроорганизмы уже не могут «подступиться»);
- индукция иммунного ответа в отношении патогенов;
- выработка стимуляторов иммуногенеза и активаторов фагоцитарной и ферментативной активности;

- подавление транзитных микроорганизмов вплоть до их элиминации.

Защиту от распространения экзогенных (гонкокки, хламидии) и эндогенных условно-патогенных микроорганизмов обеспечивают и другие, протективные факторы физической и химической природы: сомкнутая половая щель, кислая среда во влагалище (необходимое условие функционирования нормальной микрофлоры и одновременно антипатогенный барьер), вязкость слизи цервикального канала, выработка антимикробных веществ (лизоцим, лактоферрин).

При развитии дисбиоза параллельно нарушается и работа защитных механизмов, тем самым оказываются устраненными преграды на пути бактериальной инфекции. По мере истощения пула лактобактерий исчезают и более десятка известных на сегодняшний день механизмов колонизационной резистентности, ими обеспечиваемых. А вот факультативные условно-патогенные бактерии в больших титрах, напротив, демонстрируют выраженный инвазивный потенциал и могут вызвать воспалительную реакцию.

Этапы формирования бактериальной инфекции можно представить следующим образом. На начальном этапе под влиянием неблагоприятных пусковых факторов (ослабление иммунной резистентности, гормональных сбоев, инфицировании возбудителями ИППП) во влагалище развивается дисбиотический процесс. Нарушение взаимодействий между микрофлорой и тканями половых путей зачастую сопровождается не только повреждением механизмов, обеспечивающих локальный иммунитет. Попутно ослабевает апоптоз. Возросшая продолжительность жизни клетки приводит к тому, что в ядрах инфицированных эпителиоцитов накапливаются хромосомные аберрации. Этому способствует влияние некоторых представителей факультативной микробиоты: в частности, микоплазмы угнетают ферменты биосинтеза нуклеиновых кислот, что приводит к нарушению структуры ДНК. Перечисленные процессы в свою очередь способны провоцировать аутоиммунные реакции, опухолевые трансформации и предрасполагают к вторичному инфицированию пораженной ткани. Неслучайно бактериальный вагиноз в настоящее время связывают с высоким риском канцерогенных процессов на шейке матки [4, 5, 6, 7].

Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN) относятся к предраковым заболеваниям шейки матки. В структуре патологии шейки матки у женщин репродуктивного возраста они составляют 17-29% [1, 4].

На сегодняшний день развитие неопластического процесса в эпителии шейки матки связывают с вирусом папилломы человека (ВПЧ). Инфицирование эпителиальной ткани ВПЧ сопровождается интеграцией ДНК вируса в геном клетки с последующей экспрессией вирусных онкогенных белков

(E6 и E7). Таким образом, реализуется модель вирус-опосредованного канцерогенеза. В трансформированных клетках включаются сложные многоступенчатые механизмы накопления генетических изменений, приводящих к нарушению регуляции клеточного цикла [2].

Цервикальную интраэпителиальную неоплазию можно рассматривать как морфологический ответ на хронический воспалительный процесс во влагалище, связанный с нарушенным биоценозом. Причем, как правило, имеет место сочетание самых разнообразных инфекционных агентов. У пациенток с CIN в подавляющем большинстве отмечается ассоциация инфекционных агентов, что свидетельствует о выраженных изменениях биоценоза и, как следствие, способно приводить к нарушению регенераторных процессов в зоне плоского эпителия шейки матки [6].

Таким образом, доминирующим фактором, сопровождающим прогрессию CIN, является хронически инфекционный процесс, формирующий патогенетическую базу цервикальной интраэпителиальной неоплазии. Основой скрининга в большинстве стран служит цитологическое исследование, как экономически более целесообразный вариант. Сегодня в экономически развитых странах для описания изменений, выявляемых при цитологическом исследовании мазков шейки матки, применяется Бетесдская система (Bethesda System), которая была разработана для унификации терминологии. Она позволяет точно определить рекомендации по дальнейшему обследованию и лечению пациенток. По данной классификации термин «цервикальная интраэпителиальная неоплазия» – CIN изменен на LSIL и HSIL – «плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой и высокой степени злокачественности». Последний термин более точен, так как многие поражения, в том числе низкой степени, подвергаются обратному развитию, их прогрессирование в инвазивный рак спрогнозировать невозможно.

Цель исследования: изучить особенности течения и определить оптимальную тактику ведения пациенток с ранними диспластическими изменениями шейки матки, установленными при цервикальном скрининге, на фоне бактериального вагиноза и ВПЧ-инфекции.

Материалы и методы

В исследование включено 252 пациентки в возрасте от 19 до 35 лет, с аномальной цитологической картиной препарата шейки матки, полученного при обследовании в консультативно-диагностическом отделении Базовой акушерско-гинекологической клиники г. Краснодара в 2016-2017 гг. Все пациентки были разделены на 2 группы. Первую группу составили 93 пациентки с цитологическим заключением ASC-US (клетки плоского эпителия с атипией неясного значения). Во вторую группу вошли 159 женщин с интраэпителиальными изме-

нениями плоского эпителия низкой степени злокачественности (LSIL).

Цитологическое исследование проводилось женщинам при первичном обращении за специализированной медицинской помощью, в объеме комплексного обследования у пациенток с заболеваниями женских половых органов. На преаналитическом этапе цитологического исследования для адекватного взятия материала использовали специальную щеточку Cervex-Brush® Combi, съемную часть которой помещали в транспортную среду, что позволяло избежать утраты части клеточного материала, характерного для традиционного метода изготовления мазка. Полученные в цитоцентрифуге тонкослойные цитологические препараты окрашивали по методу Г.Н. Папаниколау с поэтапным использованием гематоксилина по Гаррису, Папаниколау OG6 и EA50. Полученные цитологические препараты заключали под покровное стекло. Исследование проводилось на световом микроскопе для лабораторных исследований AxioScope A.1. (Karl Zeiss, Германия) при увеличении от $\times 100$ до $\times 1000$. Результаты исследования оценивали в соответствии с терминологической классификацией Bethesda (2014г.). Все полученные цитологические препараты являлись адекватными по качеству, содержали достаточное количество метаплазированных клеток зоны трансформации и/или цервикальный железистый эпителий.

Молекулярно-биологическое исследование проводилось методом полимеразной цепной реакции с определением состава и количественного соотношения микрофлоры половых органов. Обследование включало 16 показателей (общая бактериальная масса, нормофлора – *Lactobacil-*

lus spp., *Enterobacterium spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Porphyromonas spp.*, *Prevotella bivia*, *Sneathia spp.*, *Eubacterium spp.*, *Leptotrichiaspp.*, *Megasphaera spp.*, *Dialister spp.*, *Veillonella spp.*, *Clostridium spp.*, *Lachnobacterium spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Ureaplasma (urealyticum + parvum)*, *Mycoplasma (hominis + genitalium)*, *Candida spp.* Проводили тестирование на вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 типов) методом ПЦР с типоспецифическими праймерами.

Пациенткам с положительным результатом ВПЧ-тестирования была выполнена расширенная кольпоскопия с определением типа зоны трансформации и оценкой степени тяжести аномальной кольпоскопической картины. Использовали бинокулярный кольпоскоп Leisegang mod.3MV (Германия) с увеличением от $\times 7,5$ до $\times 30$. У пациенток обеих групп исследования с аномальными кольпоскопическими результатами и положительным ВПЧ-тестированием после купирования острого воспалительного процесса была выполнена петлевая биопсия радиоволновым методом с последующим гистологическим исследованием.

Результаты и обсуждение

У обследованных женщин обеих групп наиболее частые нарушения биоценоза влагалища были связаны с обнаружением *Gardnerella vaginalis* (42%) в концентрации больше 10^8 . Далее по частоте встречались *Candida albicans* (16,5%) и *Mycoplasma hominis* (13,5%). *Escherichia coli*, *Staphylococcus* и *Prevotella bivia* выявлялись в единичных случаях. Часто наблюдались ассоциации

Таблица 1 / Table 1

Результаты клинико-лабораторного обследования пациенток с аномальной цитологической картиной

The results of the evaluation of patients with abnormal cytological picture

Критерий	Тип цитологического заключения			
	ASC-US (n=93)		LSIL (n=159)	
	Абс.	%	Абс.	%
<i>Генитальная инфекция:</i>				
бактериальный вагиноз	78	83,9	103	64,8
ВПЧ	37	39,7	124	78,0
генитальный кандидоз	22	23,6	28	17,6
трихомониаз	7	7,5	4	2,5
отсутствует	7	7,5	16	9,9
<i>Кольпоскопическая картина:</i>				
аномальная I степени тяжести	24	25,8	71	44,6
аномальная II степени тяжести	0	0,0	7	4,4
неспецифические признаки	40	57,0	14	8,9
неадекватная	29	31,2	57	42,1
<i>Тип зоны трансформации:</i>				
I	72	77,4	119	74,8
II	18	19,3	31	19,5
III	3	3,3	9	5,7



Рис. 1. Пациентка Б., 31 г., тип цитологического заключения LSIL, HPV+, аномальная кольпоскопическая картина неспецифичная.

Fig. 1. Patient B., 31, LSIL, HPV positive test, abnormal colposcopy non-specific.



Рис. 2. Пациентка Н., 28 лет, тип цитологического заключения ASCUS, HPV+, аномальная кольпоскопическая неспецифичная.

Fig. 2. Patient N., 28, ASCUS, HPV positive test, abnormal colposcopy non-specific.

патогенной и условно патогенной микрофлоры (табл.1). Однако частота обнаружения ВПЧ высокого онкогенного риска в группе пациенток при LSIL была в 2 раза выше.

В первой группе при проведении расширенной кольпоскопии аномальная картина I степени тяжести была выявлена у 25,8% пациенток. У большей части пациенток данной группы кольпоскопическая картина имела неспецифические признаки (рис. 1, 2), у 1/3 – носила характер неадекватной, что было обусловлено степенью интенсивности воспалительного процесса, рубцовыми изменениями шейки матки. При этом, у 1/5 части пациенток первой группы имелся II-III тип зоны трансформации, что также затрудняло диагностику патологического процесса шейки матки. Так как, у пациенток с неспецифической кольпоскопической картиной под бляшками лейкоплакии могут скрываться поражения разного уровня. Поэтому пациенткам с зоной трансформации I или II типа была выполнена мультифокальная биопсия. Пациенткам с зоной трансформации III типа произведена эксцизия шейки матки.

Во второй группе было установлено наличие аномальной кольпоскопической картины с выраженными изменениями II степени тяжести в виде толстого слоя ацетобелого эпителия, грубой мозаики, бугристости эпителиального пласта. Клинические проявления ВПЧ-инфекции в виде экзофитных кондилом влагалища и вульвы были выявлены у 7 пациенток данной группы. В менее чем половине случаев имелась неадекватная кольпоскопическая картина.

У пациенток из первой группы в половине случаев была диагностирована легкая степень дисплазии цервикального эпителия, в двух случаях – умеренной степени тяжести (9,0%). В 9 случаях биоптаты шейки матки не имели признаков дисплазии эпителия, а содержали участки незрелой метаплазии или парацератоза (рис. 3).

В группе пациенток с цитологическим результатом LSIL доля пациенток с легкой степенью дисплазии эпителия была существенной больше и составила 68,8% от числа обследованных женщин. Количество пациенток в данной группе с гистологическим заключением CIN II составило 9,83%.

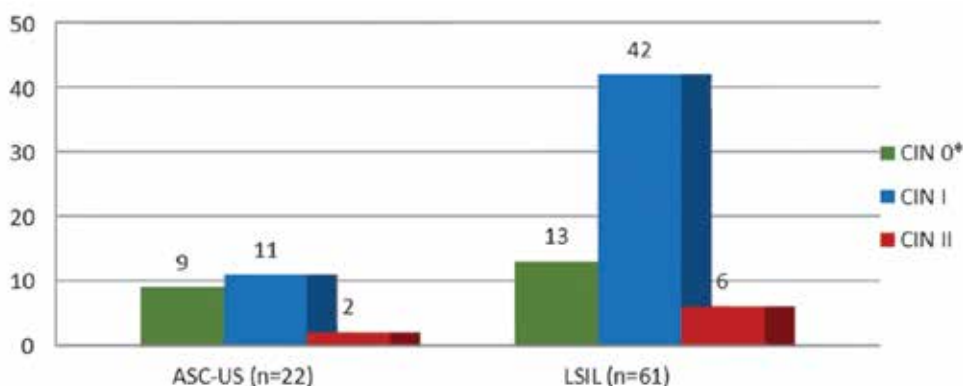


Рис. 3. Результаты биопсии у пациенток с аномальной цитологической картиной и ВПЧ-инфицированием. CIN 0* (условное обозначение) – результат гистологического исследования негативный в отношении интраэпителиального поражения многослойного плоского эпителия.

Fig. 3. The results of biopsy in patients with abnormal cytologic picture and HPV infection. CIN 0 * (symbol) is the result of histological examination negative in respect of intraepithelial lesions of pavement multilayer epithelium.

Результаты обследования пациенток после проведенного лечения

The results of the evaluation of patients after the treatment

Критерий	Тип цитологического заключения			
	ASC-US (n=93)		LSIL (n=159)	
	Абс.	%	Абс.	%
<i>Результат повторного цитологического исследования</i>				
NILM	88	94,6	144	90,6
ASC-US	4	4,3	9	5,7
LSIL	1	1,1	5	3,1
HSIL	0	0,0	1	0,6
<i>Результат повторного молекулярно-биологического исследования</i>				
ВПЧ-тестирование	4	4,3	26	16,3
Бактериальный вагиноз	13	14,0	31	19,5

Всем пациенткам наряду с аблативными, при I и II типе зоны трансформации и эксцизионными процедурами при III типе, была проведена этиотропная терапия, учитывая выявленных возбудителей, а также использовались препараты, действие которых направлено на восстановление микробиоценоза влагалища (пробиотики, иммунокорректоры). Женщинам с диагностированной ВПЧ-инфекцией наряду с препаратами, направленными на восстановление биоценоза влагалища, проводилось лечение противовирусными и иммуностимулирующими препаратами.

Через 3-6 месяцев после лечения пациенткам обеих групп было выполнено повторное цитологическое исследование и расширенная кольпоскопия. Регресс цитологических признаков ASC-US и LSIL наблюдался более чем в 90% случаев и коррелировал с элиминацией инфекционного агента и регрессом аномальных кольпоскопических картин. У 20 женщин с выявленными признаками цитологической атипии была проведена кольпоскопия с биопсией и контрольным гистологическим исследованием в случае сохранения признаков аномальной кольпоскопической картины. Из них, в 11 случаях были обнаружены морфологические признаки незрелой плоскоклеточной метаплазии, в 2 случаях – лейкоплакия без признаков дисплазии, в 6 случаях – CIN I с гистологическими признаками, индуцированными ВПЧ-инфекцией, в 1 случае была подтверждена CIN II.

У части пациенток сохранялась персистенция ВПЧ-инфекции и был отмечен рецидив бактериального вагиноза. Количество этих женщин в группе с диагностированной ранее цитологической картиной LSIL было больше по сравнению с первой группой, что может указывать на изначально торпидное сочетанное течение инфекционного процесса или определяться факторами комплаентности в проводимом курсе терапии (табл. 2).

Заключение

Персистирующая ВПЧ-инфекция, обусловленная высокоонкогенными типами способствует развитию диспластических процессов и рака шейки матки. В процессе формирования CIN ВПЧ высо-

кого канцерогенного риска поражают стволовые клетки, располагающиеся под цилиндрическим эпителием зоны трансформации и эндоцервикальных крипт. Вирус использует для размножения метаплазированный эпителий, в том числе в эндоцервикальных криптах, инициирует пролиферацию незрелых плоскоэпителиальных клеток с последующим нарастанием в них генетических нарушений. Инфицирование эпителиальных клеток шейки матки ВПЧ – необходимый, но недостаточный фактор для их малигнизации. Одним из кофакторов является воспаление и нарушение биоценоза влагалища [7, 8]. Кроме того, pH содержимого влагалища, которое, в свою очередь, зависит от *Lactobacillus spp.*, влияет на процесс плоскостной метаплазии. Таким образом, наличие по меньшей мере одной, а возможно и нескольких инфекций в сочетании с ВПЧ ускоряет развитие CIN и является фактором риска возникновения инвазивного цервикального рака.

Результаты проведенного исследования показали, что при CIN I можно придерживаться тактики консервативного лечения с обязательным контролем в виде ко-тестирования (цитологическое исследование + ВПЧ-тест) и расширенной кольпоскопией. Проведение расширенной кольпоскопии с последующей прицельной или эксцизионной биопсией должно учитывать характер зоны трансформации, наличие ВПЧ-инфекции высоких онкогенных типов.

Тактика ведения пациенток репродуктивного возраста с подтвержденной при гистологическом исследовании CIN I на амбулаторном этапе должна быть ориентирована на консервативное лечение и нормализацию биоценоза влагалища, что будет способствовать реализации щадящих, органосохраняющих принципов терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Роговская С.И., Липова Е.В. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей. Москва: StatusPraesens; 2016. 832 с. [Rogovskaya S.I., Lipova E.V. Sheika matki, vlagalische, vulva. Fiziologiya, patologiya, kolposkopiya, esteticheskaya korrekciya: rukovodstvo dlya

praktikuyuschih vrachei. Moskva: StatusPraesens; 2016. 832 p. (In Russ.).

2. Савельева Г.М., Сухих В.Н., Радзинский В.Е., Манухина И.Б. *Гинекология: национальное руководство*. Москва: ГОЭТАР-Медиа; 2017. 1008 с. [Saveleva G.M., Suhikh V.N., Radzinskii V.E., Manuhina I.B. *Ginekologiya: nacionalnoe rukovodstvo*. Moskva: GOETAR-Media; 2017. 1008 p. (In Russ.).]

3. Роговская С.И. Микробиоценоз влагалища и цервикальная патология. *Consilium medicum*. 2014; 16(6): 51-55. [Rogovskaya S.I. Mikrobiocenoz vlagalisha i cervikalnaya patologiya. *Consilium medicum*. 2014; 16(6): 51-55. (In Russ.).]

4. *Клиническая кольпоскопия. Практическое руководство*. Б.С. Аппар, Г.Л. Броцман, М. Шпицер; пер. с англ. под ред. В.Н. Прилепской и Т.Н. Бебневой. М.: Практическая медицина; 2014. 384 с. [This edition of *Colposcopy Principles and Practice*. Second Edition by B.S. Apgar, G.L. Brozman, M. Spitzer; per. s angl. pod red. V.N. Prilepskoj i T.N. Bebnevoj. M.: Prakticheskaya medicina; 2014. 384 s.].

5. Bilardi J.E., Walker S., Temple-Smith M. et al. The Burden of bacterial vaginosis: women's experience of the physical, emotional, sexual and social impact of living with recurrent bacterial vaginosis. *PLoS. One*. 2013. 8: 74378.

6. Менухова Ю.Н. Бактериальный вагиноз: этиопатогенез, клинко-лабораторные особенности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2013; 62(13): 79-87. [Menuhova Yu.N. Bakterialnii vaginoz etiopatogenez kliniko laboratornie osobennosti. *Jurnal akusherstva i jenskih boleznei*. 2013; 62(13): 79-87. (In Russ.).]

7. Макаров И.О., Гомберг М.А., Боровикова Е.И., Аракелян Л.А. Березовская Е.С. Бактериальный вагиноз: состояние изученности проблемы. *Акушерство, гинекология и репродуктология*. 2013; 7(4): 20-24. [Makarov I.O., Gomborg M.A., Borovikova E.I., Arakelyan L.A., Berezovskaya E.S., Bakterialnii vaginoz: sostoyanie izuchennosti problemi. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktologiya*. 2013; 7(4): 20-24. (In Russ.).]

8. Кира Е.Ф. Пробиотики в восстановлении микробиоценоза влагалища. *Акушерство и гинекология*. 2017; 5: 32-38. DOI: 10.18565/aig.2017.5.32-8. [Kira E.F. Probiotiki v vosstanovlenii mikrobiocenoza vlagalisha. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017; 5: 32-38. (In Russ.).]

Поступила / Received 11.01.2018
Принята в печать / Accepted 09.02.2018

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

Контактная информация: Чуприненко Людмила Михайловна; тел.: +7 (960) 481-38-15; e-mail: lmchbox@mail.ru; Россия, 350072, г. Краснодар, ул. Зиповская, д. 4/1.

Corresponding author: Lyudmila M. Chuprinenko; tel.: +7 (960) 481-38-15; e-mail: lmchbox@mail.ru; 4/1, Zipovskaya str., Krasnodar, Russia, 350072.

**В. В. ШКАРИН¹, Д. А. ДОМЕНЮК², С. В. ДМИТРИЕНКО³, М. П. ПОРФИРИАДИС², И. В. ФОМИН⁴,
В. А. БОРОДИНА³**

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ УГЛА ИНКЛИНАЦИИ ЗУБОВ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ И ПЛАНИРОВАНИИ ОРТОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, пл. Павших Борцов, д.1, Волгоград, Россия, 400131.

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

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

⁴Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Трубецкая, д.8, стр.2, Клинико-диагностический центр, Москва, Россия, 119991.

АННОТАЦИЯ

Цель. Проведение сравнительного анализа существующих методов измерения углов инклинации зубов и определение торка постоянных зубов при ортогнатическом прикусе.

Материалы и методы. Проведено измерение углов инклинации у 137 человек с физиологическим прикусом и стандартными значениями торка постоянных зубов. При измерении торка зубов были использованы четыре метода исследования. При первом методе угол инклинации, образованный окклюзионной плоскостью и условной срединной вертикалью зуба, измеряли транспортиром на распилах гипсовых моделей зубных рядов. Второй метод, позволяющий оценивать торк и ангуляцию зубов одновременно, проводили с помощью аппарата «Арко-зет» фирмы «Scheu Dental GmbH». В качестве третьего метода исследования использовалась методика анализа снимков конусно-лучевой компьютерной томографии, на которые были нанесены линейные и угловые ориентиры. Четвёртый метод исследования базировался на результатах сканирования гипсовых моделей лазерным сканером «ORAPIX» с последующим созданием цифрового трёхмерного изображения и формированием виртуальной Set-Up-модели в файле «ORAPIX» 3Tхег 2.5.0.

Результаты. Все методы измерения углов наклона зубов в вестибулярно-язычном направлении могут быть применены как в прикладном, так и в клиническом аспекте. Определение торка постоянных зубов с использованием морфометрии гипсовых моделей зубных рядов и аппаратного метода отличаются трудоёмкостью, длительностью исследований, а также наличием погрешностей в измерениях. Методики анализа снимков конусно-лучевой компьютерной томографии и использования виртуальной диагностической Set-Up-модели в файле «ORAPIX» 3Tхег 2.5.0 являются высокотехнологичными, прецизионными, а воспроизводимость и интерпретация полученных результатов даёт возможность использовать имеющиеся угловые и линейные параметры для оценки эффективности проводимых ортодонтических мероприятий на всех этапах лечения.

Заключение. Внедрение в клиническую ортодонтию полученных в результате исследований границ референсных величин и доверительных интервалов углов инклинации зубов верхней, нижней челюсти, а также наклона антагонизирующих зубов, позволит сократить временные затраты на этапе ранней диагностики и повысить эффективность контроля результатов ортодонтического лечения. Совершенствование существующих методов диагностики зубочелюстных аномалий привело к созданию высокотехнологичных, прецизионных, компьютеризированных методов измерений, внедрение в работу которых позволит не только минимизировать погрешности, связанные с инструментальными измерительными методиками структур челюстно-лицевой области, но, и за счёт прогнозируемости ортодонтического лечения, достигнуть оптимальных функционально-эстетических результатов.

Ключевые слова: торк зубов, инклинация, конусно-лучевая компьютерная томография, виртуальная диагностическая Set-Up-модель

Для цитирования: Шкарин В. В., Доменюк Д. А., Дмитриенко С. В., Порфириадис М. П., Фомин И. В., Бородина В. А. Современные подходы к определению угла инклинации зубов при диагностике и планировании ортодонтического лечения. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(2): 156-165. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-156-165

For citation: Shkarin V.V., Domenyuk D.A., Dmitrienko S.V., Porfiriadis M.P., Fomin I.V., Borodina V.A. Modern approaches

**V. V. SHKARIN¹, D. A. DOMENYUK², S. V. DMITRIENKO³, M. P. PORFIRIADIS², I. V. FOMIN⁴,
V. A. BORODINA³**

**MODERN APPROACHES TO THE DETERMINATION OF THE ANGLE OF TEETH INCLINATION
IN THE DIAGNOSIS AND PLANNING OF ORTHODONTIC TREATMENT**

¹*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Volgograd State Medical University
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Pavshikh Bortsov square., 1, Volgograd, Russia, 400131.*

²*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Stavropol State Medical University
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Mira str., 310, Stavropol, Russia, 355017.*

³*Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute – Branch Federal State Budgetary Educational Institution of
Higher Education Volgograd State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Kalinina str., 11, Pyatigorsk, Russia, 357532.*

⁴*Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «The First Moscow State Medical
University named after I.M. Sechenov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Trubetskaya
str., 8, building 2, Moscow, Russia, 119991.*

ABSTRACT

Aim. To conduct a comparative analysis of existing methods for measuring the angles of inclination of tooth and determining the torque of teeth with orthognathic occlusion.

Materials and methods. Inclination angles were measured in 137 patients with physiological occlusion and the standard values of the torques of permanent teeth. Four methods of investigation were used to measure tooth torques. In the first method, the angle of the inclination formed by the occlusal plane and the conditional middle vertical of the tooth was measured by the protractor on the incisions of the plaster models of the dentition rows. The second method, which allows evaluating torques and teeth angulation at the same time, was carried out with the aid of the «Arco-zet» apparatus of «Scheu Dental GmbH». As the third method of research, the technique of analyzing images of cone-beam computed tomography was used, on which linear and angular reference points were applied. The fourth method of investigation was based on the results of scanning gypsum models with a laser scanner "ORAPIX" with the subsequent creation of a digital three-dimensional image and the formation of a virtual Set-Up model in the file "ORAPIX" 3Txxr 2.5.0.

Results. All methods of measuring the angles of teeth in the vestibular-lingual direction can be applied both in the applied and in the clinical aspect. Determining the torques of permanent teeth using the morphometry of gypsum models of dentition and instrumentation method is characterized by laboriousness, length of studies, and also the presence of errors in measurements. Methods for analyzing images of cone-beam computed tomography and using the virtual diagnostic Set-Up model in the ORAPIX file 3Txxr 2.5.0 are high-tech, precise, and reproducibility and interpretation of the results allows using the available angular and linear parameters for assessing the effectiveness of conducted orthodontic activities at all stages of treatment.

Conclusion. The introduction into clinical orthodontics derived from research boundaries reference values and confidence intervals inclination angles of the upper teeth, the lower jaw, as well as tilt incline of teeth of antagonists will reduce the time required for the early stage diagnosis and increase the effectiveness of the test results of orthodontic treatment. Improvement of existing methods of diagnosis of dentoalveolar anomalies has led to the creation of high-tech, precision, computerized measurement methods, the introduction of which will allow not only minimizing errors associated with instrumental measurement techniques in the structures of the maxillofacial region, but, due to the predictability of orthodontic treatment, achieving optimal functional – aesthetic results.

Keywords: a torque of teeth, an angle of inclination, cone-beam computed tomography, virtual diagnostic Set-Up-model

Введение

Распространённость аномалий зубочелюстной системы, занимающих одно из ведущих мест среди патологии челюстно-лицевой области, в различных субъектах Российской Федерации колеблется от 41,1% до 95,3% (2012), что соответствует среднему и высокому уровню. Улучшение создавшейся эпидемиологической ситуации воз-

можно только после обоснования, разработки и внедрения высокоэффективных, современных лечебно-диагностических мероприятий, позволяющих достигнуть прогнозируемого результата ортодонтического лечения [1, 2, 3, 4]. Современный уровень ортодонтической помощи включает проведение комплексной патогенетической диагностики зубочелюстно-лицевых аномалий (морфометри-

ческие, кефалометрические, рентгенологические, клинические, функциональные, специальные и др.), без которых аппаратное либо реконструктивное лечение будет не рациональным [5, 6, 7, 8].

Ортодонтическое лечение пациентов с зубочелюстными аномалиями направлено на достижение оптимальной функциональной окклюзии и лицевой гармонии (эстетики). Основопологающие критерии, позволяющие достигнуть идеальную (гармоничную) норму в соотношении зубных рядов, систематизированы L.F. Andrews [9]. Отсутствие одного или нескольких ключей (компонентов) является предрасполагающим фактором в развитии рецидива зубочелюстной патологии в ретенционном периоде [10].

Инклинация (торк) – вестибулярно-оральная ориентация коронки зуба по отношению к корню зуба (третий ключ окклюзии по L.F. Andrews), а угол, образованный между перпендикуляром к окклюзионной плоскости и касательной к вестибулярной поверхности коронки зуба, определяется как торковый наклон зуба. Оптимальный наклон зубов в вестибулярно-оральном направлении играет ключевую роль на этапах планирования стоматологического лечения, влияя на статическую, функциональную окклюзию, эстетическую составляющую улыбки, а также на здоровье тканей пародонтального комплекса при жевательном нагружении [11]. Авторами доказано, что оптимальный наклон зубов в вестибулярно-оральном направлении устанавливает пространственную ориентацию наиболее выпуклых образований зуба (экватор, режущий край, пришеечная зона) по отношению к мягким тканям краевого пародонта. Это повышает сопротивляемость к микротравмам и микробной агрегации, обеспечивая поддержание адаптационных и защитных механизмов в комплексе «зуб – пародонт». Запуск патогенетических механизмов, возникающих при нарушении пространственной ориентации наиболее выпуклых образований зуба, обусловлен возникновением в маргинальной десне и пришеечной части зоны повышенного поднугрения, образующейся на стороне наклона зуба, и зоны повышенного травмирования, локализуемой на участке незащищённой слизистой оболочки десны [12, 13].

Торк коронок верхних, нижних центральных резцов, имеющий положительное (вестибулярный наклон) и отрицательное (оральный наклон) значение, влияет не только на глубину резцового перекрытия, но и на положение жевательной группы зубов. Нёбная поверхность верхних центральных резцов является зубной направляющей при движении нижней челюсти вперёд, а нарушение положения медиальных резцов приводит к дискоординации суставных и зубных траекторий нижней челюсти. Нормальное положение премоляров и моляров сохраняет межальвеолярную высоту, формирует физиологическую окклюзию, поддер-

живает адекватную функцию жевания, обеспечивая постоянный объём ротовой полости и естественную фонетику [14, 15].

Особенности расположения зубов в зубной дуге определяются вариантной анатомией углов наклона в вестибулярно-язычном и мезиально-дистальном направлениях [16, 17]. Угол инклинации является особенностью зубных дуг различных гнатических и дентальных типов, при этом основные морфометрические характеристики различных типов зубных дуг представлены в работах отечественных и зарубежных авторов [18, 19].

Основным методом исправления зубочелюстных аномалий в современной ортодонтии является «техника прямой дуги» (Strait-Wire Appliance, SWA). Применение брекетов для техники SWA, полностью запрограммированных в соответствии с законами биомеханики перемещения зубов, позволяет добиться функциональных и эстетических результатов за счёт оптимальной пространственной ориентации зубов и достижения «нормальной окклюзии» зубных рядов по L.F. Andrews. Величина наклона зубов заложена в конструкцию брекетов, что подразделяет их на различные прописи, в частности, на брекеты с «высоким», «стандартным» или «низким» торком [20, 21]. Указанные особенности прописи брекетов широко используются в клинике ортодонтии при лечении аномалий и деформаций челюстно-лицевой области, а также при изготовлении протетических конструкций у людей различных возрастных категорий [22, 23].

На указанные величины ссылаются исследователи, показавшие особенности торка зубов при различных типах зубных дуг у людей с физиологической окклюзией [24].

Установлено, что протрузия резцов оказывает влияние на величину торка, которая соответствует «высоким» значениям и встречается у людей с мезогнатическими нормодонтными, долихогнатическими нормо- и макродонтными типами зубных дуг [25].

Противоположные значения, а именно «низкие» показатели торка встречаются при ретрузии зубов, и характерны для людей с мезогнатическим микродонтным и брахиогнатическими нормо- и микродонтными типами зубных дуг [26, 27].

Средние величины торка зубов характерны для людей с мезогнатическими нормодонтным, долихогнатическим микродонтным и брахиогнатическим макродонтным типом зубных дуг при ортогнатическом прикусе [28, 29]. Параметры торка при ортогнатическом прикусе постоянных зубов, установленные различными специалистами, имеют значительную вариабельность. Существенные погрешности обусловлены различными инструментами и методами проводимых измерений [30].

Несмотря на многочисленные работы по данной тематике, в научной литературе нам не удалось найти сведений о сравнительном анализе

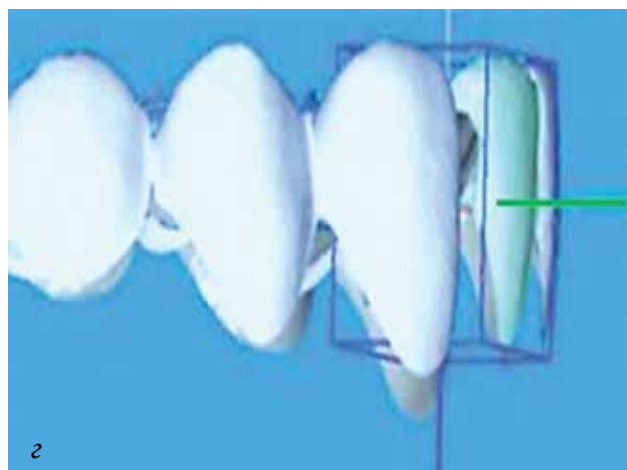
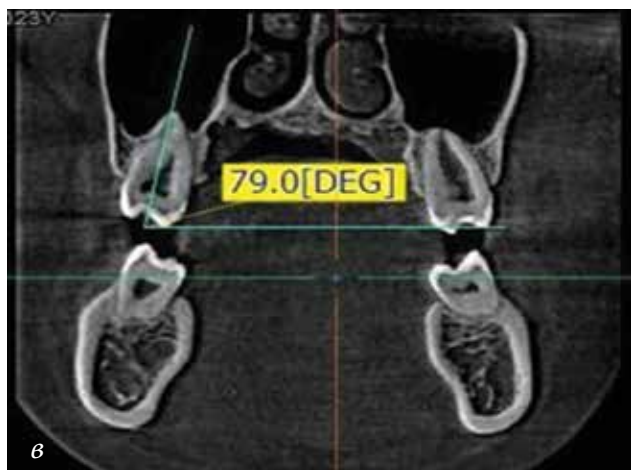
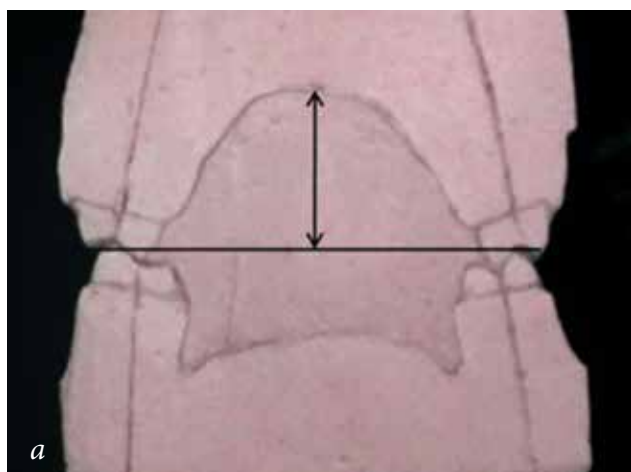


Рис. 1. Методы измерения торка зубов на распилах гипсовых моделей (а), на моделях, ориентированных по плоскости цоколя (б), на снимках конусно-лучевой компьютерной томографии (в), на диагностических виртуальных Set-Up-моделях (г).

Fig. 1. Methods for measuring tooth torque on sawing gypsum models (a), on models oriented on the base of plinth (b), on the images of cone-beam computed tomography (c), on diagnostic virtual Set-Up models (d).

методов определения углов инклинации зубов, а также преимуществах и недостатках каждого из методов измерений, что послужило целью настоящего исследования.

Цель исследования: проведение сравнительного анализа существующих методов измерения углов инклинации зубов и определение торка постоянных зубов при ортогнатическом прикусе.

Материалы и методы

Проведены измерения углов инклинации у 137 человек с физиологическим прикусом и стандартными значениями торка постоянных зубов. Для измерения торка зубов нами были использованы четыре метода исследования.

При первом методе угол инклинации измеряли на распилах гипсовых моделей челюстей. Предварительно гипсовые модели челюстей покрывали тонким слоем водостойкой краски контрастного черного цвета. Модели обеих челюстей фиксировали в положении центральной окклюзии, а свободное пространство заполняли гипсом. Модели распиливали на уровне смыкания антагонистов в трансверсальном направлении, начиная с дистального отдела зубной дуги. На распиле модели

шейки зубов с вестибулярной и язычной стороны соединяли цервикальной линией. Строили условную срединную вертикаль через средние точки окклюзионной и цервикальной плоскости. Вестибулярные бугорки верхних антимеров соединяли линией окклюзионной плоскости. Угол инклинации определяли транспортиром между окклюзионной плоскостью и условной срединной вертикалью зуба. Кроме того, оценивали угол, образованный условными срединными вертикалями антагонистов (рис. 1а).

Второй метод исследования проводили с помощью аппарата «Арко-зет» фирмы «Scheu Dental GmbH» (Германия), который позволял оценивать торк и ангуляцию зубов одновременно. Основными элементами данного аппарата являются неподвижный столик и прозрачная пластинка из оргстекла, на которую нанесена миллиметровая сетка с делениями через 1 мм (ортодонтический крест). Цоколь модели предварительно ориентирован относительно окклюзионной плоскости. Модель устанавливали на предметном столике, который снабжен уровнем, позволяющим ориентировать модель строго в горизонтальной плоскости. На каждом зубе модели с вестибулярной

стороны наносили условную срединную вертикаль. В центре коронки тонким бором делали неглубокое отверстие для возможности расположения в нем центрального щупа прибора, соединенного с измерительным приспособлением, позволяющим определять угол наклона в градусах (рис. 1б).

В качестве третьего метода исследования выбрана методика анализа снимков конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ). При этом использовался цифровой панорамный рентгеновский аппарат «PaX-i3D SC» с функцией компьютерного томографа и цефалостата FOV с принадлежностями («VATECH Global», Ю. Корея). Модель аппарата (PHT-6500) включала широкий спектр опций визуализации и позволяла получать трёхмерные изображения. Для объективности исследования томограмм, срезы ориентировали относительно окклюзионной плоскости, к которой строили перпендикуляр от режущего края или окклюзионной поверхности исследуемого зуба. Далее, выполняли условную срединную вертикаль исследуемого зуба от его режущего края (окклюзионной поверхности) через середину шейки зуба. Сформированные линии образовывали угол инклинации исследуемого зуба. Компьютерное обеспечение программы позволяло получать цифровые значения угловых и линейных величин на различных уровнях без дополнительных измерений, что существенно сокращало сроки исследования и повышало его объективность (рис. 1в).

Четвёртый метод исследования базируется на использовании виртуальной диагностической Set-Up-модели в файле «ORAPIX» 3Tхer 2.5.0 (Япония). Современная компьютерная технология «ORAPIX» (Япония) включает в себя выполнение следующих технологических этапов: получение моделей из супергипса IV класса, отлитых по двухслойным А-силиконовым оттискам с применением одноэтапного

метода; сканирование гипсовых моделей лазерным сканером «ORAPIX»; создание цифрового трёхмерного изображения (3D формат); формирование виртуальной Set-Up-модели. Компьютерная программа «ORAPIX» 3Tхer 2.5.0 позволяет получать и обрабатывать высокоточные линейные и угловые цифровые показатели, значительно сокращая сроки измерений (рис. 1г).

Критерии исключения зубов из исследования: присутствие на вестибулярной поверхности зубов виниров или прямых композитных реставраций; наличие повреждений в виде сколов (трещин) на режущих краях, режущих бугорках или вестибулярных поверхностях зубов, что не позволяло объективно определить середину высоты клинической коронки; существенная нестандартная анатомия зубов (микродентия, шиловидные резцы и др.); значительное уменьшение высоты клинической коронки зуба (патологическая стираемость и т.д.). Результаты исследования статистически обработаны с помощью пакета программ SPSS 17.0 на уровне значимости 0,05. При описании количественных признаков применяли среднюю величину (M), и стандартную ошибку средней (m). Статистическая обработка данных проводилась методами описательной статистики, методами дисперсионного анализа (критерий t-критерий Стьюдента), корреляционного анализа (парные коэффициенты корреляции Пирсона, Спирмена), а также методами непараметрической статистики (критерий Манна-Уитни и Вилкоксона).

Результаты и обсуждение

Показатели углов инклинации оценивали и сравнивали между собой с учётом проводимых методов измерений. Параметры углов инклинации зубов верхней челюсти, полученные с использованием различных методов измерений, представлены в таблице 1.

Таблица 1 / Table 1

Величина угла инклинации зубов верхней челюсти при использовании различных методов измерений, (°), (M±m)

The magnitude of the inclination angle of teeth of the upper jaw using different measurement methods, (°), (M ± m)

Наименование зуба	Величина угла инклинации при использовании:			
	Первого метода	Второго метода	Третьего метода	Четвёртого метода
Медиальный резец	10,06 ± 1,01	11,94 ± 2,67	8,22 ± 1,68	8,19 ± 1,57
Латеральный резец	6,33 ± 0,58	7,98 ± 2,33	5,21 ± 1,08	5,24 ± 0,97
Клык	3,67 ± 2,29	1,22 ± 2,73	4,39 ± 2,53	4,31 ± 2,38
Первый премоляр	- 4,67 ± 2,97	-4,77 ± 2,84	-6,34 ± 1,49	-6,26 ± 1,52
Второй премоляр	- 4,33 ± 3,91	-7,03 ± 2,33	-8,31 ± 1,88	-8,37 ± 1,96
Первый моляр	- 11,67 ± 1,53	-12,37 ± 2,39	-13,77 ± 1,64	-13,69 ± 1,72
Второй моляр	- 10,33 ± 1,57	-13,04 ± 2,41	-21,62 ± 3,13	-20,85 ± 2,94

**Величина угла инклинации зубов нижней челюсти
при использовании различных методов измерений, (°), (M±m)**

The magnitude of the inclination angle of mandibular teeth using various measurement methods, (°), (M ± m)

Наименование зуба	Величина угла инклинации при использовании:			
	Первого метода	Второго метода	Третьего метода	Четвёртого метода
Медиальный резец	0,67 ± 1,15	-1,34 ± 1,12	-1,24 ± 2,63	-1,21 ± 2,49
Латеральный резец	0,37 ± 1,53	0,98 ± 1,94	-1,39 ± 1,97	-1,43 ± 1,76
Клык	0,33 ± 0,58	-3,42 ± 3,12	-1,32 ± 3,23	-1,39 ± 3,07
Первый премоляр	- 12,32 ± 2,52	-10,94 ± 3,08	-14,49 ± 1,79	-14,27 ± 1,94
Второй премоляр	- 15,67 ± 4,04	-16,86 ± 3,42	-18,52 ± 1,83	-18,43 ± 1,88
Первый моляр	- 18,62 ± 1,53	-21,78 ± 4,12	-19,89 ± 2,48	-19,96 ± 2,13
Второй моляр	- 14,33 ± 1,15	-18,04 ± 3,87	-23,32 ± 2,87	-23,06 ± 2,59

Результаты исследования показали, что, не зависимо от метода исследования, резцы верхней челюсти наклонены в вестибулярную сторону. Цифровой диапазон варьирует от 8,19±1,57 до 11,94±2,67 градусов, что соответствует стандартным значениям. У латеральных резцов верхней челюсти торковые значения были несколько меньше (5,21±1,08 – 7,98±2,33 градусов), чем у медиальных резцов, но также имели положительные значения.

Для клыков верхней челюсти характерен наклон в вестибулярную сторону с положительными значениями угла инклинации (вариабельность 1,22±2,73 – 4,39±2,53 градусов).

Зубы, занимающие 4 и 5 позицию в зубной дуге (премоляры), имели отрицательные значения торка, и варьировали, в зависимости от метода исследования, от -4,67±2,97 и -4,33±3,91 градусов до -6,34±1,49 и -8,37±1,96 градусов соответственно.

У больших коренных зубов величина торка также имела отрицательные параметры, но они были более выражены, чем у премоляров. Вариабельность величины угла инклинации, в зависимости от метода исследования, у первых моляров составила от -11,67±1,53 до -13,77±1,64 градусов, у вторых моляров – от -10,33±1,57 до -21,62±3,13 градусов.

Важно отметить, что статистически достоверной разницы при определении величины углов инклинации верхних резцов, клыков, премоляров и первого моляра, не выявлено. Статистически значимые отличия определяются при измерении углов инклинации вторых моляров с использованием третьего (конусно-лучевой компьютерной томографии) и четвёртого (диагностических виртуальных Set-Up-моделей) методов, в сравнении с результатами, полученными первым (морфометрия гипсовых моделей челюстей) и вторым (аппа-

ратурным) методами измерений.

Параметры углов инклинации зубов нижней челюсти, полученные с использованием различных методов измерений, представлены в таблице 2.

Вестибулярно-язычная инклинация резцов нижней челюсти имела, в среднем, нулевые значения, и варьировала: у медиальных резцов от -1,34±1,12 до 0,67±1,15 градусов; у латеральных резцов от -1,43±1,76 до 0,98±1,94 градусов.

Торковые значения клыков нижней челюсти имели как положительные, так и отрицательные величины, что определялось методами исследования. При морфометрии гипсовых моделей челюстей (первый метод) угол инклинации имел нулевые значения (0,33±0,58 градусов), а при исследовании вторым, третьим и четвёртым методами, торковые параметры были отрицательными (-3,42±3,12; -1,32±3,23; -1,39±3,07 градусов соответственно), что объясняется анатомическими особенностями коронок зубов.

Нижние первые и вторые премоляры наклонены в язычную сторону, и величина вестибулярно-язычной инклинации имеет отрицательные значения (от -10,94±3,08 до -14,49±1,79 градусов и от -15,67±4,04 до -18,52±1,83 градусов соответственно). Параметры торка у больших коренных зубов имеют отрицательные величины, но они так же, как и на верхней челюсти, более выражены, чем у премоляров. Вариативность величин угла инклинации, в зависимости от метода исследования, составила: у первых моляров – от -18,62±1,53 до -21,78±4,12 градусов; у вторых моляров – от -14,33±1,15 до -23,32±2,87 градусов.

Установлено, что статистически значимые отличия при определении показателей углов инклинации нижних резцов, клыков, премоляров и первого моляра с использованием различных методов измерений, не выявлены. Статистически

**Величина угла наклона антагонизирующих зубов
при использовании различных методов измерений, (°), (M±m)**

The value of the inclination angle of teeth of antagonist's using different measurement methods, (°), (M ± m)

Наименование зуба	Величина угла наклона антагонистов при использовании:			
	первого метода	второго метода	третьего метода	четвёртого метода
Медиальный резец	124,78 ± 3,53	135,11 ± 4,25	131,78 ± 2,53	132,36 ± 2,18
Латеральный резец	131,71 ± 3,19	143,08 ± 3,85	136,74 ± 2,21	134,97 ± 2,03
Клык	166,43 ± 5,22	174,97 ± 5,81	167,58 ± 3,29	168,71 ± 2,86
Первый премоляр	170,37 ± 2,95	162,49 ± 2,52	173,71 ± 2,63	171,99 ± 2,47
Второй премоляр	179,87 ± 3,91	178,41 ± 3,68	176,23 ± 3,07	175,17 ± 3,28
Первый моляр	174,29 ± 3,82	164,97 ± 4,25	181,34 ± 2,66	180,73 ± 2,34
Второй моляр	179,41 ± 3,62	169,56 ± 4,32	199,47 ± 2,84	198,68 ± 2,90

достоверные различия отмечены при измерении углов инклинации вторых моляров с использованием четвёртого (диагностических виртуальных Set-Up-моделей), третьего (конусно-лучевой компьютерной томографии) и второго (аппаратурного) методов, по отношению к результатам, полученным первым методом (морфометрия гипсовых моделей челюстей).

С учетом значений углов инклинации менялись углы наклона антагонистов (табл. 3).

Полученные результаты свидетельствуют, что не зависимо от используемых методов измерений, вариативность межрезцового угла составила 124,78±3,53 – 135,11±4,25 градусов, что соответствует нормативным показателям (140,0±5,0 градусов).

При физиологической окклюзии величина межрезцового угла, образованного продольными осями нижних и верхних центральных резцов, коррелирует с углами наклона челюстей к плоскости основания черепа, а также параметрами межчелюстного угла. Важно отметить, что наклон резцов обеих челюстей определяется показателями межчелюстного угла: увеличение данной величины выше нормативных значений свидетельствует об уменьшении торка верхних и нижних резцов, а уменьшение ниже нормативных параметров – об увеличении торка резцов. Кроме того, при протрузии верхних центральных резцов межрезцовый угол уменьшается, при ретрузии – увеличивается.

Статистически достоверной разницы при определении величины углов наклона антагонизирующих зубов в группе резцов, клыков, премоляров с применением различных методов измерений не установлено. Статистически значимые отличия отмечены при измерении величины углов наклона первых и вторых моляров с использованием чет-

вёртого (диагностических виртуальных Set-Up-моделей) и третьего (конусно-лучевой компьютерной томографии) методов, по отношению к результатам, полученным первым (морфометрия гипсовых моделей челюстей) и вторым (аппаратурным) способам измерений.

Таким образом, все изученные методы исследования углов наклона зубов в вестибулярно-язычном направлении могут быть применены как в прикладном, так и в клиническом аспекте.

Первый метод измерения углов инклинации, основанный на изучении расчётных показателей на распилах гипсовых моделей челюстей, отличается трудоёмкостью (необходимостью окрашивания моделей, разрезания их по сегментам, построение окклюзионных плоскостей и условных срединных вертикалей) и длительностью исследования. Наличие погрешностей в измерениях, проводимых с использованием данного метода, обусловлено сложностями, связанными с нанесением морфометрических ориентиров, реперных линий и трудностями сопоставления проекционных данных.

Второй метод исследования, базирующийся на оценке торка и ангуляции зубов по вестибулярной поверхности, также недостаточно объективен. Погрешность измерений при данном исследовании связана с морфологическими (индивидуальными) особенностями и вариантной анатомией вестибулярной поверхности исследуемых зубов.

Методики анализа снимков конусно-лучевой компьютерной томографии (третий метод) и использования виртуальной диагностической Set-Up-модели в файле «ORAPIX» 3Txxr 2.5.0 (четвёртый метод) являются высокотехнологичными, прогрессивными и прецизионным. Использование данных методов измерений позволяет быстро, достоверно и, с высокой степенью точности,

проводить оценку как угловых, так и линейные параметров. Унификация данных методов, воспроизводимость полученных измерений, а также интерпретация полученных результатов в сохранённых файловых документах, даёт возможность использовать имеющиеся расчётные величины для оценки эффективности проводимых ортодонтических и ортопедических мероприятий на всех этапах лечения.

Заключение

Использованные методы измерения величины углов инклинации зубов верхней, нижней челюсти, а также определения углов наклона антагонизирующих зубов являются информативными, диагностически значимыми и могут использоваться не только для характеристики физиологической окклюзии, но и оценки эффективности проводимого ортодонтического лечения у пациентов с зубочелюстной патологией.

Цифровые показатели, полученные различными методами измерений, отличаются между собой. В одних случаях, различия угловых величин являются статистически недостоверными, в других – обусловлены морфологическими особенностями зубов и зубочелюстных сегментов.

Внедрение в клиническую ортодонтию полученных в результате исследований границ референсных величин и доверительных интервалов углов инклинации зубов верхней, нижней челюсти, а также наклона антагонизирующих зубов, позволит сократить временные затраты на этапе ранней диагностики и повысить эффективность контроля результатов ортодонтической коррекции.

С целью профилактики возникновения дисфункции височно-нижнечелюстного сустава на этапах ортодонтического лечения необходимо особое значение уделять величине торка медиальных и латеральных верхних резцов, которые выступают в качестве направляющей при движении нижней челюсти кпереди.

Результаты анализа конусно-лучевых компьютерных томограмм и цифровых трёхмерных изображений, полученных путём лазерного сканирования с формированием виртуальной Set-Up-модели на базе компьютерной программы «ORAPIX» 3Tхег 2.5.0, близки по значениям, полученным другими отечественными и зарубежными специалистами, что позволяет рекомендовать их для более широкого использования в клинике ортодонтии.

Совершенствование существующих методов диагностики зубочелюстных аномалий привело к созданию высокотехнологичных, прецизионных, компьютеризированных методов измерений структур челюстно-лицевой области, внедрение в работу которых позволит не только минимизировать погрешности, связанные с инструментальными измерительными методиками, но и за счёт прогнозируемости ортодонтического лечения, достиг-

нуть оптимальных функционально-эстетических результатов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аникиенко А.А., Панкратова Н.В., Персин Л.С., Янушевич О.О. *Системный подход в изучении взаимосвязей морфологических структур лица и черепа – путь к расширению понимания специальности «ортодонтия»*. Фундаментальные основы ортодонтии: Монография. М.: Офорт; 2014. 201 с. [Anikienko A.A., Pankratova N.V., Persin L.S., Yanushevich O.O. *System approach in studying interrelations between morphological structures of face and skull – ways of broadening understanding of specialization «orthodontia»*. Fundamental orthodontia: Monografiya. Moscow: Ofort; 2014. 201 p. (In Russ.)].
2. Токарев И.В., Кипкаева Л.В., Корхова Н.В. *Общая ортодонтия: Учебно-методическое пособие*. Минск: БГМУ; 2010. 108 с. [Tokarevich I.V., Kipkaeva L.V., Korkhova N.V. *General orthodontia: study guide*. Minsk: BGMU; 2010. 108 p. (In Russ.)].
3. Mitchell L. *An Introduction to Orthodontics*. Oxford: Oxford University Press; 2001. 227 p.
4. Хорошилкина Ф.Я. *Дефекты зубов, зубных рядов, аномалии прикуса, миофункциональные нарушения в челюстно-лицевой области и их комплексное лечение*. М.: Мединформ; 2006. 544 с. [Khoroshilkina F.Ya. *Defects of teeth, dental arcades, anomaly of occlusion, myofunctional disorders in maxillofacial area and their complex treatment*. Moscow: Medinform; 2006. 544 p. (In Russ.)].
5. Доменюк Д.А., Ведешина Э.Г., Дмитриенко С.В. *Современный подход к ведению истории болезни в клинике ортодонтии*. Ставрополь: СтГМУ; 2015. 135 с. [Domenyuk D.A., Vedeshina E.G., Dmitrienko S.V. *Modern approach to patient recording in an orthodontic clinic*. Stavropol: Stavropolskii Gos.Univ.; 2015. 135 p. (In Russ.)].
6. Персин Л.С., Слабковская А.Б., Картон Е.А., Дробышева Н.С., Попова И.В., Текучева С.В., Илюшина А.С., Порохин А.Ю., Рижинашвили Н.З., Рыбакова М.Г., Селезнев А.В., Вагатов З.И., Егiazарян А.Л., Коваленко А.В. *Ортодонтия. Современные методы диагностики аномалий зубов, зубных рядов и окклюзии: Учебное пособие*. М.: ООО "ГЭОТАР-Медиа"; 2017. 160 с. [Persin L.S., Slabkovskaya A.B., Kartan E.A., Drobysheva N.S., Popova I.V., Tekucheva S.V., Ilyushina A.S., Porokhin A.Yu., Rzhinashvili N.Z., Rybakova M.G., Seleznev A.V., Vagapov Z.I., Egiazaryan A.L., Kovalenko A.V. *Orthodontia. Modern methods to diagnose anomalies of teeth, dental arcades, and occlusions: Study guide*. Moscow: ООО "GEOTAR-Media"; 2017. 160 p. (In Russ.)].
7. Доменюк Д.А., Илджев Д.М., Будаичев Г.М., Ведешина Э.Г., Дмитриенко С.В. Оптимизация диагностики и планирования ортодонтического лечения пациентов с зубочелюстными аномалиями по результатам морфометрических исследований фронтального отдела зубной дуги. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 5: 14-21. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-5-14-21. [Domenyuk D.A., Ildzhev D.M., Budaichiev G.M., Vedeshina E.G., Dmitrienko S.V. Optimization of diagnostics and planning of orthodontic treatment of patients with dentofacial anomalies based on the results of morphometric studies of the anterior dental arch. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 5: 14-21. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-5-14-21.
8. Доменюк Д.А., Коробкеев А.А., Ведешина Э.Г., Дмитри-

енко С.В. Рентгено-морфометрические методы в оценке кефало-одонтологического статуса пациентов со сформировавшимся ортогнатическим прикусом постоянных зубов. Ставрополь: СтГМУ; 2015. 76 с. [Domenyuk D.A., Korobkeev A.A., Vedeshina E.G., Dmitrienko S.V. X-Ray and morphometric methods in assessing kefal-odontologic status of patients with formed orthodontic occlusion of permanent teeth. Stavropol: Stavropolskii Gos.Univ.; 2015. 76 p. (In Russ.)].

9. Andrews L.F. The six keys to normal occlusion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1972; 62(3): 296-309.

10. Proffit W.R. *Contemporary orthodontic.* St. Louis, Baltimor, Boston: Mosby Year Book; 2007. 751 p.

11. Хорошилкина Ф.Я. *Ортодонтия.* М.: Мединформ; 2008. 541 с. [Khoroshilkina F.Ya. *Orthodontia.* Moscow: Medinform; 2008. 541 p. (In Russ.)].

12. Давыдов Б.Н., Дмитриенко С.В., Ведешина Э.Г., Доменюк Д.А. Особенности тактики и принципов ортодонтического лечения пациентов с асимметрией зубных дуг, обусловленной различным количеством антимеров (Часть I). *Институт стоматологии.* 2017; 77(4): 64-68. [Davydov B.N., Dmitrienko S.V., Vedeshina E.G., Domenyuk D.A. Features of tactics and principles of orthodontic treatment of patients with dental arches asymmetry caused by different amounts of antimeres (Part I). *The Dental Institute.* 2017; 77(4): 64-68. (In Russ.)].

13. Коробкеев А.А., Цатурян Л.Д., Ведешина Э.Г., Дмитриенко С.В., Доменюк Д.А. Особенности челюстно-лицевой области при макродонтизме постоянных зубов. Ставрополь: СтГМУ; 2016. 159 с. [Korobkeev A.A., Tsaturyan L.D., Vedeshina E.G., Dmitrienko S.V., Domenyuk D.A. Peculiarities of maxillofacial area in macrodentism of permanent teeth. Stavropol: Stavropolskii Gos. Univ.; 2016. 159 p. (In Russ.)].

14. Доменюк Д.А., Дмитриенко С.В., Ведешина Э.Г., Рисованный С.И., Порфириадис М.П., Будайчиев Г.М. Анализ методов биометрической диагностики в трансверсальном направлении у пациентов с мезогнатическими типами зубных дуг. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2017; 6: 26-34. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-6-26-34. [Domenyuk D.A., Dmitrienko S.V., Vedeshina E.G., Risovanny S.I., Porfiriadis M.P., Budaychiev G.M. Methods of biometrical diagnostics in transversal direction in patients with mesognathic type of dental arches. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2017; 6: 26-34. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-6-26-34.

15. Бимбас Е.С., Булатова С.Р., Мягкова Н.В. *Диагностика зубочелюстных аномалий: Учебное пособие.* Екатеринбург: УГМУ; 2014. 62 с. [Bimbass E.S., Bulatova S.R., Myagkova N.V. *Diagnostics of dentofacial anomalies: study guide.* Yekaterinburg: UGMU; 2014. 62 p. (In Russ.)].

16. Ведешина Э.Г., Доменюк Д.А., Дмитриенко С.В. Определение торка и ангуляции постоянных зубов у людей с брахигнатическими формами зубных дуг в зависимости от типа зубной системы. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2015; 6: 23-30. DOI: 10.25207/1608-6228-2015-6-23-30. [Vedeshina E.G., Domenyuk D.A., Dmitrienko S.V. Determining torque and angulation of permanent teeth in cases of brachygnathic dental arches depending on dentition type. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2015; 6: 23-30. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2015-6-23-30].

17. Давыдов Б.Н., Дмитриенко С.В., Ведешина Э.Г., Доменюк Д.А. Комплексная оценка физиологической окклюзии постоянных зубов у людей с различными гнатическими, денталь-

ными типами лица и зубных дуг. *Медицинский алфавит.* 2017; 24(3): 51-55. [Davydov B.N., Dmitrienko S.V., Vedeshina E.G., Domenyuk D.A. Complex assessment of physiological occlusion of permanent teeth in people with different gnathic, dental types of face and dental arches. *Medical alphabet.* 2017; 24(3): 51-55. (In Russ.)].

18. Ведешина Э.Г., Доменюк Д.А., Дмитриенко С.В. Анатомические особенности инклинации и ангуляции постоянных зубов у людей с различными типами мезогнатических зубочелюстных дуг. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2016; 1: 16-23. DOI: 10.25207/1608-6228-2016-1-16-23. [Vedeshina E.G., Domenyuk D.A., Dmitrienko S.V. Anatomic features of inclination and angulation of permanent teeth in case of different mesognathic dental arches. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2016; 1: 16-23. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2016-1-16-23].

19. Нетцель Ф., Шульц К. *Практическое руководство по ортодонтической диагностике. Анализ и таблицы для использования в практике.* Львов, 2006. 175 с. [Netzel F., Schultz K. *Practical guide for orthodontic diagnostics. Analysis and diagrams for using in practice.* Lviv, 2006. 175 p. (In Russ.)].

20. Доменюк Д.А., Ведешина Э.Г., Дмитриенко С.В. Особенности долихогнатических зубных дуг у людей с различными вариантами размеров зубов. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2016; 1: 39-46. DOI: 10.25207/1608-6228-2016-1-39-46. [Domenyuk D.A., Vedeshina E.G., Dmitrienko S.V. Special features of dolichognathic dental arches in people with teeth size variations. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2016; 1: 39-46. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2016-1-39-46].

21. Ракош Т., Грабер Т.М. *Зубоальвеолярное и челюстно-лицевое ортодонтическое лечение.* Львов: ГалДент; 2012. 423 с. [Rakosh T., Graber T.M. *Dento-alveolar and maxillofacial orthodontic treatment.* Lviv, GalDent; 2012. 423 p. (In Russ.)].

22. Доменюк Д.А., Ведешина Э.Г., Дмитриенко С.В. Анатомо-топографическое обоснование методик построения и исследования зубочелюстных дуг. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2015; 3: 31-37. DOI: 10.25207/1608-6228-2015-3-31-37. [Domenyuk D.A., Vedeshina E.G., Dmitrienko S.V. Anatomic and topographic rationale for dental arch constructing and measuring methods. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2015; 3: 31-37. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2015-3-31-37].

23. Domenyuk D.A., Shkarin V.V., Porfiriadis M.P., Dmitrienko D.S., Dmitrienko S.V. Setting reference points for key teeth location in cases of abnormal dental arch shape. *Archiv EuroMedica.* 2017; 7(2): 111-117.

24. Давыдов Б.Н., Дмитриенко С.В., Доменюк Д.А., Порфириадис М.П. Результаты комплексной оценки функционального состояния зубочелюстной системы у пациентов с физиологической окклюзией зубных рядов (Часть I). *Институт стоматологии.* 2017; 77(4): 78-82. [Davydov B.N., Dmitrienko S.V., Domenyuk D.A., Porfiriadis M.P. Results of integrated estimation of the functional state of the dentistry system in patients with physiological occlusion of tooth rows (Part I). *The Dental Institute.* 2017; 77(4): 78-82. (In Russ.)].

25. Доменюк Д.А., Коробкеев А.А., Лепилин А.В. *Методы определения индивидуальных размеров зубных дуг по морфометрическим параметрам челюстно-лицевой области.* Ставрополь: СтГМУ; 2015. 144 с. [Domenyuk D.A., Korobkeev A.A., Lepilin A.V. *Methods to determine individual size of dental arches*

according to morphometric parameters of maxillofacial area. Stavropol: Stavropolskii Gos.Univ.; 2015. 144 p. (In Russ.)).

26. Ведешина Э.Г., Доменюк Д.А., Дмитриенко С.В. Зависимость формы и размеров зубочелюстных дуг от их стабильных параметров. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016; 3: 33-38. DOI: 10.25207/1608-6228-2016-3-33-38. [Vedeshina E.G., Domenyuk D.A., Dmitrienko S.V. Correlation between shapes and sizes of dentofacial arches and their stable parameters. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2016; 3: 33-38. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2016-3-33-38].

27. Давыдов Б.Н., Дмитриенко С.В., Ведешина Э.Г., Доменюк Д.А. Сагиттальные и трансверсальные размеры доличогнатических зубных дуг у людей с макро-, микро- и нормодонтизмом. *Институт стоматологии*. 2016; 71(2): 60-63. [Davydov B.N., Dmitrienko S.V., Vedeshina E.G., Domenyuk D.A. Sagittal and transversal dimensions of dolichognathic dental arches in humans with macrodontia, microdontia, and normodontia. *The Dental Institute*. 2016; 71(2): 60-63. (In Russ.)].

28. Доменюк Д.А., Ведешина Э.Г. Морфометрические показатели зубных дуг брахиогнатической формы с учетом размеров постоянных зубов. *Кубанский научный медицинский*

вестник. 2015; 6: 47-53. DOI: 10.25207/1608-6228-2015-6-47-53. [Domenyuk D.A., Vedeshina E.G. Morphometric parameters of brachygnathic dental arches considering size of permanent teeth. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2015; 6: 47-53. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2015-6-47-53].

29. Domenyuk D.A., Shkarin V.V., Porfiriadis M.P., Dmitrienko D.S., Dmitrienko S.V. Algorithm for forecasting the shape and size of dental arches front part in case of their deformations and anomalies. *Archiv EuroMedica*. 2017; 7(2): 105-110.

30. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Дмитриенко С.В., Ведешина Э.Г. Биометрическое обоснование основных линейных размеров зубных дуг для определения тактики ортодонтического лечения техникой эджуайс (Часть II). *Институт стоматологии*. 2016; 71(2): 66-67. [Domenyuk D.A., Davydov B.N., Vedeshina E.G., Dmitrienko S.V. Biometric justification of main linear dimensions of the dental arches in orthodontic treatment tactics' development using edgewise orthodontic technique (Part II). *The Dental Institute*. 2016; 71(2): 66-67. (In Russ.)].

Поступила / Received 28.02.2018

Принята в печать / Accepted 17.04.2018

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

Контактная информация: Доменюк Дмитрий Анатольевич; тел.: 8 (918) 870-12-05; e-mail: domeniyukda@mail.ru; Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310.

Corresponding author: Dmitry A. Domenyuk; tel.: 8 (918) 870-12-05; e-mail: domeniyukda@mail.ru; 310, Mira str., Stavropol, Russia, 355017.

АУТОИММУННЫЙ ПАНКРЕАТИТ И IGG₄-АССОЦИИРОВАННЫЕ ХОЛАНГИОПАТИИ

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

АННОТАЦИЯ

В статье обсуждается диагностика и дифференциальный диагноз хронического аутоиммунного панкреатита, сочетающегося с IgG₄-ассоциированными холангиопатиями, в том числе с поражениями других органов, как при IgG₄ системной болезни.

Ключевые слова: аутоиммунный панкреатит, холангиопатии, IgG₄ системная болезнь

Для цитирования: Кокарев Ю.С. Аутоиммунный панкреатит и IgG₄-ассоциированные холангиопатии (обзор литературы). *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(2): 166-170. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-166-170

For citation: Kokarev Yu.S. Autoimmune pancreatitis and IgG₄-associated cholangiopathies (review). *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(2): 166-170. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-166-170

YU. S. KOKAREV

AUTOIMMUNE PANCREATITIS AND IGG₄-ASSOCIATED CHOLANGIOPATHIES (REVIEW)

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

ABSTRACT

The article discusses diagnostics and differential diagnosis of chronic autoimmune pancreatitis combined with IgG₄-associated cholangiopathies, including with lesions of other organs, as in IgG₄-systemic disease.

Keywords: autoimmune pancreatitis, cholangiopathy, IgG₄-systemic disease

В настоящее время аутоиммунный панкреатит (АИП) признан самостоятельным заболеванием. Хотя Н. Sarles et al. (1961) возможно первыми описали это заболевание поджелудочной железы (ПЖ) [1], АИП был выделен в отдельную нозологию только в 90-х годах прошлого столетия [1, 2, 3, 4]. В 1991 году была дана характеристика особому варианту первичного склерозирующего холангита (ПСХ) с вовлечением ПЖ [3]. В последующем установили, что такой вариант ПСХ с АИП в большинстве случаев уступает лечению стероидами [2]. В 1995 году Yoshida et al. описали типичный АИП и предложили 12 критериев для диагностики [4]. Ключевым образом ситуация изменилась после того, как стало известно о повышении IgG₄ в сыворотке крови у пациентов с АИП, что изменило подходы диагностики и лечения такого панкреатита [5]. Впоследствии установили, что при АИП имеется интенсивная инфильтрация IgG₄-положительными клетками не только в ПЖ, но и в других органах, в том числе, в билиарной системе [6, 7]. На этом основании была выдвинута гипотеза, что АИП является проявлением системного заболе-

вания, известного как IgG₄-ассоциированная болезнь [8].

IgG₄-холангиопатия как комплексная болезнь. IgG₄-холангиопатия относится к системному воспалительному заболеванию с повреждением разных органов и систем организма. Воспаление желчных протоков происходит с участием IgG₄-позитивных плазматических клеток при повышенной концентрации IgG₄ в сыворотке крови [1]. Проявление системных реакций обусловлено диффузным воспалением, не редко как псевдотуморозное, в результате образования воспалительной массы в пораженном органе [2]. Инфильтрация Т-лимфоцитами и IgG₄ плазматическими клетками в сочетании со своеобразной формой фиброза и облитерирующими венулитам приводит к тканевым повреждениям. Среди многих Ig₄-ассоциированных патологий наиболее распространенными являются АИП и холангиопатии [3]. Эти заболевания часто сочетаются, хотя холангиопатия может протекать изолированно без вовлечения в процесс ПЖ [4].

IgG₄-ассоциированное заболевание также может иметь другие проявления: сиаладенит, болезнь

слёзных желез, забрюшинный фиброз, воспалительные псевдоопухоли печени, интерстициальное поражение легких, генерализованную лимфаденопатию брюшной полости, ретроорбитальный фиброз, поражение предстательной и щитовидной железы [2, 5, 6]. Псевдотуморозные повреждения почек, связанные с IgG₄ иммунными комплексами, при тубулоинтерстициальном нефрите в ряде случаев могут сочетаться с АИП [7]. Часты ассоциации IgG₄-холангиопатии с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), что усложняет, в частности, диагностическую ситуацию при дифференциации ПСХ и IgG₄-холангиопатий [8].

Холангиопатия и аутоиммунный панкреатит. IgG₄-холангиопатия часто сочетается с АИП как результат IgG₄ родственного заболевания с экспрессией тканей ПЖ. Панкреатические проявления IgG₄-ассоциированного заболевания включают диффузное опухолеподобное увеличение железы, образование очаговых псевдотуморозных очагов, псевдокист и стенозов протоковой системы ПЖ [5, 9, 10]. В структуре хронических панкреатитов АИП составляет около 6%. При АИП разрушаются панкреоциты, развивается облитерирующий венулит, инфильтрация тканей IgG₄-плазматическими клетками и фиброз ПЖ [11]. Выделяют два типа АИП (подтип 1 и 2) [12, 13].

Подтип 1. АИП с IgG₄-холангиопатией подтипа 1 встречается чаще у мужчин, особенно среди пожилых [14]. Симптомы неспецифичны и характеризуются легкой эпигастральной или абдоминальной болью, нежной защитой мышц в эпигастрии и потерей массы тела. Визуализирующие исследования выявляют диффузное увеличение ПЖ, имитирующее опухоль. В этой связи верно поставленный диагноз позволяет избежать неоправданной резекции ПЖ. Помимо поражения ПЖ симптомы IgG₄-ассоциированного заболевания с вовлечением других органов выявляются у 60% пациентов [12], причем в таких случаях концентрация IgG₄ в сыворотке крови обычно повышена.

С помощью УЗИ обнаруживают, увеличенную отечную диффузно гипоехогенную ПЖ (симптом «батона колбасы»). В ряде случаев выявляют очевидные гипоехогенные очаги, имитирующие опухоль. У 40% пациентов с АИП и IgG₄-холангиопатией при развитии стеноза дистального внутрипанкреатического отдела холедоха развивается обструктивная желтуха [15]. КТ выявляет усиление контрастности ПЖ с ободком низкой плотности вокруг железы в виде «капсулы». ПЖ диффузно отечная и значительно увеличена в размерах. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) позволяет обнаружить равномерное сужение главного протока ПЖ и расширение его проксимального отдела. У пациентов с АИП и IgG₄-холангиопатией подтипа 1 обычно отмечают благоприятный ответ на стероидную терапию, хотя рецидивы нередки, что считается вполне закономерным [13]. Обострения наиболее вероятны у па-

циентов с проксимальным вовлечением желчных протоков и диффузно отечной формой АИП [12]. В такой ситуации может потребоваться долгосрочная поддерживающая иммуносупрессивная терапия.

Подтип 2. АИП с IgG₄-холангиопатией подтипа 2 представляет собой специфическое повреждение ПЖ без увеличения концентрации IgG₄ в сыворотке крови [13]. Одинаково часто встречается у мужчин и женщин, но симптомы панкреатита появляются в более раннем возрасте (панкреатический тип течения встречается у 1/3 пациентов). В остальных случаях АИП с IgG₄-холангиопатией подтипа 2 начинается с обструктивной желтухи. Сочетание АИП подтипа 2 с ВЗК более вероятно, чем при IgG₄-холангиопатии подтипа 1, но как уже отмечалось, уровни IgG₄ в сыворотке крови обычно нормальные, а амилаза повышена.

При гистологическом исследовании фиброз ПЖ незначительный, облитерирующий флебит не выражен, а инфильтрация представлена меньшим количеством IgG₄-клеток. Гистологическая картина при АИП с IgG₄-холангиопатией подтипа 2 в целом представлена гранулоцитарным эпителиальным повреждением с инфильтрацией ПЖ гранулоцитарными клетками при отсутствии IgG₄ плазматических клеток, но обычно имеются морфологические признаки обструкции железы [16]. Пациенты с АИП и IgG₄-холангиопатией подтипа 2 лучше реагируют на стероидную терапию и реже имеют рецидивы после лечения кортикостероидами, чем при подтипе 1.

Итак, в целом патологии, ассоциированные с IgG₄ иммунными процессами, протекают с поражением многих органов и систем, включая ПЖ, желчные протоки, желчный пузырь, слюнные железы, забрюшинные ткани, печень, простату и щитовидную железу. IgG₄-холангиопатия обычно сочетается с АИП и, как правило, затрагивает пожилых мужчин, ассоциируется с повышением IgG₄ в сыворотке крови и клинически протекает в основном с обструктивной желтухой. Своевременное установление верного диагноза важно и необходимо для правильного выбора лечения, включая современные методы иммуносупрессивной терапии.

Обсуждение постановки диагноза АИП. АИП развивается как особая форма хронического панкреатита, характеризующаяся уникальными визуализационными, гистоморфологическими и серологическими особенностями. АИП часто ассоциируется с экстрапанкреатическими поражениями. Наиболее распространенными являются сахарный диабет, потеря массы тела и безболезненная желтуха. Желтуха, как полагают, наблюдается у 86% пациентов с АИП [17]. Обструкция желчных путей может быть вызвана воспалительным инфильтратом в виде псевдоопухолевого образования в головке ПЖ или сочетается со склерозирующим холангитом. Уровни панкреатобилиарных ферментов при АИП меняются непоследовательно и с разной степенью отклонений. Однако для

АИП характерен повышенный уровень сывороточного IgG4 > 1,4 г/л с диагностической чувствительностью и специфичностью 76% и 93% соответственно [18]. Тем не менее, следует иметь в виду, что нормальная концентрация IgG4, не исключает диагноза АИП. Кроме того, значительно повышенные уровни углеводного антигена СА 19-9 при АИП встречаются не часто, тогда как показатель > 100 МЕ/мл обычно ассоциируются с раком ПЖ [18].

Характерные КТ признаки при АИП описываются как диффузное увеличение размеров ПЖ и иррегулярного «ослабления» главного протока ПЖ. С другой стороны, возможно образование очаговых опухолеподобных воспалительных инфильтратов, чаще всего в головке и значительно реже в хвосте ПЖ. Отличительным гистологическим признаком АИП является образование «воротничкового» перидуктального инфильтрата из лимфоцитов и плазматических клеток [19]. Иммуногистохимическое окрашивание материала, полученного из ПЖ, выявляет воспалительные инфильтраты, состоящие в основном из Т-лимфоцитов и IgG4-позитивных плазматических клеток (> 30 в поле зрения IgG4-позитивных клеток при максимальном увеличении). Анализ материала, извлеченного с помощью тонкоигольной биопсии под контролем эндоскопического УЗИ и иммуногистохимического IgG4 исследования, существенно повышает точность диагностики [20].

Сопутствующие проявления АИП включают склерозирующий холангит, двусторонние сиалоадениты околоушной или подчелюстной железы, а также ксеростомию или ксерофтальмию. В одном из исследований отметили, что поражение желчных путей у пациентов с АИП достигает 17% [20]. Панкреатические и внепанкреатические проявления также уступают лечению кортикостероидами, тогда как на заболевания, имитирующие АИП, например, ПСХ и рак ПЖ, не влияют или ухудшают их течение. Уникальность ситуации с повышением IgG4 в сыворотке крови и IgG4-лимфоплазматической инфильтрацией в разных органах у пациентов с АИП предполагает, что это заболевание является панкреатическим проявлением системной болезни, связанной с IgG4 патологиями [21]. Другая обязательная особенность АИП – «чувствительность» стриктур желчных протоков на лечение кортикостероидами. Поэтому IgG4-ассоциированный холангит теперь принято относить к проявлениям системного заболевания, связанного с IgG4 патологиями в билиарной системе, могущего ассоциироваться с АИП или протекать изолированно [22, 23].

По сути IgG4-ассоциированный холангит является воспалительным фибропластическим заболеванием, являющимся причиной внутрипеченочных и проксимальных внепеченочных билиарных стриктур с аналогичными повреждениями внутрипанкреатической протоковой системы. Диагностика IgG4-ассоциированного холангита основана на

гистологическом анализе и/или ответе на терапию кортикостероидами. Обычно IgG4-ассоциированный холангит чаще развивается у мужчин на 6-7-м десятилетиях жизни и проявляется обструктивной желтухой, потерей массы тела и дискомфортом в животе. Более того, IgG4-ассоциированный холангит сочетающийся с АИП, может сопровождаться стеатореей и/или сахарным диабетом [24].

Типичная гистологическая картина IgG4-ассоциированного холангита представлена лимфо-плазматической инфильтрацией желчных протоков, а также «муфтообразным» перидуктальным воспалением и фиброзом с положительным окрашиванием IgG4-клеток, содержащихся в инфильтратах. Не всегда можно получить достаточное количество ткани при эндоскопическом изъятии биоптата для последующего гистологического исследования. Но, тем не менее, обнаружение необходимых признаков для IgG4-ассоциированного холангита из образцов желчного протока выявляются у 88% пациентов (диагностический критерий > 10 IgG4-положительных клеток в поле зрения при максимальном увеличении) [24]. Обычно концентрация сывороточного IgG4 увеличивается при IgG4-ассоциированном холангите > 1,4 г/л, но, к сожалению, диагностическая чувствительность его составляет всего лишь 74% [24]. Таким образом, нормальная концентрация IgG4 не исключает ни АИП, ни IgG4-ассоциированный холангит. Высокие уровни опухолевого маркера СА 19-9 (> 37 МЕ/мл) отмечаются примерно у 50% пациентов с IgG4-ассоциированным холангитом [24].

Внутрипеченочные стриктуры при IgG4-ассоциированном холангите очень схожи с таковыми при ПСХ. Между тем, в отличие от ПСХ, стриктуры желчных протоков при IgG4-ассоциированном холангите развиваются у пациентов более старшего возраста без ассоциации с ВЗК [23]. Обструктивная желтуха при IgG4-ассоциированном холангите развивается агрессивно с высоким подъемом щелочной фосфатазы (ЩФ) и билирубина, показатели их обычно значительно выше, чем у больных с ПСХ [22].

Сравнительное изучение холангиографических данных между ПСХ и IgG4-ассоциированным холангитом выявляет ряд особенностей. Стриктуры при ПСХ иррегулярные с чередованием сужений и эктазий как «нитка бисера» или с признаком «обрубленных ветвей» протоков билиарного дерева [25]. Напротив, стриктуры при IgG4-ассоциированном холангите сегментарные, большей длины, с дилатацией выше стеноза и локализуются чаще в дистальном отделе холедоха [25]. Билиарные стриктуры при IgG4-ассоциированном холангите разрешаются под воздействием кортикостероидов. На самом деле, стенозы могут локализоваться в любом месте желчного дерева, например, в бифуркации печеночного протока с имитацией холангиокарциномы. Известно, что многим пациентам диагноз IgG4-ассоциированного холангита устанавливали только после панкреатодуоденэктомии, проведенной по

подозрению на злокачественное новообразование [22]. С другой стороны, высокие уровни IgG₄ выявляются как при АИП, так и при IgG₄-ассоциированном холангите, но этот критерий не является решающим и не позволяет различить их между собой.

Дифференциальная диагностика. Круг дифференциальной диагностики IgG₄-ассоциированного холангита, особенно в сочетании с АИП, обширен. В первую очередь необходимо исключить аденокарциному ПЖ, холангиокарциному и ПСХ. Выяснение причины холангиопатии является сложной, но крайне важной задачей, в том числе, для выбора метода лечения.

Дифференциальная диагностика с аденокарциномой ПЖ. Рак ПЖ обычно диагностируется с появлением симптомов опухоли. К этому времени образование в ПЖ четко визуализируется на КТ. Эндоскопическое УЗИ позволяет выявить более ранние паренхиматозные изменения и уточнить диагноз после гистоморфологического анализа образцов, полученных с помощью тонкоигльной аспирационной биопсии [26].

Дифференциальная диагностика с холангиокарциномой (ХК). ХК – это первичная злокачественная опухоль, развивающаяся из эпителия желчных протоков, которая поражает как внутрипеченочные, так и внепеченочные протоки. В 2/3 случаев ХК локализуется во внепеченочных желчных протоках [27]. У пациентов с внепеченочной или печеночной ХК обычно развивается желтуха, зуд, недомогание и слабость, снижение массы тела. Лабораторные исследования выявляют холестаз и повышенный уровень СА 19-9 в сыворотке крови. ПСХ является ключевым фактором риска ХК и часто ассоциируется с одним из основных ВЗК [27].

Следует исключить также паразитарные, гепатобилиарные инфекции, холедохальные кисты, гепатолитиаз, ассоциирующиеся с ХК [27]. Диагностика ХК подразумевает применение ЭРХПГ и гистологического анализа образцов (цитологическое, гистоморфологическое исследование), в том числе, применение современных технологий – цифрового анализа и флуоресцентной гибридизации *in situ* [28]. Инфильтрирующая ХК, к сожалению, может имитировать доброкачественный склерозирующий холангит [29].

Дифференциальная диагностика с ПСХ. ПСХ – хроническое холестатическое заболевание печени неизвестной этиологии, характеризующееся диффузным воспалением и фиброзом билиарных протоков. ПСХ в первую очередь заболевают мужчины в возрасте около 30 лет [30]. Наблюдается сильная ассоциация между ПСХ и ВЗК, чаще всего с неспецифическим язвенным колитом. Клиническая картина ПСХ вариабельна. Наиболее типичны для ПСХ биохимические аномалии с повышением уровня ЩФ в 2-5 раз выше верхней границы нормы. Для установления диагноза ПСХ наиболее точным визуализирующим методом является магнитно-резонансная холангиопанкреато-

графия (МР-ХПГ). Холангиографические признаки ПСХ могут включать многофокальное образование стриктур в любых участках билиарного тракта с чередованием участков фиброза и эктазий желчных протоков. Патогномоничным гистологическим признаком является перидуктулярное развитие отека и фиброзной ткани с формированием «кожисто-луковичной манжетки» вокруг желчных протоков [31].

К осложнениям ПСХ относят холелитиаз, холедохолитиаз, образование доминирующих желчных стриктур и ХК. Доминирующие желчные стриктуры встречаются у 20-45% пациентов с ПСХ, при которых, обычно, уже имеется желтуха, зуд или холангит и боли в правом подреберье [32]. С другой стороны, IgG₄-позитивные плазматические клетки при ПСХ практически не обнаруживаются в других органах. Более того, пациенты с ПСХ в преобладающем большинстве не реагируют на терапию кортикостероидами.

Ведение и лечение. В самой большой зарегистрированной серии из 30 наблюдавшихся пациентов с IgG₄-ассоциированным холангитом, леченных кортикостероидами, 97% их них ответили на первоначальную пероральную терапию, тогда как разрешение стриктур и/или нормализация биохимических показателей, наблюдали только у 60% пациентов, из числа получавших гормоны [24]. Прекращение лечения кортикостероидами приводило у 54% пациентов к рецидивам с возобновлением симптомов заболевания или ухудшением биохимических показателей крови [24].

Сроки оптимальной продолжительности лечения кортикостероидами пациентов с IgG₄-ассоциированным холангитом еще не определены, но установлено, что иммуномодулирующие препараты могут поддерживать долгосрочную ремиссию. Стентирование доминирующих стриктур перед началом терапии может способствовать более быстрому разрешению симптомов. Обычно срок лечения преднизолоном на начальном этапе лечения составляет 8 недель и более. В качестве поддерживающей терапии больным назначают азатиоприн.

Заключение

Распознавание причин и механизмов развития стриктур желчных путей представляется сложной, но важной задачей, в том числе для определения потенциального лечения. Врач специалист гастроэнтеролог всегда должен иметь в виду IgG₄-ассоциированное заболевание у пациентов с необъяснимыми билиарными стриктурами с одновременным повреждением ПЖ. Уровни IgG₄ в сыворотке крови часто повышаются у пациентов при IgG₄-ассоциированном заболевании, но высокое содержание их не является решающим для дифференциальной диагностики аутоиммунных холангиопатий. Для распознавания их необходим комплексный анализ ряда соответствующих иммунологических исследований, биопсии ПЖ, биохимических тестов печени, а также

динамики клинических симптомов (например, разрешения после лечения кортикостероидами).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sarles H., Sarles J.C., Muratore R., Guien C. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas – an autonomous pancreatic disease? *Am. J. Dig. Dis.* 1961; 6: 688-698.
2. Ito T., Nakano I., Koyanagi S. *et al.* Autoimmune pancreatitis as a new clinical entity. Three cases of autoimmune pancreatitis with effective steroid therapy. *Dig. Dis. Sci.* 1997; 42(7): 1458-1468.
3. Kawaguchi K., Koike M., Tsuruta K., Okamoto A., Tabata I., Fujita N. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum. Pathol.* 1991; 22(4): 387-395.
4. Yoshida K., Toki F., Takeuchi T., Watanabe S., Shiratori K., Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 1995; 40(7): 1561-1568.
5. Hamano H., Kawa S., Horiuchi A. *et al.* High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344(10): 732-738.
6. Kamisawa T. IgG4-related sclerosing disease. *Intern. Med.* 2006; 45(3): 125-126.
7. Kamisawa T. IgG4-positive plasma cells specifically infiltrate various organs in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2004; 29(2): 167-168.
8. Kamisawa T., Funata N., Hayashi Y. *et al.* A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J. Gastroenterol.* 2003; 38(10): 982-984.
9. Ectors N., Maillet B., Aerts R. *et al.* Non-alcoholic duct destructive chronic pancreatitis. *Gut.* 1997; 41(2): 263-268.
10. Sood S., Fossard D.P., Shorrock K. Chronic sclerosing pancreatitis in Sjogren's syndrome: a case report. *Pancreas*. 1995; 10(4): 419-421.
11. Van Buuren H.R., Meijssen M.A., Van der Werf S.D. A patient with sclerosing autoimmune pancreatocolangitis as the cause of recurrent cholangitis following a pylorus-sparing pancreaticoduodenectomy. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2005; 149(51): 2888-2889.
12. Weber S.M., Cubukcu-Dimopulo O., Palesty J.A. *et al.* Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis: inflammatory mimic of pancreatic carcinoma. *J. Gastrointest. Surg.* 2003; 7(1): 129-137.
13. Sugumar A., Smyrk T.C., Takahashi N., Levy M.J., Chari S.T. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) and idiopathic duct centric pancreatitis (IDCP) are distinct clinical forms of autoimmune pancreatitis (AIP). *Pancreas*. 2008; 37(4): 497-497.
14. Park D.H., Kim M.H., Chari S.T. Recent advances in autoimmune pancreatitis. *Gut.* 2009; DOI: gut.2008.155853v1 (Epub ahead of print).
15. Zhang L., Notohara K., Levy M.J., Chari S.T., Smyrk T.C. IgG4-positive plasma cell infiltration in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Mod. Pathol.* 2007; 20(1): 23-28.
16. Ghazale A., Chari S.T., Smyrk T.C. *et al.* Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102(8): 1646-1653.
17. Pickartz T. *et al.* Autoimmune pancreatitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2007; 4: 314-323
18. Ghazale A. *et al.* Value of serum IgG₄ in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102: 1646-1653
19. Finkelberg D.L. *et al.* Autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med.* 2006; 355: 2670-1676
20. Chari S.T. *et al.* Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4: 1010-1016
21. Kamisawa T. and Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG₄-related sclerosing disease. *J Gastroenterol.* 2006; 41: 613-625
22. Zen Y. *et al.* IgG₄-related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumor, and sclerosing pancreatitis-associated sclerosing cholangitis: do they belong to a spectrum of sclerosing pancreatitis? *Am J Surg Pathol.* 2004; 28: 1193-1203
23. Björnsson E. *et al.* Immunoglobulin G4 associated cholangitis: description of an emerging clinical entity based on review of the literature. *Hepatology.* 2007; 45: 1547-1554
24. Ghazale A. *et al.* Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology.* 2008; 134: 706-715
25. Nakazawa T. *et al.* Cholangiography can discriminate sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis from primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc.* 2004; 60: 937-944
26. Varadarajulu S. and Wallace M.B. Applications of endoscopic ultrasonography in pancreatic cancer. *Cancer Control.* 2004; 11: 15-22.
27. Lazaridis K.N. and Gores G.J. Cholangiocarcinoma. *Gastroenterology.* 2005; 128: 1655-1667.
28. Moreno Luna L.E. *et al.* Advanced cytologic techniques for the detection of malignant pancreaticobiliary strictures. *Gastroenterology.* 2006; 131: 1064-1072.
29. Hamano H. *et al.* Immunoglobulin G4-related lymphoplasmacytic sclerosing cholangitis that mimics infiltrating hilar cholangiocarcinoma: part of a spectrum of autoimmune pancreatitis? *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 152-157.
30. Bambha K. *et al.* Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. *Gastroenterology.* 2003; 125: 1364-1369.
31. La Russo N.F. *et al.* Primary sclerosing cholangitis: summary of a workshop. *Hepatology.* 2006; 44: 746-764.
32. Small A.J. *et al.* Primary sclerosing cholangitis. In *Surgery of the Liver, Biliary Tract, and Pancreas.* (Eds Blumgart LH *et al.*) Philadelphia: WB Saunders. 2007. 613-627.

Поступила / Received 07.02.2018

Принята в печать / Accepted 26.03.2018

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов / The author declare no conflict of interest

Контактная информация: Кокарев Юрий Сергеевич; тел.: 8(918)349-14-86; e-mail: ther2kmu@mail.ru; Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4.

Corresponding author: Yuri S. Kokarev; tel.: 8(918)349-14-86; e-mail: ther2kmu@mail.ru; 4, Sedina str., Krasnodar, Russia, 350063.

РОЛЬ ПАРАТГОРМОН-РОДСТВЕННОГО ПРОТЕИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ НАРУШЕНИЙ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

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

АННОТАЦИЯ

Цель. На основании анализа данных научной литературы обобщить и представить существующую информацию о роли паратгормон-родственного протеина в патогенезе нарушений сократительной функции мочевого пузыря.

Материалы и методы. Анализ литературы в базах данных Google Scholar, Scopus, Web of Science, PubMed за весь период изучения рассматриваемой проблемы.

Результаты. В последние годы наблюдается возрастающий интерес к дисфункции мочевого пузыря при недостаточной сократительной активности детрузора. Низкий уровень активности мочевого пузыря является частым явлением, диагностику и лечение которого остаются проблемой. Существующие представления о роли паратгормон-родственного протеина (ПТГрП) в регуляции функционального состояния мочевого пузыря базируются на результатах немногочисленных, преимущественно экспериментальных, исследований. Доказано, что секреция ПТГрП индуцируется в мочевом пузыре вследствие его растяжения и препятствует спонтанному сокращению гладкой мускулатуры детрузора, имеющей ПТГ/ПТГрП-рецепторы, а также уменьшает амплитуду сокращения мочевого пузыря. Констатируется, что повышенная секреция ПТГрП в ответ на растяжение гладких мышц является компонентом аутокринного действия, расслабляющего мочевой пузырь во время наполнения. Существующие научные данные свидетельствуют, что ПТГрП является уникальным эндогенным релаксантом детрузора, который осуществляет свою функцию через ПТГ/ПТГрП-рецепторы, локализованные в мочевом пузыре. Предполагается, что ПТГрП также может оказывать паракринное действие на сосуды, регулирующие кровоток во время наполнения мочевого пузыря, или модулировать нейронную активность. Таким образом, ПТГрП является мощным эндогенным релаксантом сокращения мочевого пузыря, а аутокринный или паракринный механизмы этого эффекта являются физиологически релевантным путем, функционирующим в мочевом пузыре. Предполагается, что нарушение связывания ПТГрП с его рецептором может быть одним из элементов патогенеза заболеваний мочевого пузыря. По нашему мнению к числу причин, способствующих формированию функциональной недостаточности мочевого пузыря, можно также отнести влияние на мышечные структуры детрузора хронически повышенного содержания ПТГрП, циркулирующего в кровотоке. Это предположение базируется на сопоставлении эффектов ПТГрП на функциональное состояние мочевого пузыря, продемонстрированных как в эксперименте, так и в немногочисленных клинических исследованиях. Направленное влияние на взаимодействие ПТГрП с его специфическим рецептором ПТГ/ПТГрП рассматривается как потенциальный терапевтический подход для лечения патологических состояний, связанных с нарушением сократительной функции мочевого пузыря.

Заключение. В приведенном литературном обзоре содержатся как общие представления о функциональной недостаточности мочевого пузыря, так и о роли ПТГрП в ее развитии. Рассматриваемая проблема весьма актуальна, часто встречается в популяции, причем ассоциируется не только с урологической патологией и при этом значительно снижает качество жизни пациентов. Более детальные клинические исследования позволят конкретизировать диагностические критерии данного синдрома и разработать алгоритмы патогенетической терапии.

Ключевые слова: паратгормон-родственный протеин, мочевой пузырь, сократительная функция

Для цитирования: Медведев В.Л., Курзанов А.Н. Роль паратгормон-родственного протеина в патогенезе нарушений сократительной функции мочевого пузыря. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(2): 171-177. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-171-177

For citation: Medvedev V.L., Kurzanov A.N. Role of parathyroid hormone-related protein in pathogenesis of disorders of bladder contractile function. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(2): 171-177. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-171-177

V. L. MEDVEDEV, A. N. KURZANOV

THE ROLE OF PARATHYROID HORMONE-RELATED PROTEIN IN PATHOGENESIS OF DISORDERS OF BLADDER CONTRACTILE FUNCTION

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

ABSTRACT

Aim. Based on the analysis of the scientific literature sources, the authors aimed to summarize and present the existing

information about the role of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) in pathogenesis of disorders of bladder contractile function.

Materials and methods. Analysis of literature in databases Google Scholar, Scopus, Web of Science, PabMed for the whole time period of studying the stated problem.

Results. In the recent years, one can observe a growing interest to dysfunction of bladder with insufficient contractile activity of detrusor. The low level activity of bladder can be often observed, while its diagnostics and treatment remain problematic. The existing ideas about the role of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) in regulation of bladder's functional condition are based on the results of few and mostly experimental research studies. It is proved that PTHrP secretion is induced in bladder as a result of bladder stretching, and prevents spontaneous contraction of detrusor's smooth muscles, which has PTH/PTHrP-receptors, and also reduces contraction amplitude of bladder. It was stated that increased PTHrP secretion in response to the stretching smooth muscles is a part of autocrine effect, relaxing the bladder during its filling. The existing scientific data show that PTHrP is a unique endogenous detrusor relaxant, which functions by means of PTH/PTHrP-receptors located in bladder. It is assumed that PTHrP can also have a paracrine effect on vessels that regulate the blood flow during the bladder filling, or can change neural activity. Thus, PTHrP is a powerful endogenous relaxant of bladder contraction, while autocrine or paracrine mechanisms of this effect are physiologically relevant processes happening in bladder. It is assumed that disturbed binding PTHrP with its receptor can be part of pathogenesis of bladder disorders. In our opinion, the influence of chronic high PTHrP level in blood flow on the detrusor muscle structures can be also considered as one of the reasons that cause functional insufficiency of bladder. This assumption is based on comparison of the PTHrP-effects on the bladder functional condition, presented in the experiment, as well as in the few clinical studies. Direct influence targeting the interaction of PTHrP with its specific PTH/PTHrP-receptor is considered as a potential therapeutic approach to treat pathological conditions related to disorder of bladder contractile function.

Conclusion. The literature survey covers general ideas about functional insufficiency of bladder, as well as information about the role of PTHrP in its development. The studied problem is rather relevant and frequent in the population, and besides being seen as a urological pathology, it is associated with a considerable reduction of the quality of life for patients. More detailed clinical studies will let us specify the diagnostics criteria of this syndrome and develop the schemes for pathogenetic therapy.

Keywords: parathyroid hormone-related protein, bladder, contractile function

Интерес к изучению влияния паратгормон-родственного протеина (ПТГрП) на различные органы и анатомические структуры, нормальная функция которых связана с мышечным сокращением, возник еще в 90х годах прошлого столетия. Появился ряд публикаций, в которых в эксперименте демонстрировалось его регулирующее влияние на миокард, сосудистую стенку, матку и желчный пузырь [1]. Существующие представления о роли ПТГрП в регуляции функционального состояния мочевого пузыря базируются преимущественно на результатах немногочисленных экспериментальных исследований. Информация о причастности этого протеина к формированию дисфункции мочевого пузыря представлена единичными сообщениями. В одном из первых экспериментальных исследований, посвященных анализируемому вопросу [2] были получены доказательства того, что синтез ПТГрП в ткани гладкой мускулатуры стенки мочевого пузыря индуцируется ее механическим растяжением. Результаты эксперимента с использованием мочевого пузыря крысы в качестве модели расширяемого полого органа продемонстрировали изменения уровня мРНК ПТГрП в ответ на его произвольное наполнение. Если мочевой пузырь *in vivo* поддерживался пустым, то уровень мРНК ПТГрП постепенно снижался, в то время как при наполнении вследствие накопления мочи, уровень мРНК ПТГрП резко возрастал. Когда растяжение ограничивалось только частью мочевого пузыря, увеличение мРНК ПТГрП наблюдалось только в растянутой его части. Это позволило авторам

сделать заключение, что роль ПТГрП в контроле сократимости стенки мочевого пузыря обеспечивается по принципу отрицательной обратной связи. Всесторонний анализ экспрессии генов в модели функции накопления и опорожнения мочевого пузыря *invivo* имеет потенциальные преимущества перед моделью *invitro*, поскольку при этом учитываются как прямые рефлекторные, так и косвенные факторы, такие как гипоперфузия и гипоксия, влияющие на растяжение стенки мочевого пузыря.

Важным результатом данного исследования явилась констатация того, что рецепторы ПТГрП преимущественно локализованы в гладкой мускулатуре детрузора, где происходит одновременно продукция ПТГрП, что указывает на возможность регуляторного воздействия этого протеина аутокринным и паракринным путем на гладкую мускулатуру. Эти исследования продемонстрировали, что уротелий не является основной мишенью для ПТГрП, поскольку в нем присутствует небольшое количество ПТГрП-рецепторов и уровень ПТГрП остается постоянно небольшим при наполнении мочевого пузыря. Авторы исследования сделали заключение, что взаимодействие протеина ПТГрП с ПТГ/ПТГрП-рецепторами может индуцировать релаксацию гладкой мышцы детрузора в мочевом пузыре и эффекты ПТГрП реализуются через сигнальный путь аденилатциклаза-сАМФ-протеинкиназа-А. Другой вывод этого исследования состоит в том, что ПТГрП сильно подавляет спонтанное сокращение гладких мышц мочевого пузыря, проявляя лишь незначительное ингибирующее дей-

ствие на холинергически индуцированное сокращение мочевого пузыря. Иммуногистохимические исследования, проведенные в ткани растянутого мочевого пузыря, указывают на наличие высокой экспрессии ПТГрП в клетках гладкой мускулатуры. Реактивность мочевого пузыря *in vitro* на экзогенный ПТГрП зависела от состояния мочевого пузыря *in vivo* на момент эксцизии. В мышечных образцах, полученных из опорожненного *in vivo* мочевого пузыря, ПТГрП-(1-34)-NH₂ расслаблял сокращение детрузора, индуцированное карбахолом, дозозависимым образом, но не оказывал влияние на сокращение мышечных образцов из наполненного *in vivo* мочевого пузыря, которые имели высокую эндогенную экспрессию ПТГрП [2].

Имеются данные, что экспрессия мРНК ПТГрП и рецепторов, с которыми ПТГрП специфически связывается (ПТГ/ПТГрП-рецептор), доминируют в гладкой мускулатуре мочевого пузыря, где уровень мРНК ПТГрП был в 6 раз больше. Такая же тенденция отмечена и для мРНК ПТГ/ПТГрП-рецепторов, уровень которых в 4,4 раза выше в мышечной ткани, чем в уротелии. В отличие от динамических изменений уровней ПТГрП, экспрессия транскрипта ПТГ/ПТГрП-рецептора остается относительно стабильной при растяжении мочевого пузыря. Многими исследованиями доказано, что секреция ПТГрП индуцируется в мочевом пузыре вследствие его растяжения и препятствует спонтанному сокращению гладкой мускулатуры детрузора, имеющей ПТГ/ПТГрП-рецепторы, а также уменьшает амплитуду сокращения мочевого пузыря. Эти данные свидетельствуют о физиологическом значении взаимодействия ПТГрП с ПТГ/ПТГрП-рецепторами в регуляции функции мочевого пузыря [3, 4].

Подтверждено присутствие ПТГрП-иммунореактивности в мочевом пузыре, возрастающей в ответ на его растяжение [5]. Гипотеза о том, что продукция ПТГрП может быть увеличена исключительно растяжением, проверена путем растяжения клеток гладкой мускулатуры мочевого пузыря и анализа культуральной среды для этого белка. В ответ на механическое растяжение секреция ПТГрП увеличилась в культуре клеток гладких мышц. Иммунорадиометрический анализ показал максимальные значения секреции в течение первых восьми часов. Ингибитор синтеза белка циклогексимид подавлял базальную и индуцированную растяжением секрецию ПТГрП. Констатировано, что повышенная секреция ПТГрП в ответ на растяжение гладких мышц является компонентом аутокринного действия, расслабляющего мочевой пузырь во время наполнения. Предполагается, что ПТГрП также может оказывать паракринное действие на сосуды, регулирующие кровоток во время наполнения мочевого пузыря, или может модулировать нейронную активность [5].

Нейрогуморальная модуляция сократимости мускулатуры слизистой оболочки мочевого пузыря морских свинок в соответствии с мышечным рас-

слаблением детрузора продемонстрирована в недавней работе [6]. Мышечные структуры собственной пластинки слизистой оболочки мочевого пузыря располагались преимущественно параллельно кровеносным сосудам. Хотя ПТГрП-рецепторы экспрессировались как в детрузоре, так и в слизистой оболочке, экзогенный ПТГрП (1 нМ) подавлял спонтанные сокращения в детрузоре, но не в слизистой оболочке. Для ингибирования сократимости мышцы собственной пластинки слизистой оболочки потребовалась более высокая концентрация ПТГрП (10 нМ). Капсаицин (1 мкМ) подавлял спонтанные сокращения в слизистой оболочке, но имел возбуждающего действия на сократительную способность детрузора. Совместная локализация мускулатуры слизистой оболочки с субуротелиальными микроциркуляторными структурами стенки мочевого пузыря предполагает, что спонтанные сокращения мышцы слизистой оболочки могут функционировать, чтобы предотвратить растяжение микрососудов при расслаблении стенки мочевого пузыря во время фазы накопления. Вероятно, именно ПТГрП избирательно подавляет спонтанные сокращения в детрузоре, но не в слизистой оболочке. Таким образом, эндогенный ПТГрП может значительно увеличивать наполнение мочевого пузыря без связанной с растяжением деформации сосудистых структур слизистой оболочки [6].

Роль ПТГрП была исследована в модели острого расширения мочевого пузыря у самок крыс. Растяжение мочевого пузыря, вызванное инфравезикальной обструкцией, является часто встречающимся в урологической практике патофизиологическим состоянием, которое вызывает различные морфологические и функциональные изменения в мочевом пузыре, включая ремоделирование матрикса, мышечную гипертрофию, декомпенсацию сократительной функции мочевого пузыря и его гиперактивность [7, 8, 9]. Механическое растяжение гладкой мышцы, а также гипоперфузия с гипоксией и другие стрессоры могут вызывать транскрипционные изменения, которые в конечном итоге приводят к миогенным изменениям в функции мочевого пузыря [9-13].

В эксперименте на крысах доказано, что спонтанное сокращение нормального мочевого пузыря является очень локализованным асинхронным процессом, но оно становится более синхронизированным и имеет большую амплитуду после пересечения спинного мозга и обструкции мочеиспускательного канала [14, 15, 16]. Такое спонтанное сокращение вызывает воспаление афферентного нерва в мочевых пузырях с гиперактивностью детрузора и может лежать в основе аномального увеличения внутрипузырного давления [17, 18]. Ремоделирование мышц при острой или хронической обструкции мочеиспускательного канала часто обусловлено чрезмерной активностью детрузора при повышенной мышечной возбудимости и сократимости [8, 9].

ПТГрП может уравнивать и уменьшать уве-

личенную сократимость мышц, чтобы избежать повреждения клеток, вызванного чрезмерным растяжением или метаболическим дисбалансом. Таким образом, ПТГрП является мощным эндогенным релаксантом сокращения мочевого пузыря, а аутокринный или паракринный механизмы этого ПТГрП-индуцированного эффекта являются физиологически релевантным путем, функционирующим в мочевом пузыре. Активацию взаимодействия ПТГрП с его специфическим рецептором ПТГ/ПТГрП предлагается рассматривать как потенциальный терапевтический подход для лечения патологических состояний, связанных с чрезмерной активностью детрузора или обусловленных снижением сократительной функции, развивающееся вследствие инфравезикальной обструкции [4].

В экспериментах на новозеландских белых кроликах моделировали временную частичную обструкцию мочевого пузыря на 4-х недельный срок с последующим устранением обструкции и исследованием продукции и локализации ПТГрП в различные сроки [19]. Продукция и локализация ПТГрП были выявлены в мышцах и слизистой оболочке мочевого пузыря при помощи иммуногистохимических реакций с использованием ПТГрП-специфического антитела [20]. В контрольной группе наблюдалась низкая экспрессия ПТГрП как в слизистой оболочке мочевого пузыря, так и в мышечных слоях. После 4-недельной обструкции у экспериментальных животных в мышцах и слизистой оболочке мочевого пузыря экспрессия ПТГрП была соответственно в 3,5 и в 2 раза выше, чем в контроле. Выраженное иммуногистохимическое окрашивание ПТГрП сохранялось в мышечном слое через 4 недели после снятия обструкции, но оно возвращалось к контрольному уровню через 8 недель после устранения обструкции. В слизистой оболочке, уровень ПТГрП возвращался к контрольному уровню через 4 недели. Это исследование показало, что ПТГрП увеличивается даже после временной обструкции мочеиспускательного канала и нормализуется после устранения инфравезикальной обструкции.

Таким образом, существующая информация о взаимосвязи функционального состояния мочевого пузыря и продукции в его структурах ПТГрП получена преимущественно в экспериментальных исследованиях. Выявленные в этих исследованиях эффекты ПТГрП по мнению большинства авторов обеспечиваются посредством паракринных механизмов. В единичных клинических исследованиях проводилось иммуногистохимическое выявление пептидных фрагментов ПТГрП в стенке нейрогенного мочевого пузыря у пациентов с травмой спинного мозга. Показано, что в переходном эпителии нейрогенного мочевого пузыря выявляется интенсивное иммуногистохимическое окрашивание с антителами к ПТГрП по сравнению с уротелием здоровых добровольцев [21]. В другом клиническом исследовании иммуногистохимически изучали при-

сутствие ПТГрП в нормальной слизистой мочевого пузыря, в гиперпластическом переходном эпителии и при плоскоклеточной метаплазии в нейрогенном мочевом пузыре. Контрольная группа состояла из архивных биопсий, взятых при отсутствии патологии мочевого пузыря. В контрольной группе переходный эпителий не демонстрировал иммунного окрашивания. Положительное иммуногистохимическое окрашивание ПТГрП наблюдалось в нейрогенных мочевых пузырях во всех биоптатах при нормальном строении переходного эпителиа, в 85% биоптатов при гиперпластическом переходном эпителии и в 80% случаев при плоскоклеточной метаплазии уротелиа. По мнению авторов, это наблюдение открывает возможности для разработки инновационной терапии с использованием ПТГрП или его аналогов для коррекции нейрогенной дисфункции мочевого пузыря [22].

Релаксация мышцы детрузора является фундаментальным условием нормального функционирования мочевого пузыря. Несостоятельность этого релаксационного механизма вызывает ухудшение состояния верхних мочевых путей в результате аномального повышения внутрипузырного давления [23]. Такая патология обычно наблюдается в случаях с врожденными заболеваниями позвоночника или аномалиями развития мочевых путей, приводящими к инфравезикальной обструкции. Вышеприведенные научные данные свидетельствуют, что ПТГрП является уникальным эндогенным релаксантом детрузора, который осуществляет свою функцию через ПТГ/ПТГрП-рецепторы, локализованные в мышечной стенке мочевого пузыря. Предполагается, что подавление связывания ПТГрП с ПТГрП-рецепторами может быть одним из элементов патогенеза заболеваний мочевого пузыря.

Экспрессия ПТГрП-рецепторов в биоптатах мочевых пузырей без патологии и в мочевых пузырях после аугментационной пластики была исследована в отделении урологии Токийского женского медицинского университета [24]. Авторы установили, что цитоплазма мышечных клеток детрузора и кровеносных сосудов в контрольной группе окрашивается положительно на ПТГрП-рецепторы. Во всех аугментированных мочевых пузырях выявлено отрицательное окрашивание к ПТГрП-рецепторам в гладкомышечных клетках детрузора. Однако в большинстве образцов после аугментации выявлялось положительное окрашивание в мышечной стенке кровеносных сосудов. Если экспрессия ПТГрП-рецепторов незначительна, то такой мочевой пузырь может не реагировать на эндогенный ПТГрП, который функционирует как защитный релаксант против чрезмерного растяжения. Таким образом, изменение экспрессии ПТГрП-рецепторов может быть одной из причин избыточной емкости мочевого пузыря [24].

Нарушение эвакуаторной функции мочевого пузыря является признанной причиной симптомов нижних мочевых путей. Однако этиология этих симптомов не обязательно связана только с инфраве-

зикальной обструкции. Термины, включая малоактивный мочевой пузырь, недостаточность активности детрузора и нарушенная сократимость мышечных структур мочевого пузыря, описывают аспекты этих проблем и используются несколько взаимозаменяемо. Возможно, что отсутствие клинического эффекта при лечении данной патологии во многих случаях связано с этиологической и диагностической неточностью, обусловленной отсутствием четких терминологических определений [25, 26].

В последние годы наблюдается возрастающий интерес к дисфункции мочевого пузыря при недостаточной сократительной активности детрузора [27, 28, 29]. Международным обществом удержания мочи (ICS) в 2002 году был определен уродинамический термин гипоактивности детрузора наряду с аконтрактильностью мочевого пузыря. Определение ICS основано на критериях уродинамических нарушений сокращения мочевого пузыря и их влияния на процесс мочеиспускания. В соответствии с этим определением гипоактивность детрузора характеризуется как сокращение уменьшенной силы и/или его продолжительности, приводящее к более длительному опорожнению мочевого пузыря и/или к невозможности полного опорожнения мочевого пузыря в течение обычного промежутка времени [30]. Данное патологическое состояние полиэтиологично, затрагивает как миогенную функцию, так и нервные механизмы управления. Термин «гипоактивность детрузора» и связанные с ним симптомы и признаки остаются неоднозначными в связи с отсутствием стандартизированных и объективных диагностических методов и критериев. Существующие диагностические критерии основаны на данных уродинамических исследований, связанных с сократительной способностью мочевого пузыря, таких как максимальная скорость потока и давление детрузора при максимальном потоке. Другие критерии базируются на математических расчетах индекса сократимости мочевого пузыря, изоволюметрического индекса сократимости или на уродинамическом «стоп-тесте» [14, 31].

Применение таких критериев к гипоактивности детрузора ограничено по нескольким причинам. В первую очередь эти критерии не учитывают эффективность опорожнения пузыря, которая в основном связана с продолжительностью сокращения. Сила сокращения мочевого пузыря является лишь одним из показателей эффективности мочеиспускания, наряду со скоростью опорожнения и устойчивостью к сокращению. Таким образом, гипоактивность детрузора является частой причиной симптомов нижних мочевых путей, но все еще недостаточно исследована [27].

К числу ненейрогенных причин дисфункций мочевого пузыря помимо гипоактивности детрузора относят недостаточную активность мочевого пузыря. Это явно недооцененная, но весьма важная причина мочевых симптомов у мужчин и женщин. Обсуждение определения синдрома неактивного мочевого пузыря является темой ряда публикаций

[32, 33, 34]. Клинические проявления, такие как нарушение опорожнения мочевого пузыря, характеризующиеся сниженной скоростью мочеиспускания и/или повышенным остаточным объемом мочи, были описаны как «неактивный мочевой пузырь». Существует ограниченная информация о патогенезе и лечении этого синдрома, а определение «неактивный мочевой пузырь» остается неточным [33, 35]. В 2005 году D. Rigby предложил следующее определение данного патологического состояния: «Синдром неактивного мочевого пузыря предполагает затруднения при мочеиспускании, что приводит к неполному опорожнению мочевого пузыря» [36].

Рабочая группа ICS в рамках ежегодного совещания в 2014 году рассмотрела возможность конкретизации комплекса симптомов для определения недостаточности мочевого пузыря. Было предложено следующее рабочее определение: «Недостаточность мочевого пузыря – это комплекс симптомов, наводящий на мысль о недостаточной активности детрузора, и обычно характеризуется продолжительным временем мочеиспускания с или без ощущения неполного опорожнения мочевого пузыря, как правило, при существенно измененных характеристиках струи мочи». Следует отметить, что комплекс симптомов недостаточности мочевого пузыря не является синонимом гипоактивности детрузора, которая может быть подтверждена только при уродинамическом тестировании. Необходимо подчеркнуть, что данное определение было разработано на основе экспертного заключения и обсуждения, а не в результате проспективных исследований [37]. Однако это определение не имеет количественной оценки и не конкретизирует, что именно представляет собой сокращение уменьшенной силы или сокращение укороченной продолжительности, что означает длительное опорожнение мочевого пузыря и какой период времени считать нормальным для полного опорожнения. Это определение не содержит объяснения, какой остаточный объем мочи относительно стартового объема мочевого пузыря свидетельствует о недостаточности мочевого пузыря [38]. Классические симптомы недостаточности мочевого пузыря включают увеличение времени ожидания до начала мочеиспускания, замедленный поток мочи, прерывистость потока и необходимость использовать абдоминальное напряжение, чтобы обеспечить более полное выведение мочи, неполное опорожнение, повторное выделение мочи через несколько минут после завершения мочеиспускания, ретенцию мочи и, что важно, симптомы накопления. Пациенты могут также иметь сниженное ощущение наполненности мочевого пузыря [35, 39]. Однако ощущение неполного опорожнения и нарушения потока могут возникать у пациентов и в результате частого выделения малых порций мочи, например при детрузорной гиперактивности, то есть при абсолютно патогенетически противоположном патологическом процессе.

Что касается клинических признаков недостаточности мочевого пузыря, то они очевидны, только в случаях большого остаточного объема мочи. Для диагностики недостаточности мочевого пузыря необходимы тщательные миографические и уродинамические исследования [33]. Таким образом, в настоящее время существует необходимость в объективной параметрической функциональной оценке сократительной функции мочевого пузыря [27, 38].

Литературный обзор по изучаемой проблеме показал, что существующие представления о патогенезе недостаточной сократимости мочевого пузыря весьма ограничены. Однако известен ряд причин, способствующих развитию подобного синдрома при нарушениях центральной и периферической нейромышечной регуляции. В некоторых случаях этот синдром может быть идиопатическим или индуцированным другими причинами нейрогенного, миогенного или ятрогенного происхождения, в других он может быть результатом нормальных процессов старения или побочных эффектов лекарств [28, 29, 35, 40]. Кроме того важную роль в патогенезе данной патологии играют гипоперфузия и гипоксия тканей, особенно при таких заболеваниях как сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания и нарушения венозного кровотока в органах малого таза [11, 41, 42, 43].

Парадоксально, что недостаточность мочевого пузыря может развиваться даже в результате гипертрофии мышечной стенки мочевого пузыря [35]. Первичный механизм может быть индуцирован хронической ишемией мочевого пузыря, окислительным стрессом, приводящим к гиперактивности детрузора, которая в конечном итоге прогрессирует до его гипоактивности и неспособности опорожнить мочевой пузырь [43]. Кроме того, функциональная недостаточность детрузора является следствием хронического аномального растяжения мочевого пузыря, вызывающего повреждение мышц и фиброз [40, 43]. К ятрогенным причинам функциональной недостаточности мочевого пузыря можно отнести операции на тазовых органах, такие как радикальная простатэктомия, радикальная гистерэктомия, оперативные вмешательства по поводу рака прямой кишки [28, 35].

Проведенный литературный обзор дает общие представления о функциональной недостаточности мочевого пузыря. По нашему мнению к числу причин, способствующих формированию этого патологического состояния, можно также отнести влияние на мышечные структуры детрузора хронически повышенного содержания ПТГрП, циркулирующего в кровотоке. Это предположение базируется на сопоставлении вышеописанных эффектов ПТГрП на функциональное состояние мочевого пузыря, продемонстрированных как в эксперименте, так и в немногочисленных клинических исследованиях. Как оказалось, проблема является весьма актуальной, часто встречается в популяции, причем ассоциируется не только с урологической па-

тологией и при этом значительно снижает качество жизни пациентов. Более детальные клинические исследования позволят конкретизировать диагностические критерии данного синдрома и разработать алгоритмы патогенетической терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hara M., Liu Y.M., Zhen L.C. et al. Positive chronotropic actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide are associated with increases in the current, I(f), and the slope of the pacemaker potential. *Circulation*. 1997; 96: 3704-3709.
2. Yamamoto M., Harm S.C., Grasser W.A., Thiede M.A. Parathyroid hormone-related protein in the rat urinary bladder: a smooth muscle relaxant produced locally in response to mechanical stretch. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992; 89(12): 5326-5330.
3. Daifotis A.G., Weir E.C., Dreyer B.E., Broadus A.E. Stretch-induced parathyroid hormone-related peptide gene expression in the rat uterus. *J Biol Chem*. 1992; 267(33): 23455-8.
4. Nishikawa N., Kanematsu A., Negoro H. et al. PTHrP Is Endogenous Relaxant for Spontaneous Smooth Muscle Contraction in Urinary Bladder of Female Rat. *Endocrinology*. 2013; 154(6): 2058-2068. DOI: 10.1210/en.2012-2142.
5. Steers W.D., Broder S.R., Persson K. et al. Mechanical stretch increases secretion of parathyroid hormone-related protein by cultured bladder smooth muscle cells. *J Urol*. 1998; 160(3 Pt 1): 908-12. DOI.org/10.1016/S0022-5347(01)62831-3.
6. Lee K, Mitsui R, Kajioaka S, Naito S, Hashitani H (2016) Role of PTHrP and sensory nerve peptides in regulating the contractility of muscularis mucosae and detrusor smooth muscle in the guinea-pig bladder. *The Journal of Urology*. 2016; 196(4): 1287-1294. DOI: 10.1016/j.juro.2016.04.082.
7. Imamura M., Kanematsu A., Yamamoto S. et al. Basic fibroblast growth factor modulates proliferation and collagen expression in urinary bladder smooth muscle cells. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007; 293(4): F1007-F1017. DOI.org/10.1152/ajprenal.00107.2007.
8. Imamura M., Negoro H., Kanematsu A. et al. Basic fibroblast growth factor causes urinary bladder overactivity through gap junction generation in the smooth muscle. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009; 297(1): F46-54. DOI:10.1152/ajprenal.90207.2008.
9. Okutsu H., Matsumoto S., Ohtake A. et al. Effect of tamsulosin on bladder blood flow and bladder function in a rat model of bladder over distention/emptying induced bladder overactivity. *J Urol*. 2011; 186(6): 2470-7. DOI.org/10.1016/j.juro.2011.07.085.
10. Adam R.M., Eaton S.H., Estrada C. et al. Mechanical stretch is a highly selective regulator of gene expression in human bladder smooth muscle cells. *Physiol. Genomics*. 2004; 20(1): 36-44. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00181.2004.
11. Brading A.F. A myogenic basis for the overactive bladder. *Urology*. 1997; 50(6A Suppl): 57-67; discussion 68-73.
12. Saito M., Shimizu S., Kinoshita Y. et al. Bladder dysfunction after acute urinary retention in the rats: a novel over active bladder model. *Mol Cell Biochem*. 2010; 333(1-2): 109-14. DOI: 10.1007/s11010-009-0210-6.
13. Yang R., Amir J., Liu H., Chaqour B. Mechanical strain activates a program of genes functionally involved in paracrine signaling of angiogenesis. *Physiol. Genomics*. 2008; 36(1): 1-14. DOI: 10.1152/physiolgenomics.90291.2008.
14. Griffiths D.J. Assessment of detrusor contraction strength or contractility. *J Neurol. Urodyn*. 1991; 10: 1-18. DOI: 10.1002/j.nau.1930100102.

15. Hashitani H., Brading A.F., Suzuki H. Correlation between spontaneous electrical, calcium and mechanical activity in detrusor smooth muscle of the guinea-pig bladder. *Br J Pharmacol.* 2004; 141(1): 183-93. DOI: 10.1038 / sj.bjp.0705602.
16. Ikeda Y., Fry C., Hayashi F., Stolz D. et al. Role of gap junctions in spontaneous activity of the rat bladder. *Am J Physiol. Renal Physiol.* 2007; 293(4): F1018-25. DOI: 10.1152 / ajprenal.00183.2007.
17. McCarthy C.J., Zabbarova I.V., Brumovsky P.R. et al. Spontaneous contractions evoke afferent nerve firing in mouse bladders with detrusor overactivity. *J Urol.* 2009; 181(3): 1459-66. DOI: 10.1016 / j.juro.2008.10.139.
18. Meng E., Young J.S., Brading A.F. Spontaneous activity of mouse detrusor smooth muscle and the effects of the urothelium. *NeuroUrol. Urodyn.* 2008; 27(1): 79-87. DOI: 10.1002 / nau.20456.
19. Perez-Martinez F.C., Juan Y.S., Lin W.Y. et al. Expression of parathyroid hormone-related protein in the partially obstructed and reversed rabbit bladder. *Int. Urol. Nephrol.* 2009; 41(3): 505-11. DOI: 10.1186/1471-2490-15-2.
20. Kitazawa S., Kitazawa R., Fukase M. et al. Immunohistochemical evaluation of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) in the uterine cervix. *Int. J Cancer.* 1992; 50: 731-735.
21. Vaidyanathan S., McCreavy D.T., McDicken I.W. et al. Immunohistochemical study of parathyroid hormone-related protein in vesical transitional epithelium of patients with spinal cord injury. *Spinal cord.* 1999; 37(11): 760-764.
22. Vaidyanathan S., McDicken I.W., Mansour P. et al. Parathyroid hormone-related protein (1-34) and urothelial redifferentiation in the neuropathic urinary bladder. *Spinal Cord.* 2000; 38(9): 546-551.
23. Ozkan B., Demirkesen O., Durak H., Uygur N., Ismailoglu V., Cetinel B. Which factors predict upper urinary tract deterioration in overactive neurogenic bladder dysfunction? *Urology.* 2005; 66(1): 99-104. DOI.org/10.1016/j.urology.2005.02.009.
24. Nishikawa N., Yago R., Yamazaki Y. et al. Expression of parathyroid hormone/parathyroid hormone-related peptide receptor 1 in normal and diseased bladder detrusor muscles: a clinicopathological study. *BMC Urol.* 2015; 15(1): 2. Published online. 2015 Jan 21. DOI: 10.1186/1471-2490-15-2.
25. Smith P.P., Birder L.A., Abrams P. et al. Detrusor underactivity and the underactive bladder: Symptoms, function, cause-what do we mean? ICI-RS thinktank. 2014. *NeuroUrol. Urodyn.* 2016; 35(2): 312-7. DOI: 10.1002 / nau.22807.
26. Ahmed A., Farhan B., Vernez S., Ghoniem G.M. The challenges in the diagnosis of detrusor underactivity in clinical practice: A mini-review. *Arab Journal of Urology.* 2016; 14: 223-227. DOI: 10.1016 / j.aju.2016.06.005.
27. Osman N.I., Chapple C.R., Abrams P., et al. Detrusor underactivity and the underactive bladder: a new clinical entity? A review of current terminology, definitions, epidemiology, aetiology, and diagnosis. *Eur Urol.* 2014; 65: 389-98. DOI: 10.1016 / j.eururo.2013.10.015.
28. Van Koeveeringe G.A., Vahabi B., Andersson KE et al. Detrusor underactivity: a plea for new approaches to a common bladder dysfunction. *NeuroUrol. Urodyn.* 2011; 30: 723-8. DOI: 10.1002 / nau.21097.
29. Van Koeveeringe GA, Rademakers KL, Birder LA, et al. Detrusor underactivity: pathophysiological considerations, models and proposals for future research. ICI-RS 2013. *NeuroUrol. Urodyn.* 2014; 33: 591-6. DOI: 10.1002 / nau.22590.
30. Abrams P., Cardozo L., Fall M., et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *NeuroUrol. Urodyn.* 2002; 21: 167-78. DOI: 10.1002 / nau.10052.
31. Abrams P. Bladder outlet obstruction index, bladder contractility index and bladder voiding efficiency: three simple indices to define bladder voiding function. *BJU Int.* 1999; 84: 14-5. DOI: 10.1046 / j.1464-410x.1999.00121.x.
32. Hoag N., Gani J. Underactive Bladder: Clinical Features, Urodynamic Parameters, and Treatment. *International Neurourology Journal.* 2015; 19(3): 185-189. DOI: 10.5213 / inj.2015.19.3.185.
33. Chang Y.H., Siu J.J., Hsiao P.J., Chang C.H., Chou E.C. Review of underactive bladder. *J Formos Med Assoc.* 2018; 117(3): 178-184. DOI: 10.1016 / j.jfma.2017.09.006.
34. Uren A.D., Cotterill N., Harding C. et al. Qualitative Exploration of the Patient Experience of Underactive Bladder. *Eur Urol.* 2017; 72(3): 402-407. DOI: 10.1016 / j.eururo.2017.03.045.
35. Miyazato M., Yoshimura N., Chancellor M.B. The other bladder syndrome: underactive bladder. *Rev Urol.* 2013; 15: 11-22.
36. Rigby D. Underactive bladder syndrome. *NursStand.* 2005; 19: 57-64.
37. Chapple C.R., Osman N.I., Birder L. et al. The Underactive Bladder: A New Clinical Concept? *Eur Urol.* 2015; 68: 351-353. DOI: 10.1016 / j.eururo.2015.02.030.
38. Chapple C.R., Osman N.I. Crystallizing the Definition of Underactive Bladder Syndrome, a Common but Under-recognized Clinical Entity. *Lower Urinary Tract Symptoms.* 2015; 7: 71-76. DOI: 10.1111 / luts.12101.
39. Chung E. Underactive bladder and detrusor underactivity: a review of pathophysiology and management strategies for this poorly understood bladder syndrome. *Curr Bladder Dysfunct Rep.* 2014; 9: 250-253. DOI: 10.1007 / s11884-014-0248-5.
40. Taylor J.A., Kuchel G.A. Detrusor underactivity: clinical features and pathogenesis of an underdiagnosed geriatric condition. *J Am Geriatr. Soc.* 2006; 54: 1920-1932. DOI: 10.1111 / j.1532-5415.2006.00917.x.
41. Andersson K.E., Nomiya M. Chronic pelvic ischemia: contribution to the pathogenesis of lower urinary tract symptoms (LUTS) – A new target for pharmacological treatment? *LUTS.* 2015; 7: 1-8. DOI: 10.1111 / luts.12084.
42. Chancellor M.B., Diokno A., CURE-UAB: hedding light on the underactive bladder syndrome. *IntUrolNephrol.* 2014; 46(Suppl 1): S1. DOI: 10.1007 / s11255-014-0789-8.
43. Yoshida M., Yamaguchi O. Detrusor underactivity: the current concept of the pathophysiology. *LUTS.* 2014; 6: 131-7. DOI: 10.1111 / luts.12070.

Поступила / Received 22.01.2018
Принята в печать / Accepted 15.03.2018

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

Контактная информация: Курзанов Анатолий Николаевич; тел.: 8(988)-247-12-76; e-mail: kurzanov@mail.ru; Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина 4.

Corresponding authors: Ananoli N. Kurzanov; tel.: 8(988) 247-12-76; e-mail: kurzanov@mail.ru; 4, Sedina str., Krasnodar, Russia, 350063.

ВЫБОР ИССЛЕДОВАНИЯ В ОЦЕНКЕ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТИ СПУСКАЮЩИХСЯ ПОД ВОДУ С УЧЕТОМ МИРОВОГО АНАЛИЗА СМЕРТНОСТИ ДАЙВЕРОВ

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

АННОТАЦИЯ

Проведен ретроспективный анализ мировой смертности водолазов в воде. Показано, что не зависимо от страны происхождения основной причиной смертности является утопление, которое является результатом других, скрывающихся за ним, состояний. Одно из этих состояний – паника, развивающаяся из-за низкой стрессоустойчивости. Предлагается проведение исследования стрессоустойчивости водолазов в предпусковом периоде с целью оценки регуляторно-адаптивных возможностей спускающихся и с выдачей последующих рекомендаций о возможности погружений в данный момент времени.

Ключевые слова: регуляторно-адаптивный статус, сердечно-дыхательный синхронизм, стрессоустойчивость, дайвер, водолаз

Для цитирования: Мунтян И.М. Выбор исследования в оценке стрессоустойчивости спускающихся под воду с учетом мирового анализа смертности дайверов. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(2): 178-182. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-178-182

For citation: Muntyan I.M. Choice of research in estimating stress-resistance of divers with the account of world mortality analysis. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(2): 178-182. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-178-182

I. M. MUNTYAN

CHOICE OF RESEARCH IN ESTIMATING STRESS-RESISTANCE OF DIVERS WITH THE ACCOUNT OF WORLD MORTALITY ANALYSIS

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

ABSTRACT

A retrospective analysis of the world mortality of divers in water was carried out. It is shown that irrespective of the country of origin, the main cause of death is drowning, which is the result of other fugitives behind it. One of these states is panic which develops because of low stress resistance. It is proposed to conduct a study of the stress resistance of divers in the pre-start period to assess their regulatory and adaptive capabilities and with the issuance of subsequent recommendations on the possibility of diving at a given time.

Keywords: regulatory-adaptive status, cardio-respiratory synchronism, stress resistance, diver

Большая протяженность морских границ России (38000 км.), бурное развитие нефте- и газодобычи на шельфе, строительство дорог, мостов (трасса «Таврида»), тоннелей, развитие торгового Северного пути в сложившихся современных условиях ставят новые задачи перед водолазами всего мира. Повышается потребность в выполняемых работах под повышенным давлением газовой и водной среды. Это связано с расширением задач в труднодоступной, агрессивной для человеческого организма среде.

Водолазное дело – отрасль производственной деятельности, связанная с погружением под воду людей в специальном снаряжении для выполнения различных работ. Физиология и профессиональная гигиена водолазного труда изучают воздействие на водолаза факторов окружающей среды (повышенное давление газовой и водной среды, перепады давления, влияние индифферентных газов и др.), вызывающей в организме человека глубокие изменения. На этой основе разрабатываются режимы работы водолаза, методы

предупреждения и лечения профессиональных водолазных заболеваний. Вместе с тем при погружении на организм действуют и факторы, связанные с тяжелыми физическими и психическими нагрузками, исходящими от постоянного риска и наличия угрозы для жизни.

Согласно шкале риска и классификации условий профессиональной деятельности вышеуказанных лиц уровень оценки приемлемости риска рассчитывается как «очень высокий и высокий уровни риска, когда необходимо применять меры безопасности». Уровень летальности в год на человека у них составляет 10^{-3} - 10^{-2} . По мнению Ушакова И.Б., Бубеева Ю.А. (2015 г.) исполнение профессиональных обязанностей лицами опасных профессий влечет развитие стресса смертельно опасных ситуаций (ССОС). Стресс смертельно опасных ситуаций – чаще всего стресс комбинированный, это системная многоуровневая реакция организма человека на воздействие комплекса опасных факторов с реальным осознанием высокого риска гибели или утраты здоровья, которая проявляется в личностном, психофизиологическом, эмоционально-вегетативном и соматическом уровнях, при значительной, а возможно, и ведущей роли изменений в бессознательной и подсознательной сферах [1].

Так экстремальные условия деятельности у водолазов повышали риск развития профессионально обусловленных заболеваний и аварийных происшествий. Биологический возраст водолазов опережает паспортный на 10-12 лет [2].

Исходя из анализа смертельных исходов на европейском участке нефтегазового сектора Северного моря, можно сказать, что несмотря на небольшой процент смертности водолазов (1% от общего числа всего региона), в отдельных секторах морских объектов этот процент остается на высоком уровне. Так, из 36 случаев смерти водолазов 25 приходится на Великобританию, 8 – на Норвегию и 3 – на Германию и Францию. Распределение случаев гибели водолазов по категориям причин показало, что основная часть несчастных случаев (39%) была связана с плохим состоянием здоровья водолазов и их ошибочными действиями, 17% возникало в связи с неисправностью водолазного снаряжения, в остальных 44% случаев причины смерти установлены не были. Основной причиной смерти 42% стало утопление [3].

С. Майлс проанализировав 83 случая потери сознания под водой при использовании акваланга установил, что в 61 случае имела временная потеря сознания, однако пострадавшие пришли в себя и были спасены, 22 человека погибли [4].

Значительное количество смертельных исходов с погружающимися под воду в аквалангах в последние годы связано с развитием рекреационного дайвинга. Рекреационный дайвинг – вид подводного плавания со специальным оборудованием в целях отдыха и развлечения. В отличие от профессионального дайвинга, который на терри-

тории Российской Федерации обозначается термином водолазные работы – это вид деятельности человека под водой, выполняющего различные работы за вознаграждение. К профессиональному дайвингу предъявляются более серьезные требования, все виды этих работ в большинстве стран имеют нормативно-правовую базу, целью которой является снижение к минимуму происшествий при погружениях под воду. В то же время деятельность по осуществлению рекреационного дайвинга в большинстве своем имеет под собой слабую нормативную основу, а в некоторых странах она вообще отсутствует. А по данным многих авторов при занятии любительскими погружениями под воду ежегодно в мире умирают сотни человек.

Так, по данным изучения причин гибели при использовании аквалангов в США за 2014 год, 1220 спусков под воду закончились происшествиями, при которых необходимо было оказание неотложной медицинской помощи. За данный год фиксировали 188 смертельных случаев во всем мире, 68 пришлось на США и Канаду. Из них в 81% случаев жертвами были мужчины (55), и 19% – женщины [5]. Причины смертности дайверов приведены в таблице 1.

Таблица 1 / Table 1

**Причины смертности дайверов
в США и Канаде за 2014 год**

Causes of mortality of divers in the US and Canada
for 2014

Причина смерти	Всего погибших
Употребление алкоголя	1
Запутывание	3
Удар о скалы	1
Неисправность оборудования	4
Неправильное использование оборудования	1
Неправильное использование оборудования	6
Хронические заболевания	12
Паника	1
Отравление кислородом	1
Потеря из вида лодки	1
Волнение моря	1
Неизвестна	36
ВСЕГО	68

В Австралии в 2008 г. зарегистрировано 19 смертей [6]. Исследования смертности спускающихся под воду в 2011 году там же в Австралии показало, что смертей уже было 30, значительная часть из которых была результатом как расстройств со стороны сердечно-сосудистой системы, так и утопления. В заключениях патологоанатомического исследования погибших дайверов основной причиной смерти является утопление, оно занимает около 80% всех случаев [7].

Данные, представленные международным обществом туристической медицины, показали

ретроспективный анализ смертельных случаев с погружающимися, произошедших в Хорватии за период с 1980 по 2010 год. Были проанализированы медицинские и полицейские отчеты о 47 смертельных случаях с погружающимися. Большинство происшествий были с туристами, гражданами других государств (59,6%), из них закончились летальным исходом (70,4%). 93% погибших были мужчинами. Основная причина смерти – утопление [8].

В Японии исследователи рассмотрели случаи смертей, связанных с подводным плаванием, которые были собраны с апреля 1982 года по март 2007 года. В рассматриваемый период было зарегистрировано, в общей сложности, 40 смертей, из этого числа 34 погибших – мужчины и 6 – женщины. Возраст варьировался от 19 до 65 лет, в среднем 41,5 года. Водолазы в возрасте старше 40 лет составляли 60% всех смертельных случаев. Основная причина смерти – утопление (62,5%), за которым следует болезнь (28,5%). Средний возраст смертей от утопления и болезней составил 38,6 и 48,7 года соответственно. Из 40 погибших 24 были новичками, у которых практически не было опыта [9].

Исследования связанные со смертельным исходом в западной Норвегии 1983–2007 гг. указывают на то, что, несмотря на усилия по сокращению их числа, смертельные случаи при погружениях по-прежнему происходят в достаточном количестве. Были исследованы обстоятельства и посмертные данные в 40 фатальных авариях за указанный период времени.

Объектом анализа были профессионалы и любители подводного спорта, не имеющие опыта. В 27 случаях были обнаружены дефекты в снаряжении.

Для шести дайверов такие дефекты были причиной несчастного случая со смертельным исходом. 18 дайверов погибли на поверхности или на глубине менее 10 метров. Пять дайверов достигли уровня ниже 100 метров, и двое из них погибли на этой глубине. Смертельные случаи не зависели от сезона. Причина смерти – утопление – у 31 из 40 дайверов, один из них имел высокую концентрацию этанола в крови, в двух других случаях, этанол был обнаружен в моче, что указывает на предыдущее потребление этанола. Девять дайверов погибли от внезапной декомпрессии, легочных баротравм, подводной травмы и естественных причин. Исследование показывает, что большинство несчастных случаев со смертельным исходом можно было бы избежать, если бы соблюдались надлежащие процедуры обеспечения безопасности дайвинга [10].

В течение 2004–2006 годов в семи смертельных случаях с дайверами проводилось вскрытие в Институте юридической медицины Мюнхенского университета. Причиной смерти у всех дайверов было утопление с типичными патоморфологическими находками [11].

Все авторы сходятся к одному – основная причина смертности дайверов это утопление. Но является ли само утопление причиной смерти, или к этому приводит ряд факторов, сделавших дайвера неспособным бороться за жизнь. Утопление

во многих случаях – итог цепи событий, которое может затмевать собой истинную причину смерти.

Примером могут стать заболевания сердечно-сосудистой системы, стрессовые расстройства, потеря сознания, паника, следствием чего является удаление легочного автомата с последующей аспирацией воды в дыхательные пути. Многочисленные исследования показывают, что около 40% смертей аквалангистов связаны с паникой, которая является следствием низкой стрессоустойчивости. Паника – это временное переживание гипертрофированного страха, обуславливающее неуправляемое, нерегулируемое поведение людей, иногда с полной потерей самообладания. В ее основе лежит растерянность перед очевидной или мнимой опасностью, стремление любым путем уйти от нее, вместо того чтобы бороться с ней. Человек в смятении, не понимая, что происходит, он столбенеет, цепенеет, может терять ориентацию, у него нарушаются соотношения между основными и второстепенными действиями, которые выражаются в разобщенности структуры действий и операций, обостряются защитные рефлексы, происходит отказ от деятельности. Паника выражается в поспешности, неадекватности поступков, принятии ошибочных решений с выраженным стремлением избежать мнимой опасности [12].

Как правило, паника возникает, когда дайвер сталкивается с незнакомой или опасной ситуацией, такой как отсутствие или недостаточный запас воздуха, плохая видимость, сильное течение, непривычно большая глубина, недостаточная плавучесть, потеря из вида напарника и т.д.

При определении причин смерти дайвера очень легко не заметить психологические и физиологические проблемы, такие как паника, и усталость. Утопление маскирует собой многие другие патологии, примером может быть астма, синдром внезапной смерти, которые могут остаться незамеченными даже при вскрытии.

Все вышеперечисленное показывает недостаточность обследования лиц спускающихся под воду, как среди водолазов профессионалов, так и среди любителей (аквалангистов), у которых преимущественно вообще отсутствуют какие либо медицинские обследования.

В настоящее время медицинское сопровождение водолазных работ в Российской Федерации регламентируется приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 13 апреля 2007 г. N 269 "Об утверждении Межотраслевых правил по охране труда при проведении водолазных работ". Пункт 2.1.2. данного приказа гласит – к водолажным спускам и работам допускаются работники имеющие личную медицинскую книжку водолаза с заключением водолазно-медицинской комиссии (ВМК) о пригодности к подводным работам с указанием, по состоянию здоровья, максимальной глубины погружения в текущем году. ВМК данная категория граждан проходит ежегодно, с проведением набора исследований, которые включают: осмотр оториноларингологом, исследование органов и систем организма,

по показаниям – дополнительные лабораторные и инструментальные исследования, выполняемые в медицинской организации, специальные медико-физиологические исследования (исследование устойчивости к гипоксии, токсическому действию кислорода, токсическому действию азота, декомпрессионному газообразованию, исследование барофункции уха и околоносовых пазух в барокамере (рекомпрессионной камере) при избыточном давлении не менее 0,1 МПа). Таким образом, водолазы достаточно широко обследуются один раз в год, однако остается открытым вопрос по обследованию спускающихся под воду перед спуском, так как анализ происшествий показал, что достаточное количество смертей происходит в связи с паническими атаками, в том числе являющимися следствием низкой стрессоустойчивости [13].

В настоящее время приоритетной задачей медицины в области профилактики заболеваний, связанных с низкой стрессоустойчивостью является создание системы эффективной диагностики, включающей, наряду с классическими нозологическими клинко-инструментальными методами исследования, оценку и мониторинг функционального состояния организма.

Разработка медицинских технологий преморбидной и ранней диагностики стрессогенных расстройств и создание на их основе эффективных персонализированных программ увеличения функциональных резервов организма и оздоровления лиц групп риска – актуальная задача здравоохранения. К текущим методам и средствам оценки функционального состояния предъявляются определенные требования, построенные на донологическом подходе [14]. Это означает, что современная методика оценки функционального состояния, интересующей нас группы людей, должна базироваться на комплексном подходе, который может отразить объективные изменения, происходящие в функциональном состоянии, с целью их своевременной диагностики для предотвращения гибели людей под водой. Известные способы оценки функционального состояния организма часто базируются на изучении динамики какой-либо одной вегетативной реакции [15].

Существуют различные методики оценки функционального состояния, однако проведенная Покровским В.М., Мингалевым А.Н. работа на примере исследования уровня стрессоустойчивости у лиц экстремальных профессий с применением метода определения индекса регуляторно-адаптивного статуса (ИРАС), используя пробу сердечно-дыхательного синхронизма (СДС), показала ее высокую достоверность, информативность и доступность. Исследователи доказали, что оценка стрессоустойчивости по динамике регуляторно-адаптивного статуса (РАС) позволяет объективно характеризовать готовность человека к переносимости стресса и может быть включена в комплекс тестов для отбора лиц экстремальных профессий [16].

Для объективной количественной оценки регуляторно-адаптивного статуса (РАС) предложена проба сердечно-дыхательного синхронизма (СДС), учитывающая взаимодействие двух важнейших функций вегетативного обеспечения – сердечной и дыхательной. Проба основана на тесной функциональной взаимосвязи центральных механизмов ритмогенеза сердца и дыхания, возможности произвольного управления ритмом дыхания, участии многоуровневых афферентных и эфферентных структур центральной нервной системы [15, 16, 17]. Суть пробы сердечно-дыхательного синхронизма состоит в том, что при высокочастотном дыхании в такт оптическому или аудио сигналу у обследуемого возникает синхронизация между частотами дыхания и сердцебиением. При этом на каждый вдох через определенный промежуток времени приходится одно сокращение сердца [18]. Среди параметров сердечно-дыхательного синхронизма наиболее значимыми являются: диапазон синхронизма (ДС), длительность развития сердечно-дыхательного синхронизма на минимальной границе диапазона синхронизации ($ДлР_{мин.гр.}$). В целях интеграции этих наиболее информативных параметров сердечно-дыхательного синхронизма введен индекс регуляторно-адаптивного статуса (ИРАС), вычисляемый как $ДС/(ДлР_{мин.гр.}) \times 100$. По величине ИРАС оценивали регуляторно-адаптивные возможности (РАВ) организма. При ИРАС выше 100 РАВ оценивали высокими, при 50-99 – хорошим, при 25-49 – удовлетворительным, при 10-24 – низкими, при ИРАС меньше 9 – неудовлетворительными [17].

Заключение

Проведенный анализ аварийных случаев с дайверами показывает, что в большинстве случаев причина смерти – утопление, которое является следствием раннее развивающихся в организме расстройств, примером может стать паника. Ей подвержены люди с низкой стрессоустойчивостью. Зная перед погружением под воду уровень стрессоустойчивости, можно спланировать его, отменить, перенести на более поздний срок для предупреждения гибели человека. Наиболее информативным в данном контексте тестом может являться оценка стрессоустойчивости с применением метода определения индекса регуляторно-адаптивного статуса, используя пробу сердечно-дыхательного синхронизма. Описанные профессором Покровским В.М. реакции организма на стресс перед прыжком с парашютом, с разделением испытуемых на три группы – с низким, средним и высоким уровнями стрессоустойчивости можно применить и к дайверам, учитывая высокий риск для жизни в обоих случаях. Проведение таких исследований перед спуском позволит судить об уровне стрессоустойчивости дайвера и, если этот уровень окажется низким – дать рекомендации об отмене погружения в данный период времени.

В литературе недостаточно описано влияние погружений под воду на РАС человека. Вместе с тем исследование воздействия стресса на погружающихся под воду может опосредовать их различные вегета-

тивные реакции и клинические результаты. Актуальность исследований обусловлена необходимостью предотвращения как гибели людей, так и оптимизации работоспособности организма человека в условиях повышенного стрессогенного влияния внешней среды, с выработкой комплекса тестов для отбора лиц экстремальных профессий, на примере водолазов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ушаков И.Б., Бубеев Ю.А. Стресс смертельно опасных состояний у летного состава в условиях локального конфликта. XI Всероссийская научно-практическая конференция "Боевой стресс. Медико-психологическая реабилитация лиц опасных профессий" 2015. [Ushakov I.B., Bubeev Yu.A., Stress of mortally dangerous conditions in the flight crew in conditions of local conflict. XI All-Russian scientific-practical conference "Combat stress: medical and psychological rehabilitation of people of dangerous occupations" 2015].
2. Медведев Л.Г., Стаценко А.В. Медико-социальные аспекты профессиональной деятельности водолазов и подводников. *Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях*. 2008; 2: 19-23. [Medvedev L.G., Statsenko A.V. Medico-social aspects of professional activities of divers and submariners. *Med.-biol. and socio-psyhol. probl. of safety in emergency situations*. 2008; 2: 19-23].
3. Vann R.D., Lang M.A., eds. *Recreational Diving Fatalities*. Proceedings of the Divers Alert Network 2010 April 8-10 Workshop. Durham, N.C.: Divers Alert Network; 2011. 5-10.
4. Щеголев В.А., Попов С.В., Несчастные случаи, возникающие с водолазами в связи с особенностями водной среды и несоблюдением мер безопасности. *Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях*. 2013; 2: 28. [Schegolev V.A., Popov S.V. Accidents occurring with divers due to water conditions and non-compliance with safety measures. *Med.-biol. and socio-psyhol. probl. of safety in emergency situations*. 2013; 2: 28.].
5. Peter Buzzacott, Jeannette P. Moore, Brittany M. Rowley, James L. Caruso, Craig Nelson, and Petar J. Denoble. *A report on 2014 data on diving fatalities, injuries, and incidents*. DAN Annual Diving Report 2016 Edition: [Internet] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK424397/>.
6. Lippmann J., Walker D., Lawrence C. et al. Provisional report on diving-related fatalities in Australian waters 2008. *Diving and hyperbaric medicine: the journal of the South Pacific Underwater Medicine Society*. 2013; 43(1): 16-34.
7. Michael Davis. *Diving and Hyperbaric Medicine*. 2016; 46(4): 197.
8. Stemberga V., Petaros A., Rasic V., Azman J., Sosa I., Coklo M., Uhas I., Bosnar A. Dive-related fatalities among tourist and local divers in the northern Croatian littoral (1980-2010). *J Travel Med*. 2013; 20(2): 101-6. DOI: 10.1111/jtm.12011. Epub 2013 Jan 31.
9. Ihama Y., Miyazaki T., Fuke C., Mukai T., Ohno Y., Sato Y. Scuba-diving related deaths in Okinawa, Japan, from 1982 to 2007. *Leg Med (Tokyo)*. 2008; 10: 119-124.
10. Ramnefjell M.P., Morild I., Mork S.J., Lilleng P.K. Fatal diving accidents in western Norway 1983-2007. *Forensic Sci Int*. 2012. 30; 223(1-3): e22-6. DOI: 10.1016/j.forsciint.2012.08.042. Epub 2012 Sep 13.
11. Lüderwald S., Zinka B. Fatal diving accidents: two case reports and an overview of the role of forensic examinations. *Forensic Sci Int*. 2008; 180(2-3): e1-5. DOI: 10.1016/j.forsciint.2008.06.011. Epub 2008 Aug 15.
12. Линчук Т.П., Михалёва И.М. Учебное пособие для специальности «Психология» заочной формы обучения. Иркутск: Изд-во ИрГТУ; 2010. 160 с. [Lynchuk T.P., Mikhaleva I.M. *Textbook for the specialty "Psychology" of the correspondence form of training*. Irkutsk: Publishing house IrGTU; 2010. 160 p.].
13. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 13 апреля 2007 г. № 269 "Об утверждении Межотраслевых правил по охране труда при проведении водолазных работ". [Order of the Ministry of Healthcare and Social Development of the Russian Federation of April 13, 2007 N 269 "On the approval of Interdepartmental rules for labor protection in the conduct of diving operations"].
14. Подушкина И.В., Квасов С.Е., Абанин А.М., Матвеева В.В., Щедриный А.В. Мета-анализ возможностей использования аппаратно-программных комплексов для исследования и оценки функциональных резервов организма лиц опасных профессий. *Медицинский альманах*. 2016; 1: 10-13. [Podushkina I.V., Kvasov S.E., Abanin A.M., Matveeva V.V., Shchedriv A.V., Meta-analysis of the possibilities of using hardware-software complexes for research and evaluation of the functional reserves of the organism of people of dangerous occupations. *Medical Almanac*. 2016; 1: 10-13].
15. Щербатых Ю.В. *Вегетативные проявления экзаменационного стресса*. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук. СПб. 2001. 32 с. [Shcherbatykh Yu.V., *Vegetative manifestations of examination stress*. The dissertation author's abstract on competition of a scientific degree of the doctor of biological sciences. SPb. 2001. 32 p.].
16. Покровский В.М., Мингалев А.Н. Регуляторно-адаптивный статус в оценке стрессоустойчивости человека. *Физиология человека*. 2012; 38(1): 77-81. [Pokrovsky V.M., Mingalev A.N., Regulatory adaptive status in assessing the stress-resistance of a person. *Human Physiology*. 2012; 38(1): 77-81].
17. Покровский В.М. *Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивного статуса организма*. Краснодар: Кубань-книга; 2007. 243 с. [Pokrovsky V.M. *Cardiopulmonary synchronism in the evaluation of the regulatory and adaptive status of the organism*. Krasnodar: Kuban-book; 2007. 243 p.].
18. Покровский В.М., Абушкевич В.Г., Потягайло Е.Г. и др. Сердечно-дыхательный синхронизм: выявление у человека, зависимость от свойств нервной системы и функциональных состояний организма. *Успехи физиол. наук*. 2003; 34(3): 68. [Pokrovsky V.M., Abushkevich V.G., Potyagaylo Ye.G. and others. Cardiopulmonary synchronism: detection in humans, dependence on the properties of the nervous system and functional states of the organism. *Success of physiological sciences*. 2003; 34(3): 68].

Поступила / Received 24.02.2018

Принята в печать / Accepted 04.04.2018

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов / The author declare no conflict of interest

Контактная информация: Мунтян Иван Михайлович; тел.: +7 (928) 424-77-31; e-mail: madagascar82@mail.ru; Россия, 353440, г. Анапа, ул. Ленина, д. 153.

Corresponding author: Ivan M. Muntyan; tel.: +7 (928) 424-77-31; e-mail: madagascar82@mail.ru; 153, Lenina str., Anapa, Russia, 353440.

А. С. БАГДАСАРЬЯН¹, А. А. СИРУНЯНЦ¹, М. Б. АНДРЕЕВА¹, А. И. РЕМИЗОВА¹, Д. В. ПУХНЯК¹,
Ж. А. КАМАЛЯН²

СИНДРОМ КЛИППЕЛЯ-ТРЕНОНЕ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

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

²Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения Краснодарская городская клиническая больница скорой медицинской помощи (МБУЗ КГК БСМП), ул. им. 40-летия Победы, д. 14, Краснодар, Россия, 350042.

АННОТАЦИЯ

Цель. Ознакомить врачей практического здравоохранения с клиническими проявлениями, современными методами диагностики и тактики лечения пациентов с редким наследственным сосудистым заболеванием, преимущественно поражающим сосуды нижних конечностей – синдромом Клиппеля-Треноне.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ анамнестических данных, течения заболевания, результатов лабораторных и инструментальных исследований, определена тактика лечения пациентов.

Результаты. Синдром Клиппеля-Треноне является разновидностью системных наследственных флебоангиодисплазий. Аномалия диагностируется сразу при рождении на основании знания клинических симптомов или в ходе развития ребенка, когда становятся более очевидными типичные проявления заболевания. Своевременно проведенные инструментальные исследования позволяют оценить степень тяжести поражения сосудистого русла, уточнить наличие сопутствующих аномалий с целью выбора эффективного метода лечения, дифференцировать тип варикозной трансформации вен нижних конечностей, предотвратить необоснованную флэбэктомию, влекущую необратимые последствия. Заключение. Знание клинических проявлений, дифференциальная диагностика и своевременный выбор тактики ведения больных с синдромом Клиппеля-Треноне приобретают особое значение для врачей всех уровней оказания медицинской помощи с целью сохранения качества жизни.

Ключевые слова: наследственное заболевание, синдром Клиппеля-Треноне, ангиодисплазия

Для цитирования: Багдасарьян А.С., Сирунянц А.А., Андреева М.Б., Ремизова А.И., Пухняк Д.В., Камалян Ж.А. Синдром Клиппеля-Треноне в практике врача скорой медицинской помощи. Кубанский научный медицинский вестник. 2018; 25(2): 183-186. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-183-186

For citation: Bagdasaryan A.S., Sirunyants A.A., Andreeva M.B., Remizova A.I., Pukhnyak D.V., Kamalyan Zh.A. Klippel-Trenaunay syndrome in first aid doctors medical practice. Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. 2018; 25(2): 183-186. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-183-186

A. S. BAGDASARYAN¹, A. A. SIRUNYANTS¹, M. B. ANDREEVA¹, A. I. REMIZOVA¹, D. V. PUKHNYAK¹,
ZH. A. KAMALYAN²

KLIPPEL-TRENAUNAY SYNDROM IN FIRST AID DOCTOR'S MEDICAL PRACTICE

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Sedina str., 4, Krasnodar, Russia, 350063.

²Local Budgetary Institution of Healthcare Krasnodar Clinical Emergency Hospital (LBIHC KCEH), 14, 40 let Pobedi-str., Krasnodar, Russia, 350042.

ABSTRACT

Aim. To acquaint practical health care doctors with clinical display, modern diagnostic methods and treatment techniques of patients with uncommon genetically determined vascular disease, mainly affecting lower limbs vessels – Klippel-Trenaunay syndrome.

Materials and methods. The retrospective analyses of anamnesis data, clinical course, laboratory results and instrumental research methods are made, treatment techniques of patients are determined.

Results. Klippel-Trenaunay syndrome is a form of systemic genetic phleboangiosis. Anomaly is diagnosed at birth based on clinical symptoms or infant development, when typical symptoms of diseases are visible. Promptly made instrumental research helps to estimate affection severity of bloodstream, to specify concomitant anomaly in order to choose the most

effective treatment method (conservative or surgical).

Conclusion. Knowledge of clinical display, differential diagnostics and prompt treatment techniques for patients with Klippel-Trenaunay syndrome are performed, these data are important for all levels of medical aid to save life quality.

Keywords: genetically determined disease, Klippel-Trenaunay syndrome

Введение

Синдром Клиппеля-Треноне-Вебера (син.: гипертрофическая гемангиэктазия, ангиоостеогипертрофический синдром; nevus varicosus osteohipertrophicus) – сосудистое заболевание с нарушением развития сосудов нижних конечностей. Относительно редкое заболевание, минимальными диагностическими признаками которого являются пламенеющий невус в области конечности, сопровождающийся мягкой тканной или костной гипертрофией этой конечности [1]. Впервые описано М. Klippel и соавт. в 1900 г. под названием остеогипертрофического невуса. Через несколько лет Р. Weber описал несколько случаев болезни, в том числе с артериовенозной фистулой [2]. Данные о распространенности этого заболевания отсутствуют, однако в литературе описано около 1000 случаев этой патологии. Чаще встречается у мужчин, в большинстве случаев возникает спорадически, существует предположение об аутосомно-доминантном наследовании. Этиология и патогенез этого синдрома недостаточно изучены [3]. В патогенезе предполагается роль нарушения эмбриогенеза с дисплазией глубокой венозной системы. Нельзя исключить и вероятность механических повреждений в эмбриональном периоде [4]. В настоящее время синдром охватывает широкий спектр разнообразных аномалий сосудов конечностей, приводящих к их увеличению [5]. В его составе выделяют группы с преобладанием венозных мальформаций (в большинстве случаев с признаками, описанными М. Klippel и Р. Trenauney), артериовенозных фистул (описанных Р. Weber и С.М. Рубашовым), смешанных венозно-лимфатических мальформаций [6]. Классическая триада симптомов – кожные ангиомы, расширение поверхностных вен, гипертрофия пораженной конечности – обозначается как синдром Клиппеля-Треноне, а наличие еще и артериовенозных анастомозов типично для синдрома Паркса Вебера [7].

Цель исследования: ознакомить врачей практического здравоохранения с клиническими проявлениями, современными методами диагностики и тактики лечения пациентов с редким наследственным сосудистым заболеванием, преимущественно поражающим сосуды нижних конечностей – синдромом Клиппеля-Треноне.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ анамнестических данных, течения заболевания, результатов лабораторных и инструментальных исследований (ультразвуковое триплексное ангиосканирование вен нижних конечностей; электрокардиография,

эхокардиографическое исследование, восходящая флебография, аорто-артериография, фиброгастроудоденоскопия).

Пациент Ж.С.Ю., 1991 года рождения, 31.10.2017г. обратился самостоятельно в приемное отделение больницы скорой медицинской помощи г. Краснодара с жалобами на отеочность и боль в левой нижней конечности, наличие расширенных поверхностных вен, нарушение функции конечности.

Анамнез болезни. С рождения имелись сосудистые пятна на коже лица и левой нижней конечности с постепенным увеличением интенсивности и распространенности. Активно за медицинской помощью не обращался, целенаправленно до настоящего времени не обследовался. Самочувствие оставалось удовлетворительным. С 2005 года после перенесенной травмы (растяжение связок левого голеностопного сустава) периодически стал отмечать отеочность, ощущение тяжести в левой голени, более выраженные в течение месяца. Утром 31.10.2017г. появилась боль в левой ноге, усилился отек голени и стопы, что послужило причиной обращения за медицинской помощью. Страдает глаукомой: закрытоугольная – справа, открытоугольная – слева, по поводу которой проводилось оперативное лечение в 2002 году. **Данные объективного осмотра.** Состояние средней степени тяжести. Нормостенического телосложения. Удовлетворительного питания. Рост 168см, вес 62,5 кг (индекс массы тела 22,2 кг/м²). На коже лица пятнистый телеангиозектатический сосудистый невус (рис.1), на левой нижней конечности обширная интенсивно-пурпурная гемангиома преимущественно на пальцах стопы и по латеральной поверхности свода стопы. На левой голени и по задней поверхности левого бедра гемангиома бледно-красного цвета в сочетании с варикозным расширением вен по наружной и внутренней поверхности, также определяются участки гиперпигментации (рис.2). Левая голень отеочна, при пальпации болезненна, отмечается повышение местной температуры. Левая нижняя конечность на 2,5 см длиннее правой.

Локальный статус: визуально и пальпаторно определяется расширенная большая подкожная вена, положительный симптом кашлевого толчка; при маршевой пробе поверхностные вены не спадаются. На основании данных анамнеза и физикального обследования установлен предварительный диагноз: острый тромбоз в системе большой подкожной вены? Посттромбофлебитическая болезнь?



Рис.1. Сосудистый невус.
Fig. 1. Nevus angioectodes.

Ультразвуковое триплексное ангиосканирование вен нижних конечностей: УЗ-признаки аплазии глубоких вен левой нижней конечности на уровне подколенно-берцового сегмента; несостоятельность остиального клапана большой подкожной вены (БПВ), клапанов ствола БПВ на всем протяжении; несостоятельность клапанов вен-перфорантов бедра и голени слева.

Восходящая флебография левой нижней конечности: БПВ контрастируется отчетливо на всем протяжении с выраженной клапанной недостаточностью. Глубокие вены голени, подколенная вена не контрастируются. Общая бедренная вена выше сафено-фemorального соустья отчетливо контрастируется.

Аорто-артериография: система артерий левой нижней конечности контрастируется в пределах анатомической нормы, система глубоких вен левого бедра и голени не контрастируется. Макрофистулярные артерио-венозные свищи не выявлены.

Эхокардиография: УЗ-признаки удовлетворительной систоло-диастолической функции левого желудочка. Проплапс митрального клапана II степени (регургитация +/++).

ЭКГ: ритм синусовый. Нормальное положение электрической оси сердца.

ФГДС: катаральный гастрит. Лабораторные анализы крови и мочи: показатели в пределах референтных значений.

Результаты и обсуждение

Проведенные инструментальные исследования позволили подтвердить наличие у пациента врожденной системной флебоангиодисплазии с исключением острого тромбоза и сформулировать **клинический диагноз:** Синдром Клиппеля-Треноне (аплазия глубоких вен левой нижней конечности, врожденная клапанная недостаточность большой подкожной вены). Хрониче-



Рис. 2. Гемангиома, варикозное расширение вен левой нижней конечности: вид сзади (а), вид слева (б).
Fig. 2. Hemangioma, esophageal varicose veins dilatation of the left lower limb: rear view (a), left side view (b).

ская венозная недостаточность. СЗЕсAsPr левой нижней конечности. Врожденная закрытоугольная глаукома OD (состояние после оперативного лечения 2002г), открытоугольная глаукома OS. Проплапс митрального клапана II степени (регургитация 1 степени). Хроническая сердечная недостаточность 0 стадии (ИФК по NYHA).

Больной обсужден на клинической конференции рентген-эндovasкулярных и сосудистых хирургов, анестезиологов: учитывая отсутствие кровотока в системе глубоких вен левой нижней конечности, выполнение флелбэктомии не представляется возможным. Рекомендовано консервативное лечение: ношение компрессионного трикотажа – 2 класс компрессии, курсовой прием вено-тоников. На фоне лечения диосмином 600мг/сут в течение недели полностью купировались болевые ощущения в левой нижней конечности, уменьшилась отечность. Наблюдение за пациентом должно в амбулаторных условиях.

Синдром Клиппеля-Треноне является разновидностью системных дисплазий и заслуживает внимания как одно из многочисленных наследственных заболеваний, поражающих различные ткани организма. Это заболевание не представляет значительных трудностей в диагностике и может быть заподозрено на основании клинических данных уже при рождении ребенка и в зависимости от степени распространенности сосудистого поражения требует целенаправленного обследования и динамического наблюдения. Дифференциальную диагностику проводят с врожденными артериовенозными коммуникациями, сходными лишь по внешним признакам, но имеющими другие гемодинамические нарушения, заключающиеся в быстром сбросе артериальной крови в венозное русло. Лечение детей с врожденным синдромом Клиппеля-Треноне является весьма сложной задачей, успех решения которой зависит от индивидуальных особенностей заболевания. Принципиальным является вопрос соблюдения алгоритма обследования больных перед флелбэктомией, включающего в себя ультразвуковое сканирование системы глубоких и поверхностных вен. Любой тип редукционных вмешательств на венозной системе при синдроме Клиппеля-Треноне зачастую приводит к необратимым трофическим из-

менениям конечности. Таким образом, не каждая сосудистая мальформация может быть устранена хирургическим путем (как в случае представленного пациента), и больным проводится консервативная терапия с целью профилактики прогрессирования хронической венозной недостаточности, возникновения кожных инфекции, тромбоэмболии легочной артерии.

Заключение

Знание клинических проявлений, дифференциальная диагностика и своевременный выбор тактики ведения данного контингента больных приобретают особое значение для врачей всех уровней оказания медицинской помощи с целью сохранения качества жизни пациента

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Дан В.Н., Сапелкин С.И. *Ангиодисплазии (врожденные пороки развития сосудов)*. М.: Вердана; 2008. 199 с. [Dan V.N., Sapelkin S.I. *Angiodysplasias (congenital malformation of the vessels)*. M.: Verdana; 2008. 199 p. (In Russ.)].
2. Okutan O., Yildirim T., Isik S., Gokce B, Saygili B, Kon-akli E.B. Thoracic vertebral hemangioma causing paraplegia in Klippel-Trenaunay-Weber syndrome: case report. *Turk. Neurosurg.* 2013; 23(4): 518-520.
3. Колесникова О.И., Семенов И.В., Миллер В.Э., Такташов Р.Э. Случай синдрома Клиппеля-Треноне-Вебера-Рубашова в сочетании с тромбоцитопатией. *Педиатрия*. 1993; 1: 91-92. [Kolesnikova O.I., Semenov I.V., Miller V.E., Taktashov R.E. Case of Klippel-Trenaunay-Weber-Rubashova syndrome in aggregate with thrombocytopathy. *Pediatrics*. 1993; 1: 91-92.].
4. Samuel M., Spitz L. Klippel-Trenaunay syndrome: clinical features, complications and management in children. *Brit. J. Surg.* 1995. 82: 757-761.
5. Alomari A.I. Klippel-Trenaunay syndrome: the quest for the proper diagnosis. *Ann. Vasc. Surg.* 2012. 26(3): 443-444.
6. Weibel L. Vascular anomalies in children. *Vasa*. 2011. 40(6): 439-47.
7. Козлова С.И., Демикова Н.С. *Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование*. М.: Авторская академия; 2007. 11-13. [Kozlova S.I., Demikova N.S. *Genetically determined syndromes and medico-genetical consultation*. M.: Author's Academy; 2007. 11-13.]

Поступила / Received 20.01.2018

Принята в печать / Accepted 03.03.2018

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

Контактная информация: Багдасарьян Аршак Саркисович; тел.: 8(918) 434-10-88; e-mail: kafedrabsmp@gmail.com; Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4.

Corresponding author: Arshak S. Bagdasaryan; tel.: 8(918) 434-10-88; e-mail: kafedrabsmp@gmail.com; 4, Sedina str., Krasnodar, Russia, 350063.

А. А. БОРЩЕВА, Г. М. ПЕРЦЕВА, Ю. В. ГАЛОЯН

МИАСТЕНИЯ КАК ФАКТОР РИСКА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,
пер. Нахичеванский, 29, Ростов-на-Дону, Россия, 344022.

АННОТАЦИЯ

Цель. Представить клинический случай течения беременности и родов при миастении, с благоприятным исходом для матери и плода.

Материалы и методы. Изучена индивидуальная карта течения беременности, проведено обследование и родоразрешение пациентки с редко встречающейся тяжелой экстрагенитальной патологией – миастенией.

Результаты. Благоприятный исход течения беременности и родов, как для пациентки, так и для ее новорожденного ребенка.

Заключение. Несмотря на то, что миастения является тяжелым заболеванием с непредсказуемым течением, беременность на этом фоне может завершиться благоприятно. Для положительного ее исхода требуется динамическое наблюдение акушера и невропатолога в течение всего срока беременности и в послеродовом периоде, включая и пациенток в стадии компенсации. Совместное ведение таких женщин и своевременная коррекция отклонений в течение заболевания может приводить к рождению здорового потомства и тем самым не лишать таких пациенток радости материнства.

Ключевые слова: миастения, беременность, роды, аутоиммунное нарушение, аутоантитела, бронхоспазм, миастенический криз

Для цитирования: Борщева А.А., Перцева Г.М., Галоян Ю.В. Миастения как фактор риска при беременности. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(2): 187-191. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-187-191

For citation: Borshcheva A.A., Pertseva G.M., Galoyan Yu.V. Myasthenia gravis as a risk factor in pregnancy. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(2): 187-191. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-187-191

A. A. BORSHCHEVA, G. M. PERTSEVA, YU. V. GALOYAN

MYASTHENIA GRAVIS AS A RISK FACTOR DURING PREGNANCY

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher professional education "Rostov State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Nakhichevan lane, 29, Rostov-on-don, Russia, 344022.*

ABSTRACT

Aim. To present a clinical case of pregnancy and delivery in infants with a favorable outcome for mother and fetus.

Materials and methods. Individual medical cards of pregnancy have been studied, examination and delivery of a patient with a rare severe extragenital pathology – myasthenia have been carried out.

Results. Favorable outcome of pregnancy and delivery, both for the patient and her newborn baby.

Conclusion. Despite the fact that myasthenia gravis is a severe disease with an unpredictable disease course, delivery in such cases can be favorable. For positive outcome, dynamic monitoring of the obstetrician and neurologist is required throughout pregnancy and postpartum periods, including patients in compensation stage. Cooperative management of such women and timely correction of deviations in the course of the disease can lead to the birth of healthy generation as a result of which such patients won't be deprived of joys of motherhood.

Keywords: myasthenia gravis, pregnancy, childbirth, an autoimmune disease, autoantibodies, bronchospasm, myasthenic crisis

Введение

Миастения – прогрессирующее аутоиммунное нарушение, при котором снижается функция ацетилхолиновых рецепторов в нервно-мышечном синапсе в результате действия аутоантител против

ацетилхолиновых рецепторов. При этом нарушается нервно – мышечная проводимость, что приводит к патологической мышечной утомляемости [1, 2, 3.] Это заболевание известно уже несколько столетий [2, 4]. Миастения является редким невро-

логическим заболеванием, однако в последнее время прослеживается тенденция к распространению этой патологии. Так, если в 70-е годы частота миастении встречалась у 3-7 человек на 100 тысяч населения [2, 5], то в настоящее время этот показатель колеблется от 0,5 до 20,4 на 100 тысяч населения [3, 6]. Данное заболевание встречается в два раза чаще среди женщин репродуктивного возраста. Частота встречаемости беременных женщин, болеющих миастенией, определяется как один случай на 20000 беременных [3, 4, 7]. В связи с этим очень важным является вопрос о рациональном ведении беременности и родов у этой категории женщин. Трудность этого вопроса обусловлена разнообразием клинических форм миастении и патогенетической неоднородностью данного заболевания [5, 8]. В основе патогенеза миастении лежит наличие большого количества в крови аутоантител к ацетилхолиновым рецепторам скелетных мышц. Количество этих антител связано с уровнем продукции В-лимфоцитов тимуса, которые блокируют рецепторы и разрушают структуры постсинаптической мембраны [1, 6]. Все это делает значимым и проблему анализа методов терапии данного заболевания для того, чтобы иметь возможность подбора оптимально эффективного, патогенетического обоснованного комплексного лечения миастении. Это обуславливает необходимость дальнейшего детального изучения клинического течения миастении на фоне беременности. В большинстве случаев миастения – результат патологии вилочковой железы с аутоиммунным воздействием на синаптический аппарат и мышцы [1]. В частности, причиной синтеза аутоантител и вызванной ими аутоагрессии могут быть гиперплазия и опухоли тимуса [2].

В зарубежной научной литературе имеются данные о результатах исследования беременности и родов при миастении, где было выявлено, что риск неонатальной миастении уменьшался вдвое, если у матери была проведена тимэктомия ($p=0,03$) [6]. Считают, что имеются четыре стадии клинического проявления миастении [4, 7]. При миастении первой стадии симптомы заболевания недостаточно выражены и легко купируются минимальными дозами ацетилхолинэстеразных препаратов. Вторая стадия характеризуется патологией отделов нервно – мышечного соединения в сочетании с классическим постсинаптическим поражением. Однако проведение корректирующей терапии дает положительный эффект. При третьей стадии миастении развиваются тяжелые клинические симптомы такие, как атрофия мышц, нарушение сердечно – сосудистой системы, затрудненность при глотании и другие. При этой стадии даже проведение интенсивной терапии не дает положительных результатов. Четвертая стадия – самая тяжелая (терминальная): выраженная мышечная слабость, тяжелые нарушения дыхания, сердечной деятельности, эндокринных органов, акта глотания, возможны мышечные или холи-

нергические кризы. Учитывая различные стадии развития миастении, необходимо помнить, что беременность у женщин с миастенией имеет свойства полиморфизма [4, 5, 7]. Поэтому предметом дискуссии являются особенности течения беременности и родов на фоне данной патологии. Так, по мнению одних авторов [3, 5, 8], миастения не вызывает неблагоприятных осложнений при беременности и более того в некоторых случаях даже улучшает состояние беременной. В то время как другие [4, 7] считают, что при миастении развиваются бульбарные нарушения и симптомы прогрессируют. Что касается способов родоразрешения, то выбор тактики зависит от степени тяжести миастении. Так, при удовлетворительном состоянии и незначительных проявлениях данной патологии предпочтение отдается родам через естественные родовые пути. В случае ухудшения состояния целесообразно провести абдоминальное родоразрешение. Прерывание беременности по медицинским показаниям проводится независимо от ее срока. Показанием к прерыванию беременности миастения может служить в следующих случаях: прогрессирующее ухудшение миастенической симптоматики с явлениями декомпенсации, вовлечение в процесс жизненно важных функций, а также наличие сопутствующей тяжелой экстрагенитальной патологии [2]. Несмотря на то, что миастения не передается по наследству, у некоторых младенцев развивается переходная неонатальная миастения (в 10-20% случаев) [2]. Это связано с трансплацентарным переходом материнских антител к ацетилхолиновым рецепторам, которые могут быть двух типов – взрослые и фетальные. Если доминируют антитела к фетальным рецепторам, то повышен риск развития неонатальной транзиторной миастении у плода. При этом высокий уровень антител к рецепторам матери не коррелирует с риском развития транзиторной миастении у ребенка. Клиническая картина у новорожденного развивается, как правило, на 2-4-е сутки после рождения и проявляется дыхательными нарушениями, мышечной слабостью, слабым криком и птозом. В течение нескольких недель происходит регресс симптоматики, что связано со снижением антител, полученных от матери [3]. Как правило, признаки миастении у женщин проявляются еще до наступления беременности, что позволяет своевременно провести обследование и правильно установить диагноз.

Миастения диагностируется на основании жалоб. С целью уточнения диагноза проводят пробу с прозеринем (подкожно вводят 2 мл 0,05% раствора прозерина), которая оценивает сократительную способность мышц. Миастеническую реакцию – снижение сократительной активности мышц при стимуляции нервов проводят с помощью электромиографии. При необходимости выполняют сцинтиграфию вилочковой железы, иммунограмму, компьютерную томографию груд-

ной клетки, пневмомедиастинографию. Лечение миастении может быть, как хирургическим, так и консервативным. Основа консервативной терапии – антихолинэстеразные препараты. В ряде случаев используют гормоны, химиотерапию, лучевую терапию. Но данные методы не применяются во время беременности. В некоторых источниках есть также данные о предварительной терапии заболевания для успешного течения беременности и родов. Терапия включает в себя тимэктомию или рентгенотерапию тимуса. Лечение миастении до беременности и на фоне ее имеет некоторые различия.

Важной проблемой при ведении беременности у женщин с экстрагенитальной патологией является необходимость применения лекарственных средств, так как важно предусмотреть возможность отрицательного воздействия их на плод. Поэтому необходимо проводить лечение неврологической патологии минимально эффективными дозами лекарств [8, 9]. Вопрос о возможности пролонгирования беременности сложен и должен быть решен при обследовании на ранних сроках беременности в неврологическом стационаре. Показаниями к прерыванию беременности могут быть тяжелые формы заболевания, прогрессирование (нарастание и появление новой симптоматики) миастении, отсутствие эффекта от консервативной терапии при беременности. Наиболее благоприятным методом родоразрешения являются роды через естественные родовые пути с применением адекватного обезболивания, поскольку при оперативных родах, в послеоперационном периоде, возможно развитие кризов. При необходимости (слабость родовой деятельности) применяют стимуляцию окситоцином. При ухудшении состояния роженицы во втором периоде родов возможно завершение родов с помощью акушерских щипцов. Однако, при возникновении осложнений, ухудшении состояния с нарастанием симптомов миастении проводят кесарево сечение в условиях возможного перевода пациентки на ИВЛ (искусственная вентиляция легких). В после родовом периоде, в первые 3-5 дней, необходимо ежедневное наблюдение неврологом для своевременной коррекции состояния пациентки [1].

Цель работы: представить клинический случай течения беременности и родов при миастении, с благоприятным исходом для матери и плода.

Материалы и методы

Изучена индивидуальная карта течения беременности, проведено обследование и родоразрешение пациентки с редко встречающейся тяжелой экстрагенитальной патологией – миастенией.

Клинический случай

Пациентка Ж, 32 лет, домохозяйка, инвалид второй группы. Из анамнеза известно: в детстве перенесла корь, скарлатину. Туберкулез, гепатиты,

венерические заболевания отрицает. В 2013 году, во время второй беременности, впервые выявлена миастения. Однако считает себя больной с детского возраста, когда стала беспокоить мышечная слабость. К врачам не обращалась, не обследовалась и лечение не проводилось. Менструации с 14 лет, по 3-4 дня, через 28 дней. Половая жизнь с 25 лет. Первая беременность закончилась медицинским абортom в 2010 году. В 2012 году была выявлена миома матки (субсерозный миоматозный узел до 6 см в диаметре), по поводу чего выполнена операция – консервативная миомэктомия. Вторая беременность наступила в 2013 году. Во время третьего триместра второй беременности резко ухудшилось общее состояние беременной. Появилась слабость в ногах, руках, в мышцах шеи. В связи с ухудшением общего состояния и после консультации невролога, женщина была направлена в неврологический стационар многопрофильной больницы на обследование. После проведения комплексного обследования был поставлен диагноз. Основной: Миастения, генерализованная форма с бульбарными нарушениями, прогрессирующее течение. Сопутствующий: Рекуррентное депрессивное расстройство. В стационаре находилась с 10.09 по 27.09.2013 года. На фоне проводимой корригирующей терапии развился холинэргический криз, в связи с чем, была переведена в реанимационное отделение, где находилась на ИВЛ (искусственная вентиляция легких). Учитывая резкое прогрессирующее ухудшение состояния женщины, после его стабилизации в отделении реанимации и интенсивной терапии, в родильном отделении этой же больницы было произведено родоразрешение путем операции кесарева сечения в сроке беременности 37 недель. Во время операции извлечен живой доношенный новорожденный, массой 3000 г, с оценкой по шкале Апгар 8-9 баллов. Признаков миастении у ребенка выявлено не было. Окончательный неврологический диагноз при выписке: миастения, генерализованная форма с бульбарными нарушениями, неполная компенсация на фоне приема эстеразных и глюкокортикотропных препаратов, цитостатиков, прогрессирующее течение. Сопутствующий: рекуррентное депрессивное расстройство. После выписки из стационара женщина наблюдалась у невролога. По состоянию здоровья получила инвалидность второй группы. На фоне тяжелой патологии у женщины наступает данная (третья) беременность, по поводу которой взята на учет в женской консультации в сроке 10 – 11 недель (20.08.2016 г). Учитывая наличие у нее миастении, трижды были проведены консилиумы (с привлечением ведущих специалистов – неврологов, акушеров-гинекологов и специалистов по УЗИ-диагностике), по результатам которых было предложено прерывание беременности, от которого беременная и ее муж категорически отказались.

При обследовании на протяжении беременности у женщины дополнительно были выявлены: железодефицитная анемия легкой степени, гиперг-

ликемия, повышение уровня гормонов щитовидной железы (Т3, Т4), снижение ТТГ (тиреотропный гормон), бессимптомная бактериурия, кандидозный вульвовагинит. После консультации эндокринолога был поставлен диагноз – стероидный гестационный диабет, АИТ (аутоиммунный тиреоидит) с преходящим тиреотоксикозом. Пациентка консультирована генетиком. Заключение генетика: риск хромосомных аномалий низкий, прогноз для потомства благоприятный. Данное заключение (со слов женщины) было приоритетным при принятии решения об отказе от прерывания беременности. Пациентка постоянно находилась под наблюдением акушера, невролога, эндокринолога, проводилась адекватная (назначенная неврологом и эндокринологом) корригирующая терапия, все рекомендации специалистов выполнялись. В динамике, в сроках 12-13 недель, 17-18 нед. и 33-34 недели проводилось ультразвуковое исследование плода, доплерометрия, после 33 недель – КТГ (кардиотокография), все показатели были в пределах нормы. У беременной 16.01.2017 года появилась мышечная слабость, затрудненное дыхание, в связи, с чем она была госпитализирована в неврологический стационар. После проведенного лечения состояние беременной стабилизировалось, и она была выписана домой. 10.02.2017г., в связи с повторным ухудшением состояния, неврологом был проведен осмотр на дому. На момент осмотра имелись жалобы на усиление птоза левого века, затруднение дыхания, общую слабость, двоение в глазах. Состояние ухудшилось в ночь с 9.02 на 10.02, когда резко выросла мышечная слабость, появилось затруднение дыхания, утром состояние несколько стабилизировалось. При осмотре имели место полуптоз (больше слева), диплопия при взгляде во всех направлениях, глотание слегка затруднено, глоточные рефлексы снижены, слабость мимической мускулатуры, жевательной мускулатуры, слабость в конечностях. Сухожильные рефлексы d=s. Координационные пробы удовлетворительные с двух сторон. При движении патологическая мышечная утомляемость. От госпитализации беременная отказалась. 12 февраля в 16 часов 14 минут пациентка поступила в родильное отделение городской больницы скорой медицинской помощи № 1 с началом регулярной родовой деятельности. Доставлена бригадой скорой помощи. При поступлении: АД – 120/70, 130/80 мм рт. ст., пульс – 76 уд/мин. Кожные покровы обычной окраски. Схватки регулярные, по 25-30 секунд, через 8-10 минут. Размеры таза: 26, 28, 30, 20. Индекс Соловьева – 14 см. Положение плода продольное, первая позиция, передний вид. Предлежащая часть головка, прижата ко входу в малый таз. Сердцебиение плода ясное, ритмичное, до 144 уд/мин, прослушивалось слева ниже пупка. Окружность живота – 97 см, ВДМ (высота стояния дна матки) – 32 см. Предполагаемый вес плода: 2700-2900г. Проведено влагалищное исследование. Наружные половые органы без особенностей. Влагалище рожавшей, шейка мягкой консистенции, не-

сколько укорочена, открытие шейки матки на 3 см. Плодный пузырь цел. Предлежащая часть – головка, над первой плоскостью малого таза. После осмотра и экстренной консультации специалистов (невролог, эндокринолог, терапевт), поставлен диагноз. Основной: роды вторые в сроке 34-35 недель, 1 период, ОАГА (отягощенный акушерско-гинекологический анамнез – в анамнезе 1 медицинский аборт, миома матки), рубец на матке (после консервативной миомэктомии и кесарева сечения). Миастения, генерализованная форма с бульбарными нарушениями, неполная компенсация на фоне приема препаратов, прогрессирующее течение, стадия декомпенсации. Сопутствующий: рекуррентное депрессивное расстройство, текущий астенический тревожно-депрессивный эпизод средней степени тяжести с паническими атаками. Гиперплазия вилочковой железы. Хроническая ЖДА (железодефицитная анемия). АИТ (аутоиммунный тиреоидит) с преходящим тиреотоксикозом. Стероидный сахарный диабет. Учитывая наличие миастении в стадии декомпенсации и ОАГА (рубцы на матке), была экстренно родоразрешена путем операции кесарева сечения. 12 февраля в 17 часов 55 минут, под СМА (спинномозговой анестезией) типично выполнено кесарево сечение в нижнем маточном сегменте. Извлечен плод мужского пола, весом 2600, длиной 50 см с оценкой по шкале Апгар 6-7 баллов. Кровопотеря составила 800 мл. Учитывая тяжесть состояния, с 12.02.17 г по 14.02.17 г. пациентка находилась в отделении реанимации. В послеоперационном периоде корригирующая терапия проводилась в полном объеме. Состояние женщины стабилизировалось и оценивалось как удовлетворительное. Шов снят на 8 сутки, заживление первичным натяжением. После рождения ребенок был передан неонатологу. При осмотре – состояние средней тяжести, обусловленное недоношенностью. Отмечалась эритематозность кожных покровов. Большой родничок был напряжен. Дыхание спонтанное с легким участием вспомогательной мускулатуры, хрипов не было. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка увеличены не были. Поставлен диагноз: церебральная гипоксия 1-2 степени, симптом угнетения ЦНС (центральной нервной системы), СДР (синдром дыхательных расстройств), ателектаз, недоношенность с нормальной массой тела при сроке 34-35 недель беременности. На протяжении 4 дней состояние новорожденного было стабильно средней тяжести. Проводилось лечение, состояние улучшилось к пятым суткам, и было оценено как удовлетворительное. Симптомов миастении, которые чаще всего могут появляться на 2-4 сутки после родов, у ребенка не диагностировано. 21 февраля 2017 года (на 9 сутки после родоразрешения) пациентка и ее ребенок были выписаны домой. При выписке состояние как матери, так и ребенка было удовлетворительным.

Таким образом, ведение данной беременной с сочетанной экстрагенитальной патологией (миастенией, депрессивным расстройством, АИТ с

преходящим тиреотоксикозом, стероидным сахарным диабетом, хронической ЖДА), осуществляемое квалифицированными специалистами: неврологом, акушером-гинекологом, эндокринологом позволило данной женщине дважды реализовать свой детородный потенциал и благоприятно завершить две беременности.

Заключение

Несмотря на повышенный интерес к данной проблеме, вопрос о влиянии миастении на течение беременности и родов остается не до конца изученным. Учитывая все вышеизложенное, можно предположить, что миастения не является состоянием, несопоставимым с беременностью и родами. Однако отсутствие корреляционных связей между состоянием женщин до беременности, длительностью заболевания и нарастанием симптомов мышечной слабости во время беременности указывает на непредсказуемость течения миастении в этот период [9]. Вопрос о возможности вынашивания беременности должен решаться соответствующими специалистами до ее наступления. Однако, в тех случаях, когда пациентки не соглашаются с рекомендациями врачей, отказываются от прерывания наступившей беременности и настаивают на ее пролонгировании, они должны находиться под постоянным динамическим наблюдением акушера и невролога, выполнять все рекомендации по методам лечения и срокам госпитализации, включая и пациенток в стадии компенсации. Примером ведения такой пациентки, с благоприятным исходом для матери и плода, и был описанный нами случай.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Амербекова Ж.Т., Жукабаева С.С., Азизова Э.Д. Анализ причин неразвивающейся беременности. *Медицина и экология*. 2016; 2: 88-90. <https://cyberleninka.ru/journal/n/meditsina-i-ekologiya>. [Amerbekova Zh.T., Zhukabaeva S.S., Azizova E.D. Analysis of the causes of undeveloped pregnancy. *Medicine and Ecology*. 2016; 2: 88-90. (In Russ.) <https://cyberleninka.ru/journal/n/meditsina-i-ekologiya>].
2. Каймак Т.В., Нурбасова А.Н., Омаров Н.Б. К вопросу о частоте клинических форм миастении и тактике введения в зависимости от тяжести течения беременности по данным неврологического отделения города. *Наука и Здравоохранение*. 2015; 5: 36-41. <https://cyberleninka.ru/journal/n/nauka-i-zdravooхранenie>. [Kaymak T.V., Nurbasova A.N., Omarov N.B. To the question of frequency of clinical forms of myasthenia gravis and the tactics of administration, depending on the severity of the course of pregnancy according to the data of the neurological

department of the city. *Science and Healthcare*. 2015; 5: 36-41. (In Russ.) <https://cyberleninka.ru/journal/n/nauka-i-zdravooхранenie>].

3. Оспанова М.Д. Современные вопросы течения беременности при миастении, *Молодой ученый*. 2016; 29: 210-213. https://elibrary.ru/title_about.asp?id=38451. [Ospanova M. D. Modern Issues of the Course of Pregnancy in Myasthenia. *The Young Scientist*. 2016; 29: 210-213. (In Russ.) https://elibrary.ru/title_about.asp?id=38451].

4. Якушева А.Р., Романова Т.В., Хивизикова Е.В. Влияние экстрагенитальной неврологической патологии на ведение беременности и родов. *Практическая медицина*. 2012; 5: 145-148. <http://pmarchive.ru/>. [Yakusheva A.R., Romanova T.V., Khivizikova E.V. Effect of extragenital neurological pathology on the management of pregnancy and childbirth. *Practical medicine*. 2012; 5: 145-148. (In Russ.) <http://pmarchive.ru/>].

5. Похлебаев В.А. Опыт неврологического сопровождения больных миастенией в перинатальном периоде в условиях перинатального центра МУЗ ГБ №2 «КМЛДО» Похлебаев В.А., Похлебаева И.Н., Антипова Л.Н., Лебеденко Е.С., Авакимьян А.А. *Вестник МУЗ ГБ № 2*. 2011; 5: 40-51. <http://vestnik.kkb2-kuban.ru/pub/>. [Pokhlebaev V.A. Experience in neurological support of myasthenia gravis patients in the peripartur period in the conditions of the perinatal center of the Municipal Clinical Hospital No. 2 "KMLDO". Pokhlebaev V.A., Pokhlebaeva I.N., Antipova L. N., Lebedenko E.S., Avakimyan A.A. *Vestnik MUZ GB №2*. 2011; 5: 40-51. (In Russ.) <http://vestnik.kkb2-kuban.ru/pub/>].

6. Braga A.C., Pinto C., Santos E., Braga J. Myasthenia gravis in pregnancy: Experience of a portuguese center. *Epub Muscle Nerve*. 2016 54(4): 715-720.

7. Yuko Shimizu, Kazuo Kitagawa. Management of myasthenia gravis in pregnancy. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2016; 7(2): 105-204. <http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/%28ISSN%291759-1961>

8. Якунина А.В., Романова Т.В., Хивинцева Е.В. Влияние экстрагенитальной неврологической патологии на ведение беременности и родов. *Практическая медицина. Неврология, психиатрия*. 2012; 12: 40-45. <http://1spbmgmu.ru/ru/universitet/struktura/library/elektronnie-zhurnaly> [Yakunina A.V., Romanova T.V., Khivintseva E.V. Effect of extragenital neurological pathology on the management of pregnancy and childbirth. *Practical medicine. Neurology, psychiatry*. 2012; 12: 40-45. (In Russ.) <http://1spbmgmu.ru/ru/universitet/struktura/library/elektronnie-zhurnaly>].

9. Лихачев С.А. Астапенко А.В., Куликова С.Л., Бурская Е.В., Осос Е.Л. Влияние беременности на течение миастении гравис. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2012. <https://medconfer.com/journal> [Likhachev S.A. Astapenko A.V., Kulikova S.L., Burskaya E.V., Osos E.L. Effect of pregnancy on the course of myasthenia gravis. Bulletin of medical Internet conferences. 2012. (In Russ.) <https://medconfer.com/journal>].

Поступила / Received 28.01.2018

Принята в печать / Accepted 03.03.2018

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

Контактная информация: Борщева Алла Александровна; тел.: +7 (918) 554-01-83; e-mail: Aborsheva@ctsnet.ru; Россия, 344082, г. Ростов-на-Дону, пер. Братский, д. 48, кв. 13.

Corresponding author: Alla A. Borshcheva; tel.: +7 (918) 554-01-83; e-mail: Aborsheva@ctsnet.ru; Apt. 13, 48 Bratskiy per., Rostov-on-don, Russia, 344082.

КАРАГЕЗЯН МИСАК АМБАРЦУМОВИЧ

3 октября 2017 года исполнилось 100 лет со дня рождения видного кубанского ученого-дерматовенеролога Мисака (Михаила) Амбарцумовича Карагезяна.

Всю свою жизнь он посвятил служению людям. Доктор медицинских наук, профессор, участник Великой Отечественной войны, военный хирург, М.А. Карагезян был награжден орденами Красной Звезды, Отечественной войны II степени и восемью медалями.

В 1940 году, окончив Кубанский медицинский институт (КМИ) имени Красной армии, Мисак Амбарцумович стал врачом. Во время войны работал в прифронтовом передвижном госпитале; при артобстреле получил контузию, после которой невозможно было остаться оперирующим хирургом. Но, несмотря на это, вопреки послевоенным жизненным тяготам, врачебную профессию Карагезян не бросил: с 1947 по 1950 год он в качестве клинического ординатора обучался на кафедре кожных болезней КМИ, в 1950–1952 годах заведовал стационарным отделением Краснодарского кожно-венерологического диспансера.

В 1953 году Мисак Амбарцумович защитил кандидатскую диссертацию (на тему "Стимулирующая роль внутригрудных трансфузий крови в терапии сифилиса"); с 1962 года он – доцент, а с 1963 по 1990 – заведующий на кафедре кожных и венерических болезней КМИ; с 1969 года – доктор медицинских наук (тема диссертации: "Профессиональные аллергические дерматозы и экзема").

Руководя кафедрой, М.А. Карагезян уделял большое внимание совершенствованию и оптимизации учебного процесса. На лекциях демонстрировались цветные слайды, учебные кинофильмы. Практические занятия вырабатывали навыки самостоятельной работы; на поликлиническом приеме под руководством преподавателя студенты устанавливали диагноз, назначали лечение, выписывали рецепты и вели медицинскую документацию. Очень помогало также привлечение будущих врачей к выполнению научной работы, вырабатывая у них наблюдательность, внимательное отношение к проявлениям болезни, действию лекарственных веществ. В 1987–1988 годах были написаны методические рекомендации для самоподготовки студентов к практическим занятиям по кожным и венерическим болезням, что значительно облегчило изучение предмета.

Под руководством Мисака Амбарцумовича на кафедре были выполнены и успешно защищены 3 докторские и 14 кандидатских диссертаций, разработано и внедрено 27 новых методов диагностики и лечения. Он опубликовал около 200 научных работ, в том числе 2 монографии ("Роль кожных проб в диагностике профессиональных дерматозов и экземы" и "Диагностика и лечение сифилиса"), сделал 4 изобретения и 9 рационализаторских предложений.

5 сентября 1996 года крупный ученый и уникальный клиницист Мисак Амбарцумович Карагезян ушел из жизни. Его ученики – ведущие кубанские дерматовенерологи, преподаватели, практические врачи, бывшие интерны, ординаторы, аспиранты помнят его как человека высокой культуры, мудрого учителя, требовательного преподавателя, уравновешенного, отзывчивого руководителя, а пациенты – как хорошего врача.



К. Г. СЕФЕРЯН, Н. Ю. СЕФЕРЯН, О. Ю. КАЛПАКЪЯНЦ, Н. В. ЛАПИНА, Д. В. ВЕСЕЛОВА

К 90-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА ПЕТРОСОВА ЮРИЯ АРТЕМОВИЧА

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

В статье приведены результаты историко-биографического исследования личности выдающегося ученого, новатора методов лечения заболеваний височно-нижнечелюстных суставов – Юрия Артемовича Петросова.

Ключевые слова: профессор Ю.А. Петросов, ортопедическая стоматология, Кубанский медицинский университет, заболевания височно-нижнечелюстных суставов

K. G. SEFERYAN, N. Y. SEFERYAN, O. Y. KALPAK'YANS, N. V. LAPINA, D. V. VESELOVA

TO THE 90TH ANNIVERSARY OF THE BIRTHDAY OF PROFESSOR PETROSOV YURI ARTEMOVICH

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

The article presents the results of the historical and biographical research of the personality of the outstanding scientist, innovator of the methods of treatment of temporomandibular joint diseases – Yuri Artemovich Petrosov.

Keywords: Professor Yu.A. Petrosov, orthopedic dentistry, Kuban Medical University, diseases of the temporomandibular joints

Юрий Артемович Петросов родился 9 октября 1927 года в г. Туркестане Южно-Казахстанской области, с апреля 1928 г. жил в городе Ашхабаде с матерью и двумя братьями. Окончив 7 классов в 1942 г., он начал свою трудовую деятельность в качестве механика по швейным машинам на военизированной швейной фабрике, которая снабжала воинов всех фронтов Великой Отечественной войны шубами и телогрейками.

Стоматология с детства привлекала маленького Юру. В 1944 году после окончания Ашхабадской средней школы № 27 он, без сомнения, решает поступать на зуботехническое отделение Ашхабадской зуботехнической школы, которое с отличием окончил в 1946 г. Получив специальность зубного техника и экстерном сдав экзамены, он поступил на второй курс зубоврачебного отделения этой же школы и в 1948 году окончил её с отличием.

Медицинская деятельность Юрия Артемовича Петросова началась с должности зубного врача в Бахарденской районной поликлинике и в пограничной части врачом-протезистом и зубным техником.

В октябре 1948 году во время сильнейшего землетрясения в г. Ашхабаде погибла вся семья



Профессор Юрий Артемович Петросов (1927-2008).
Professor Yuri Artemovich Petrosov (1927-2008).

Юрия Артёмовича, и только счастливая случайность сохранила ему жизнь.

После землетрясения Юрий Артёмович продолжает работать стоматологом в пригороде Ашхабада, где знакомится со своей будущей женой, которая учится в сельхоз институте. В 1951 году они переезжают жить и работать на Кубань, где в течение четырех лет Ю.А. Петросов работает зубным врачом Каневской районной поликлиники.



1953 г. Ю.А. Петросов зубной врач Каневской районной поликлиники.

1953 Yu.A. Petrosov as a dentist of the Kanevsky district polyclinic.

В 28 лет Юрий Артёмович, уехав с женой и двумя дочерьми в город Калинин (ныне город Тверь), поступает на очное отделение стоматологического факультета Калининского государственного медицинского института, где наряду с отличной учёбой занимается научной и изобретательской деятельностью.

В 1960 году после окончания института с красным дипломом Петросов Ю. А. по распределению приезжает в г. Краснодар, где в течение 9 лет работает врачом-стоматологом специализированной городской поликлиники № 1. Практическая деятельность дала ему материал для проведения диссертационного исследования, и впоследствии (в 1967 году) он успешно защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Клиника, диагностика и лечение несъемной ограничивающей шиной привычных вывихов и подвывихов височно-челюстного сустава».

С 1969 по 1983 гг. Петросов Ю. А. – ассистент кафедры ортопедической стоматологии Кубанского государственного медицинского института (КГМИ)(сейчас – Кубанский государственный медицинский университет).

В 1982 году Юрий Артёмович защищает диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему: «Ортопедическое лечение дисфункциональных синдромов, артритов, артрозов височно-нижнечелюстных суставов». Далее (в 1984 году) его избирают заведующим кафедрой ортопедической стоматологии КГМИ, которую он возглавлял в течение девяти лет. В 1987 году Юрию Артёмовичу было присвоено учёное звание Профессора по специальности «Стоматология» [1, 2].

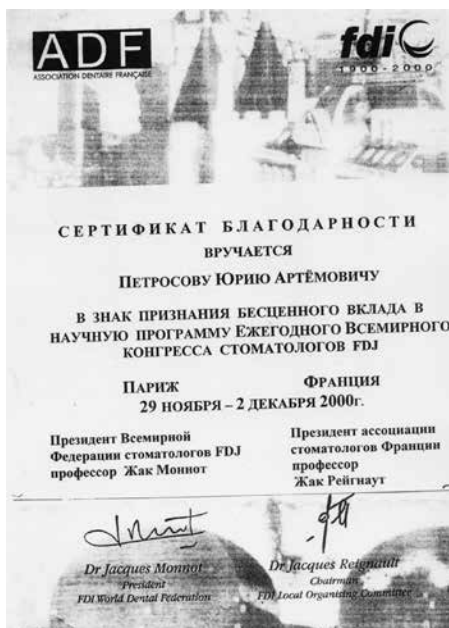
С 1993 по 2002 г. – профессор кафедры ортопедической стоматологии КГМА, консультант.

С 2002 по 2008 г. – заведующий курсом ортопедической стоматологии Кубанского медицинского института, профессор.

Вся научная деятельность Юрия Артёмовича Петросова связана с диагностикой и лечением сложнейших заболеваний челюстно-лицевой области – заболеваний височно-нижнечелюстных суставов. Ю.А. Петросов является автором 153 научных работ, 20 изобретений, 6 рационализаторских предложений, 6 учебных фильмов, а также двух монографий.



1959 г. студенческая практика Ю.А. Петросова в г. Краснодаре.
1959. A student practice of Yu.A. Petrosov in Krasnodar.



Сертификат благодарности, врученная Ю.А. Петросову президентом Всемирной Федерации стоматологов.
Certificate of gratitude handed to Yu.A. Petrosov by the President of the World Federation of Dentists.

Всю свою профессиональную деятельность Ю.А. Петросов активно занимался наукой. С 1990 по 2007 год он участвовал в четырех Всемирных и четырех Международных конгрессах стоматологов, в 1990 г. выступал с докладом на Международном конгрессе стоматологов в г. Москве, в 1992 г. выступал с докладом на Всемирном конгрессе челюстно-лицевых хирургов в г. Санкт-Петербурге, в 1999 г. – в Мехико. На Всемирном конгрессе стоматологов в Париже (Франция) в 2000 году, выступая с докладом на тему «Ортопедическое лечение дисфункций, вывихов и подвывихов нижней челюсти», Юрий Артёмович Петросов был награжден сертификатом-благодарностью стоматологических ассоциаций Франции, Австрии и Канады. Впоследствии на Всемирном конгрессе стоматологов, проходящем в г. Вене (Австрия) в 2002 году, за выступление с докладом на тему: «Ортопедическое лечение вывиха мениска височно-нижнечелюстного сустава» Юрий Артёмович получил сертификат-благодарность «За бесценный вклад в научную программу Всемирного конгресса стоматологов».

В 2005 г. Юрий Артёмович на Всемирном конгрессе стоматологов в Канаде, г. Монреаль, читал свой доклад о безоперативном лечении заболеваний височно-нижнечелюстного сустава на английском языке, который специально выучил в 75 лет! Зал стоя приветствовал и аплодировал профессору Петросову Ю.А. из России, который кроме доклада ещё в течение получаса отвечал на множество вопросов участников Всемирного конгресса стоматологов со всего мира.

Под руководством Ю. А. Петросова защищено 10 кандидатских и несколько докторских дис-

сертаций. Его ученики с достоинством продолжают дело своего учителя. К 80-летнему юбилею в октябре 2007 года Ю. А. Петросов издал монографию на английском и русском языках «Диагностика и лечение заболеваний височно-нижнечелюстного сустава», которая стала квинтэссенцией 42-летнего опыта лечения 6339 больных с различными заболеваниями ВНЧС и морфологического исследования 240 блоков ВНЧС. За свои изобретения Юрий Артёмович награжден золотой и серебряной медалями ВДНХ СССР [3].

Юрий Артёмович Петросов был прекрасным семьянином. Со своей женой Надеждой Васильевной он прожил 57 лет в любви и согласии. Они вырастили и воспитали двух дочерей – Наталью и Ольгу. Две его дочери и две внучки занимаются научной деятельностью и работают врачами-стоматологами, таким образом продолжая стоматологическую династию.

Петросов Ю.А. – Заслуженный деятель науки Кубани, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный работник здравоохранения Кубани.

Избрав самую гуманную профессию на Земле, без которой не может развиваться и процветать человечество, на протяжении всей своей жизни и трудовой деятельности Юрий Артёмович Петросов добросовестно выполнял свой долг, проявляя повседневную заботу о тех, кто в ней нуждался. Являясь одним из ведущих учёных нашей страны, он внёс бесценный вклад в отечественную и мировую медицину. Его высокие моральные качества: доброта, чуткость, милосердие, высокий профессионализм и ораторские способности вызвали искреннее уважение. Мы гордимся, что судьба дала нам возможность работать вместе с ним,



Профессор Петросов Ю.А. со своими аппаратами для лечения ВНЧС.
Professor Petrosov Yu.A. with the devices for the treatment of the TMJ.



Консультация пациентки с заболеванием ВНЧС.
Consultation of a patient with TMJ disease.

радоваться его успехам и перенимать бесценный опыт.

Юрий Артёмович Петросов был ярким представителем российской интеллигенции: врач, учитель, изобретатель, автор многочисленных книг, учёный с мировым именем. Он создал целое направление по лечению заболеваний ВНЧС и оставил после себя большую плеяду учеников и последователей, которые продолжают дело своего учителя!

Светлая и добрая память о Юрии Артёмовиче Петросове – великом учёном, прекрасном враче, учителе, друге, Человеке с большой буквы – навсегда в наших сердцах!

Юрий Артёмович Петросов ушел из жизни 10 января 2008 года в возрасте 80 лет. Память о нем бережно хранится и служит примером молодому поколению врачей, так как вся научная и практическая деятельность Ю.А. Петросова пронизана неистощаемым стремлением совершенствовать медицинскую помощь больным с заболеваниями височно-нижнечелюстных суставов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алексеенко С.Н., Гайворонская Т.В., Быков И.М., Скорикова Л.А., Еричев В.В., Митропанова М.Н., Адамчик А.А., Арутюнов А.В., Лапина Н.В. История основания, становления и перспективы развития стоматологического факультета

Кубанского государственного медицинского университета. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2013; 6: 10-17. [Alekseenko S.N., Gajvoronskaja T.V., Bykov I.M., Skorikova L.A., Erichev V.V., Mitropanova M.N., Adamchik A.A., Arutjunov A.V., Lapina N.V. Istorija osnovanija, stanovlenija i perspektivy razvitija stomatologicheskogo fakul'teta Kubanskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2013; 6: 10-17. (In Russ.)].

2. Редько А.Н. Научные школы и ведущие научные направления в Кубанском государственном медицинском университете в начале XXI века. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2010; 5: 85-91. [Red'ko A.N. Nauchnye shkoly i vedushhie nauchnye napravlenija v Kubanskom gosudarstvennom medicinskom universitete v nachale XXI veka. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2010; 5: 85-91. (In Russ.)].

3. Петросов Ю.А. *Диагностика и ортопедическое лечение заболеваний височно-нижнечелюстного сустава*. Краснодар: Совет. Кубань; 2007. 304 с. [Petrosov Ju.A. *Diagnostika i ortopedicheskoe lechenie zabolevanij visochno-nizhnecheljustnogo sustava*. Krasnodar: Sovet. Kuban'; 2007. 304 s. (In Russ.)].

Сотрудники кафедры ортопедической
стоматологии,
кафедры общественного здоровья,
здравоохранения и истории медицины
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава РФ
и кафедры стоматологии НОЧУ ВО «КМИ».

Контактная информация: Веселова Дарья Валерьевна; тел.: (918) 957-06-70; e-mail: d_veselova@mail.ru;
Россия, 350001, г. Краснодар, пер. Константиновский, д. 24.

Corresponding author: Darya V. Veselova; tel.: (918) 957-06-70; e-mail: d_veselova@mail.ru;
24, Konstantinovskiy per., Krasnodar, Russia, 350001.

А. Н. ЛИЩЕНКО, Н. В. БОСАК

**ПРОФЕССОР ВЛАДИМИР АНДРЕЕВИЧ ПОЛЯНСКИЙ –
НЕЙРОХИРУРГ, АБДОМИНАЛЬНЫЙ ХИРУРГ, ТРАНСФУЗИОЛОГ
(к 80-летию со дня рождения)**

Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения Краснодарская городская клиническая больница скорой медицинской помощи Управления здравоохранения муниципального образования город Краснодар, ул. 40-летия Победы, 14, Краснодар, Россия, 350042.

АННОТАЦИЯ

Развитие нейрохирургии на Кубани связано с работой профессора В.А. Полянского, который внедрил в практическое здравоохранение вертебральную ангиографию при опухолях задней черепной ямки, первым на Северном Кавказе удалил цистицерк IV желудочка головного мозга. Принципы лечения перитонита и инфузионной терапии, изложенные В.А. Полянским в 70-е годы 20 века, не потеряли своей актуальности по сегодняшний день. Кроме хирургических вмешательств и разработки оптимальных методов дренирования брюшной полости использовался перитонеальный диализ, полноценная инфузионная терапия и парентеральное питание, изучались методы борьбы с парезом желудочно-кишечного тракта и повышением внутрибрюшного давления.

Ключевые слова: профессор В.А. Полянский, операции на головном мозге, перитонит, инфузионная терапия

Для цитирования: Лищенко А.Н., Босак Н.В. Профессор Владимир Андреевич Полянский – нейрохирург, абдоминальный хирург, трансфузиолог (к 80-летию со дня рождения). *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(2): 197-199. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-197-199

For quotation: Lischenko A.N., Bosak N.V. Professor Vladimir Andreevich Polyanskiy – neurosurgeon, abdominal surgeon, transfusiologist (for the 80th anniversary of his birth). *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(2): 197-199. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-197-199

**A. N. LISCHENKO, N. V. BOSAK**

PROFESSOR VLADIMIR ANDREEVICH POLYANSKIY – NEUROSURGEON, ABDOMINAL SURGEON,
TRANSFUSIOLOGIST
(to the 80th anniversary of his birth)

Krasnodar Municipal Clinical Hospital of Emergency Medical Care, 40 Let Pobedy str., 14, Krasnodar, Russia, 350042.

ABSTRACT

The development of neurosurgery in the Kuban region is connected with the work of Professor V.A. Polyansky, who implemented in practical health care vertebral angiography for tumors of posterior cranial fossa, first in the Northern Caucasus, deleted cysticercus of IV ventricle of the brain. Principles of peritonitis treatment and infusion therapy described by V.A. Polyansky in the 70s of the 20th century, have not lost their relevance to the present day. In addition to surgical interventions and development of optimal methods of abdominal drainage, peritoneal dialysis, infusion therapy and

parenteral nutrition were used; methods of dealing with paralysis of the gastrointestinal tract and an increase in intra-abdominal pressure were examined.

Keywords: Professor V.A. Polyanskiy, brain surgery, peritonitis, infusion therapy

Владимир Андреевич Полянский родился 18 июля 1938 года в рабочем посёлке Хуторок Новокубанского района Краснодарского края в семье служащего. Его родители не имели отношения к медицине. Седая ковыльная степь, покрывая всю землю вокруг Хуторка и колеблясь как морские волны, зародила в юной душе будущего профессора неуёмную тягу к всестороннему познанию мира.

В 1955 году Владимир Андреевич окончил среднюю школу в г. Новокубанске и в этом же году в городе Краснодаре поступил в Кубанский государственный медицинский институт им. Красной Армии (КМИ) на лечебный факультет. В это время у него, находившегося вдали от родного дома, проявились такие замечательные черты характера как целеустремлённость, собранность и выдержанность. Желая научиться врачебному мастерству, он находил время не только для тщательного изучения обязательных медицинских дисциплин, но и активно занимался многими видами спорта, а в пулевой стрельбе из пистолета получил звание «Мастер спорта СССР» и в последующем – «Почётный Мастер спорта».

В школе и в институте изучал немецкий язык. Окончив институт в 1961 году, В.А. Полянский начал практическую работу в качестве заведующего участковой больницей в хуторе Горькая Балка Новокубанского района Краснодарского края, а с июня 1962 года – как врач-хирург в Центральной районной больнице г. Новокубанска. Однако его интересы не замкнулись на практической хирургии, он чувствовал потребность в научной и педагогической работе. С декабря 1963 года его деятельность в течение 36 лет была неразрывно связана с КМИ.

В клинической ординатуре на кафедре госпитальной хирургии, возглавляемой профессором Георгием Николаевичем Лукьяновым, будущий профессор получил прочный методологический фундамент. На кафедре в это время В.А. Полянский бок о бок работал и общался с другими будущими профессорами – В.А. Авакимяном, В.М. Бенсманом, В.В. Коптельцевым, М.Д. Литвиненко, Г.Г. Сычёвым, А.М. Томниковым, И.И. Худолей и другими. Мощный интеллект и всесторонняя эрудиция позволили Владимиру Андреевичу быть высококомпетентным в разных областях знаний.

Научную деятельность Владимир Андреевич начал в 1966 году, поступив в очную аспирантуру кафедры госпитальной хирургии КМИ. В этот период времени первым на Северном Кавказе удалил цистицерк из IV желудочка мозга. В 1969 году он защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Вертебральная ангиография при опухолях задней черепной ямки». Результаты научных исследований В.А. Полянского

не потеряли значения до настоящего времени. Он является автором свыше 150 научных работ.

С 1969 года начал работать ассистентом кафедры госпитальной хирургии КМИ. В это время его внимание привлекла проблема лечения наиболее тяжёлого контингента больных с перитонитом и абдоминальным сепсисом. В 70-е годы XX века в СССР и Краснодарском крае, как и во всём мире, бурно развивалось новое направление в медицине – инфузионная терапия и парентеральное питание больных, которые не могут питаться самостоятельно в полном объёме. Мало прооперировать тяжёлого больного с распространённым перитонитом. Главная задача хирурга и реаниматолога в послеоперационном периоде – выводить пациента после одной или нескольких операций, грамотно провести перитонеальный диализ, обеспечить его необходимым количеством воды, электролитов, аминокислот, углеводов, жиров и витаминов. Каков баланс, например, натрия или хлоридов у конкретного больного, как восстановить моторику пищеварительного канала. У большинства врачей в то время было лишь смутное представление о вопросах и задачах, которые нужно решать у постели тяжёлого больного с распространённым перитонитом. Инфузионная терапия воспринималась как небольшое второстепенное добавление к хирургическому лечению. Парез желудочно-кишечного тракта, повышение внутрибрюшного давления практически никак не лечили. Не было понимания, какое значение имеет снижение или повышение концентрации в плазме крови больных с перитонитом, например, ионов калия, почему нужна декомпрессия кишечника, как проводить зонд Эббота-Миллера до слепой кишки.

Были малоизвестны и не вошли в повседневный обиход многие термины и определения, не было компетентных специалистов инфузионной терапии. Врачи не знали величину центрального венозного давления, сколько миллиэквивалентов натрия содержится в 1 мл 0,9% раствора. Все подобные вопросы, одновременно с чисто хирургическими аспектами, стояли в центре внимания Владимира Андреевича.

Следует отметить, что промышленность страны ещё не выпускала необходимых инструментов и приспособлений для трансфузий. Не было ни подключичных катетеров, ни одноразовых систем для в/в вливаний, ни игл Сельдингера, ни заводских апиrogenных растворов, ни многого прочего. Например, системы для в/в вливаний делались самостоятельно медицинским персоналом. Системы промывали водопроводной водой после использования и стерилизовали в автоклаве. Одна и та же система многократно использовалась у больных и многократно стерилизовалась. Позто-

му внутривенные вливания часто сопровождалось потрясающими ознобами, которые значительно ухудшали состояние больных. Все необходимые инструменты и расходные материалы В.А. Полянский делал сам из подручных средств, обучал этому врачей и сестёр. Он освоил и внедрил в практическое здравоохранение города и края катетеризацию подключичной вены, пропагандировал основы инфузионной терапии.

Принципы лечения перитонита и инфузионной терапии, изложенные В.А. Полянским в то время, не потеряли своей актуальности по сегодняшний день. Под руководством профессора Бориса Николаевича Эсперова в 1979 году Владимир Андреевич защитил докторскую диссертацию на тему «Вопросы патофизиологии и принципы лечения перитонита». В 1980 году его перевели на должность ассистента кафедры факультетской хирургии с курсом урологии, где было присвоено звание профессора в 1982 году.

В декабре 1980 года, став одним из самых молодых заведующих кафедрой в медицинском институте, В.А. Полянский в течение 19 лет возглавлял кафедру факультетской хирургии с курсом урологии. В 1982 году «кафедра факультетской хирургии с курсом урологии» реорганизована в «кафедру хирургических болезней № 1 с курсом анестезиологии и реаниматологии». Под его руководством выполнено и защищено 18 кандидатских и 2 докторских диссертаций. Все темы диссертационных работ посвящены неотложной абдоминальной хирургии или гнойным заболеваниям мягких тканей.

Являясь заведующим кафедрой, Владимир Андреевич входил в состав администрации ВУЗа, с 4 мая 1983 по 10 июня 1986 годы – был деканом лечебного факультета КМИ, в этот период много раз исполнял обязанности проректора по учебной работе вместо профессора О.В. Дубинкина.

Он стоял у истоков зарубежной производственной практики студентов-медиков из Краснодара и Братиславы в системе безвалютного обмена, в 1979 году ездил в служебную командировку в Чехословакию в качестве руководителя группы студентов.

Владимир Андреевич отличался разумностью и рассудительностью, любил неформальное общение с коллегами по кафедре и хирургическим отделениям. Когда он появлялся в обществе, внима-

ние всех присутствующих невольно обращалось к его колоритной фигуре. Это был высокий, хорошо сложенный человек, от которого веяло добротой и любовью. Он помогал всем в любых ситуациях, включил зелёный свет на кафедре для написания докторских диссертаций и всячески подталкивал будущих докторов наук.

В.А. Полянский в составе сборной команды Кубани неоднократно защищал честь края на различных соревнованиях, был председателем Тренерского совета Краснодарского краевого спортивно-стрелкового клуба ДОСААФ, многократно награждался почётными грамотами и отмечался благодарностями КМИ и Краснодарского краевого отдела здравоохранения, получил знак «Победитель социалистического соревнования». В.А. Полянский был высококвалифицированным хирургом с широким диапазоном оперативной деятельности, опытным преподавателем. Он пользовался заслуженным уважением и любовью у студентов и врачей. Прекрасно читал лекции и вёл практические занятия по хирургии, серьёзное внимание уделял учебно-методической работе.

Министерство здравоохранения России неоднократно выносило профессору В.А. Полянскому благодарности, награждало почётными грамотами. Высоким признанием его заслуг перед здравоохранением и наукой явилось награждение знаком «Отличник здравоохранения» и присвоение почётного звания «Заслуженный работник здравоохранения Кубани». С 1982 по 1985 гг. он был депутатом Октябрьского районного Совета Народных Депутатов г. Краснодара, с 1985 по 1994 годы – председателем краевого научно-практического общества хирургов.

Жизнь и деятельность В.А. Полянского были направлены на подготовку квалифицированных врачей-хирургов для родной Кубани и лечение больных на основе научных исследований собственных и своих учеников. Горечь потери прекрасного человека не оставляет нас. Безусловно, он был яркой, многогранной и плодотворной личностью. Профессор Владимир Андреевич Полянский безвременно скончался в Краснодаре 6 июля 1999 года на 61-ом году жизни. Память о нём навсегда сохранится в сердцах знавших его людей.

Поступила / Received 20.03.2018

Принята в печать / Accepted 12.04.2018

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

Контактная информация: Лищенко Александр Николаевич; тел.: +7 (918) 047-1242; e-mail: Lischenko_an@mail.ru; Россия, 350042, г. Краснодар, ул. 40-летия Победы, 14.

Corresponding author: Alexander N. Lischenko; tel.: +7 (918) 047-12-42; e-mail: Lishchenko_an@mail.ru; 14, 40 Let Pobedy str., Krasnodar, Russia, 350042.

Журнал
«Кубанский научный медицинский вестник»
2018 том 25 № 2

Journal
«Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik»
2018 volume 25 № 2

Рег. № РО382

Издатель и адрес редакции:

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.
350063, г. Краснодар, ул. М. Седина, 4.
Тел. (861) 268-55-02. <http://ksma.elpub.ru>
E-mail address: kubmedvestnik@gmail.com

Publisher and editorial office:

Kuban State Medical University.
350063, Krasnodar, Sedina street, 4.
Ph. (861) 268-55-02. <http://ksma.elpub.ru>
E-mail: kubmedvestnik@gmail.com

Гл. редактор
Технический редактор
Компьютерная верстка

В. Покровский
Л. Демская
И. Ландсман

Подписано в печать 20.04.2018.
Формат 60x90 ¹/₈. Бумага офсетная. Печать офсетная.
Объем 25 усл. печ. л. Тираж 500.
Свободная цена.

Отпечатано с оригинал-макета
в типографии ООО Полиграфическое объединение «Плехановец»,
г. Краснодар, ул. Челюскина, д. 12.