ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Покровский В. М.
д.м.н., проф.,
ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
Аникин И. А.
д.м.н., проф., ФГБУ "СПб НИИ ЛОР" МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)
Ашрафян Л. А.
д.м.н., проф., акад. РАН, ФГБУ "НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова" МЗ РФ (Москва, Россия)
Барбухатти К. О.
д.м.н., ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ (Краснодар, Россия)
Дурлештер В. М.
д.м.н., проф., ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ (Краснодар, Россия)
Заболотских И. Б.
д.м.н., проф., ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ (Краснодар, Россия)
Зефиров А. Л.
д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ МЗ РФ (Казань, Республика Татарстан, Россия)
Канорский С. Г.
д.м.н., проф., ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ (Краснодар, Россия)
Каприн А. Д.
д.м.н., проф., акад. РАН, ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)
Киров М. Ю.
д.м.н., проф., ФГБОУ ВО СГМУ МЗ РФ (Архангельск, Россия)
Коган М. И.
д.м.н., проф., ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ (Ростов-на-Дону, Россия)
Концевая А. В.
д.м.н., ФГБУ "НМИЦ ПМ" МЗ РФ (Москва, Россия)
Кулаков А. А.
д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФГБУ "ЦНИИСИЧЛХ" МЗ РФ (Москва, Россия)
Курзанов А. Н.
д.м.н., проф., ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ (Краснодар, Россия)
Лобзин С. В.
д.м.н., проф., ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)
Лопатин Ю. М.
д.м.н., проф., ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ (Волгоград, Россия)
Медведев В. Л.
д.м.н., проф., ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ (Краснодар, Россия)
Ноздрачев А. Д.
д.б.н., проф., акад. РАН, ФГБОУ ВО СПбГУ (Санкт-Петербург, Россия)
Пенжоян Г. А.
д.м.н., проф., ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ (Краснодар, Россия)
Поморцев А. В.
д.м.н., проф., ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ (Краснодар, Россия)
Породенко В. А.
д.м.н., проф., ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ (Краснодар, Россия)
Порханов В. А.
д.м.н., проф., акад. РАН, ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ (Краснодар, Россия)
Почешхова Э. А.
д.м.н., проф., ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ (Краснодар, Россия)
Радзинский В. Е.
д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК '2018

том 25
№ 4

Журнал издается с 1920 г. Воссоздан в 1993 г.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Баранников А. Ю., Сахно В. Д., Дурлештер В. М., Измайлова Л. Г., Андреев А. В., Токаренко Е. В.

Ультразвуковая эластометрия поджелудочной железы в дифференцированном подходе к формированию панкреатоэнтероанастомоза при панкреатодуоденальной резекции 7

Батракова Л. В., Нефёдов П. В., Захарченко И. С.

О состоянии здоровья дошкольников сельской местности Краснодарского края 13

Быков И. М., Гильмиярова Ф. Н., Доменюк Д. А., Дмитриенко С. В., Иванюта С. О., Будайчиев Г. М-А.

Оценка кариесогенной ситуации у детей с сахарным диабетом первого типа с учётом минерализующего потенциала ротовой жидкости и эмалевой резистентности 22

Карахалис Л. Ю., Папова Н. С., Халафян А. А., Акиньшина В. А.

Прогнозирование стадии заболевания у больных аденомиозом при помощи деревьев классификации 37

Колесникова Е. В., Пенжоян Г. А., Жаров А. В., Сторожук С. В.

Оценка показателей цитокинового статуса у пациенток с различными вариантами течения папилломавирусной инфекции 43

Корнилова Н. В., Абушкевич В. Г., Арделян А. Н., Перова Ю. Ю., Похотько А. Г.

Визуализация процесса возбуждения в нервах лягушки 51

Корочанская Н. В., Дурлештер В. М., Сердюк А. А., Басенко М. А.

Оценка факторов комплаентности у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, осложненной стенозом 55

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

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

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

Сирак С. В.
д.м.н., проф., ФГБОУ ВО СтГМУ МЗ РФ (Ставрополь, Россия)

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

Скоромец А. А.
д.м.н., проф., акад. РАН, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Славинский А. А.
д.б.н., проф., ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ (Краснодар, Россия)

Тлиш М. М.
д.м.н., доц., ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ (Краснодар, Россия)

Черноусов А. Ф.
д.м.н., проф., акад. РАН, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Председатель

Алексеенко С. Н.
д.м.н., доцент, ректор ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ (Краснодар, Россия)

Ответственный секретарь

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

Абдулкеримов Х. Т.
д.м.н., проф., ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ (Екатеринбург, Россия)

Быков А. Т.
д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ (Краснодар, Россия)

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

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

Галенко-Ярошевский П. А.
д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ (Краснодар, Россия)

Гордеев М. Л.
д.м.н., проф., ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Павлова Т. В., Прощаев К. И., Сатардинова Э. Е., Пилькевич Н. Б., Павлова Л. А.

Оценка тревожно-депрессивных расстройств и показателей качества жизни у мужчин 61

Пащенко Е. В., Чесникова А. И., Терентьев В. П., Кудинов В. И., Деветьярова Е. А.

Структурно-функциональные особенности левого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью при ишемической болезни сердца и тиреотоксикозе 68

Рудева Т. В., Порубайко Л. Н., Бойченко С. Ф.

Сравнительный анализ физического развития и физической работоспособности студентов-медиков 75

Савченко Ю. П., Бенсман В. М., Суздальцев И. В., Карипиди Г. К., Гольбрайх В. А., Белик Б. М., Калинина Н. Ю., Денисова М. И.

Постхолецистэктомический синдром, вызванный различными нарушениями кишечной проходимости 79

Тараканов В. А., Стрюковский А. Е., Старченко В. М., Надгериев В. М., Луняка А. Н., Колесников Е. Г., Терещенко О. А., Вардосанидзе В. Ш.

Послеоперационная реабилитация детей, перенёсших операции на толстой кишке и аноректальной зоне 85

Хорольский В. А., Дряева Л. Г., Медведева Л. А., Барсук А. В., Сайнога Т. В.

Оценка эффективности антирецидивной и гормональной терапии у женщин с миомой матки при прегравидарной подготовке 90

ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

Пенжоян Г. А., Модель Г. Ю., Костенко Т. И.

Внедрение международного стандарта ISO 9001 как инструмента повышения качества медицинских услуг 97

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Туриченко О. В., Корчагина Е. Е., Лапин А. А.

Анализ диагностики и лечения тяжелых форм гемолитической болезни плода 102

ОБЗОРЫ

Канорский С. Г., Борисенко Ю. В., Середа А. Ф.

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: лечение в условиях ограниченных доказательств 106

Нуруллина Г. М., Ахмадуллина Г. И., Красноперова О. В., Алексеева М. М., Александрова О. В., Чернова А. В.

Факторы риска низкоэнергетических переломов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа 115

Домбровский В. И.
д.м.н., проф., ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ (Ростов-на-Дону, Россия)

Зайратьянц О. В.
д.м.н., проф. ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ (Москва, Россия)

Иванова Н. Е.
д.м.н., проф., НИИ нейрохирургии – филиал ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Калмыкова А. С.
д.м.н., проф., ФГБОУ ВО СтГМУ МЗ РФ (Ставрополь, Россия)

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

Мазурок В. А.
д.м.н., проф., "НМИЦ им. В.А. Алмазова" МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Мартов А. Г.
д.м.н., проф., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА РФ (Москва, Россия)

Олисова О. Ю.
д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Москва, Россия)

Пиголкин Ю. И.
д.м.н., проф., ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Москва, Россия)

Сенча А. Н.
д.м.н., ФГБУ "НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова" МЗ РФ (Москва, Россия)

Смирнов А. В.
д.м.н., проф., ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ (Волгоград, Россия)

Толмачев И. А.
д.м.н., проф., Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

Утц С. Р.
д.м.н., проф., ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского МЗ РФ (Саратов, Россия)

Харитонова Л. А.
д.м.н., проф., ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ (Москва, Россия)

Чарчян Э. Р.
д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ФГБНУ "РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского" (Москва, Россия)

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

ЗАВ. РЕДАКЦИЕЙ

Полищук С. В.
канд. биол. наук

УЧРЕДИТЕЛИ:

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России Министерство здравоохранения Краснодарского края

Министерство Здравоохранения Республики Адыгея

Сароян К. В., Сытник И. Н., Солдатов В. О., Першина М. А., Жернакова Н. И., Поветкин С. В., Сернов Л. Н.

Эндотелиальная дисфункция при воздействии ионизирующего излучения: патогенетические основы и возможности фармакологической коррекции 124

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Авакимян В. А.

Георгий Николаевич Лукьянов – организатор специализированной хирургической помощи на Кубани 132

ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

Геннадий Феодосьевич Коротько (к 90-летию со дня рождения) 135

Курзанов Анатолий Николаевич (к 70-летию со дня рождения) 137

EDITOR-IN-CHIEF

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

EDITORIAL BOARD

Anikin I. A.
Dr. Sci. Med., Prof.,
Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech
(St Petersburg, Russia)

Ashrafyan L. A.
Dr. Sci. Med., Prof., Acad. RAS,
National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov
(Moscow, Russia)

Barbukhatti K. O.
Dr. Sci. Med., Prof. Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Durleshter V. M.
Dr. Sci. Med., Prof., Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Zabolotskikh I. B.
Dr. Sci. Med., Prof., Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Zefirov A. L.
Dr. Sci. Med., Prof., Corr. Member RAS,
Kazan State Medical University
(Kazan, Republic of Tatarstan, Russia)

Kanorsky S. G.
Dr. Sci. Med., Prof., Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Kaprin A. D.
Dr. Sci. Med., Prof., Acad. RAS,
Peoples' Friendship University of Russia
(Moscow, Russia)

Kirov M. Yu.
Dr. Sci. Med., Prof., Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia)

Kogan M. I.
Dr. Sci. Med., Prof.,
Rostov-on-Don State Medical University
(Rostov-on-Don, Russia)

Kontsevaya A. V.
Dr. Sci. Med.,
National Medical Research Center for Preventive Medicine (Moscow, Russia)

Kulakov A. A.
Dr. Sci. Med., Prof., Acad. RAS, director of Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia)

Kurzanov A. N.
Dr. Sci. Med., Prof., Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Lobzin S. V.
Dr. Sci. Med., Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia)

Lopatin M. Yu.
Dr. Sci. Med., Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Medvedev V. L.
Dr. Sci. Med., Prof., Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Nozdrachev A. D.
Dr. Biol. Sci., Prof., Acad. RAS,
Saint Petersburg State University
(St Petersburg, Russia)

Penzhoyan G. A.
Dr. Sci. Med., Prof., Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Pomortsev A. V.
Dr. Sci. Med., Prof., Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Porodenko V. A.
Dr. Sci. Med., Prof., Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

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

C O N T E N T S

ORIGINAL ARTICLE

Barannikov A. Yu., Sakhno V. D., Durleshter V. M., Izmaylova I. G., Andreev A. V., Tokarenko E. V.

Ultrasound elastometry of the pancreas in a differentiated approach to the formation of pancreatoenteroanastomosis in pancreatoduodenal resection 7

Batrakova L. V., Nefedov P. V., Zacharchenko I. S.

On the health of preschool children of Krasnodar region rural locality 13

Bykov I. M., Gilmiyarova F. N., Domenyuk D. A., Dmitrienko S. V., Ivanyuta S. O., Budaychiev G. M-A.

Evaluation of cariogenic situation in children with type 1 diabetes mellitus given the mineralizing potential of saliva and enamel resistance..... 23

Karakhalis L. Yu., Papova N. S., Khalafyan A. A., Akinshina V. A.

Prediction of disease stage in patients with adenomyosis using classification tree 37

Kolesnikova E. V., Penzhoyan G. A., Zharov V. A., Storozhuk S. V.

Evaluation of the cytokine status in patients with different variants of the course of hpv infection..... 43

Kornilova N. V., Abushkevich V. G., Ardelyan A. N., Perova YU. Yu., Pokhot'ko A. G.

Visualization of the excitation process ш the frog's nerves..... 51

Korochanskaya N. V., Durleshter V. M., Serdyuk A. A.

Assessment of compliance factors in patients with duodenal ulcer complicated by stenosis..... 55

Pavlova T. V., Proshchayev K. I., Satardinova E. E., Pilkevich N. B., Pavlova I. A.

Assessment of antiety-depressive disorders and quality of life in men 61

Pashchenko E. V., Chesnikova A. I., Terentyev V. P., Kudinov V. I., Devetyarova E. A.

Structural and functional features of left ventricle in patients with heart failure, coronary heart disease and thyrotoxicosis 68

Rudeva T. V., Porubayko I. N., Boychenko S. F.

Comparative analysis of physical development and physical efficiency of medical students..... 75

Pocheshkhova E. A.
Dr. Sci. Med., Prof., Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)
Radzinsky V. E.
Dr. Sci. Med., Prof., Corr. Member RAS, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)
Redko A. N.
Dr. Sci. Med., Prof., Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)
Semenov F. V.
Dr. Sci. Med., Prof., Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)
Sepiashvili R. I.
Dr. Sci. Med., Prof., Corr. Member RAS, Georgian AS academician, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)
Sirak S. V.
Dr. Sci. Med., Prof., Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)
Skibitsky V. V.
Dr. Sci. Med., Prof., Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)
Skoromets A. A.
Dr. Sci. Med., Prof., Acad. RAS, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (St Petersburg, Russia)
Slavinsky A. A.
Dr. Biol. Sci., Prof., Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)
Tlish M. M.
Dr. Sci. Med., Associate Prof., Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)
Chernousov A. F.
Dr. Sci. Med., Prof., Acad. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Shashel V. A.
Dr. Sci. Med., Prof., Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)
Gian Carlo 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)
Frank A. Chervenak
MD, Prof., Cornell University (New York, USA)

EDITORIAL COUNCIL

Chairman

Alekseenko S. N.
Dr. Sci. Med., rector of Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Executive Secretary

Cherednik I. L.
Dr. Sci. Med., Prof., Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)
Abdulkerimov Kh. T.
Dr. Sci. Med., Prof., Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)
Bykov A. T.
Dr. Sci. Med., Prof., Corr. Member RAS, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)
Bykov I. M.
Dr. Sci. Med., Prof., Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)
Gaivoronskaya T. V.
Dr. Sci. Med., Prof., Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)
Galenko-Yaroshevsky P. A.
Dr. Sci. Med., Prof., Corr. Member RAS, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Savchenko Y. P., Bensman V. M., Suzdal'cev I. V., Karipidi G. K., Golbraih V. A., Belik B. M., Kalinina N. J., Denisova M. I.

Postcholecystectomy syndrome caused by various disorders of intestinal permeability 79

Tarakanov V. A., Strokovsky A. E., Starchenko V. M., Nadgeriev V. M., Lunjaka A. N., Kolesnikov E. G., Tereshchenko O. A., Vardosanidze V. Sh.

Postoperative rehabilitation of children who underwent a surgery on the colon and anorectal area 85

Khorolsky V. A., Drjaeva I. G., Medvedeva I. A., Barsuk A. V., Saynoga T. V.

Assessment of effectiveness of anti-recurrent and hormonal therapy in women with uterine fibroids in pregravidal preparation 90

PROBLEMATIC ARTICLE

Penzhoyan G. A., Model G. Yu., Kostenko T. I.

Implementation of international ISO 9001 standard as an instrument of medical services quality improvement 97

CLINICAL CASE

Turichenko O. V., Korchagina E. E., Lapin A. A.

Analysis of diagnosis and treatment of severe hemolytic disease of the fetus 102

REVIEW

Kanorskiĭ S. G., Borisenko JU. V., Sereda A. F.

Chronic heart failure with preserved ejection fraction: treatment in conditions of limited evidence 106

Nurullina G. M., Akhmadullina G. I., Krasnoperova O. V., Alekseeva M. M., Aleksandrova O. V., Chernova A. V.

Risk factors of low-energy fractures in patients with type 2 diabetes mellitus 115

Saroyan K. V., Sytnik I. N., Soldatov V. O., Pershina M. A., Zhernakova N. I., Povetkin S. V., Sernov L. N.

Endothelial dysfunction under influence of ionizing radiation: pathogenetic basis and opportunities of pharmacological correction 124

HISTORICAL OF MEDICINE

Avakimyan V. A.

Georgiy Nikolaevich Lukyanov, the organizer of specialized surgical care in Kuban 132

Gordeev M. L.
Dr. Sci. Med., Prof., V.A. Almazov National Medical Research Center (St Petersburg, Russia)

Dombrovsky V. I.
Dr. Sci. Med., Prof., Rostov-on-Don State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Zairatiyants O. V.
Dr. Sci. Med., Prof., A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Ivanova N. E.
Dr. Sci. Med., Prof., Research Institute of Neurosurgery – affiliate of V.A. Almazov National Medical Research Center (St Petersburg, Russia)

Kalmykova A. S.
Dr. Sci. Med., Prof., Stavropol State Medical University (Stavropol Russia)

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

Mazurok V. A.
Dr. Sci. Med., Prof., V.A. Almazov National Medical Research Center (St Petersburg, Russia)

Martov A. G.
Dr. Sci. Med., Prof., State Research Center A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency (Moscow, Russia)

Olisova O. Yu.
Dr. Sci. Med., Prof., Corr. Member RAS, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Pigolkin Yu. I.
Dr. Sci. Med., Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Sencha A. N.
Dr. Sci. Med., Prof., National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia)

Smirnov A. V.
Dr. Sci. Med., Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Tolmachev I. A.
Dr. Sci. Med., Prof., The S.M. Kirov Military Medical Academy (St Petersburg, Russia)

Uts S. R.
Dr. Sci. Med., Prof., Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (Saratov, Russia)

Kharitonova L. A.
Dr. Sci. Med., Prof., N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Charchyan E. R.
Dr. Sci. Med., Prof., Corr. Member RAS, B.V. Petrovsky Russian Research Surgical Center (Moscow, Russia)

Philip B. Schoettle
MD, PhD, Prof., Technical University of Munich (Munich, Germany)

MANAGING EDITOR

Polischuk S. V.
Cand. of Biol. Sci.

FOUNDERS:

Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of Krasnodar Krai,

Ministry of Healthcare of the Republic of Adygea

ANNIVERSARY DATES

Gennadij Feodos'evich Korot'ko
(to the 90th anniversary of the birth).....135

Kurzanov Anatolij Nikolaevich
(to the 70th anniversary of the birth).....137

А. Ю. БАРАННИКОВ, В. Д. САХНО, В. М. ДУРЛЕШТЕР, Л. Г. ИЗМАЙЛОВА, А. В. АНДРЕЕВ, Е. В. ТОКАРЕНКО

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ЭЛАСТОМЕТРИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОМ ПОДХОДЕ К ФОРМИРОВАНИЮ ПАНКРЕАТОЭНТЕРОАНАСТОМОЗА ПРИ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ

ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Россия, 350000, г. Краснодар, ул. Красных Партизан, 6/2.

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценить возможности ультразвуковой эластометрии методом сдвиговой волны в предоперационной оценке состояния «жесткости» паренхимы поджелудочной железы с целью прогнозирования риска осложнений и выбора способа формирования панкреатоэнтероанастомоза при панкреатодуоденальной резекции.

Материалы и методы. Исследование проведено у 10 пациентов, прооперированных в объеме панкреатодуоденальной резекции. Всем пациентам выполнена предоперационная ультразвуковая эластометрия поджелудочной железы транскутанным доступом методом сдвиговой волны. Результаты сравнивали с интраоперационными данными, полученными при визуальном осмотре и пальпации. В зависимости от показателей средней «жесткости» паренхимы в сопоставлении с интраоперационными данными отдавали предпочтение одному из двух способов формирования панкреатокишечного анастомоза: по типу «конец в бок» либо панкреатоэнтероанастомозу с широкой атравматичной перитонизацией среза культи поджелудочной железы тощей кишкой по оригинальной методике.

Результаты. Несостоятельность панкреатоэнтероанастомоза класса А отмечена у 2 (20%) больных, носила транзиторный, бессимптомный характер, не требовала дополнительных лечебных мероприятий и не удлиняла продолжительность послеоперационного периода. Несостоятельностей классов В и С, панкреонекроза культи, повторных оперативных вмешательств, летальных исходов не было.

Заключение. Ультразвуковая эластометрия поджелудочной железы методом сдвиговой волны может быть использована в предоперационной оценке состояния «жесткости» паренхимы с целью прогнозирования риска осложнений и выбора способа формирования панкреатоэнтероанастомоза.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, панкреатодуоденальная резекция, панкреатодигестивный анастомоз, ультразвуковая эластометрия

Для цитирования: Баранников А.Ю., Сахно В.Д., Дурлештер В.М., Измайлова Л.Г., Андреев А.В., Токаренко Е.В. Ультразвуковая эластометрия поджелудочной железы в дифференцированном подходе к формированию панкреатоэнтероанастомоза при панкреатодуоденальной резекции. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2018; 25(4): 7-12. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-7-12

For citation: Barannikov A.Yu., Sakhno V.D., Durleshter V.M., Izmaylova L.G., Andreev A.V., Tokarenko E.V. Ultrasound elastometry of the pancreas in a differentiated approach to the formation of pancreatoenteroanastomosis in pancreatoduodenal resection. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2018; 25(4): 7-12. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-7-12

A. YU. BARANNIKOV, V. D. SAKHNO, V. M. DURLESHTER, L. G. IZMAYLOVA, A. V. ANDREEV, E. V. TOKARENKO

ULTRASOUND ELASTOMETRY OF THE PANCREAS IN A DIFFERENTIATED APPROACH TO THE FORMATION OF PANCREATOENTEROANASTOMOSIS IN PANCREATODUODENAL RESECTION

State Budgetary Institution of Healthcare "Regional Clinical Hospital N2" of the Ministry of Healthcare of Krasnodar Krai, Krasnykh Partizan str., 6/2, Krasnodar, Russia, 350012.

ABSTRACT

Aim. This study was conducted to assess the possibility of ultrasound elastometry using the shear wave method in the preoperative assessment of the stiffness condition of the pancreatic parenchyma in order to predict the risk of complications and the choice of the method for the formation of pancreatoenteroanastomosis in pancreatoduodenal resection.

Materials and methods. The study was performed in 10 patients operated in the volume of pancreatoduodenal resection. All patients underwent preoperative ultrasound pancreatic elastometry with transcutaneous shear wave access method. The results were compared with the intraoperative data obtained by the visual examination and palpation. Depending on the average "stiffness" indicators of the parenchyma in comparison with the intraoperative data, one of two ways of forming the pancreatic intestinal anastomosis was preferred: either end-to-side or pancreatoenteroanastomosis with a wide atraumatic peritonization of the pancreas stump cutoff by the jejunum according to the original technique.
Results. The inconsistency of class A pancreatoenteroanastomosis was noted in 2 (20%) patients, it was transient, asymptomatic, did not require additional medical interventions and did not extend the duration of the postoperative period. There were no inconsistencies of classes B and C, pancreonecrosis of the stump, repeated surgical interventions, and lethal outcomes.
Conclusion. Ultrasound pancreatic elastometry with the shear wave method can be used in the preoperative assessment of the "stiffness" of the parenchyma in order to predict the risk of the complications and the choice of the method for the pancreatoenteroanastomosis formation.

Keywords: pancreatic cancer, pancreatoduodenal resection, pancreatodigestive anastomosis, ultrasound elastometry

Введение

Панкреатодуоденальная резекция (ПДР) остается основным радикальным оперативным вмешательством, показанным пациентам с злокачественными заболеваниями органов билиопанкреатодуоденальной зоны (БПДЗ): проксимальных отделов поджелудочной железы (ПЖ), терминального отдела общего желчного протока (ОЖП), большого дуоденального соска (БДС), двенадцатиперстной кишки (ДПК) [1-5]. Кроме того, ПДР нередко выполняется пациентам с хроническим панкреатитом (ХП), осложненным желчной гипертензией, дуоденальным стенозом, портальной гипертензией либо при невозможности окончательного исключения опухолевого процесса в головке ПЖ [1, 6].

На долю опухолей органов БПДЗ приходится примерно 15% от общего числа злокачественных заболеваний органов пищеварения. Пациенты с раком ПЖ в этой группе занимают наибольший удельный вес (60-65%). Рак БДС встречается в 12-18% случаев. 8-10% приходится на долю рака дистального отдела ОЖП. Злокачественное поражение ДПК составляет около 5% наблюдений [4].

Согласно мировой онкологической статистике заболеваемость раком ПЖ в развитых странах мира среди мужчин с 2008 по 2012 гг. возросла с 8,2 на 100000 населения до 8,6, а среди женщин – с 5,4 до 5,9 на 100000 населения соответственно. Одновременно прямо пропорционально росту заболеваемости отмечается и рост показателей смертности [7, 8]. В нашей стране в 2015 году зарегистрировано 17715 новых случаев заболевания раком ПЖ. Средний возраст заболевших составил 65 лет у мужчин и 70 лет у женщин. Для сравнения в 2005 году таковых больных было выявлено 13289. Прирост составил 12,25% за 10 лет [9].

Также следует отметить, что заболеваемость ХП в мире, в свою очередь, за последние 30 лет увеличилась более чем в 2 раза и находится в пределах 1,6-23 случая на 100 тысяч населения в год. Число больных ХП в Европе составляет 25,0-26,4, а в России 27,4-50 на 100 тысяч населения [1, 10, 11, 12].

Таким образом, с увеличением числа пациентов с заболеваниями периампулярной зоны растет и количество ПДР.

В последние годы летальность после ПДР в большинстве хирургических центров мира достигла менее 5%, что связано с улучшением периоперационного ведения больных и оттачиванием техники выполнения самой операции. Однако частота послеоперационных осложнений остается высокой и достигает, по данным разных авторов, 30-70% [1-5, 13, 14, 15]. Наиболее грозные осложнения, обусловливающие летальность – несостоятельность панкреатодигестивного анастомоза (ПДА), поистине «ахиллесова пята» всей операции [16], частота которого достигает в специализированных отделениях 4-30% [2, 3, 5, 13, 16, 17, 18], и панкреонекроз культи ПЖ, встречающийся в 0,5-9% случаев [1, 3, 5].

Учитывая неблагоприятные исходы несостоятельности ПДА и послеоперационного деструктивного панкреатита, профилактике их развития уделяется огромное внимание исследователями со всего мира. Прежде всего, предложены многочисленные технические решения «обработки» дистальной культи ПЖ. На сегодняшний день описано более 150 различных способов формирования ПДА [19, 20]. Само по себе наличие такого количества анастомозирующих операций с дистальной культей ПЖ подчеркивает сложность, неоднозначность и нерешенность данной проблемы. Ни один из существующих способов не является унифицированным, а совершенствование хирургической техники и создание «надежного» ПДА особенно актуально [5, 13].

Особые трудности возникают при так называемой «неадаптированной» культе ПЖ, в случае наличия «сочной», «мягкой», без признаков фиброза паренхимы. В данной ситуации риск осложнений увеличивается в несколько раз. «Мягкость» паренхимы ПЖ, как главного прогностического критерия развития послеоперационного панкреатита культи и несостоятельности ПДА, как правило, оценивается интраоперационно при визуальном осмотре и пальпации.

Таблица 1 / Table 1

Показатели «жесткости» паренхимы ПЖ в норме по данным разных авторов

Indicators of “stiffness” of the parenchyma of the pancreas in the norm according to the data of different authors

Авторы	Год публикации	Страна	Скорость сдвиговой волны, м/с	Жесткость Е, кПа
Y.Yashima et al.	2012	Япония	1,30±0,34	–
А.Г.Самарин и соавт.	2013	Украина	–	4,8 ± 1,0
Ю.А.Брюховецкий и соавт.	2013	Россия	–	4,8
Ю.М.Степанов и соавт.	2015	Украина	1,33±0,05	4,86±0,05
Э.И.Гальперин и соавт.	2015	Россия	0,61 – 1,53	–
C.J.Llamoza-Torres et al.	2016	Испания	1,27	–
R. Zaro et al.	2016	Румыния	1,22±0,36	–
T. Kuwahara et al.	2016	Япония	–	3,17 кПа
M.H.C. Pfahler et al.	2018	Германия	1,30	–

Относительно новым методом, позволяющим проводить объективную количественную оценку «жесткости» тканей, является ультразвуковая эластометрия методом сдвиговой волны (Shear Wave Elastography – SWE) [21, 22, 23]. Принцип действия метода основан на генерации в тканях сдвиговой волны с помощью создания точечного давления в фокусе исследования мощным ультразвуковым импульсом с последующей регистрацией скорости ее распространения. На экране ультразвукового сканера при этом возникает значение скорости сдвиговой волны в м/с или пересчитанный в кПа показатель упругости («жесткости») ткани [22, 23]. В зарубежной и отечественной литературе в настоящее время описаны немногочисленные исследования по применению ультразвуковой эластометрии ПЖ. В таблице 1 представлены некоторые из них с определением нормативных показателей «жесткости» паренхимы ПЖ. Как видно, показатели «жесткости» ПЖ у практически здоровых лиц составили в среднем около 4,8 кПа, а значения скорости сдвиговой волны около 1,3 м/с. [24-32]. В свою очередь, при ХП показатели «жесткости» паренхимы ПЖ увеличиваются прямо пропорционально степени выраженности признаков ХП (фиброз, кальцинаты, псевдокисты) [25] и нарушению внешнесекреторной функции ПЖ и составляют от 8 до 22 кПа и выше в зависимости от степени тяжести ХП [26].

Цель исследовани: оценить возможности ультразвуковой эластометрии методом сдвиговой волны в предоперационной оценке состояния «жесткости» паренхимы ПЖ с целью прогнозирования риска осложнений и выбора способа формирования панкреатоэнтероанастомоза (ПЭА) при ПДР.

Материалы и методы

За период с февраля по декабрь 2017 года исследованию подвергнуто 10 пациентов (5 мужчин, 5 женщин) с опухолевым поражением периампулярной зоны (в 5 случаях с аденокарциномой большого дуоденального соска, в 5 – с аденокарциномой головки ПЖ), прооперированных в объеме ПДР с сохранением привратника. Возраст больных колебался от 51 до 80 лет при среднем значении в 66 лет. Всем пациентам выполнена предоперационная ультразвуковая эластометрия ПЖ. Исследование «жесткости» паренхимы ПЖ методом сдвиговой волны (SWE) проводили на ультразвуковом сканере премиум класса Philips EpiQ5 (Нидерланды) конвексным датчиком с частотой 5-1 МГц. Измерения выполняли транскутанным доступом в положении лёжа на спине с минимальной компрессией на брюшную стенку при задержке дыхания. Каждому пациенту проводили по 10-15 измерений SWE в области тела и хвоста ПЖ с последующим вычислением средних значений. Степень «жесткости» ткани ПЖ оценивали в кПа. Показатели «жесткости» сравнивали с интраоперационными данными, полученными при визуальном осмотре и пальпации. В зависимости от показателей средней «жесткости» в сопоставлении с интраоперационными данными отдавали предпочтение одному из двух способов формирования ПЭА: технически более простому по типу «конец в бок» с прецизионным изолированным вшиванием протока ПЖ либо технически более сложному прецизионному вирсунгоеюноанастомозу с широкой атравматичной перитонизацией среза культи ПЖ серозным покровом стенки тонкой кишки по разработанной нами методике

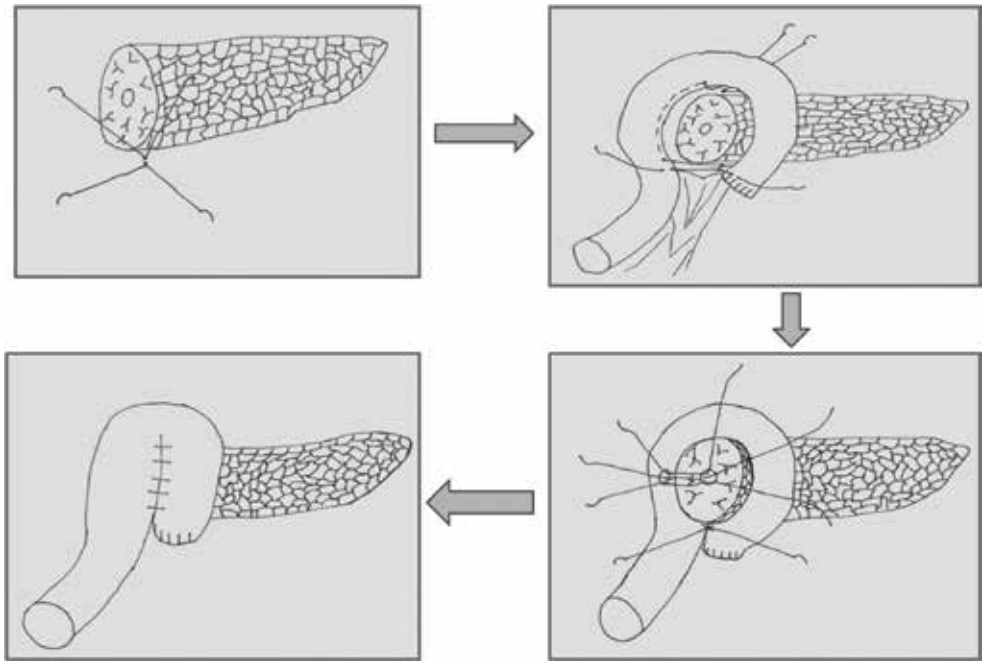


Рисунок. Этапы формирования оригинального панкреатоэнтеронастомоза (патент РФ на изобретение №2632767).
Figure. Stages of the formation of the original pancreatoenteroanastomosis (RF patent for invention №2632767).

(патент РФ №2632767). Суть способа состоит в формировании петли отключенной по Ру тонкой кишки вокруг культи ПЖ с целью широкой перитонизации зоны анастомоза без использования швов, проникающих в паренхиму ПЖ, путем выполнения двух раздельных полукисетных швов, накладываемых по брыжеечному краю петли тонкой кишки и фиксирующихся за задний листок париетальной брюшины в парапанкреатическую клетчатку в зоне верхнего и нижнего краев культи. Главный панкреатический проток прецизионно вшивают в стенку отводящего отдела петли. Между сторонами петли накладывают узловые серозно-мышечные швы без образования тонкотонкокишечного анастомоза (рисунок).

Результаты и обсуждение

У 2 из 10 пациентов средняя «жесткость» тела ПЖ составила 12,66 кПа и 12,42 кПа. Интраоперационно при данных показателях паренхима ПЖ фиброзно изменена, плотноэластичной консистенции, дольчатость отсутствует. В данной ситуации формировали технически более простой ПЭА по типу «конец в бок» с прецизионным изолированным вшиванием протока ПЖ. У 4 из 10 пациентов средняя «жесткость» тела ПЖ составила от 7,1 кПа до 9,58 кПа. Интраоперационно при данных показателях паренхима ПЖ с признаками слабо выраженного фиброза, эластичная, с сохранением дольчатого строения. У 4 пациентов средняя «жесткость» тела ПЖ варьировала от 2,89 до 4,54 кПа. Интраоперационно ПЖ без признаков фиброза, мягкоэластичной консистенции, дольчатого строения. У данных пациентов с целью профилактики послеоперационного панкреатита культи и несостоятельности панкреатокишечного соустья формировали разработанный нами технически более сложный прецизионный вирсунгоеюноанастомоз с широкой атравматичной перитонизацией среза культи ПЖ серозным покровом стенки тощей кишки по оригинальной методике (рисунок).

Во всех случаях выполнена ПДР с сохранением привратника. На реконструктивном этапе ПЭА и гепатикоэнтероанастомоз (ГЭА) накладывали на петле тонкой кишки, отключенной по Ру. В послеоперационном периоде всем пациентам назначался октреотид в стандартных дозировках в течение 3-5 дней.

Несостоятельность ПЭА определяли на основании рекомендаций международной группы исследователей по изучению недостаточности данного соустья [21].

Средняя продолжительность послеоперационного пребывания в стационаре составила 14 койко-дней. Осложнения выявлены у 4 (40%) из 10 пациентов. У 1 (10%) пациентки диагностирован абсцесс брюшной полости – дренирован под УЗ-наведением. Длительный гастростаз отмечен также в 1 (10%) случае – на фоне консервативной терапии купирован. Несостоятельность ПЭА отмечена у 2 (20%) больных (в обоих случаях была класса А), носила транзиторный, бессимптомный характер, без клинических проявлений, не требовала дополнительных лечебных мероприятий и не удлиняла продолжительность послеоперационного периода. Несостоятельностей ПЭА классов В и С, панкреонекроза культи, повторных оперативных вмешательств, летальных исходов не было.

Заключение

Ультразвуковая эластометрия ПЖ методом сдвиговой волны может быть использована в предоперационной оценке состояния «жесткости» паренхимы ПЖ с целью прогнозирования риска ос-

ложнений и выбора способа формирования ПЭА. Однако, необходимо дальнейшее исследование у значительно большего числа пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г. *Лекции по гепатопанкреатобилиарной хирургии.* М.: Видар-М, 2011. 536 с. [Gal'perin E.I., Dyuzheva T.G. *Lektsii po gepatopankreatobiliarnoy khirurgii.* M.: Vidar-M; 2011. 536 p. (In Russ.)].

2. Кубышкин В.А., Вишневский В.А. *Рак поджелудочной железы.* М.: ИД Медпрактика-М, 2003. 386 с. [Kubyshkin V.A., Vishnevskiy V.A. *Rak podzheludochnoy zhelezy.* M.: ID Medpraktika-M; 2003. 386 p. (In Russ.)].

3. Оноприев В.И., Коротько Г.Ф., Рогаль М.Л., Восканян С.Э. *Панкреатодуоденальная резекция. Аспекты хирургической техники, функциональные последствия.* Краснодар: ООО «Качество»; 2005. 135 с. [Onopriev V.I., Korot'ko G.F., Rogal' M.L., Voskanyan S.E. *Pankreatoduodenal'naya rezektsiya. Aspekty khirurgicheskoy tekhniki, funktsional'nye posledstviya.* Krasnodar: OOO «Kachestvo», 2005. 135 p. (In Russ.)].

4. Патютко Ю.И., Котельников А.Г. *Хирургия рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны.* М.: Медицина; 2007. 448 с. [Patyutko Yu.I., Kotel'nikov A.G. *Khirurgiya raka organov biliopankreatoduodenal'noy zony.* M.: Meditsina; 2007. 448 p. (In Russ.)].

5. Патютко Ю.И., Кудашкин Н.Е., Котельников А.Г. Различные виды панкреатодигестивных анастомозов при панкреатодуоденальной резекции. Анналы хирургической гепатологии. 2013; 18(3): 9-14. [Patyutko Yu.I., Kudashkin N.E., Kotel'nikov A.G. Different types of pancreatodigestive anastomoses for pancreatoduodenectomy. Annaly khirurgicheskoy gepatologii. 2013; 18(3): 9-14. (In Russ., English abstract)].

6. Пропп А.Р. Диагностика и хирургическое лечение хронического панкреатита с поражением головки поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии.* 2013; 18(1): 103-111. [Propp A.R. Diagnostics and surgical treatment of chronic pancreatitis with the defeat of pancreatic head. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii.* 2013; 18(1): 103-111. (In Russ., English abstract)].

7. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 году. *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.* 2011; 22(3). [Davydov M.I., Aksel' E.M. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranakh SNG v 2009 godu. *Vestnik RONTs im. N. N. Blokhina RAMN.* 2011; 22(3). (In Russ.)].

8. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 2015; 65(2): 87-108. DOI: 10.3322/caac.21262.

9. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность).* М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost').* M.: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMIRTs» Minzdrava Rossii, 2017. 250 p. (In Russ.)].

10. DiMagno M.J., DiMagno E.P. Chronic pancreatitis. *Current Opinion in Gastroenterology.* 2010; 26(5): 490-498. DOI: 10.1097/MOG.0b013e32833d11b2.

11. Jupp J., Fine D., Johnson p. D. The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2010; 24(3): 219-231. DOI: 10.1016/j.bpg.2010.03.005.

12. Spanier B.W., Dijkgraaf M.G., Bruno M.J. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2008; 22(1): 45-63. DOI: 10.1016/j.bpg.2007.10.007.

13. Рогаль М.Л., Ярцев П.А., Водясов А.В. Концепетлевой панкреатоэнтероанастомоз при панкреатодуоденальной резекции. *Анналы хирургической гепатологии.* 2014; 19(2): 14-18. [Rogal' M.L., Yartsev P.A., Vodyasov A.V. End-to-loop pancreatoenteroanastomosis during pancreatoduodenectomy. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii.* 2014; 19(2): 14-18. (In Russ., English abstract)].

Kawai M., Yamaue H. Analysis of clinical trials evaluating complications after pancreaticoduodenectomy: a new era of pancreatic surgery. Surg. Today. 2010; 40(11): 1011-1017. DOI: 10.1007/s00595-009-4245-9.

14. Winter J.M., Cameron J.L., Campbell K.A., Arnold M.A., Chang D.C., Coleman J., Hodgin M.B., Sauter P.K., Hruban R.H., Riall T.S., Schulick R.D., Choti M.A., Lillemoe K.D., Yeo C.J. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: a single institution experience. *J. Gastrointest. Surg.* 2006; 10(9): 1199-1211.

15. Paye F. The pancreatic stump after pancreatoduodenalactomy: The “Achille heel” revisited. *J. Visc. Surg.* 2010; 147: 13-20.

16. Bassi C., Dervenis C., Butturini G., Fingerhut A., Yeo C., Izbicki J., Neoptolemos J., Sarr M., Traverso W., Buchler M. International Study Group on Pancreatic Fistula Definition. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. Surgery. 2005; 138(1): 813.

17. Janot M.S., Belyaev O., Kerstin S., Chromik A.M., Seelig M.H., Sulberg D., Mittelkotter U., Uhl W.H. Indication and early outcomes for total pancreatectomy at a high-volume pancreas center. Clinical Study. *HPB Surgery.* 2010. Article ID 686702, 8 pages DOI: 10.1155/2010/686702.

18. Назыров Ф.Г., Девятов А.В., Акбаров М.М. Формирование панкреатодигестивного анастомоза при радикальной операции у больных с периампулярными опухолями. *Анналы хирургической гепатологии.* 2014; 19(1): 80-85. [Nazyrov F.G., Devyatov A.V., Akbarov M.M. Pancreatodigestive anastomosis during radical surgery in patients with periampullary tumors. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii.* 2014; 19(1): 80-85. (In Russ., English abstract)].

19. Sakorafas G.H., Friess H., Balsiger B.M., Buchler M.W., Sarr M.G. Problems of reconstruction during pancreatoduodenectomy. *Dig. Surg.* 2001; 18(5): 363-369.

20. Kawada N., Tanaka S. Elastography for the pancreas: Current status and future perspective. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22(14): 3712-724. DOI: 10.3748/wjg.v22.i14.3712.

21. Зыкин Б.И., Постнова Н.А., Медведев М.Е. *Эластография: анатомия метода.* Променева діагностика, променева терапія. 2012; №2-3: 107-113. [Zykin B.I., Postnova N.A., Medvedev M.E. Elastography: anatomy of the method. *Promeneva diagnostika, promeneva terapiya.* 2012; №2-3: 107-113. (In Russ.)].

22. Руденко О.В., Сафонов Д.В., Рыхтик П.И., Гурбатов С.Н., Романов С.В. Физические основы эластографии. Часть 2. Эластография на сдвиговой волне (лекция). *Радиология — практика.* 2014; 46(4): 62-72. [Rudenko O.V., Safonov D.V., Rykhtik P.I., Gurbatov S.N., Romanov S.V. Physical Bases of Elastography. Part 2. Shear Wave Elastography (Lecture). *Radiologiya — praktika.* 2014; 46(4): 62-72. (In Russ., English abstract)].

23. Брюховецкий Ю.А., Кондратова Г.М., Митьков В.В.,

Митькова М.Д. Цветовая двумерная эластография и эластометрия сдвиговой волной при исследовании поджелудочной железы в норме. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2013; 4: 108. [Bryukhovetskiy Yu.A., Kondratova G.M., Mit'kov V.V., Mit'kova M.D. Tsvetovaya dvumernaya elastografiya i elastometriya sdvigovoy volnoy pri issledovanii podzheludochnoy zhelezy v norme. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika.* 2013; 4: 108. (In Russ.)].

24. Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г., Семененко И.А., Шолохов В.Н., Бердников С.Н., Махотина М.С., Ковальчук А.В., Митина А.А., Полушкин Е.А., Семененко А.И., Шаповал С.Ю. О возможностях метода ультразвуковой эластометрии для диагностики хронического панкреатита. Полный факторный эксперимент. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2015; 2: 19-35. [Gal'perin E.I., Dyuzheva T.G., Semenenko I.A., Sholokhov V.N., Berdnikov S.N., Makhotina M.S., Koval'chuk A.V., Mitina A.A., Polushkin E.A., Semenenko A.I., Shapoval S.Yu. Ultrasound Point Shear Wave Elastography in Chronic Pancreatitis Diagnosis. Multiple Factor Analysis. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika.* 2015; 2: 19-35. (In Russ., English abstract)].

25. Самарин А.Г., Бабочкин А.Б. Применение эластографии сдвиговой волной в комплексной диагностике хронического панкреатита. *Променева дігностика, променева терапія.* 2013; 3-4: 49-53. [Samarin A.G., Babochkin A.B. Primenenie elastografii sdvigovoy volnoy v kompleksnoy diagnostike khronicheskogo pankreatita. *Promeneva dignostika, promeneva terapiya.* 2013; 3-4: 49-53. (In Russ.)].

26. Степанов Ю.М., Гравировская Н.Г. Первые итоги применения сдвиговолновой транзиторной эластометрии в определении состояния паренхимы поджелудочной железы (обзор литературы и собственные исследования). *Гастроентерологія.* 2015; 57(3): 53-58. [Stepanov Yu.M., Gravirovskaya N.G. The First Results of the Application of Shear Wave Transient Elastography When Determining the State of Pancreatic Parenchyma (Review of Literature and Own Researches). *Gastroenterologiya.* 2015; 57(3): 53-58. (In Russ., English abstract)].

27. Llamoza-Torres C.J., Fuentes-Pardo M., Álvarez-Higueras F.J., Alberca-de-las-Parras F., Carballo-Álvarez F. Usefulness of percutaneous elastography by acoustic radiation force impulse for the non-invasive diagnosis of chronic pancreatitis. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2016; 108(8): 450-456. DOI: 10.17235/reed.2016.4103/2016.

28. Yashima Y., Sasahira N., Isayama H., Kogure H., Ikeda H., Hirano K., Mizuno S., Yagioka H., Kawakubo K., Sasaki T., Nakai Y., Tada M., Yoshida H., Omata M., Koike K. Acoustic radiation force impulse elastography for noninvasive assessment of chronic pancreatitis. *J. Gastroenterol.* 2012; 47(4): 427-432.

29. Zaro R., Lupsor-Platon M., Cheviet A., Badea R. The pursuit of normal reference values of pancreas stiffness by using Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) elastography. *Med. Ultrason.* 2016; 18(4): 425-430. DOI: 10.11152/mu-867.

30. Kuwahara T., Hirooka Y., Kawashima H., Ohno E., Sugimoto H., Hayashi D., Morishima T., Kawai M., Suhara H., Takeyama T., Yamamura T., Funasaka K., Nakamura M., Miyahara R., Watanabe O., Ishigami M., Shimoyama Y., Nakamura S., Hashimoto S., Goto H. Quantitative evaluation of pancreatic tumor fibrosis using shear wave elastography. *Pancreatology.* 2016; 16(6): 1063-1068. DOI: 10.1016/j.pan.2016.09.012.

31. Pfahler M.H.C., Kratzer W., Leichsenring M., Graeter T., Schmidt S.A., Wendlik I., Lormes E., Schmidberger J., Fabricius D. Point shear wave elastography of the pancreas in patients with cystic fibrosis: a comparison with healthy controls. *Abdom. Radiol. (NY).* 2018. DOI: 10.1007/s00261-018-1479-2.

Поступила / Received 24.04.2018
Принята в печать / Accepted 20.06.2018

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

Контактная информация: *Баранников Антон Юрьевич; тел.: +7 (918) 275-49-22; e-mail: vrach-89@bk.ru; Россия, 350049, г. Краснодар, ул. Аэродромная, д. 49.*

Corresponding author: *Anton Yu. Barannikov; tel.: +7 (918) 275-49-22; e-mail: vrach-89@bk.ru; 49, Aerodromnaya str., Krasnodar, Russia, 350049.*

Л. В. БАТРАКОВА, П. В. НЕФЁДОВ, И. С. ЗАХАРЧЕНКО

О СОСТОЯНИИ ЗДОРОВЬЯ ДОШКОЛЬНИКОВ СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ

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

АННОТАЦИЯ

Цель. Комплексная оценка состояния здоровья сельских дошкольников Краснодарского края.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе шести муниципальных дошкольных учреждений сельской местности Краснодарского края с охватом 855 дошкольников в возрасте от 3 до 7 лет.

Результаты. При распределении детей по группам здоровья показано, что большинство из них относились к I группе здоровья. Среди детей с различными отклонениями в состоянии здоровья, отнесённых ко II, III, IV и V группам здоровья, чаще встречались хронический тонзиллит, снижение остроты зрения, анемия. У девочек чаще, чем у мальчиков, встречались хронический пиелонефрит, бронхиальная астма, сахарный диабет I типа, анемия, хронический панкреатит, хронический бронхит, цистит. У мальчиков чаще встречались снижение остроты зрения и сужение полей зрения.

Заключение. В результате проведённого исследования выявлено, что большинство детей, посещающих дошкольные учреждения сельской местности Краснодарского края, являлись практически здоровыми. В сравнении с другими регионами (по данным литературы) показатели здоровья сельских дошкольников Краснодарского края несколько лучше. Результаты работы выявили также гендерные различия в структуре заболеваемости дошкольников, указывающие на то, что в группе риска находятся девочки.

Ключевые слова: Краснодарский край, сельская местность, дошкольники, состояние здоровья, гендерный аспект

Для цитирования: Батракова Л.В., Нефёдов П.В., Захарченко И.С. О состоянии здоровья дошкольников сельской местности Краснодарского края. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2018; 25(4): 13-21. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-13-21

For citation: Batrakova L.V., Nefedov P.V., Zacharchenko I.S. On the health of preschool children of Krasnodar Region rural locality. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2018; 25(4): 13-21. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-13-21

L. V. BATRAKOVA, P. V. NEFEDOV, I. S. ZACHARCHENKO

ON THE HEALTH OF PRESCHOOL CHILDREN OF KRASNODAR REGION RURAL LOCALITY

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. This study was performed to assess the state of health of preschool children from Krasnodar Region rural locality according to the incidence rate.

Materials and methods. The study was conducted on the basis of six municipal preschool institutions in Krasnodar Region rural locality with the coverage of 855 preschool children aged 3 to 7 years.

Results. When dividing children into health groups, it was evident that most of them belonged to I health group. Among children with various health abnormalities categorized as II, III, IV and V health groups, chronic tonsillitis, reduced visual acuity, and anemia were more common. Girls more often than boys had chronic pyelonephritis, bronchial asthma, Type I diabetes mellitus, anemia, chronic pancreatitis, chronic bronchitis, and cystitis. The boys were more likely to experience reduced visual acuity and tunnel vision.

Conclusion. As a result of the conducted research, it was determined that the majority of children attending preschool institutions in Krasnodar Region rural localities were almost healthy. In comparison with other regions (according to the literature), the health indicators of rural preschool children in Krasnodar Region are somewhat better. The results of the study also showed gender differences in the morbidity patterns of preschool children, indicating that girls are at risk.

Keywords: Krasnodar Region, rural locality, preschool children, state of health, gender aspect

Введение

Известно, что дети являются контингентом, в наибольшей степени подверженным деформирующему влиянию негативных факторов окружающей среды. Поэтому сохранение и укрепление здоровья детей является приоритетным направлением деятельности общества. Состояние здоровья подрастающего поколения служит важным показателем процветания государства. Уровень здоровья и благополучия детей может во многом определять в будущем демографическую ситуацию, уровень духовного, экономического развития, научный, трудовой и оборонный потенциал государства [1-5, 10, 12].

Уровень здоровья детей является одним из главных критериев при выборе приоритетных направлений в развитии системы охраны здоровья детского населения. Оценка уровня здоровья детей позволяет определить причины заболеваемости, инвалидности и смертности, которые, с одной стороны, наносят максимальный социально-экономический ущерб, а с другой при современном уровне развития медицинской помощи являются предотвратимыми [3, 4, 8, 12].

Необходимо отметить, что в доступной литературе сведений о здоровье сельских дошкольников крайне мало, а в Краснодарском крае подобные исследования в данной возрастной группе не проводились.

Цель исследования: комплексная оценка состояния здоровья детей, посещающих дошкольные образовательные учреждения (ДОУ) сельской местности Краснодарского края.

Материалы и методы

Объектами исследования служили шесть муниципальных дошкольных образовательных учреждений сельской местности Краснодарского края с дневным 10-часовым пребыванием и показатели здоровья 855 детей в возрасте от 3 до 7 лет, среди которых было 404 мальчика и 451 девочка, посещающих ДОУ.

Гигиеническая оценка зонирования, озеленения, водоснабжения, канализации, планировки, благоустройства, состояния окружающей среды, показателей микроклимата, освещённости, вентиляции и других условий обучения и пребывания дошкольников в этих ДОУ показала, что все они относились ко второй группе санитарно-эпидемиологического благополучия [3, 18].

Комплексная оценка состояния здоровья детей проводилось на базе этих ДОУ по результатам проведённых в 2015-2016 гг. профилактических медицинских осмотров по алгоритму определения групп здоровья детей согласно Приложениям № 1 и № 2 Приказа Минздрава России N 621 от 30.12.2003 г. "О комплексной оценке состояния здоровья детей". При этом учитывали показатели заболеваемости дошкольников, гармоничности физического развития, а также функциональной готовности детей к систематическому обучению в школе [17].

Средние значения экстенсивных показателей заболеваемости в целом по всему контингенту обследованных детей, и отдельно для мальчиков и девочек, рассчитывали по всем выявленным формам заболеваний. Рассчитывали также средние ошибки процентных показателей (±m) по формуле:

$$m = \sqrt{(((100) - (p)) \times p/n)}$$

где: p – среднее значение показателя,%;

n – соответствующее количество детей.

Достоверность полученных результатов характеризуют достаточно большой объём фактического материала и его адекватная математическая обработка.

По результатам работы все дети были распределены по группам здоровья.

Распределение обследованных дошкольников по группам здоровья проводили по формуле:

$$\textbf{I группа} = \frac{\text{количество детей I группы здоровья} \times 100\%}{\text{общее количество обследованных детей}}$$

По такой же формуле рассчитывали процент детей, отнесённых к остальным (II, III, IV и V) группам здоровья.

Для расчёта статистической значимости различия в группах здоровья между количеством девочек (M_1) и мальчиков (M_2) с помощью математического аппарата Microsoft Office Excel определяли дисперсию. Затем рассчитывали среднеквадратическое отклонение (δ) как корень квадратный из дисперсии. Ошибку среднего показателя определяли по формуле $\pm m = \delta/\sqrt{n}$, где n – количество детей. Значимость различий между гендерными группами рассчитывали по формуле: $t = (M_1 - M_2) / \sqrt{(m_1^2 + m_2^2)}$. Затем с помощью Таблицы критических значений t-критерия с учётом числа степеней свободы определяли p-значение. Различия между девочками и мальчиками в группах здоровья считали статистически достоверными, когда p-значение было меньше 0,05.

Группа здоровья – это показатель, который учитывает состояние здоровья и развитие ребенка, а также факторы риска, влияющие на него. На основании анализа данных, содержащихся в истории развития ребёнка, медицинской карте для образовательных учреждений, результатах осмотра, а также инструментальных и лабораторных исследований дети могут быть отнесены к I, II, III, IV или к V-й группам здоровья [2, 4, 10, 17].

К I группе здоровья относятся дети, имеющие по шкалам регрессии гармоничное физическое развитие, функциональное развитие органов и систем без каких-либо отклонений, не имеющие хронической патологии, с возможными редкими (не чаще 1-2 раз в год), легко протекающими заболеваниями.

Вторую группу здоровья составляют дети, имеющие нормальное физическое и соответствующее возрасту нервно-психическое развитие с незначительными функциональными изменениями в состоянии органов и систем. Хроническая патология у них отсутствует, при этом могут наблюдаться редкие, нетяжёлые простудные заболевания без значительного ухудшения общего состояния здоровья.

К III группе относят детей с хроническими заболеваниями в стадии компенсации, а также функциональными отклонениями со стороны органов и систем. Могут наблюдаться низкорослость, дефицит или избыток массы тела (по шкалам регрессии не выше второй степени). Нервно-психическое развитие в основном соответствует возрасту, но возможны незначительные отклонения. Также для таких детей характерны достаточно продолжительные, острые респираторные заболевания с последующим затяжным периодом выздоровления.

Четвертая группа здоровья детей характеризуется дефицитом или избытком массы тела (первой-второй степени по шкалам регрессии), непропорциональным телосложением или низкой длиной тела. К этой группе здоровья относятся также дети с отставанием нервно-психического развития, дошкольники с тяжёлыми хроническими заболеваниями в стадии субкомпенсации, частыми их обострениями, с изменением функций поражённых органов.

В V группу здоровья входят дошкольники с тяжёлыми хроническими болезнями и их частыми обострениями, дети с врождёнными пороками развития, приводящими к инвалидности, с выраженными изменениями функций поражённых систем и органов.

Дети с выраженным дефицитом или избытком массы тела, со значительным отставанием нервно-психического развития от нормы, с низким ростом также входят в эту группу здоровья.

Результаты и обсуждение

Распределение воспитанников ДОУ по группам здоровья показало, что из 855 детей большая их часть (439 детей – 51,34±2,4%) относится к I группе (рис. 1).

При этом различие в количестве мальчиков и девочек, отнесённых к I группе здоровья (соответственно 24,92±1,48% и 26,43±1,51%) было незначительным и статистически недостоверным (t=0,71; p>0,05).

Количество диагнозов у детей II, III, IV и V групп здоровья приведено в таблице 1.

Ко II группе здоровья был отнесён 291 ребёнок, доля которых относительно всех дошкольников составила 34,03±1,62% (рис. 1). В их числе 140 мальчиков и 151 девочка. Как видно количество девочек в этой группе здоровья было значительно (и статистически достоверно) больше, чем мальчиков (t=2,9; p<0,05).

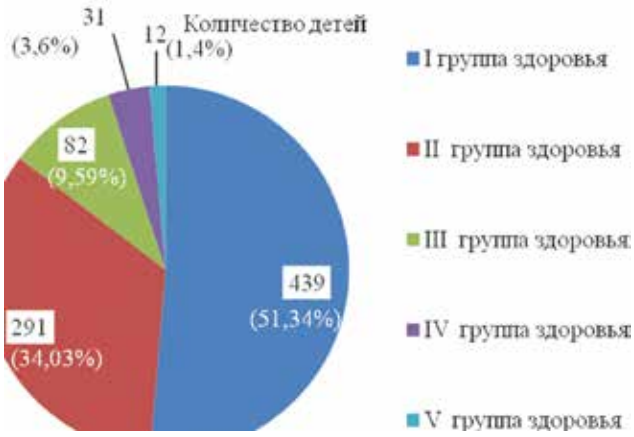


Рис. 1. Распределение детей по группам здоровья.
Fig. 1. The division of children into health groups.

Среди детей II группы здоровья было 185 дошкольников с различными нарушениями физического развития (21,64±1,41%), 56 детей переболевших инфекционными заболеваниями (6,55±0,84%), 39 воспитанников, часто болевших простудными заболеваниями (4,56±0,71%) и 11 детей перенёсших травмы (1,29±0,33).

В число детей с нарушениями физического развития вошли 90 мальчиков (10,53±1,05%) и 95 девочек (11,11±1,07%). Это были дети с дефицитом массы тела (масса менее M−1σ), избыточной массой тела (более M+2σ) и с общей задержкой физического развития без эндокринной патологии (низкорослые, с отставанием нервно-психического развития).

Часто и/или длительно болевших острыми респираторными заболеваниями было 39 дошкольников (4,56±0,71%), в том числе 19 мальчиков (2,22±0,5%) и 20 девочек (2,34±0,52%). Среди детей с последствиями травм (ушибы, вывихи, растяжения), при сохранности соответствующих функций (1,29±0,39%), было 8 мальчиков (0,94±0,33%) и 3 девочки (0,35±0,20%).

Из контингента детей, переболевших инфекционными заболеваниями, дифтерию перенесли 6 мальчиков и 10 девочек (0,70±0,29% и 1,17±0,37% соответственно), 8 мальчиков и 6 девочек (0,94±0,33% и 0,70±0,29%) переболели ветряной оспой. Кроме того, 5 мальчиков и 10 девочек (0,59± 0,26% и 1,17±0,37% соответственно) перенесли краснуху, 4 мальчика и 7 девочек (соответственно 0,47±0,23% и 0,82±0,31%) – эпидемический паротит (рис. 2).

В III группу здоровья вошли 82 воспитанника, доля которых относительно общего числа составила 9,59±1,02% (рис. 3). Среди них было 34 мальчика и 48 девочек. Как и во II группе здоровья, различие в количестве девочек и мальчиков было статистически достоверно (t=13,98; p<0,001).

В эту группу вошли 25 дошкольников, страдающих хроническим тонзиллитом (2,92±0,58% от общего числа детей), среди которых было 9 мальчиков (1,05±0,35%) и 16 девочек (1,87±0,46%). Хронический панкреатит отмечен у 7 детей

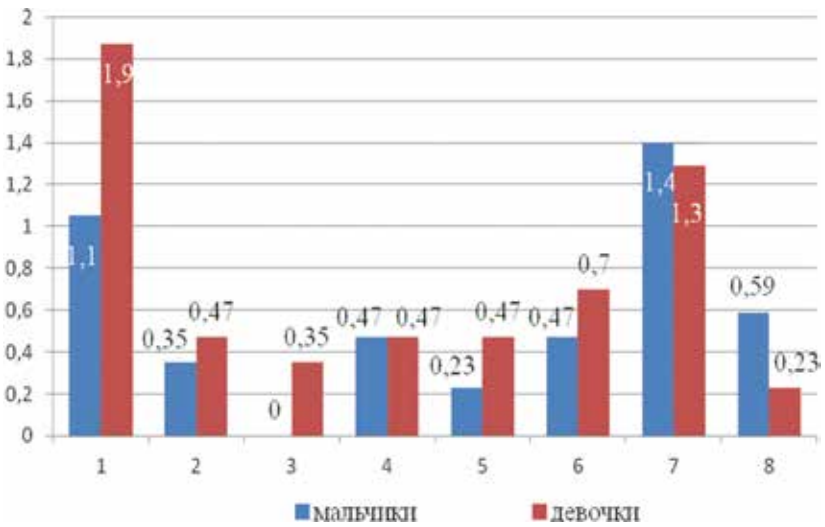
Таблица 1 / Table 1

Количество диагнозов у мальчиков и девочек

The number of diagnoses for boys and girls

Группа здоровья	Наименование заболевания	Мальчики		Девочки		Гендерные различия
		Количество детей	%, ±m	Количество детей	%, ±m	
II	Дифтерия	6	0,70±0,29	10	1,17±0,37	p>0,05
	Ветряная оспа	8	0,94±0,33	6	0,70±0,29	p>0,05
	Краснуха	5	0,59±0,26	10	1,17±0,37	p>0,05
	Эпидемический паротит	4	0,47±0,23	7	0,82±0,31	p>0,05
	Нарушения физического развития	90	10,53±1,05	95	11,11±1,07	p>0,05
	Часто болеющие дети	19	2,22 ±0,5	20	2,34±0,52	p>0,05
	Травмы и их последствия.	8	0,94±0,33	3	0,35±0,20	p>0,05
III	Хронический тонзиллит	9	1,05±0,35	16	1,87±0,46	p>0,05
	Хронический панкреатит	3	0,35±0,20	4	0,47±0,23	p>0,05
	Атопический дерматит	-	-	3	0,35±0,20	-
	Хронический пиелонефрит	4	0,47±0,23	4	0,47±0,23	p>0,05
	Хронический бронхит	2	0,23±0,17	4	0,47±0,23	p>0,05
	Анемия	4	0,47±0,23	6	0,70±0,29	p>0,05
	Снижение остроты зрения на 0,3 дптр, среди них:	12	1,40±0,40	11	1,29±0,39	p>0,05
	сужение полей зрения*	5*	0,59±0,26	2*	0,23±0,17	p>0,05
IV	Пиелонефрит	4	0,47±0,23	5	0,59±0,26	p>0,05
	Бронхиальная астма	2	0,23±0,17	9	1,05±0,35	t=2,11; p<0,05
	Цистит	1	0,12±0,12	2	0,23±0,17	p>0,05
	Диатез	3	0,35±0,20	5	0,59±0,26	p>0,05
V	Инсулинозависимый сахарный диабет I типа	2	0,23±0,17	9	1,05±0,35	t=2,11; p<0,05
	ДЦП*	1	0,12±0,12	3*	0,35±0,2	p>0,05

Примечание: * − в том числе дети, имеющие более 1 диагноза.



1-хронический тонзиллит
2-снижение остроты зрения
3-хронический пиелонефрит
4-бронхиальная астма
5-сахарный диабет
6-анемия
7-хронический панкреатит
8-ДЦП

Рис. 3. Структура заболеваемости сельских дошкольников Краснодарского края III группы здоровья.
Fig. 3. The morbidity pattern of Krasnodar Region rural preschool children in III health group.

Рис. 2. Структура заболеваемости сельских дошкольников Краснодарского края II группы здоровья.
Fig. 2. The morbidity pattern of Krasnodar Region rural preschool children in II health group.

(0,82±0,31%), из них у 3 мальчиков (0,35±0,20%) и у 4 девочек (0,47±0,23%).

У 3 девочек был диагностирован атопический дерматит (0,35±0,20%).

Хронический пиелонефрит наблюдался у 8 дошкольников (0,94±0,33%), из них у 4 мальчиков (0,47±0,23%) и у такого же количества девочек (0,47±0,23%).

У 6 детей (0,70±0,29%), в том числе у 2 мальчиков (0,23±0,17%) и у 4 девочек (0,47±0,23%), был зафиксирован хронический бронхит.

Анемией страдали 10 дошкольников (1,17±0,368%), среди которых было 4 мальчика (0,47±0,23%) и 6 девочек (0,70±0,29%).

Снижение остроты зрения до 0,3 дптр. наблюдалось у 23 детей (2,69±0,55%), в том числе у 12 мальчиков (1,40 ± 0,40 %) и 11 девочек (1,29± 0,39%). Кроме того, у 7 из 23 дошкольников (0,82±0,31%) отмечено также сужение полей зрения до 37^0, в том числе у 5 мальчиков (0,59±0,26%) и у 2 девочек (0,23 ± 0,17%).

К IV группе здоровья (рис. 4) отнесён 31 воспитанник (3,63±0,64% от их общего числа), в том числе 10 мальчиков (1,17±0,37%) и 21 девочка (2,46±0,53%). В этой группе здоровья количество девочек было в 2 раза больше с высокой степенью статистической достоверности (t=14,7; p<0,001).

Среди них – дошкольники, имеющие хронические заболевания, протекающие с частыми обострениями. Так, пиелонефритом страдали 4 мальчика (0,47±0,23% от общего числа дошкольников) и 5 девочек (0,58±0,26%), бронхиальной астмой 2 мальчика и 9 девочек (0,23±0,17% и 1,05±0,35%; t=2,11; p<0,05), хроническим циститом 1 мальчик и 2 девочки (0,12±0,12% и 0,23±0,17%). Кроме этого у 3 мальчиков (0,35±0,20%) и 5 девочек (0,59±0,26%) отмечено такое состояние, как диатез.

V группу здоровья составляли 12 детей (1,4±0,4%). Эти дошкольники имели в анамнезе такие заболевания, как ДЦП и инсулинозависимый сахарный диабет I типа (рис. 5). Диагноз ДЦП был отмечен у 1 мальчика (0,12±0,12% от числа дошкольников) и у 3 девочек (0,35±0,2%). Два мальчика (0,23±0,165%) и 9 девочек (1,05±0,349%) страдали сахарным диабетом (различие статистически достоверно: t=2,12; p<0,05). Среди 9 девочек у 3 детей было по 2 заболевания: ДЦП (0,35±0,2%) и инсулинозависимый сахарный диабет I типа (1,05±0,35).

В целом, наиболее часто встречающейся формой патологии у детей, посещающих сельские ДОУ, являлся хронический тонзиллит, который был диагностирован у 25 воспитанников (6,01±0,81% от числа детей с выявленными отклонениями в состоянии здоровья) или в 2,92±0,58% случаев от общего числа всех 855 дошкольников.

Часто также встречалось снижение остроты зрения до 0,3 дптр − эта патология отмечена у 23 дошкольников, что составляет 2,69±0,55% от общего числа воспитанников или 5,53±0,78% от лиц с отклонениями в состоянии здоровья.

Хронический пиелонефрит встречался также достаточно часто – у 17 дошкольников (1,98±0,48% от общего числа обследованных детей). При этом, среди дошкольников с выявленными отклонениями в состоянии здоровья доля лиц с хроническим пиелонефритом составила 4,09±0,68%.

Бронхиальная астма и сахарный диабет I типа встречались у детей с одинаковой частотой (по 1,29±0,39% от изученного контингента). Доля этих заболеваний среди общего числа детей с различной патологией составила по 2,64±0,55%.

Анемия была выявлена у 10 детей (1,17±0,37% от общего числа детей), и 2,4±0,75% от числа воспитанников, имеющих отклонения в состоянии здоровья.

Одинаково часто встречались хронический панкреатит и сужение полей зрения до 37°. На их долю приходилось соответственно по 0,82±0,31% от общего числа обследованных детей и по 1,68±0,63% от всех дошкольников отклонениями в состоянии здоровья.

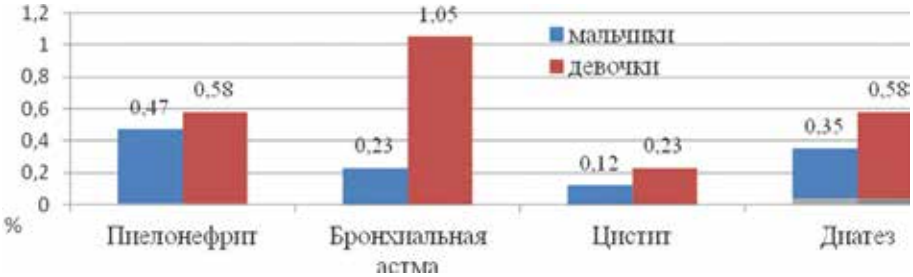


Рис. 4. Структура заболеваемости сельских дошкольников Краснодарского края IV группы здоровья.
Fig. 4. The morbidity pattern of Krasnodar Region rural preschool children in IV health group.

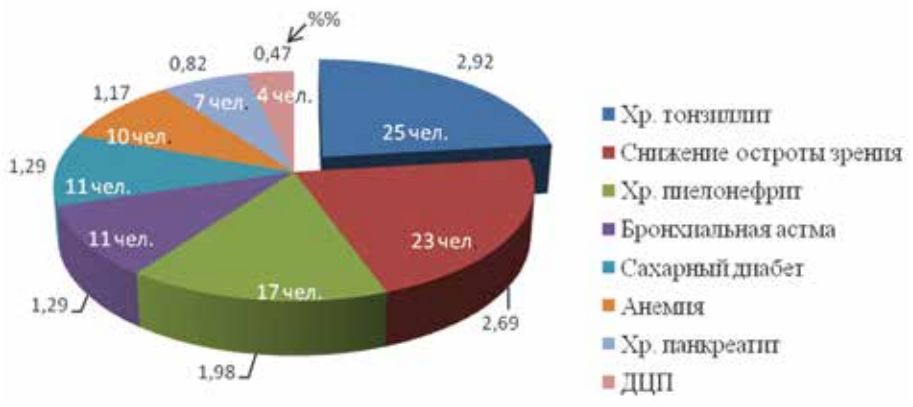


Рис. 5. Частота встречаемости различных заболеваний среди обследованных сельских дошкольников Краснодарского края.
Fig. 5. The incidence of various diseases among the examined rural preschool children in Krasnodar Region.

Очень редко у сельских дошкольников встречался ДЦП, цистит и атопический дерматит. ДЦП был диагностирован у 4 детей, их доля среди общего числа детей составила 0,47±0,23%, и 0,96±0,48% от числа дошкольников с выявленными отклонениями. Цистит и атопический дерматит встречались с одинаковой частотой: по 0,35±0,2% от всех воспитанников и по 0,72±0,42% от числа детей с патологией (рис. 5).

В результате исследования выявлены определённые гендерные различия частоты встречаемости различных отклонений в состоянии здоровья дошкольников края (табл. 2). При анализе количества мальчиков и девочек среди здоровых детей было показано, что различие их несущественное. При этом во II, III, IV группах здоровья количество девочек статистически достоверно больше, чем мальчиков. В V группе, в связи с небольшим количеством детей достоверность различий не определялась, однако девочек в этой группе в 3 раза больше, чем мальчиков.

Полученные нами данные, которые характеризуют состояние здоровья дошкольников, отличаются от данных литературы по другим регионам Российской Федерации (табл. 3).

Так, в Краснодарском крае показатели состояния здоровья детей, посещающих ДОУ, расположенных в сельской местности, лучше, чем в Дальневосточном (ДВФО) и Центральном (ЦФО) округах и в среднем по Южному Федеральному округу (ЮФО) [1, 5, 14].

Доли детей сельской местности с I группой здоровья в ДВФО, ЦФО и в ЮФО, приведённые в литературе, ниже, чем в Краснодарском крае. Вместе с тем, удельный вес дошкольников Краснодарского края, отнесённых ко II и III группам здоровья ниже.

Достоверных данных о количестве детей с IV и V группами здоровья в вышеупомянутых регионах России в доступной литературе не найдено.

Более высокие уровни показателей состояния здоровья детей, посещающих ДОУ сельской местности Краснодарского края, как нам представляется, объясняется более мягким климатом на большей части его территории. Климат в Краснодарском крае считается одним из наиболее благоприятных для проживания и жизнедеятельности человека в Российской Федерации. Краснодарский край является самым тёплым регионом России, на его территории солнечная погода наблюдается в течение большей части календарного года. Климатические особенности края могут обеспечивать также достаточно благоприятные условия для неспецифического закаливания организма природными факторами окружающей среды, что достигается возможным более длительным пребыванием детей на открытом воздухе как в ДОУ, так и в домашних условиях [8, 9, 11].

Кроме того, Краснодарский край относится к группе регионов с высоким уровнем социального развития, обеспечивающим условия для повышения благосостояния кубанцев, уровня их жизни, создании социальных гарантий населению. Существующая в крае территориальная програм-

Таблица 2 / Table 2

Количество детей по группам здоровья

The number of children according to the health groups

Группа здоровья	Наименование заболевания	Количество мальчиков	Количество девочек
I	Здоровые дети	217	222
Различие между количеством мальчиков и девочек в группе I несущественно			
II	Дифтерия	6	10
	Ветряная оспа	8	6
	Краснуха	5	10
	Эпидемический паротит	4	7
	Нарушения физического развития	90	95
	Часто болеющие дети	19	20
	Имеющие травмы и их последствия	8	3
	Всего	140±2,45	151±2,47
Различие между количеством мальчиков и девочек в группе II статистически достоверно: t=2,9; p<0,05			
III	Хронический тонзиллит	9	16
	Хронический панкреатит	3	4
	Атопический дерматит	-	3
	Хронический пиелонефрит	4	4
	Хронический бронхит	2	4
	Анемия	4	6
	Снижение остроты зрения на 0,3 дптр., среди них: сужение полей зрения	12	11
	Всего	34±0,66	48±0,65
Различие между количеством мальчиков и девочек в группе III статистически достоверно: t=13,978; p<0,0001			
IV	Пиелонефрит	4	5
	Бронхиальная астма	2	9
	Цистит	1	2
	Диатез	3	5
	Всего	10,0±0,41	21±0,63
Различие между количеством мальчиков и девочек в группе IV статистически достоверно: t=14,71; p<0,0001			
V	ДЦП	1	-
	Инсулинозависимый сахарный диабет I типа	2	9
	Всего	3	9
Количество девочек в группе V в 3 раза больше, чем мальчиков			

ма в рамках национального проекта «Здоровье», направленная на проведение комплекса профилактических и лечебно-диагностических мероприятий, позволила значительно повысить уровень оказания медицинской помощи населению, в том числе детям [6, 11, 13, 16, 19].

Выполненные нами исследования лежат в научном векторе знаний о комплексной оценке состояния здоровья сельских дошкольников, посещающих ДОУ, и их распределении по группам здоровья, в том числе в гендерном аспекте и расширяют в целом представления о здоровье детей сельской местности на Кубани.

Полученные нами данные могут быть использованы для дальнейшего углублённого изучения состояния здоровья детей сельской местности, в том числе в ДОУ с разными типами планировки и социально-эпидемиологического благополучия, в системе социально-гигиенического мониторинга, при подготовке специалистов медико-профилактического и педиатрического направлений в системе высшего и среднего медицинского образования Краснодарского края.

Заключение

В результате исследования было констатировано, что по данным профилактических медосмотров, проведённых работниками сельских медицинских учреждений большинство детей, посеща-

Таблица 3 / Table 3

Показатели здоровья детей (по данным литературы) в различных регионах Российской Федерации (в среднем по округам, %)

Health indicators of children (according to the literature) in various regions of the Russian Federation (on average,%)

Группы здоровья детей	Краснодарский край (сельская местность)	ДВФО	ЦФО	ЮФО	ПФО	УФО	Ставропольский край (сельская местность)
I	51,34	35,90	35,60	39,90	—	—	23,10
II	34,03	—	—	—	—	—	62,70
III	9,59	14,80	18,20	13,50	16,50	19,80	14,20
IV	3,63	—	—	—	—	—	—
V	1,41	—	—	—	—	—	—
Всего	100	—	—	—	—	—	100

ющих ДОУ сельской местности Краснодарского края, признаны практически здоровыми (I и II группы здоровья).

Основу нездоровья среди обследованных детей составляли преимущественно нарушения физического развития, часто болеющие дети, хронический тонзиллит и нарушения со стороны органов зрения.

В сравнении с данными литературы по другим регионам показатели здоровья дошкольников Краснодарского края несколько лучше: удельный вес детей, отнесённых к I группе здоровья выше, а II и III групп здоровья – ниже.

Результаты исследования позволили установить гендерные различия в состоянии здоровья. Так, если в I группе здоровья количественных различий между мальчиками и девочками не выявлено, то девочек, отнесённых ко II, III, IV группам здоровья, было статистически достоверно больше, чем мальчиков, а девочек V группы в 3 раза больше, чем мальчиков.

У девочек достоверно чаще, чем у мальчиков, встречались, бронхиальная астма ($t=2,11$; $p<0,05$), сахарный диабет I типа ($t=2,11$; $p<0,05$), анемия, хронический панкреатит, хронический бронхит, цистит. Атопический дерматит встречался только у девочек.

У мальчиков чаще отмечались снижение остроты и сужение полей зрения.

В целом, гендерные различия в структуре заболеваемости указывают на то, что девочки находятся в группе риска.

По результатам исследования рекомендовано:

− работникам ДОУ провести работу с родителями детей имеющих отклонения в физическом развитии (дефицит и избыток массы тела, низкий рост), которые связаны, как правило, с адекватностью питания и пищевым поведением детей;

− прикреплённому медицинскому персоналу ДОУ усилить контроль за контингентом детей с нарушениями физического развития, с отставанием в развитии, перенёсшими инфекционные заболевания и часто болеющими дошкольниками. Через 1 год проанализировать эффективность проведённых мероприятий по улучшению состояния здоровья детей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Альбицкий В.Ю., Модестов А.А., Косова С.А., Исчерпанная заболеваемость детского населения России в зависимости от типов поселений. *Российский педиатрический журнал*. 2012; 6: 39-43. [Albitsky V.YU., Modestov A.A., Kosova S.A. “True” morbidity in child population in Russia, depending on the types of settlements. *Russian pediatric journal*. 2012; 6: 39-43. (In Russ., English abstract)].

2. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., *Основные тенденции здоровья детского населения России*. М.: Союз педиатров России; 2011. 115 с. [Baranov AA, Albitsky V.Yu., *The main trends in the health of the Russian children's population*. Moscow: Union of Pediatricians of Russia; 2011. 115 p. (In Russ.)].

3. Баранов А.А., Лапин Ю.Е. *Государственная политика в области охраны здоровья детей*. М.: Союз педиатров России; 2009. 199 с. [Baranov AA, Lapin Yu. E., *State children’s healthcare policy.* Moscow: Union of Pediatricians of Russia; 2009. 199 p. (In Russ., English abstract)].

4. Воронцов И.М., Мазурин А.В. *Пропедевтика детских болезней.* СПб.: Фолиант; 2009. 1008 с. [Vorontsov I.M., Mazurin A.V. *Propedeutics of children’s diseases.* St. Petersburg: Foliant; 2009. 1008 p. (In Russ.)].

5. Зайцева Н.В., Устинова О.Ю., Землянова М.А. Совершенствование стратегических подходов к профилактике заболеваний, ассоциированных с воздействием факторов среды обитания. *Здоровье населения и среда обитания*. 2013; 11(248):14-18. [Zaitseva N.V., Ustinova O.Y., Zemlyanova M.A. A strategic approaches to improving prevention of diseases associated with influence of environmental factors. *Population health and habitat.* 2013; 11(248): 14-18. (In Russ., English abstract].

6. Зелинская М.В., Перова А.Е., Ащеулов А.В. Оценка инвестиционного фактора развития инновационной экономики Краснодарского края. *Финансовая аналитика: проблемы и решения.* 2011; 9: 45-51. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-investitsionnogo-faktora-razvitiya-innovatsionnoy-ekonomiki-krasnodarskogo-kraya (дата обращения: 03.07.2018). [Zelinskaya M.V., Perova A.E., Ashcheulov A.V. Ocenka investicionnogo faktora razvitiya innovacionnoj ehkonomiki Krasnodarskogo kraya. *Finansovaya analitika: problemy i resheniya.* 2011; 9: 45-51. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-investitsionnogo-faktora-razvitiya-innovatsion-

noy-ekonomiki-krasnodarskogo-kraya (data obrashcheniya: 03.07.2018). (In Russ.)].

7. Кобринский Б.А. *Автоматизированные регистры медицинского назначения: теория и практика применения*. Изд. 2-е, стер. М.; Берлин: Директ-Медиа; 2016. 148 с. [Kobrinskij B.A. *Avtomatizirovannye registry medicinskogo naznacheniya: teoriya i praktika primeneniya.* Izd. 2-e, ster. M.; Berlin: Direkt-Media; 2016. 148 p. (In Russ.)].

8. Клещенко Е.И., Калиниченко Г.И., Семко Е.Н. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края: 30 лет на страже здоровья детей. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2012; 5: 10-13. [Kleshchenko E.I., Kalinichenko G.I., Semko E.N. State institution of health children's regional clinical hospital of the ministry of health of the Krasnodar territory: 30 years on guard the health of children. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2012; 5: 10-13. (In Russ.)].

9. Климова Н.В., Кочиева Ю.С. Туризм в Краснодарском крае: потенциал, экономическое значение и перспективы развития. *Научный журнал КубГАУ – Scientific Journal of KubSAU*. 2014; 100: 1-14. [Klimova N.V., Kochieva Yu.S. Tourism in the Krasnodar Region: potential, economic importance and development prospects. *Scientific journal KubSAU − Scientific Journal of KubSAU.* 2014; 100: 1-14. (In Russ., English abstract)].

10. Кучма В.Р. Организация профилактических медицинских осмотров детей в образовательных учреждениях и оценка состояния их здоровья. *Профилактическая педиатрия*: *Руководство для врачей.* М-во здравоохранения РФ. Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. М.: ПедиатрЪ; 2015. 479-529. [Kuchma V.R. Organizaciya profilakticheskih medicinskih osmotrov detej v obrazovatel'nyh uchrezhdeniyah i ocenka sostoyaniya ih zdorov'ya. *Profilakticheskaya pediatriya: Rukovodstvo dlya vrachej.* M-vo zdravoohraneniya RF. Pod red. A.A. Baranova, L.S. Namazovoj-Baranovoj. M.: Pediatr; 2015. 479-529. (In Russ.)].

11. Никитин М.В. Динамика методических и методологических подходов к использованию физических природных и преформированных курортных факторов Краснодарского края в современной системе совершенствования показателей общественного здоровья населения. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2006; 3: 87-92. [Nikitin M.V. Dynamics of the methodic and methodological approaches of the use of the physical natural and preformatted spa factors of Krasnodar Region in the modern system of perfection of the public health characteristics. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2006; 3: 87-92. (In Russ., English abstract)].

12. Онищенко Г.Г., Зайцева Н.В., Май И.В., *Анализ риска здоровью в стратегии государственного социально-экономического развития.* Пермь: Перм. нац. исслед. политехн. ун-та; 2014. 738 с. [Onishchenko G.G., Zajceva N.V., Maj I.V., *Analiz riska zdorov'yu v strategii gosudarstvennogo social'no-ehkonomicheskogo razvitiya.* Perm': Perm. nac. issled. politekhn. un-ta; 2014. 738 p. (In Russ.)].

13. Пак О.А. Оценка экономического благосостояния Краснодарского края и способы его увеличения. *Региональная экономика: теория и практика.* 2008; 30: 22-30. [Pak O.A. Ocenka ehkonomicheskogo blagososto yaniya Krasnodarskogo kraya i sposoby ego uvelicheniya. Regional'naya ehkonomika: teoriya i praktika. 2008; 30: 22-30. (In Russ.)].

14. Петросян Г.Г. Оценка физического развития и структура заболеваемости сельских дошкольников Ставропольского края. *Вестник новых медицинских технологий.* 2009; 3: 174-175. [Petrosyan G.G. Ocenka fizicheskogo razvitiya i struktura zabolevaemosti sel'skih doshkol'nikov Stavropol'skogo kraya. *Journal of new medical tech nologies.* 2009; 3: 174-175. (In Russ)].

15. Пивоваров Ю.П., Пивоваров Ю.П., Королик В.В., Подунова Л.Г. *Гигиена и экология человека: учебник*. М.: Академия; 2013. 400 с. [Pivovarov Yu. P., Pivovarov Yu.P., Korolik V.V., Podunova L.G., *Gigiena i ehkologiya cheloveka: uchebnik*. M.: Akademiya; 2013. 400 p. (In Russ.)].

16. Рязанова Е.Р., *Социальная политика Краснодарского края.* Электронный ресурс: [https://www.scienceforum.ru/2015/945/10246]. Дата обращения 18.05.2018. [Ryazanova E.R. *Social'naya politika Krasnodarskogo kraya* EHlektronnyj resurs: [https://www.scienceforum.ru/2015/945/10246]. Data obrashcheniya 18.05.2018. (In Russ.)].

17. Приказ Минздрава России от 30.12.2003 г. N 621 "О комплексной оценке состояния здоровья детей". http://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdrava-rf-ot-30122003-n-621/ [*Order of the Ministry of Health of Russia from 30.12.2003 N 621 "On the Comprehensive Assessment of the Health of Children"* http://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdrava-rf-ot-30122003-n-621/ (In Russ.)].

18. СанПиН 2.4.1.3049-13 от 15 мая 2013 г. № 26 "Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, содержанию и организации режима работы дошкольных образовательных организаций». [*SanPiN 2.4.1.3049-13 dated May 15, 2013, № 26 "Sanitary and epidemiological requirements for the organization, maintenance and organization of the mode of operation of preschool educational organizations"* (In Russ.)].

19. Халяпин, А.А. Аграрная политика РФ и Краснодарского края. *Научный журнал КубГАУ – Scientific Journal of KubSAU.* 2011; 71: 1-23. [Khalyapin, A.A. Agrarian policy of the Russian Federation and Krasnodar Territory. *Scientific journal KubSAU – Scientific Journal of KubSAU*. 2011; 71: 1-23. (In Russ., English abstract)].

Поступила / Received 21.05.2018
Принята в печать / Accepted 12.07.2018

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

Контактная информация: *Батракова Любовь Викторовна; тел.: 8(918) 192-02-22; e-mail: batrakovalv@yandex.ru; Россия, 350029, г. Краснодар, ул. Российская, 72/1. кв. 217.*

Corresponding author: *Lyubov V. Batrakova; tel.: 8(918) 192-02-22; e-mail: batrakovalv@yandex.ru; 72/1 – 217, Rossiyskaya str., Krasnodar, Russia, 350029.*

И. М. БЫКОВ[1], Ф. Н. ГИЛЬМИЯРОВА[2], Д. А. ДОМЕНЮК[3], С. В. ДМИТРИЕНКО[4], С. О. ИВАНЮТА[3], Г. М-А. БУДАЙЧИЕВ[3]

ОЦЕНКА КАРИЕСОГЕННОЙ СИТУАЦИИ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПЕРВОГО ТИПА С УЧЁТОМ МИНЕРАЛИЗУЮЩЕГО ПОТЕНЦИАЛА РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ И ЭМАЛЕВОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

[1]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Седина, д. 4, Краснодар, Россия, 350063.
[2]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Чапаевская, д. 89, Самара, Россия, 443099.
[3]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Мира, д. 310, Ставрополь, Россия, 355017.
[4] Пятигорский 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.

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценка кариесрезистентности твёрдых тканей зубов и состояние фосфорно-кальциевого обмена у детей с сахарным диабетом первого типа с учётом минерализующего потенциала ротовой жидкости и антимикробной защиты полости рта.

Материалы и методы. Проведено общеклиническое, стоматологическое, лабораторное обследование 127 детей, страдающих сахарным диабетом 1 типа, в возрасте от 7 до 12 лет, со стажем эндокринопатии от восьми месяцев до десяти лет. Полученные данные сопоставлены с результатами обследования 37 «здоровых» и «практически здоровых» детей данной возрастной категории. При оценке стоматологического статуса детей были использованы гигиенический индекс (Ю.А. Федоров, В.В. Володкина, 1970), индекс КПУ+кп (комитет экспертов ВОЗ, 1962), упрощенный гигиенический индекс OHI-S (Green, Vermillion, 1964). Интенсивность процессов деминерализации эмали зубов оценивали с помощью теста эмалевой резистентности (В.Р. Окушко, Л.И. Косарева, 1984), витального окрашивания (Л.А. Аксамит, 1978). Электрометрия твёрдых тканей зубов проведена электродиагностическим аппаратом «Дент Эст» (В.К. Леонтьев, Г.Г. Иванова, 1985). Лабораторная диагностика саливарных показателей включала в себя исследование кальция (общего, ионизированного), неорганического фосфора, щелочной фосфатазы, остеокальцина, паратгормона, 25 гидроксивитамина D3, лактоферрина. Микрокристаллизацию и минерализующий потенциал ротовой жидкости определяли по Леус П.А. (1977).

Результаты. На ранних стадиях развития сахарного диабета 1 типа у детей отмечается компенсированная и субкомпенсированная форма течения кариозного процесса, увеличение проницаемости эмали, незначительное преобладание в твёрдых тканях зубов процессов деминерализации над процессами реминерализации, что свидетельствует о саморегуляции механизмов минерального обмена при сохранении физиологических реминерализующих свойств ротовой жидкости. На поздних стадиях развития сахарного диабета 1 типа установлена высокая интенсивность и декомпенсированная форма течения кариозных поражений, низкая структурно-функциональная резистентность эмали, выраженные процессы деминерализации твёрдых тканей зубов. Возникновение данного комплекса у детей со стажем эндокринопатии более пяти лет свидетельствует об истощении функциональных возможностей слюнных желёз, нарушении мобилизационных саливарных систем в ответ на возникновение кариесогенной ситуации в ротовой полости, изменение гомеостаза по кальцию, снижение резистентности эмали к воздействию органических кислот, отсутствие способности слюны к кристаллизации.

Заключение. Нарастающая положительная динамика роста индексных показателей у детей с длительно протекающим сахарным диабетом 1 типа, свидетельствующая об ухудшении стоматологического статуса, требует соблюдения принципов рационального питания, проведения ежеквартальных профессиональных кариес профилактических мероприятий с использованием современных и эффективных средств по уходу за полостью рта, внедрения активных форм гигиенического обучения и воспитания с учётом минерализующего потенциала ротовой жидкости, а также тщательного контроля приобретённых мануальных навыков.

Ключевые слова: детское население, сахарный диабет 1 типа, саливодиагностика, минерализация зубов, эмалевая резистентность, кальциевый гомеостаз

Для цитирования: Быков И.М., Гильмиярова Ф.Н., Доменюк Д.А., Дмитриенко С.В., Иванюта С.О., Будайчиев Г. М-А. Оценка кариесогенной ситуации у детей с сахарным диабетом первого типа с учётом минерализующего потенциала ротовой жидкости и эмалевой резистентности. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2018; 25(4): 22-36. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-22-36

For citation: Bykov I.M., Gilmiyarova F.N., Domenyuk D.A., Dmitrienko S.V., Ivanyuta S.O., Budaychiev G. M-A. Evaluation of cariogenic situation in children with type 1 diabetes mellitus given the mineralizing potential of saliva and enamel resistance. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2018; 25(4): 22-36. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-22-36

I. M. BYKOV[1], F. N. GILMIYAROVA[2], D. A. DOMENYUK[3], S. V. DMITRIENKO[4], S. O. IVANYUTA[3], G. M-A. BUDAYCHIEV

EVALUATION OF CARIOGENIC SITUATION IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS GIVEN THE MINERALIZING POTENTIAL OF SALIVA AND ENAMEL RESISTANCE

[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]Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Samara State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chapaevskaya str., 89, Samara, Russia, 443099.
[3]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.
[4]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.

ABSTRACT

Aim. This study was conducted to evaluate the caries resistance of hard tooh tissues and the state of the calcium and phosphorus metabolism in children with type 1 diabetes mellitus given the mineralizing potential of saliva and antimicrobial protection of the oral cavity.

Materials and methods. There was conducted a general clinical, dental, laboratory examination of 127 children with type 1 diabetes mellitus aged 7 to 12 years with the endocrinopathy experience from eight months to ten years. The obtained data were compared with the results of the examination of 37 "healthy" and "practically healthy" children of this age category. When assessing the dental status of children, were used the hygienic index (Y.A. Fedorov, V.V. Volodkina, 1970), the CFE/cf index (WHO Expert Committee, 1962), the simplified hygienic index OHI-S (Green, Vermillion, 1964). The intensity of the enamel demineralization processes was assessed using the enamel resistance test (V.R. Okushko, L.I. Kosavera, 1984) and vital staining (L.A. Aksamit, 1978). The electrometry of hard tooth tissues was carried out by the electrodiagnostic apparatus "Dent Est" (V.K. Leontiev, G.G. Ivanova, 1985).The laboratory diagnostics of the salivary indicators included the study of calcium (total, ionized), inorganic phosphorus, alkaline phosphatase, osteocalcin, parathyroid hormone, 25-hydroxyvitamin D3, lactoferrin. The microcrystallization and mineralizing potential of saliva were determined according to Leus P.A. (1997).

Results. At the early stages of type 1 diabetes mellitus development children have a compensated and subcompensated form of the carious process, the increase in the enamel permeability, a slight predominance of the demineralization processes over the remineralization processes in solid tooth tissues. It indicates that self-regulation of the mineral metabolism mechanisms takes place while maintaining the physiological remineralizing properties of saliva. At a late stage of type 1 diabetes mellitus development a high intensity and decompensated form of the carious lesions are established as well as low structural and functional enamel resistance and pronounced processes of hard tooth tissues demineralization. The emergence of this complex in children with the experience of endocrinopathy for more than five years indicates the depletion of salivary gland functionality, the disturbance of mobilization salivary systems in response to the occurrence of the cariogenic situation in the oral cavity, the change in calcium homeostasis, the decrease in enamel resistance to organic acids and the absence of saliva crystallization.

Conclusion. The growing positive dynamics of index growth in children with long-term type 1 diabetes mellitus, indicating the deterioration of the dental status, requires adherence to the principles of rational nutrition, quarterly professional caries preventive measures using modern and effective oral care products, the introduction of active forms of hygienic training and education taking into account the mineralizing potential of saliva as well as careful monitoring of the acquired manual skills.

Keywords: children's population, type 1 diabetes, saliva diagnostics, tooth mineralization, enamel resistance, calcium homeostasis

Введение

Сахарный диабет (СД) 1 типа – иммуноопосредованное, хроническое мультифакторное заболевание с продромальным субклиническим периодом, вызванное прогрессирующей деструкцией островковых β-клеток поджелудочной железы, которое приводит к абсолютному дефициту инсулина [1]. Специалистами установлено, что различ-

ные аутоантитела к островковым β-клеткам, определяющиеся у 86-98% детей с впервые выявленной эндокринопатией, являются специфическими маркерами этого патологического процесса [2, 3].

Сформированные региональные и национальные регистры СД 1 типа у детей и подростков в различных странах мира свидетельствуют о широкой вариабельности и распространённости эндокринопатии, в зависимости от популяции и географической широты (7-40 случаев на 100 тыс. детского населения в год). По данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF), за последние два десятилетия заболеваемость СД 1 типа среди детского контингента имеет тенденцию к постоянному увеличению. К началу 2011 года в мире зафиксировано 479,6 тысяч детей с СД 1 типа, из них четверть больных находится в возрастной категории до четырёх лет, а число впервые выявленных случаев составляет 75800 [4].

В Российской Федерации на 01.01.2011 года, по данным Государственного регистра, зарегистрировано 17 519 детей с СД 1 типа, из которых впервые выявленные случаи составляют 2911, а средний показатель заболеваемости детской популяции составил 11,2 на 100 тыс. детского населения [5].

В педиатрии СД 1 типа является одним из наиболее распространённых метаболических и эндокринных состояний, причём около 80% всех случаев эндокринной патологии диагностируется в периоды интенсивного роста (4-6 лет, 8-12 лет, пубертатный период) (American Diabetes Association (ADA), 2017; European Association for the Study of Diabetes (EASD), 2015). При отсутствии заместительной пожизненной терапии инсулином, у больных СД 1 типа развиваются нарушения всех видов метаболизма, что ведёт к летальному исходу вследствие кетоацидоза или кетоацидотической комы. Особенностью СД 1 типа в детском возрасте является сложность при достижении компенсации углеводного обмена, выраженная лабильность гликемии, склонность к развитию аутоиммунных реакций, которая сочетается с повышенной реактивностью иммунной системы [6, 7, 8].

У основного числа детей, страдающих СД 1 типа, потеря инсулинпродуцирующих β-клеток поджелудочной железы является результатом аутоиммунного повреждения островкового аппарата. Среди наиболее диагностически значимых маркеров аутоиммунного инсулита, специалисты выделяют антитела к тирозинфосфатазе (Insulinoma-Antigen − IA-2α), глутаматдекарбоксилазе (Glutamate Decarboxylase − GAD), а также к цитоплазматическому антигену (Islet Cell Antibodies − ICA). Ключевое место в патогенезе СД 1 типа, наравне с антителами к антигенам островкового аппарата поджелудочной железы, занимают антитела к инсулину (Insulin Autoantibody − IAA). Данные антитела, в отличие от других эпитопов антител к инсулину, являются маркерами антителообразования к продукту секреции β-клеток, поэтому они могут быть выявлены на доклиническом (бессимптомном) периоде заболевания у детей младших возрастных категорий [9]. Исследователями установлена тесная взаимосвязь IAA с другими продиабетическими антителами (к IA-2α, GAD, ICA). Важно отметить, что независимо от генетической предрасположенности, наиболее значительная распространённость аутоиммунитета против островковых антигенов и инсулина выявлена на территориях с высокой заболеваемостью СД 1 типа [10, 11].

Более существенная частота выявления IAA у детей младших возрастных групп, в сравнении со старшими возрастными категориями, специалистами объясняется значительной агрессивностью аутоиммунного процесса за счёт присутствия связей с иммуногенетическими маркерами. Кроме того, важное значение имеет тип вскармливания ребёнка в возрасте до одного года. Замена грудного вскармливания на искусственное, особенно с применением смесей на основе коровьего молока из-за выраженной антигенной стимуляции и развитии перекрёстных реакций на инсулин и животный белок, при наличии генетической предрасположенности создаёт предпосылки для гиперпродукции IAA [12].

У небольшого числа пациентов признаки аутоиммунного процесса отсутствуют, однако наблюдается симптоматика абсолютного дефицита инсулина. В таких случаях, когда этиология деструкции β-клеток и инсулинопении неизвестна, принято говорить об идиопатическом варианте СД 1 типа. Несмотря на сходство клинической картины, это заболевание не аутоиммунной природы, а аутоантитела и генетические маркеры СД 1 типа при этом не обнаруживаются [13].

В соответствии с современными научными данными, развитие кариозного процесса обусловлено сложным взаимодействием локальных и общих факторов, реализующихся в системе «кариесогенная микрофлора – ротовая жидкость – эмалевая резистентность» [14]. К наиболее значимым местным факторам риска возникновения кариозного процесса, за исключением кариесогенных микроорганизмов, относится нарушение состава (свойств) ротовой жидкости [15-18]. Стабильность ротовой жидкости, представляющей собой ионно-белковый истинный раствор, обеспечивает интеграцию твёрдых и мягких тканей в полости рта, а также нормальную жизнедеятельность органов ротовой полости рта и организма в целом. Ротовая жидкость, как функциональная единица и индикатор работы гематосаливарного барьера, принимает активное участие в поддержании гомеостаза внутренней среды, и прежде всего − крови. Содержащиеся в ротовой жидкости факторы минерализации (органические и неорганические вещества, витамины, гормоны), обеспечивают процессы со-

зревания эмали и резистентность твёрдых тканей зубов. Ионы кальция и фосфаты, как основные элементы гидроксиапатитов эмали, осуществляют минерализующую функцию смешанной слюны, причём уровень кальция в ротовой жидкости в два раза меньше, чем в крови, из-за соединений с муцином (мицеллы). В ротовой жидкости кальций находится в ионизированной форме (50%), в соединениях с белками (15%), и в соединениях с цитратами и фосфатами (35%). Общий уровень кальция в ротовой жидкости приближается к его уровню в сыворотке крови, а содержание сывороточного ионизированного кальция превышает саливарный, причём концентрация кальция в ротовой жидкости напрямую зависит от уровня pH. Сдвиг pH в сторону ацидоза снижает минерализующий потенциал ротовой жидкости, делая её кальций-дефицитной. Оптимальными показателями pH, при которых ротовая жидкость перенасыщена ионами фосфора, кальция и выполняет минерализующую функцию, является нейтральная или слабо щелочная среда [19,20,21]. Уровень ионизированного кальция в ротовой жидкости имеет прямую корреляционную зависимость со скоростью саливации. Важно отметить и роль муцина в поддержании фосфорно-кальциевого гомеостаза. Поддержание буферных свойств ротовой жидкости обеспечивается за счёт образования адсорбируемой на поверхности зубов нерастворимой денатурированной органической плёнки, состоящей из комплексных соединений муцина с ионами фосфора и кальция [22, 23].

Стабильное слюноотделение обеспечивает эффективное удаление экзо-, эндогенных микроорганизмов и их метаболитов, поддержание гомеостатического равновесия в полости рта, а также устойчивое присутствие специфических и неспецифических защитных факторов [24, 25, 26]. Лактоферрин, опосредованно вовлечённый в процессы клеточного иммунитета, и относящийся к системе врожденного иммунитета, представляет собой полифункциональный белок, обладающий железосвязывающей способностью. Кроме того, биологическая роль лактоферрина заключается в противовоспалительном действии, противовирусной, противогрибковой, антибактериальной, антипаразитарной, каталитической активности, доказаны также его противоопухолевые и ферментативные свойства [27].

Несмотря на большое количество работ отечественных и зарубежных специалистов, посвящённых изучению минерализующего потенциала ротовой жидкости по кальциевому гомеостазу, исследования, выявляющие ранние нарушения фосфорно-кальциевого обмена у детей, страдающих СД 1 типа, единичны. Не имеют систематизации лабораторно-диагностические данные, устанавливающие взаимосвязь эмалевой резистентности и маркёров минерализации в ротовой жидкости у детей с различным стажем СД 1 типа. Отсутствуют результаты по изучению уровня лактоферрина в ротовой жидкости у детей с различной длительностью СД 1 типа, а также сведения о состоянии антимикробной защиты полости рта и связи содержания лактоферрина с уровнем резистентности к кариесу у детей с эндокринопатией. В этой связи, изучение кальций-фосфорного обмена и кальций-регулирующих гормонов в ротовой жидкости, особенностей микрокристаллизации смешанной слюны, антимикробной защиты ротовой полости у детей с СД 1 типа позволит усовершенствовать донозологическую диагностику нарушений минерального обмена, а также выявить критические периоды снижения антимикробной защиты полости рта в различные сроки развития эндокринопатии. Важно отметить, что исследования патофизиологических механизмов формирования, развития кариозных поражений зубов у детей с СД 1 типа с учётом минерализующего потенциала и уровня лактоферрина в ротовой жидкости являются актуальными, и представляют обоснованный интерес не только со стороны научных работников, но и практикующих специалистов. Внедрение полученных результатов позволит усовершенствовать имеющиеся средства местной, общей патогенетической профилактики кариозных поражений у детей с разным уровнем резистентности к кариесу.

Цель исследования: оценка кариесрезистентности твёрдых тканей зубов и состояние фосфорно-кальциевого обмена у детей с сахарным диабетом первого типа с учётом минерализующего потенциала ротовой жидкости и антимикробной защиты полости рта.

Материалы и методы

Исследования с участием детей соответствовали этическим стандартам биоэтического комитета, которые разработаны в соответствии со следующими международными и российскими нормативно-правовыми актами: Хельсинская Декларация Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964) «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками LXIV Генеральной Ассамблее WMA (2013г.); ст. 24 Конституции РФ; «Правила клинической практики в РФ» (Приказ Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003); этические стандарты Комитета по экспериментам, стандартам проведения клинических исследований (ГОСТ Р 52379-2005). На проведение всех видов исследований получены добровольные информированные согласия родителей (опекунов).

При выполнении работы проведено общеклиническое, лабораторное, рентгенологическое обследование 127 детей, страдающих СД 1 типа, в возрасте от 7 до 12 лет, которые находились на лечении в эндокринологических отделениях ГБУЗ МЗ КК «Детская Краевая Клиническая Больница» г. Краснодара и ГБУЗ МЗ СК «Детская Городская

Клиническая Больница им. Г.К. Филиппского» г. Ставрополя. Продолжительность эндокринопатии у детей с диагнозом «СД 1 типа» составляла от восьми месяцев до десяти лет. Дети с СД 1 типа госпитализированы в стационар в декомпенсаторной фазе, и не имели сопутствующей патологии (врожденной, аутоиммунной, инфекционной), которая могла бы затруднить интерпретацию результатов. Диагноз «СД 1 типа» был установлен по результатам лабораторных исследований (общий анализ крови; биохимический анализ крови с определением уровня глюкозы; анализ мочи), а также общеклинических обследований в соответствии с критериями ВОЗ (1999). Для установления степени метаболической компенсации углеводного обмена определяли уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), а по секреции С-пептида − остаточную функцию β-клеток поджелудочной железы. С учетом продолжительности эндокринопатии, все больные дети разделены на три группы: 1-я группа – длительность СД 1 типа до 1 года (n=38; 29,9%); 2-я группа – стаж СД 1 типа от 1 года до 5 лет (n=44; 34,6%); 3-я группа – длительность СД 1 типа от 5 до 10 лет (n=45; 35,5%). Группу сравнения составили 37 «здоровых – I группа здоровья» и «практически здоровых − II группа здоровья» детей (Ю.Е. Вельтищев, 1994) данной возрастной категории. Диагноз поставлен врачом-педиатром по результатам лабораторных исследований и общеклинического статуса.

Оценка стоматологического статуса выполнялось на базе кафедр стоматологии общей практики и детской стоматологии СтГМУ и кафедры детской стоматологии, ортодонтии и челюстно-лицевой хирургии КубГМУ. При изучении стоматологического статуса у детей в период раннего (7-9 лет) и позднего (9-12 лет) сменного прикуса использовали следующие индексы: гигиенический индекс (ИГ) (Ю.А. Федоров, В.В. Володкина, 1970) − для определения состояния гигиены полости рта; индекс КПУ+кп (комитет экспертов ВОЗ, 1962) − для выявления степени поражённости зубов кариесом; упрощенный гигиенический индекс OHI-S (Green, Vermillion, 1964) − для определения площади поверхности зуба, покрытой зубным налётом). Активность кариеса оценивали в соответствии с классификацией Т.Ф. Виноградовой (1972) (табл. 1).

Выраженность процессов деминерализации эмали зубов проводили с помощью теста эмалевой резистентности (ТЭР) и по состоянию минерализирующего потенциала слюны. ТЭР-тест (В.Р. Окушко, Л.И. Косарева, 1984) применяли для изучения структурно-функциональной резистентности зубной эмали и её кислотоустойчивости. Для оценки интенсивности окрашивания использовали десятипольную оттеночную типографическую шкалу синего цвета с градацией цветовой насыщенности от 10% до 100 %. Оценка результатов: эмаль зубов, устойчивая к кислотным факторам − интенсивность окрашивания до 30 %; эмаль зубов, среднеустойчивая к действию кислот − интенсивность окрашивания от 30 до 60 %; эмаль зубов, не устойчивая к действию кислот − интенсивность окрашивания от 60 до 100 %.

Методом витального окрашивания осуществляли диагностику очаговой деминерализации эмали (Аксамит JI.A.,1978) с использованием «Кариес-индикатора» (ООО «НКФ Omega Dent», Россия). Интенсивно, или слабо прокрашенные участки зубной эмали интерпретировались как деминерализованные («положительный тест»), здоровая эмаль характеризовалась отсутствием окрашивания («отрицательный тест»). При анализе интенсивности окрашивания эмали (ИОЭ) применяли цветную стандартную шкалу с различными оттенками синего цвета (от слегка голубоватого до темно-синего). Результаты оценивали в баллах (от 1 до 10). Оценка результатов: активность деминерализации низкая − интенсивность окрашивания очагов до 3 баллов; активность деминерализации средней степени − интенсивность окрашивания очагов от 3 до 6 баллов; активность очагов деминерализации высокая − интенсивность окрашивания от 6 до 10 баллов.

Для повышения информативности выявления очаговой деминерализации эмали, дополнительно была использована электрометрия твёрдых тканей зуба (ЭТТЗ) с применением электродиагностического аппарата «Дент Эст» («Geosoft Dent», Россия) по методике В.К. Леонтьева, Г.Г. Ивановой (1985). Зеркало (пассивный электрод) фиксировали на мягких тканях полости рта (щека, губа), а конец активного электрода (шприц с 10 % р-ром хлорида кальция), смоченный электролитом, устанавливали на исследуемом участке зуба и контролировали его неподвижное состояние при проведении измерений. Замер величин каждого

Таблица 1 / Table 1

Активность кариеса зубов (Виноградова Т.Ф., 1972), (баллы)

Activity of dental caries (Vinogradova T.F., 1972), (points)

Возраст	Индексы	I степень (компенсированная)	II степень (субкомпенсированная)	III степень (декомпенсированная)
3-6	кпу	менее 3	3-6	более 6
7-10	КПУ+кп	менее 5	6-8	более 8
11-14	КПУ	менее 4	5-8	более 8
15-18	КПУ	менее 7	7-9	более 9

Таблица 2 / Table 2

Интерпретация величин электрометрической диагностики твёрдых тканей зубов (Леонтьев В.К., Иванова Г.Г., 1985), (баллы)

Interpretation of the values of electrometric diagnostics of hard tooth tissues (Leontiev V.K., Ivanova G.G., 1985), (points)

Величина силы тока, (мкА)	Предварительный диагноз
Менее 0,2	Минерализованная интактная эмаль
0,3 − 3,9	Предкариозное состояние эмали
4,0 − 7,9	Начальный кариес
8,0 − 27,9	Поверхностный кариес
28,0 − 50,0	Средний кариес
Более 50	Глубокий кариес

зуба проводили в трёх разных точках, причём для расчётов были использованы наихудшие (максимальные) значения. Интерпретацию величин электрометрической диагностики проводили в соответствии с рекомендациями (Леонтьев В.К., Иванова Г.Г., 1985) (табл. 2).

Предметом лабораторно-диагностических исследований являлась нестимулированная ротовая жидкость (НРЖ). Забор НРЖ проводили в утренние часы (с 8 до 9 часов) натощак, до чистки зубов, после предварительного полоскания полости рта дистиллированной водой (20-24°) при помощи специальной системы для сбора слюны «Saliva RNA Collection and Preservation Devices» («Norgen Biotek», Канада). Собранная НРЖ центрифугировалась при 8000 об/мин в течение 15 минут. Далее, надосадочную часть НРЖ разливали на аликвоты по 200-250 мкл в пластиковые пробирки и хранили в замороженном состоянии при t=-76ºС до начала исследования. Полученный биоматериал в течение часа транспортировался в Отделение лабораторной диагностики АНМО «Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр», лабораторию кафедры медицинской биохимии, клинической лабораторной диагностики и фармации Института живых систем СКФУ и клинико-диагностическую лабораторию ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница».

Количественное определение лактоферрина (ЛФ) в НРЖ проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора реагентов «Лактоферрин-стрип» ЗАО «Вектор-Бест» (Россия).

Исследование в НРЖ уровня кальция, фосфора, активность щелочной фосфатазы (ЩФ) осуществляли с использованием готовых диагностических наборов «ООО Vital Diagnostics» (г. Санкт-Петербург). Оптическая плотность измерена на спектрофотометре СФ-56 «ОКБ Спектр» (г. Санкт-Петербург). Уровень 25-гидроксивитамина D3, ПТГ и остеокальцина в НРЖ определяли на полностью автоматизированном иммуноферментном анализаторе «Personal LAB» («Adaltis», Италия) с применением готовых наборов реактивов 25-Hydroxy Vitamin D EIA, DRG PTH Intact (EIA-3645) и N-MID Osteocalcin ELISA.

Методика определения скорости слюноотделения: ребёнка усаживают, просят опустить голову и сидеть в таком положении, не глотать слюну, не двигать языком и губами во время всего периода сбора слюны. После аккумуляции слюны в полости рта в течение двух минут, ребёнка просят сплюнуть всё содержимое в приёмный сосуд. Процедуру сбора проводят ещё два раза так, чтобы общее время сбора составило шесть минут. Скорость слюноотделения (мл/мин) рассчитывается как общий объём собранной слюны, деленный на время (шесть минут). Определение водородного показателя pH проведено с помощью автоматического ионоселективного анализатора «EasyLyte Plus» («Medica Corporation», США). Измерение потенциала каждого электрода осуществляли по отношению к фиксированному потенциалу двойного хлорсеребряного электрода.

Микрокристаллизацию ротовой жидкости исследовали методом микроскопии высохшей капли (Леус П.А., 1977, модификация Пузиловой О.Ю., Сунцовым В.Г., 1999). С этой целью со дна полости рта пипеткой собирали 0,2-0,3 мл ротовой жидкости, три её капли наносили на стерильное предметное стекло, высушивали в течение двух часов на воздухе при t=24-25°С. Далее, высохшие капли ротовой жидкости исследовали с помощью бинокулярного стерео панкратического микроскопа «МСПЭ-1» (Россия) в отражённом свете с боковым и вертикальным бестеневым освещением при увеличении (×40 – ×400). Анализ изображения кристаллограмм выводился на экран монитора с помощью видео окуляра DCM-510, совмещённого с программным обеспечением обработки изображений «Scope Photo».

С целью определения минерализующего потенциала слюны проведена оценка кристаллограмм при увеличении (×40). Минерализующий потенциал слюны (МПС) определяли по Леус П.А. (1977): 1 балл – россыпь хаотически расположенных структур неправильной формы; 2 балла – тонкая сетка линий по всему полю зрения; 3 балла – отдельные кристаллы неправильной формы на фоне глыбок и сетки; 4 балла – древовидные кристаллы средних размеров; 5 баллов – чёткая, крупная кристал-

лическая структура, похожая на папоротник или паркет. Затем, оценивали каждую из трёх капель ротовой жидкости, и рассчитывали среднюю величину МПС: 0-1 – очень низкий; 1,1-2,0 – низкий; 2,1-3,0 – удовлетворительный; 3,1 -4,0 – высокий; 4,1-5,0 – очень высокий.

По результатам изучения монокристалла ротовой жидкости при увеличении ×400, сформированы морфологические признаки, по суммированию которых были присвоены баллы. С учётом совокупности количественных и качественных морфологических признаков, выделено три типа микрокристаллизации ротовой жидкости. Первый тип (30 и более баллов) – крупные, удлинённые кристаллопризматические древовидные структуры с чётким рисунком, правильно сросшиеся между собой с образованием «хвоща» или «папоротника». Кристаллические структуры располагаются по отношению друг к другу под острым углом в диапазоне 30-45°. Множественные дочерние ответвления отходят от материнской матрицы строго под прямым углом. Кристаллическая решётка тонкая и «нежная», что является отражением физико-химических свойств ротовой жидкости, в частности, насыщенности микроэлементами и показателем вязкости. Выявлены центры кристаллизации (рис. 1). Второй тип (от 15 до 30 баллов) – единичные кристаллоподобные конгломераты или дендритные кристаллопризматические структуры, которые тоньше размера кристаллов первого типа. Кристаллы, расположенные в центральной зоне, более размыты, число дочерних ответвлений снижено, при этом отростки короче и угол наклона, по отношению к материнскому плату, более вариабелен. Снижение числа структур и их размытость является косвенным признаком уменьшения вязкости, понижения уровня насыщения кальцием и другими элементами, сокращением минерализующего потенциала ротовой жидкости (рис. 2). Третий тип (14 баллов и менее) – большое количество изометрически расположенных, разрозненных, мелких кристаллических структур в виде прута или веточки, а также кристаллы звёздчатой, округлой и неправильной формы без ориентации. Также встречаются отдельно расположенные конгломераты крестовидной формы, либо полное отсутствие кристаллов, что свидетельствует о минимальном количестве микроэлементов (рис. 3). Кариесогенная обстановка полости рта объективно отражает типы микрокристаллизации: первый и второй тип характерен для кариесрезистентных пациентов, а третий – для кариесвосприимчивых пациентов.

Полученные лабораторно-диагностические и клинические данные обрабатывали методами вариационной статистики по Fisher R.A. (2006) с помощью прикладного пакета программ StatPlusV25. При описании количественных признаков применяли среднюю величину (M), и стандартную ошибку средней (m). При оценке различий категориальных переменных в группах использовали точный метод Фишера или χ2. 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). Статистически достоверными считали различия, у которых вероятность возможной ошибки была меньше 5% (p≤0,05).

Результаты и обсуждение

Индексная оценка гигиенического состояния полости рта у детей исследуемых групп представлена в таблице 3.

Анализ оценки гигиенического состояния полости рта детей, страдающих СД 1 типа, свидетельствует, что при повышении длительности и степени тяжести эндокринной патологии отмечается увеличение интенсивности кариозных поражений до «высокого» и «очень высокого» уровня при «неудовлетворительной» (недостаточной) гигиене. По нашему мнению, изменение гигиенического состояния с «хорошего» − у здоровых детей, на «удовлетворительное» − у детей со стажем СД 1 типа до года, и «неудовлетворительное» − у детей со стажем эндокринопатии от 1 года до 5 лет и от 5 до 10 лет, связано с затруднением полноценной гигиены из-за ухудшения физического самочувствия,

Таблица 3 / Table 3

Индексная оценка гигиенического состояния полости рта у детей исследуемых групп, (M±m), (баллы)

Index evaluation of the hygienic state of the oral cavity in children from the studied groups,(M ± m), (points)

Индексы	Группы исследований			
	Группа сравнения, n=37	*Первая группа, n=38*	*Вторая группа, n=44*	*Третья группа, n=45*
ИГ	1,24±0,11	1,67±0,14*	2,16±0,23*	2,43±0,19*
КПУ+кп	1,97±0,43	2,69±0,87*	4,18±1,14*	6,34±1,35*
OHI-S	1,37±0,12	1,71±0,14*	1,96±0,21*	2,34±0,17*

Примечание: * – p≤0,05 статистически достоверно в сравнении с показателями пациентов группы сравнения (критерий Ньюмена-Кейлса, критерий Данна).

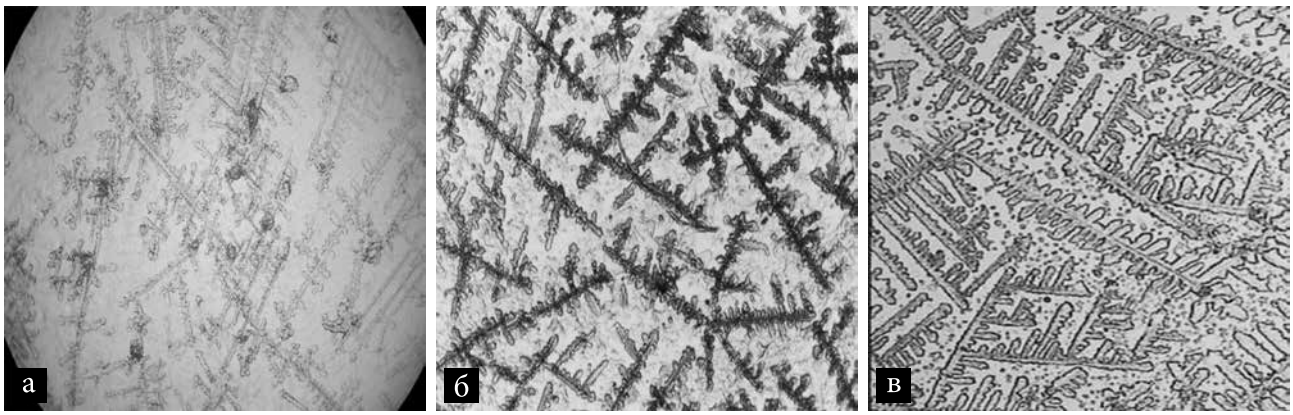


Рис. 1. Первый тип микрокристаллизации ротовой жидкости
(а − увеличение 40; б − увеличение 200; в − увеличение 400).
Fig. 1. The first type of microcrystallization of saliva
(a − increase of 40; b − increase of 200; c − increase of 400).

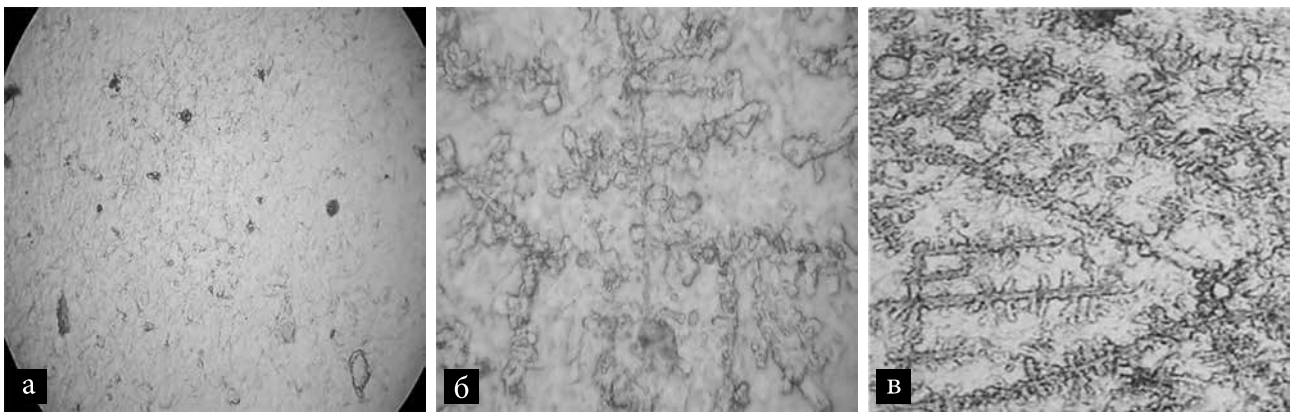


Рис. 2. Второй тип микрокристаллизации ротовой жидкости
(а − увеличение 40; б − увеличение 200; в − увеличение 400).
Fig. 2. The second type of microcrystallization of saliva
(a − increase of 40; b − increase of 200; c − increase of 400).

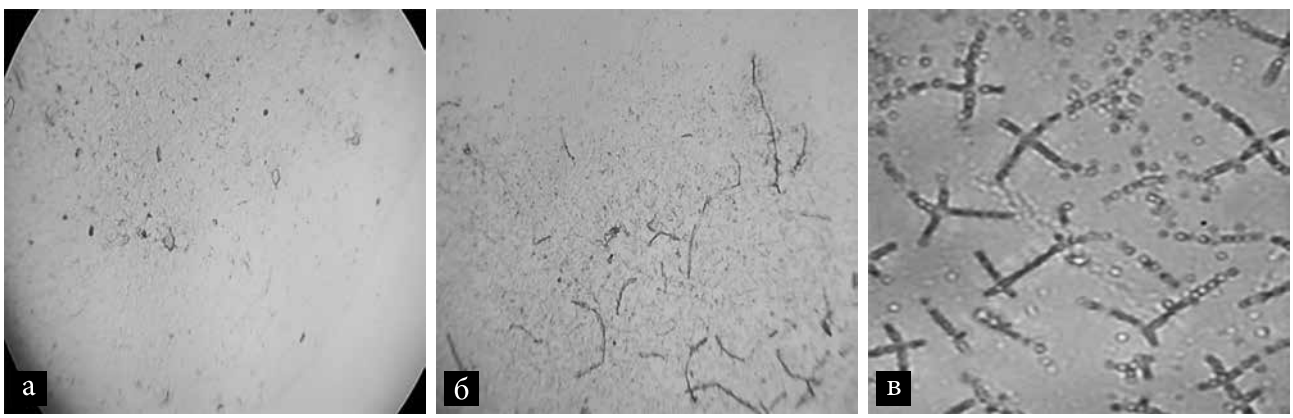


Рис. 3. Третий тип микрокристаллизации ротовой жидкости
(а − увеличение 40; б − увеличение 200; в − увеличение 400).
Fig. 3. The third type of microcrystallization of saliva
(a − increase of 40; b − increase of 200; c − increase of 400).

изменения в рационе питания с преобладанием высоко углеводистой пищи, болезненными ощущениями при проведении индивидуальных гигиенических мероприятий, высоким содержанием глюкозы в слюне, а также снижением буферной ёмкости слюны и щелочных резервов организма.

Показатели кариесрезистентности и очаговой деминерализации зубов у детей исследуемых групп представлены в табл. 4.

Систематизация данных оценки стоматологического статуса детей с СД 1 типа позволяет утверждать, что с увеличением стажа и степени тяжести эндокринопатии зафиксировано увеличение интенсивности кариозного процесса и усиление процес-

сов деминерализации твёрдых тканей зубов, что подтверждается снижением структурно-функциональной эмалевой резистентности, повышением показателей электропроводности, а также усилением интенсивности эмалевого окрашивания. Так, у детей с длительностью СД 1 типа до года (*индекс КПУ+кп* по группе 2,69±0,87; *ТЭР-тест* − 19,93±0,82%; *ИОЭ* − 1,85±0,09; *ЭТТЗ* − 1,74±0,67мкА) отмечается «низкая» интенсивность кариозного процесса при «высокой» кислотостойкости эмали. У детей со стажем эндокринопатии от 1 года до 5 лет (*индекс КПУ+кп* по группе 4,18±1,14; *ТЭР-тест* − 30,46±1,08%; *ИОЭ* − 2,77±0,13; *ЭТТЗ* − 2,41±0,79мкА) выявлена «средняя» интенсивность кариозного процесса, сочетающаяся с «умеренной» кислотостойкостью эмали. У детей со стажем СД 1 типа от 5 до 10 лет (*индекс КПУ+кп* по группе 6,34±1,35; *ТЭР-тест* − 51,74±1,46%; *ИОЭ* − 5,62±0,27; *ЭТТЗ* − 3,87±0,98мкА) установлена «высокая» интенсивность кариозного процесса при «низкой» эмалевой кислотостойкости. Таким образом, на ранних стадиях развития СД 1 типа у детей зафиксирована компенсированная и субкомпенсированная форма течения кариозного процесса, повышение эмалевой проницаемости, обусловленное снижением образования фторапатитов, а также незначительное преобладание в твёрдых тканях зубов процессов деминерализации над процессами реминерализации. По нашему мнению, клинические закономерности, обусловленные возможностью саморегуляции минерального обмена в полости рта на фоне компенсации кариозного процесса, указывают на сохранение физиологических процессов реминерализации эмали у детей с малым стажем эндокринопатии. Структура индекса интенсивности кариеса (КПУ+кп) у больных детей первой и второй групп демонстрирует относительно благополучную ситуацию − превышение числа пломбированных зубов над кариозными. У детей, имеющих стаж СД 1 типа более пяти лет и декомпенсацию углеводного обмена, отмечается декомпенсированная форма кариозных поражений, низкая структурно-функциональная эмалевая резистентность при выраженных процессах деминерализации твёрдых тканей зубов. Незначительная эмалевая резистентность у больных детей третьей группы не имеет возможности противостоять комплексу кариесогенных (общих, локальных) факторов: тотальному поражению β-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы; обильному отложению минерализованного зубного налета; транзитному обновлению ротовой полости и агрессивным характером патогенной и условно-патогенной микрофлорой; частой метаболической декомпенсацией; гипосаливацией; снижением минерализующего потенциала слюны; недостаточным уровнем оказания стоматологической помощи.

Состояние кальций-фосфорного обмена и параметры кальций-регулирующих гормонов в ротовой жидкости у детей исследуемых групп представлены в табл. 5.

Результаты исследований саливарных показателей кальций-фосфорного обмена и кальций-регулирующих гормонов у детей с СД 1 типа выявили статистически значимую разнонаправленную динамику изменений при увеличении эндокринной патологии. С увеличением длительности эндокринопатии наблюдается прирост уровня общего ($Ca_{общий}$), ионизированного кальция (Ca^{2+}), неорганического фосфора (*P*) в пределах референсных интервалов. Химические особенности *кальция* (сравнительно небольшой атомный радиус, наличие двух валентностей) предопределили доминирующее положение кальция в конкуренции с другими соединениями и металлами на всех этапах фосфорно-кальциевого метаболизма. Высокая биологическая активность *кальция*, за счёт осмотического давления и ионного равновесия, обеспечивает поддержание гомеостаза ротовой жидкости. Кроме того, *кальций* входит в состав гидроксиапатитов зубной эмали, повышает резистентность эмали зубов к действию кислот, путём замещения из состава апатита гидроксильных групп, участвует в формировании

Таблица 4 / Table 4

Показатели кариесрезистентности и очаговой деминерализации зубов у детей исследуемых групп, (M±m)

Indicators of caries resistance and focal demineralization of teeth in children from the studied groups, (M±m)

Показатели	Группы исследований			
	Группа сравнения, n=37	*Первая группа, n=38*	*Вторая группа, n=44*	*Третья группа, n=45*
ТЭР-тест, %	13,17±0,46	19,93±0,82*	30,46±1,08*	51,74±1,46*
Интенсивность окрашивания эмали, баллы	1,26±0,03	1,85±0,09*	2,77±0,13*	5,62±0,27*
Электропроводность тканей зуба, мкА	0,26±0,08	1,74±0,67*	2,41±0,79*	3,87±0,98*

Примечание: * – p≤0,05 статистически достоверно в сравнении с показателями пациентов группы сравнения (критерий Ньюмена-Кейлса, критерий Данна).

Таблица 5 / Table 5

Состояние кальций-фосфорного обмена и параметры кальций-регулирующих гормонов в ротовой жидкости у детей исследуемых групп, (M±m)

The state of calcium and phosphorus metabolism and indicators of calcium-regulating hormones in saliva of children from the studied groups, (M±m)

Показатели, единицы измерений	Референсные интервалы	Группы исследований			
		Группа сравнения, n=37	*Первая группа, n=38*	*Вторая группа, n=44*	*Третья группа, n=45*
Ca общий, ммоль/л	0,75-3,00	0,76± 0,04	0,78± 0,03*	0,91± 0,06*	1,04± 0,02*
Ca ионизированный, ммоль/л	0,5-0,8	0,56± 0,02	0,55± 0,04*	0,63± 0,05*	0,74± 0,07*
P неорганический, ммоль/л	1,23-5,07	2,98± 0,13	3,54± 0,19*	2,82± 0,07*	4,53± 0,14*
Соотношение Ca общий/P	0,18-0,25	0,25	0,22	0,32	0,23
Общая щелочная фосфатаза, ЕД/л	53,0-65,0	47,81± 7,26	58,36± 6,74*	24,69± 2,48*	11,43± 3,39*
Остеокальцин, нг/мл	4,5-6,5	4,53± 0,47	4,97± 0,33*	3,09± 0,19*	2,73± 0,11*
Паратгормон, пг/мл	3,5-7,0	6,27± 1,18	12,73± 0,56*	15,42± 2,03*	21,31± 1,27*
25 гидрокси-витамина D3, нмоль/л	51,0-64,0	58,62± 4,13	42,37± 4,72*	30,06± 3,04*	13,96± 2,21*

Примечание: * – p≤0,05 статистически достоверно в сравнении с показателями пациентов группы сравнения (критерий Ньюмена-Кейлса, критерий Данна).

кристаллической структуры зубной эмали, ингибирует условно-патогенную и патогенную микробную флору полости рта, способствует преципитации апатита из слюны. Вследствие того, что Ca^{2+} взаимодействует с отрицательно заряженными группами белковых молекул, устойчивость образующихся связей определяется уровнем pH: алкалоз ведёт к увеличению отрицательного заряда молекулы белка и уменьшению ионизированного кальция; ацидоз − к уменьшению отрицательного заряда молекулы белка и увеличению свободного кальция. Достижение содержания Ca^{2+}, как наиболее биологически активной и гомеостатически регулируемой фракции, к максимальной границе физиологической нормы, свидетельствует об активной фазе кариозного процесса. У детей со стажем СД 1 типа старше 5 лет отмечается повышением уровня Ca^{2+} в НРЖ за счёт нарушения сбалансированности гомеостатического равновесия по кальцию, что обусловлено усилением проницаемости кальция через гематосаливарный барьер, уменьшением в слюне кальций связанного белка, а также потерей ионов кальция из эмали зубов. Выход ионизированного кальция из апатитов зубной эмали в смешанную слюну инициируется протонами органических кислот, формирующихся в дентальном налёте из легко ферментируемых углеводов. По-нашему мнению, прирост уровня кальция (общего, ионизированного) при колебаниях *Ca/P* соотношения в НРЖ у детей с длительным течение СД 1 типа предопределяется следующими факторами. Во-первых, гипогликемические симптомы, отражающие дисфункцию инсулинпродуцирующих β-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, в период доклинической стадии СД 1 типа провоцируют у ребёнка повышенное желание употреблять высококалорийную углеводистую пищу, поддерживая, тем самым, высокий уровень кальция. Во-вторых, увеличение общей микробной массы, расширение поверхности микробной колонизации, вегетация ассоциаций условно-патогенных бактерий с преобладанием контаминации дрожжеподобных грибов рода Candida и гемолитического стрептококка, значительное усиление патогенной активности кариесогенной микрофлоры, существенно повышает концентрации органических кислот, снижая, при этом, активность буферных (гидрокарбонатной, фосфатной, белковой) систем и защитную, очищающую функцию слюны. Суммарное действие патогенетических факторов уменьшает саливарный минерализующий потенциал, усиливает действие деминерализующих кислотных агентов, изменяет структуру, физико-химический состав слюны, ускоряет растворение основных минеральных компонентов гидроксиапатитов, провоцируя выход Ca^{2+} из зубной эмали. Прогрессирующее снижение активности костного изофермента *ЩФ* при увеличении стажа СД 1 типа у детей, достигающее критических величин в НРЖ уже при продолжительности эндокринопатии свыше 1 года, свидетельствует о напряжении механизмов, регулирующих минеральный обмен. С нашей точки зрения, в условиях рассогласованности гомеостатиче-

Таблица 6 / Table 6

Содержание лактоферрина в ротовой жидкости детей исследуемых групп, (M±m), (мкг/мл)

The level of lactoferrin in the saliva of children from the studied groups, (M ± m), (mkg/ml)

Группы исследований			
Группа сравнения, n=37	Первая группа, n=38	Вторая группа, n=44	Третья группа, n=45
0,87±0,06	1,34±0,11*	1,76±0,09*	1,17±0,03*

Примечание: * – p≤0,05 статистически достоверно в сравнении с показателями пациентов группы сравнения (критерий Ньюмена-Кейлса, критерий Данна).

ских регуляторных механизмов, *ЩФ* выполняет не только роль гидролиза органических фосфатов, но и инициатора процессов кальцификации. Участие *ЩФ* в процессах реминерализации твёрдых тканей зубов осуществляется за счёт потенцирования связывания фосфатов и ионизированного кальция на поверхности зубной эмали, их последующей аккумуляции до оптимальных концентраций, а также укрепления устойчивости мицеллярных структур слюны. У детей со стажем СД 1 типа более 5 лет в НРЖ отмечается критическое снижение активности *ЩФ*, что указывает на ускорение процессов деминерализации эмали за счёт невозможности дальнейшего высвобождения фосфатов, необходимых для поддержания насыщенного раствора слюны минеральными компонентами.

В результате исследования гормонов и медиаторов, регулирующих фосфорно-кальциевый обмен, установлено, что при увеличении длительности эндокринопатии у детей в НРЖ выявлено снижение уровня *остеокальцина*, *25 гидроксивитамина D_3* при гиперпродукции *паратгормона*. Снижение содержания в НРЖ *остеокальцина*, как чувствительного маркера формирования костной ткани, по нашему мнению, обусловлено дефицитом синтеза этого кальций связывающего белка, что указывает на недостаточность процессов костного ремоделирования на поздних стадиях развития СД 1 типа. Гиперпродукция *паратгормона* у детей со стажем эндокринопатии более 1 года объясняется мобилизацией фосфора и кальция из костной ткани для поддержания оптимального уровня кальция в слюне, а также дефицитом уровня *25 гидроксивитамина D_3*. Существенное замедление синтетических процессов в твёрдых тканях зубов у детей с длительным течение СД 1 типа подтверждается, с одной стороны, снижением уровня *остеокальцина* в НРЖ, уменьшением активности костного изофермента *ЩФ*, с другой стороны – гиперпродукцией *паратгормона*, указывающего на усиление процессов остеопороза и деминерализации.

Содержание лактоферрина в ротовой жидкости детей исследуемых групп представлено в табл. 6.

Механизм антибактериальной активности *ЛФ* является наиболее изученным. Антибактериальный эффект *ЛФ* обусловлен его способностью к связыванию и удержанию железа в связанном состоянии в кислой среде, истощая, при этом, среду обитания микроорганизмов и нарушая их клеточный метаболизм. Бактерицидные свойства *ЛФ* обусловлены также и наличием лактоферриновых специфических рецепторов на клеточной поверхности микроорганизмов. Связываясь с липополисахаридами бактериальных стенок, *ЛФ*, и входящая в его состав окисленная форма железа, инициируют их перекисное окисление, что приводит к изменению мембранной проницаемости с последующим лизисом клеток. Второй путь антибактериальной активности (бактерицидный эффект), не зависящий от железосвязывающей способности *ЛФ*, осуществляется путём прямого специфического взаимодействия *ЛФ* и липополисахарида микробной стенки, вызывая нарушение транспортной функции клеточной мембраны и осмотическое повреждение клетки. Бактериостатические и бактерицидные свойства *ЛФ* доказаны в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

Прогрессивное нарастание уровня ЛФ, коррелирующее с увеличением интенсивности, распространённости кариозных поражений зубов у детей со стажем СД 1 типа до года и от 1 года до 5 лет, с нашей точки зрения, указывает на активацию механизмов антибактериальной активности ЛФ по мере нарастания клинических проявлений эндокринопатии и структурно-функциональных деструктивных изменений инсулинпродуцирующих β-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Существенное понижение уровня ЛФ, как маркёра воспаления в полости рта и индикатора неблагоприятного течения кариозных поражений зубов у детей с продолжительностью эндокринной патологии более 5 лет, свидетельствует об истощении защитно-приспособительных гомеостатических механизмов, развитии необратимых деструктивных изменений в β-островковых клетках поджелудочной железы, создавая, тем самым, предпосылки для хронизации воспалительных процессов в ротовой полости.

Результаты изучения биофизических показателей и минерализующего потенциала ротовой жидкости у детей исследуемых групп представлены в таблице 7.

Анализ биофизических показателей и минерализующего потенциала ротовой жидкости при увеличении стажа эндокринопатии у детей с СД

Таблица 7 / Table 7

Состояние биофизических показателей и минерализующего потенциала ротовой жидкости у детей исследуемых групп, (M±m)

The state of biophysical indicators and mineralizing potential of saliva in children from the studied groups, (M±m)

Показатели, единицы измерений	Группы исследований			
	Группа сравнения, n=37	*Первая группа, n=38*	*Вторая группа, n=44*	*Третья группа, n=45*
Скорость слюноотделения, мл/мин	0,57±0,05	0,51±0,09*	0,43±0,06*	0,31±0,04*
Уровень pH, ед	7,09±0,11	6,81±0,14*	6,57±0,05*	6,31±0,07*
Минерализующий потенциал, баллы	2,74±0,12	2,43±0,17*	1,88±0,09*	1,39±0,04*
Частота встречаемости типов микрокристаллов, %	I – 62,1 II – 37,9 III – 0	I – 31,6 II – 57,9 III – 10,5	I – 18,2 II – 54,5 III – 27,3	I – 8,9 II – 51,1 III – 40,0

Примечание: * – p≤0,05 статистически достоверно в сравнении с показателями пациентов группы сравнения (критерий Ньюмена-Кейлса, критерий Данна).

1 типа выявил неблагоприятную динамику изменений: понижение скорости слюноотделения, уменьшение (сдвиг) уровня pH в сторону ацидоза, снижение минерализующего потенциала ротовой жидкости при появлении и последующем повышении частоты встречаемости кристаллов III типа, ассоциированных с декомпенсированным характером течения кариозного процесса. Гипосаливация на поздних стадиях развития СД 1 типа у детей, по нашему мнению, связана со снижением функциональной активности слюнных желез, ввиду полной деструкции инсулинпродуцирующих β-клеток поджелудочной железы и постоянного присутствия избыточного уровня глюкозы. Значительное сокращение слюноотделения у детей со стажем СД 1 типа более пяти лет влечёт за собой снижение очищающей способности ротовой жидкости, ухудшение её буферных, противомикробных, реминерализирующих свойств и, как следствие, уменьшение её кариес протективного эффекта. Специалистами доказано, что снижение выделения слюны влияет на сокращение её буферной ёмкости и пролонгирование уровня pH биологической плёнки в области «кислого» pH после каждого приёма пищи, что существенно повышает риск развития кариозного процесса.

Защитно-приспособительные гомеостатические механизмы наиболее восприимчивы к изменениям кислотно-основного равновесия в полости рта, т.к. при этом нарушаются электрохимические взаимодействия, влияющие на физиологические свойства слюны (степень минерализации, структурированности, скорость ионообменных процессов), активность ферментов, микрофлоры, а также факторов гуморального и тканевого иммунитета. У детей со стажем СД 1 типа до года в стадии компенсации отмечается мобилизация защитно-приспособительных реакций с формированием адекватных адаптационных изменений. Поздние стадии развития эндокринопатии сочетаются со снижением резервных возможностей организма и вовлечением системы специфической адаптации, обеспечивающей повышение функциональной активности организма. Данный комплекс реакций приводит к перенапряжению нейрогуморальных регуляторных механизмов, ответственных за постоянство внутренней среды, а также к патофизиологическим структурным изменениям на клеточно-тканевом уровне.

Достоверно установлено, что основную роль в регуляции орального гомеостаза играет уровень *pH* ротовой жидкости (показатель активности ионов водорода). При критическом значении (*pH*=6,2) отмечается нарушение структурных свойств ротовой жидкости, повышение растворимости эмали за счёт снижения насыщаемости ионами Ca^{2+} и HPO_4^{2-}. Незначительный сдвиг уровня *pH* в щелочную сторону (алкалоз) поддерживает перенасыщенность ротовой жидкости ионами Ca^{2+}, HPO_4^{2-}, гидроксил-ионов, входящих в состав апатитов эмалевых призм, что способствует улучшению процессов минерализации зубной эмали. Слабощелочной уровень *pH* ротовой жидкости (7,2-7,8) является оптимальным (сбалансированным) для процессов минерализации и реминерализации тканей зуба. Изменение уровня *pH* ротовой жидкости в сторону ацидоза, при увеличении длительности СД 1 типа у детей, с нашей точки зрения, обусловлено нарушением транс капиллярного и углеводного обмена, высокой концентрацией глюкозы в слюне, накоплением (аккумуляцией) кислых продуктов, увеличением скорости микробной кислотопродукции, возрастанием ацидогенной (кислотообразующей) активности микрофлоры кариозных полостей и дентального налета, напряжением в работе защитно-компенсаторных механизмов регулирования кислотно-основного равновесия в полости рта, снижением эффективности работы буферных систем слюны.

Снижение минерализующих свойств ротовой

жидкости при появлении, и последующем увеличении микрокристаллов III типа в комплексе с другими диагностическими признаками у детей с длительным стажем СД 1 типа, является причиной изменения орального гомеостаза, высокой вероятности возникновения и декомпенсированного характера течения кариозного процесса молочных (постоянных) зубов, а также риска развития воспалительных или аллергических реакций в ротовой полости. Совокупность прогностических признаков, связанных с уменьшением минерализующего потенциала ротовой жидкости и повышением численности микрокристаллов III типа, объективно свидетельствует о снижении минерализующей, регуляторной, защитной и буферной функции слюны. Полученные нами результаты согласуются с опубликованными данными отечественных и зарубежных специалистов [28, 29, 30].

Заключение

1. У детей, страдающих СД I типа, в сравнении со здоровыми детьми, в ротовой жидкости, являющейся высокочувствительным индикатором общесоматической патологии, установлено статистически достоверное изменение показателей фосфорно-кальциевого метаболизма, кальций-регулирующих гормонов, минерализующего потенциала и противомикробной защиты.

2. По результатам исследования параметров фосфорно-кальциевого обмена, маркеров костного метаболизма, биофизических и минерализующих свойств ротовой жидкости, у детей с диагнозом «СД 1 типа» при увеличении стажа эндокринной патологии отмечается прирост уровня общего (Саобщий), ионизированного кальция (Ca2+), неорганического фосфора, паратгормона при снижении активности щелочной фосфатазы, уровня остеокальцина, 25 гидроксивитамина D3, скорости слюноотделения, минерализующего потенциала, а также сдвига уровня pH в сторону ацидоза. Разнонаправленная динамика изменений в неблагоприятную сторону при увеличении длительности эндокринопатии свидетельствует о существенном замедлении синтетических процессов в твёрдых тканях зубов, ускорении процессов деминерализации эмали, снижении функциональной активности слюнных желез, напряжении в работе механизмов регулирования кислотно-основного равновесия в ротовой полости.

3. С повышением стажа и усилением степени компенсации СД 1 типа у детей отмечается изменение гигиенического состояния с «хорошего» − у здоровых детей, на «удовлетворительное» − у детей со стажем СД 1 типа до года, и «неудовлетворительное» − у детей со стажем эндокринопатии от года до пяти лет и от пяти до десяти лет.

4. В ранние фазы развития СД 1 типа у детей выявлена компенсированная и субкомпенсированная форма течения кариозного процесса, увеличение проницаемости эмали, незначительное преобладание в твёрдых тканях зубов процессов деминерализации над процессами реминерализации. Компенсация кариозного процесса у детей с малым стажем эндокринопатии свидетельствует о саморегуляции механизмов минерального обмена в ротовой полости при сохранение физиологических реминерализующих свойств ротовой жидкости.

5. Поздние фазы развития СД 1 типа у детей, сочетающиеся с декомпенсацией углеводного обмена, характеризуются высокой интенсивностью и декомпенсированной формой течения кариозных поражений, низкой структурно-функциональной резистентностью эмали, выраженными процессами деминерализации твёрдых тканей зубов. Незначительная эмалевая резистентность и разбалансированность в системе «деминерализация – реминерализация» в сторону процессов деминерализации у детей с длительным стажем эндокринопатии, свидетельствуют об истощении функциональных возможностей слюнных желёз, нарушении мобилизационных саливарных систем в ответ на возникновение кариесогенных ситуаций в ротовой полости, изменение гомеостаза по кальцию, снижении резистентности эмали к воздействию органических кислот.

6. У детей с длительно протекающим СД 1 типа в ротовой жидкости отмечается аккумуляция углеводов, что потенцирует усиление обменных процессов в ротовой полости с формированием, так называемого, «метаболического взрыва». Данный процесс, сочетающийся с накоплением кислых продуктов и активизацией анаэробного гликолиза, с одной стороны, способствует усилению образования дополнительных структур фосфата кальция, выступающих в качестве основных минеральных компонентов ротовой жидкости и твёрдых тканей зубов, с другой – нарушает процессы минерализации зубной эмали за счёт дисбаланса ферментных систем.

7. Уровень лактоферрина в ротовой жидкости, как неспецифического фактора антимикробной защиты полости рта, ассоциирован как с развитием самой эндокринной патологии, так и с наличием (характером течения) кариозного поражения зубов. Повышение концентрации лактоферрина, коррелирующее с умеренным увеличением интенсивности, распространённости кариеса зубов у детей на ранних сроках развития СД 1 типа, указывает на усиление процессов воспаления и активацию механизмов антибактериальной активности. Сокращение содержания лактоферрина в ротовой жидкости, как маркёра воспаления в ротовой полости и индикатора характера течения кариеса зубов у детей на поздних стадиях развития эндокринной патологии, свидетельствует о критическом периоде снижения противомикробной защиты в полости рта, истощении компенсаторных механизмов орального гомеостаза, хронизации воспалительных процессов в ротовой полости, формировании предпосылок для рецидивирования (прогрессирования) кариозных поражений зубов.

8. При прогрессировании СД 1 типа у детей

установлена выраженная напряжённость синтетических процессов в слюнных железах, которая проявляется в снижении уровня секретообразования, функциональной активности, а также ферментовыделительной функции. Сокращение защитного физиологического потенциала ротовой жидкости для органов полости рта провоцирует усиление воспалительных процессов, усугубление механизмов локального окислительного стресса, формирование «замкнутой патогенетической цепи» генерирования (поддержания) кариесогенной ситуации.

9. Смещение уровня pH в сторону ацидоза, которое коррелирует с сокращением минерализующего потенциала ротовой жидкости и повышением частоты встречаемости кристаллов III типа, ассоциированных с декомпенсированным характером течения кариозного процесса у детей со стажем СД 1 типа более пяти лет, объективно доказывает влияние эндокринной патологии на тип кристаллизации слюны. Отсутствие способности слюны к кристаллизации у детей на поздних сроках развития СД 1 типа, в сочетании с неудовлетворительным метаболическим контролем, доказывает наличие физиологически нестабильного гомеостаза, сопровождающегося истощением резервных адаптационных механизмов детского организма при эндокринопатии.

10. Широкое внедрение в современную медицину технологий неинвазивной диагностики СД 1 типа у детей свидетельствует о перспективности и диагностической значимости данных исследований в рамках расширения доступных, информативных, безопасных методов, направленных на снижение риска инфицирования при парентеральных вмешательствах. Расширение списка идентификации биологических маркеров ротовой жидкости определяется следующими показателями: стабильность и точность их выявления, включая воспроизводимость и чувствительность анализов; простота выполнения исследований; высокая специфичность и чувствительность; лёгкое количественное определение в клинической лаборатории; экономическая и медико-социальная целесообразность; целостность клинико-диагностических алгоритмов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. *Эндокринология: национальное руководство.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008; 1072 с. [Dedov I.I., Mel'nichenko G.A. *Endokrinologiya: natsional'noye rukovodstvo*. M.: GEOTAR-Media; 2008; 1072 p. (In Russ.)].

2. Karvonen M., Viik-Kajander M., Moltchanova E., Libman I., LaPorte R., Tuomilehto J. Incidence of childhood Type 1 diabetes Worldwide. *Diabetes Care.* 2000. Oct; 23(10): 1516-1526.

3. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. *Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний*: *Руководство*. М.: Медицина; 2002; 752 с. [Balabolkin M.I., Klebanova Ye.M., Kreminskaya V.M. *Differentsial'naya diagnostika i lecheniye endokrinnykh zabolevaniy: Rukovodstvo*. M.: Meditsina; 2002; 752 p. (In Russ.)].

4. King H., Aubert R.E., Herman W.H. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care.* 1998; 21(9): 1414-1431.

5. Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., Маслова О.В., Казаков И.В. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации. *Сахарный диабет*. 2011; 1: 15-18. [Suntsov Yu.I., Bolotskaya L.L., Maslova O.V., Kazakov I.V. Epidemiology of diabetes mellitus and prognosis of its prevalence in the Russian Federation. *Diabetes Care*. 2011; 1: 15-18. (In Russ., English abstract)].

6. Craig M.E., Hattersley A., Donaghue K.C. Definition epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes.* 2009; 10 (Suppl. 12): 3-12.

7. Быков И.М., Ивченко Л.Г., Доменюк Д.А., Костюкова Н.Ю., Сторожук А.П., Илиджев Д.М. Уровень провоспалительных саливарных цитокинов у детей с аутоиммунным сахарным диабетом в различные фазы компенсации эндокринопатии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(4): 39-48. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-4-39-48. [Bykov I.M., Ivchenko L.G., Domenyuk D.A., Kostyukova N.Y., Storozhuk A.P., Ilijev D.M. Salivary the level of proinflammatory cytokines in children with autoimmune diabetes mellitus in different phases of compensation endocrinopathy. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2017; 24(4): 39-48. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-4-39-48.

8. Давыдов Б.Н., Гильмиярова Ф.Н., Доменюк Д.А., Ивченко Л.Г. Клинико-диагностическое значение активности матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в оценке состояния тканей пародонта у детей с сахарным диабетом первого типа. Часть I. Стоматология детского возраста и профилактика. 2017; Том XVI; 4(63): 14-19. [Davydov B.N., Gilmiyarova F.N., Domenyuk D.A., Ivchenko L.G. Clinical and diagnostic significance of the activity of matrix metalloproteinase and their tissue inhibitors in assessing the condition of periodontal tissues in children with type 1 diabetes mellitus. Part I. Children's dentistry and prevention. 2017; Vol. XVI; 4 (63): 14-19. (In Russ., English abstract)].

9. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. *Эндокринология:* Учебник. М.: Медицина; 2000; 632 с. [Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Fadeyev V.V. *Endokrinologiya:* Uchebnik. M.: Meditsina; 2000; 632 p. (In Russ.)].

10. Aguilar-Bryan L., Bryan J. Neonatal diabetes Mellitus. *Endocr. Rev.* 2008; 29(3): 265-291.

11. Дедов И.И., Кураев Т.К., Петеркова В.А. *Сахарный диабет у детей и подростков: Руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013; 272 с. [Dedov I.I., Kurayev T.K., Peterkova V.A. *Sakharnyy diabet u detey i podrostkov: Rukovodstvo*. M.: GEOTAR-Media; 2013; 272 p. (In Russ.)].

12. Polak M., Shield J. Neonatal and very-early-onset diabetes mellitus. *Semin Neonatol.* 2004; 9: 59-65.

13. Adlercreutz E.H., Wingren C.J., Vincente R.P. Perinatal risk factors increase the risk of being affected by both type 1 diabetes and coeliac disease. *Acta Paediatr*. 2015; 104(2): 178-184. DOI: 10.1111/apa.12836.

14. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Гильмиярова Ф.Н., Ивченко Л.Г., Ведешина Э.Г. Диагностическое и прогностическое значение кристаллических структур ротовой жидкости у детей с аномалиями окклюзии. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2017; Том XXI; 2(61): 9-16. [Domenyuk D.A., Davydov B.N., Gilmiyarova F.N., Ivchenko L.G., Vedeshina E.G. Diagnostic and prognostic value of crystalline structures of the oral fluid in children with anomalies of occlusion. *Children's dentistry and preven-*

tion. 2017; Том XXI; 2(61): 9-16. (In Russ., English abstract)].

15. Гильмиярова Ф.Н., Давыдов Б.Н., Доменюк Д.А., Ивченко Л.Г. Влияние тяжести течения сахарного диабета I типа у детей на стоматологический статус и иммунологические, биохимические показатели сыворотки крови и ротовой жидкости. Часть I. *Пародонтология*. 2017; Том XXII; 2(83): 53-60. [Gilmiyarova F.N., Davydov B.N., Domenyuk D.A., Ivchenko L.G. Influence of severity of type I diabetes mellitus in children on dental status and immunological, biochemical parameters of blood serum and oral fluid. Part I. *Periodontology*. 2017; Vol. XXII; 2 (83): 53-60. (In Russ., English abstract)].

16. Ивченко Л.Г., Доменюк Д.А. Диагностика иммунометаболических расстройств у детей с сахарным диабетом I типа. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 1(2): 73-82. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-2-73-82. [Ivchenko L.G., Domenyuk D.A. Diagnosis of immunometabolic disorders in children with type 1 diabetes mellitus. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 1(2): 73-82. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2017-2-73-82.

17. Доменюк Д.А., Ведешина Э.Г., Дмитриенко С.В., Калашникова С.А. Качественная и количественная оценка кристаллографии ротовой жидкости в норме и при зубочелюстной патологии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016; (5): 38-47. DOI: 10.25207/1608-6228-2016-5-38-47. [Domenyuk D.A., Vedeshina E.G., Dmitrienko S.V., Kalashnikova S.A. Qualitative and quantitative crystallographic evaluation of oral liquid under normal conditions and in dentofacial pathology. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2016; (5): 38-47. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2016-5-38-47.

18. Гильмиярова Ф.Н., Давыдов Б.Н., Доменюк Д.А., Ивченко Л.Г. Влияние тяжести течения сахарного диабета I типа у детей на стоматологический статус и иммунологические, биохимические показатели сыворотки крови и ротовой жидкости. Часть II. *Пародонтология*. 2017; Том XXII; 3(84): 36-41. [Gilmiyarova F.N., Davydov B.N., Domenyuk D.A., Ivchenko L.G. Influence of severity of type I diabetes mellitus in children on dental status and immunological, biochemical parameters of blood serum and oral fluid. Part II. *Periodontology*. 2017; Vol. XXII; 3 (84): 36-41. (In Russ., English abstract)].

19. Eubanks D.L. The basics of saliva. *J. Vet. Dent.* 2010; 27(4): 266-267.

20. Доменюк Д.А., Гильмиярова Ф.Н., Быкова Н.И. *Метаболические и микробиологические особенности биотопов полости рта у детей с зубочелюстной патологией*. Ставрополь: СтГМУ; 2017. 312 с. [Domenyuk D.A., Gilmiyarova F.N., Bykova N.I. *Metabolicheskiye i mikrobiologicheskiye osobennosti biotopov polosti rta u detey s zubochelyustnoy patologiyey*. Stavropol: Stavropolskii Gos.Univ.; 2017. 312 p. (In Russ.)].

21. Malamud D. Saliva as a diagnostic fluid. *Dental Clin. North Am.* 2011; 55(1): 159-178.

22. Доменюк Д.А., Карслиева А.Г., Быков И.М., Кочконян А.С. Оценка кариесогенной ситуации у детей с зубочелюстными аномалиями по микробиологическим и биофизическим показателям ротовой жидкости. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2014; (5): 36-46. DOI: 10.25207/1608-6228-2014-5-36-46. [Domenyuk D.A., Karslieva A.G., Bykov I.M., Kochkonyan A.S. Evaluation of cariogenic situation in children with dentoalveolar anomalies based on microbiological and biophysical indicators in oral liquid. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2014; (5): 36-46. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2014-5-36-46.

23. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Ведешина Э.Г., Дмитриенко С.В. Совершенствование методов диагностики зубочелюстных аномалий по результатам изучения функциональных сдвигов в системе орального гомеостаза (Часть I). *Институт стоматологии.* 2016; 71(2): 74-77. [Domenyuk D.A., Davydov B.N., Vedeshina E.G., Dmitrienko S.V. Perfection of diagnostic methods of dentoalveolar anomalies by results of studying functional shifts in the system of oral homeostasis (Part I). *The Dental Institute*. 2016; 71(2): 74-77. (In Russ., English abstract)].

24. Рабинович О.Ф., Абрамова Е.С. Бактерицидная активность ротовой жидкости в комплексной диагностике дисбиотических изменений слизистой оболочки рта. *Стоматология.* 2012; 91(3): 35-37. [Rabinovich O.F., Abramova E.S. Bactericidal activity of oral fluid in complex diagnostics of dysbiotic changes in the oral mucosa. *Stomatology*. 2012; 91(3): 35-37. (In Russ.)].

25. Nieuw Amerongen A.V., Bolscher J.G.M., Veerman E.C.I. Salivary proteins: protective and diagnostic value in cariology. *Caries Research*. 2004; 38: 247-253.

26. Давыдов Б.Н., Гильмиярова Ф.Н., Доменюк Д.А., Ивченко Л.Г. Клинико-диагностическое значение активности матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в оценке состояния тканей пародонта у детей с сахарным диабетом первого типа. Часть II. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2018; Том XVII; 1(64): 37-46. [Davydov B.N., Gilmiyarova F.N., Domenyuk D.A., Ivchenko L.G. Clinical and diagnostic significance of the activity of matrix metalloproteinase and their tissue inhibitors in assessing the condition of periodontal tissues in children with type 1 diabetes mellitus. Part II. *Children's dentistry and prevention*. 2018; Vol. XVII; 1(64): 37-46. (In Russ., English abstract)].

27. Nieuw Amerongen A.V., Veerman E.C.I. Saliva the defender or oral cavity. *Oral Dis*. 2002; 8: 12-22.

28. Рединова Т.Л., Иванова Л.А., Мартюшева О.В. Микробиологические и клинические характеристики дисбиотического состояния в полости рта. *Стоматология.* 2009; 6: 12-18. [Redinova T.L., Ivanova L.A., Martyusheva O.V. Microbiological and clinical characteristics of the dysbiotic state in the oral cavity. *Stomatology.* 2009; 6: 12-18. (In Russ., English abstract)].

29. Тарасенко Л.М., Суханова Г.А., Мищенко В.П., Непорада К.С. Слюнные железы (биохимия, физиология, клинические аспекты). Томск: Изд-во НТЛ; 2002. 124 с. [Tarasenko L.M., Sukhanova G.A., Mischenko V.P., Neporada K.S. Salivary glands (biochemistry, physiology, clinical aspects). Tomsk: Publishing house of NTL; 2002. 124 p. (In Russ.)].

30. Santos M.T., Batista R. Salivary osmolality and hydration status in children with cerebral palsy. J. Oral. Pathol. Med. 2011; 40(7): 582-586.

Поступила / Received 06.06.2018
Принята в печать / Accepted 20.07.2018

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: domenyukda@mail.ru; Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310.*

Corresponding author: *Dmitry A. Domenyuk; tel.: 8(918) 870-12-05; e-mail: domenyukda@mail.ru; 310, Mira str., Stavropol, Russia, 355017*

Л. Ю. КАРАХАЛИС[1], Н. С. ПАПОВА[1], А. А. ХАЛАФЯН[2], В. А. АКИНЬШИНА[2]

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ АДЕНОМИОЗОМ ПРИ ПОМОЩИ ДЕРЕВЬЕВ КЛАССИФИКАЦИИ

[1]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Седина, 4, Краснодар, Россия, 350063
[2]Факультет компьютерных технологий и прикладной математики ФГБОУ ВО КГУ, ул. Ставропольская, 149, г. Краснодар, Россия, 350040.

АННОТАЦИЯ

Цель. Разработать математическую модель прогнозирования стадий распространения аденомиоза по клиническим результатам обследования больных статистическим методом *деревья классификации*.

Материалы и методы. Проведена выборка из 84 больных с аденомиозом, посредством непараметрического корреляционного анализа выявлены показатели, взаимосвязанные со стадиями заболевания, прогнозированием по клиническим результатам обследования больных статистическим методом *деревья классификации.*

Результаты. Методом ветвления удалось построить приемлемое дерево классификации, в котором достигнут компромисс между сложностью дерева и количеством ошибочных классификаций. Метод позволяет при построении дерева классификации определить роль (значимость) предикторов в модели классификации.

Заключение. Создание программных приложений автоматизирует процедуру классификации и делает возможным их использование медицинским персоналом, не имеющим специализированной подготовки в области анализа данных.

Ключевые слова: аденомиоз, прогнозирование, математическая модель

Для цитирования: Карахалис Л.Ю., Папова Н.С., Халафян А.А., Акиньшина В.А. Прогнозирование стадии заболевания у больных аденомиозом при помощи деревьев классификации. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2018; 25(4): 37-42. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-37-42

For citation: Karakhalis L.Yu., Papova N.S., Khalafyan A.A., Akinshina V.A. Prediction of the stage of a disease in patients with adenomyosis using classification trees. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2018; 25(4): 37-42. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-37-42

L. YU. KARAKHALIS[1], N. S. PAPOVA[1], A. A. KHALAFYAN[2], V. A. AKINSHINA[2]

PREDICTION OF DISEASE STAGE IN PATIENTS WITH ADENOMYOSIS USING CLASSIFICATION TREE

[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]Kuban State University, Stavropolskaya str., 149, Krasnodar, Russia, 350040.

ABSTRACT

Aim. This study was designed to develop the mathematical prediction model of adenomyosis spread stages according to the results of clinical examination using the *classification tree* statistical method.

Materials and methods. During this study we conducted the sampling of 84 patients with adenomyosis. By means of nonparametric correlation analysis we identified the indicators which were interconnected with the disease stage and prediction according to the results of clinical examination of the patients by means of the *classification tree* statistical method.

Results. We managed to build a suitable classification tree that helped to reach the compromise between the tree complexity and the amount of false classifications. This method allows us to define to role (significance) of the predictors in the classification model.

Conclusion. The creation of software applications automatizes the classification procedure and makes it possible for medical staff who don't have specialized training in data analysis sphere to use it.

Keywords: adenomyosis, prediction, mathematical model

Введение

В недалеком прошлом математическая сторона медицинских исследований исчерпывалась применением критерия Стьюдента, или коэффициента корреляции, сегодня же современный уровень развития компьютерных технологий позволяет использовать самый широкий спектр методов многомерного статистического анализа, в том

числе и классификационного. В работе показана возможность применения деревьев классификации для прогнозирования стадий аденомиоза по результатам клинических исследований.

Аденомиоз – это одно из самых распространенных гинекологических заболеваний, из-за трудностей диагностики его частота находится в достаточно широких пределах: 5-70%, при этом сопутствуя бесплодию [1-7]. У пациентки с аденомиозом имеются, как правило, разнохарактерные проявления клиники заболевания, которые представлены тяжелыми менструальными кровотечениями, дисменореей. При этом у части пациенток клинические проявления могут отсутствовать или быть бессимптомными. Сегодня нет стандартных диагностических критериев визуализации, а, следовательно, выбор тактики ведения пациентки и ее лечения является сложной задачей [8, 9]. Так сложилось, что исторически диагноз аденомиоза у женщин репродуктивного и перименопаузального возрастов устанавливался после гистерэктомии. Однако применение дооперационной визуализации (ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография, лапароскопия, гистероскопия) позволило выяснить, что аденомиоз встречается в возрасте ранней репродукции и даже у подростков [10].

***Цель исследования**:* разработать математическую модель прогнозирования стадий распространения аденомиоза по клиническим результатам обследования больных статистическим методом *деревья классификации*.

Материалы и методы

Нами проведена выборка из 84 больных, страдающих аденомиозом, посредством непараметрического корреляционного анализа выявлены показатели, взаимосвязанные со стадиями заболевания: дисменорея (болезненные менструации), длительность менструального цикла (МЦ) в днях, длина и толщина тела матки в мм, число фолликулов в яичнике, тазовая боль, возникающая вне менструации, индекс резистентности левой маточной артерии (ЛМА), видимые при проведении гистероскопии, расположенные в полости матки кровоточащие эндометриоидные гетеротопии, некровоточащие эндометриоидные гетеротопии, дефекты эндометрия и выбухания эндометрия. Первые 7 показателей являются количественными, остальные 4 – качественные, которые принимают значения *да*, *нет*. Больные в группах по степени выраженности тяжести заболевания были представлены следующим образом: 1-я стадия распространения аденомиоза – 24 пациентки; 2-я стадия – 35 пациенток и 3-я – 25 пациенток. Стадии тяжести распространения заболевания были установлены при помощи проведенного в послеоперационном периоде гистологического исследования. Наличие взаимосвязей позволило решить задачу прогнозирования стадий заболевания по клиническим результатам обследования больных статистическим методом *деревья классификации*.

Результаты и обсуждение

В пакете *STATISTICA* [11] реализованы методы построения бинарных (двоичных) деревьев классификации, предполагающие ветвление по одному показателю (предиктору). Бинарное дерево предполагает ветвление только по двум возможным направлениям каждого предиктора. Важным достоинством деревьев классификации является возможность графического представления результатов и простота интерпретации, допускающие абсолютную прозрачность процедуры классификации. Структура метода такова, что пользователь имеет возможность по управляемым параметрам строить деревья приемлемой сложности, добиваясь минимальных ошибок классификации.

Методом ветвления – *дисперсионное одномерное ветвление*; при правиле остановки – *прямая остановка*; доли неверно классифицированных объектов – 0,02; критерия согласия *Джини*; при пользовательских ценах ошибок классификации, заданных в таблице 1, удалось построить приемлемое дерево классификации, в котором достигнут компромисс между сложностью дерева и количеством ошибочных классификаций. Смысл цен ошибочных классификаций достаточно прост – цена выше, если больные ошибочно классифицируются по 2 удаленным классам 1 и 3; цена – ниже, если больные ошибочно классифицируются по двум соседним классам 1 и 2, 2 и 3.

Граф дерева классификации представлен на рисунке 1. Вершины (узлы) дерева изображены в виде прямоугольников. Номер узла написан в левом верхнем углу прямоугольника, над которым указано количество больных, отнесенных методом к этому узлу. Внутри каждой вершины графа дерева изображены столбчатые диаграммы, представляющие классы (группы) больных с соответствующей стадией заболевания. Терминальные вершины дерева, из которых дальнейшее ветвление невозможно отмечены красным цветом.

Для оценки адекватности модели из обучающей выборки случайным образом была выделена тестовая выборка, состоящая из трех больных стадии 1, трех больных стадии 3 и пяти больных стадии 2. Об адекватности построенной модели классификации можно судить по количеству ошибочно классифицированных больных обучающей (табл. 2) и тестовой (табл. 3) выборок деревом. Из Таблицы 2 следует, что все больные стадии 1 (21 женщина) и 22 больные стадии 3 классифицированы деревом верно; из 30 больных стадии 2 неверно классифицированы как больные стадии 1 и стадии 3 соответственно 1 и 2 человека.

Из таблицы 3 следует, что одна больная из 3 тестовой выборки стадии 1 ошибочно отнесена к стадии 2; четыре больные стадии 2 ошибочно отнесены к стадии 3, но, нет ошибочных классификаций больных 3 стадии.

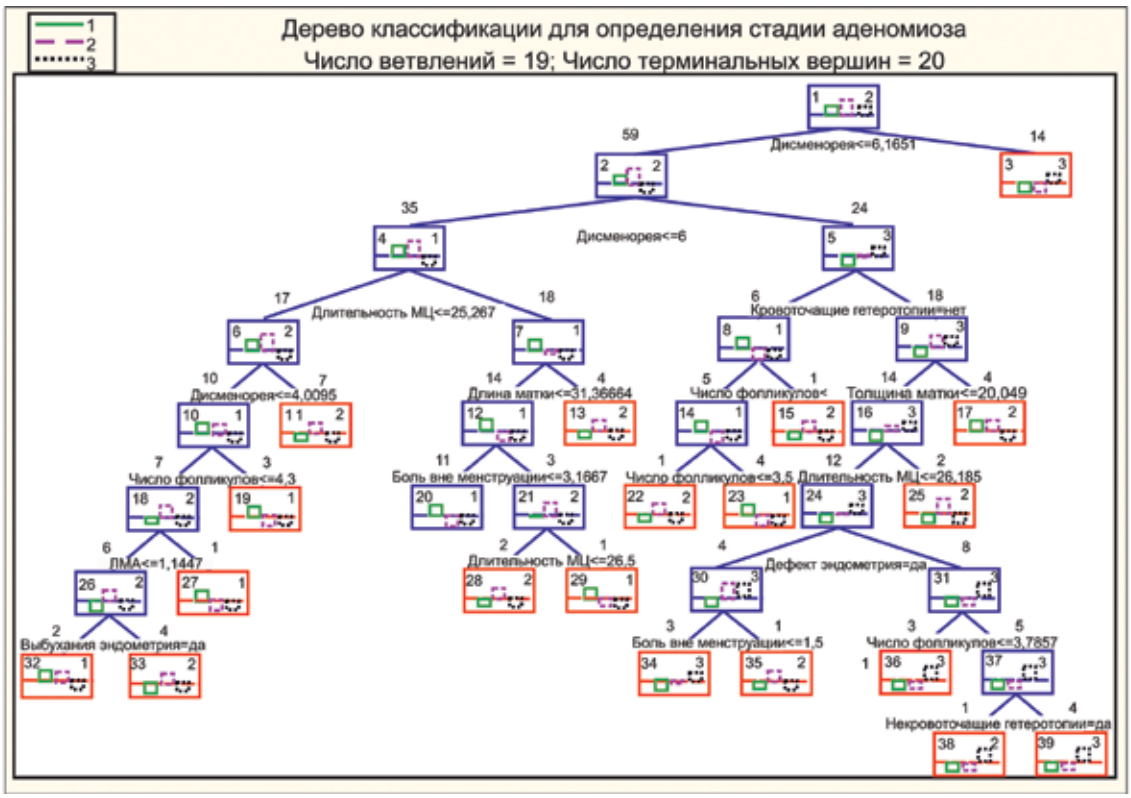


Рис. 1. Дерево классификации стадий заболевания.
Fig. 1. Classification tree of the disease stage.

Метод позволяет при построении дерева классификации определить роль (значимость) предикторов в модели классификации. В таблице 4 отображены ранги значимости в баллах в порядке их убывания. Из таблицы 4 видно, что наиболее важным рангом является *дисменорея* (100 баллов), далее идут по значимости *кровоточащие гетеротопии* (85 баллов) и т.д., замыкает рейтинг предикторов *выбухание эндометрия* (24 балла).

По дереву, изображенному на рисунке 1, легко составить алгоритм классификации.

Алгоритм

Шаг 1. Если *дисменорея* ≤ 6,165145 баллов, переходим к шагу 2; в противном случае у больного стадия 3, переходим к шагу 33;

Шаг 2. Если *дисменорея* ≤ 6 баллов, переходим к шагу 3; в противном случае переходим к шагу 10;

Шаг 3. Если *длительность МЦ* ≤ 25,26704 дней, переходим к шагу 4; в противном случае переходим к шагу **7**;

Шаг 4. Если *дисменорея* ≤ 4,009462 баллов, переходим к шагу 5; в противном случае у больного стадия 2;

Шаг 5. Если *число фолликулов* ≤ 4,3, переходим к шагу 6; в противном случае у больного стадия 1;

Шаг 6. Если *ЛМА*≤ 1,44674, переходим к шагу 7, в противном случае у больного стадия 1;

Шаг 7. Если *выбухание эндометрия* – да, то у больного стадия 1; в противном случае у больного стадия 2, в обоих случаях переходим к шагу 33;

Шаг 8. Если *длина матки* ≤ 31,36664 мм, переходим к шагу 9; в противном случае у больного стадия 2, переходим к шагу 33;

Шаг 9. Если *боль вне менструации* ≤ 3,166667 балла, то у больного стадия 1; в противном случае переходим к шагу 10;

Шаг 10. Если *длительность МЦ* <=26,5 дней, то у больного стадия 2, в противном случае – ста-

Таблица 1 / Table 1

Матрица цен ошибок классификации

Price matrix of classification errors

Класс	Предсказанные (строки) и наблюдаемые (столбцы)		
	Класс 1	Класс 2	Класс 3
1	–	10,000	15,000
2	10,000	–	10,000
3	15,000	10,000	–

Таблица 2 / Table 2

Ошибки классификации на обучающей выборке

The classification errors on the training sample

Класс	Предсказанные (строки) и наблюдаемые (столбцы), Объем обучающей. выборки 73		
	Стадия 1	Стадия 2	Стадия 3
1	–	1	0
2	0	–	0
3	0	2	–

Таблица 3 / Table 3

Ошибки классификации на тестовой выборке

The classification errors on the test sample

Класс	Предсказанные (строки) и наблюдаемые (столбцы), Объем обучающей. выборки 73		
	Стадия 1	*Стадия 2*	*Стадия 3*
1	–	4	0
2	1	–	0
3	0	2	–

дия 1, переходим к шагу 33;

Шаг 10. Если *кровоточащие гетеротопии* – нет (отсутствуют), то переходим к шагу 12, в противном случае переходим к шагу 14;

Шаг 12. Если *число фолликулов* ≤ 4, переходим к шагу 13, в противном случае у больного стадия 2, переходим к шагу 33;

Шаг 13. Если *длительность МЦ* ≤ 26,5 дней, то у больного стадия 2, в противном случае у больного стадия 1, переходим к шагу 33;

Шаг 14. Если *кровоточащие гетеротопии* – нет (отсутствуют), то переходим к шагу 15, в противном случае переходим к шагу 17;

Шаг 15. Если *число фолликулов* ≤ 4, переходим к шагу 16, в противном случае у больного стадия 2, переходим к шагу 33;

Шаг 16. Если *число фолликулов* ≤ 3,5, то у больного стадия 2, в противном случае у больного стадия 1, переходим к шагу 33;

Шаг 17. Если *толщина матки* ≤ 20,049 мм, то переходим к шагу 18, в противном случае у больного стадия 2, переходим к шагу 33;

Шаг 18. Если *длительность МЦ* ≤ 26,18475 дней, то переходим к шагу 19, в противном случае у больного стадия 2, переходим к шагу 33;

Шаг 19. Если *дефекты эндометрия* – да (присутствуют), то переходим к шагу 20, в противном случае переходим к шагу 21;

Таблица 4 / Table 4

Ранги значимости предикторов модели

Grades of significance of the model predictors

Переменная	0 = низкая значимость; 100 = высокая
	Ранг
дисменорея	100
кровоточащие гетеротопии	85
длина матки	78
некровоточащие гетеротопии	74
длительностьМЦ	61
дефекты эндометрия	49
толщина матки	41
число фолликулов	38
боль вне менструации	35
ЛМА	35
выбухание эндометрия	24

Шаг 20. Если *боль вне менструации* ≤ 1,5 баллов, то у больного стадия 3, в противном случае у больного стадия 2, переходим к шагу 33;

Шаг 21. Если *число фолликулов* ≤ 3,785714, то у больного стадия 3, в противном случае переходим к шагу 22;

Шаг 22. Если *некровоточащие эндометриоидные гетеротопии* – да (присутствуют), то у больного стадия 2, в противном случае – стадия 3, переходим к шагу 33;

Шаг 33. Завершение работы алгоритма.

Из алгоритма становится объяснимым столь высокий рейтинг у *дисменореи* – если дисменорея > 6,165, то больных следует отнести к стадии 3, и таких больных оказалось 14 из 25 – более 50%.

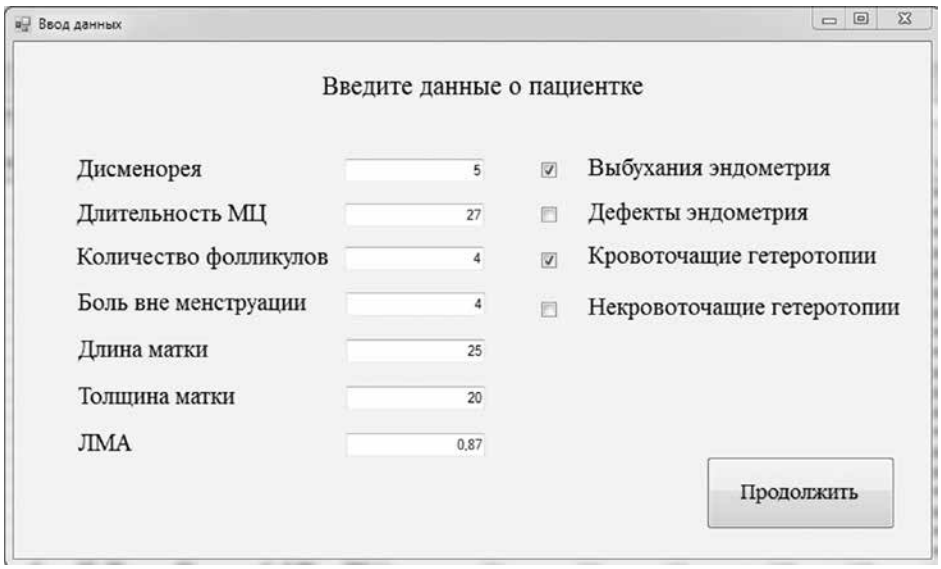


Рис. 2. Окно ввода данных.
Fig. 2. The data entry window.

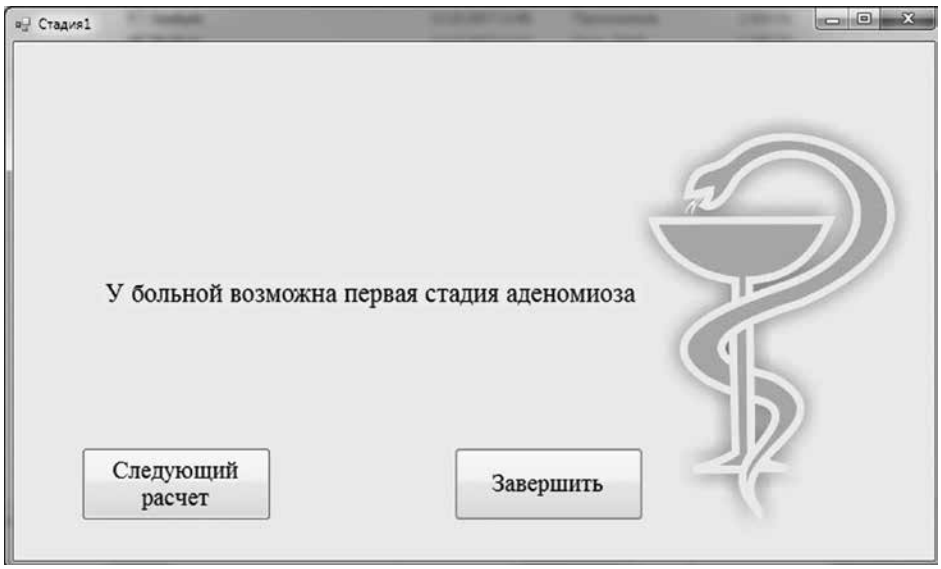


Рис. 3. Окно результатов прогнозирования.
Fig. 3. The window of prediction results.

Работу алгоритма можно проиллюстрировать на примере. Предположим, что у больной А. дисменорея равна 5 баллам, длительность МЦ составляет 27 дней, количество фолликулов – 4, индекс резистентности в ЛМА – 0,87, боль вне менструации – 4 балла, длина матки – 25 мм, толщина матки – 20 мм, есть выбухания эндометрия, кровоточащие эндометриоидные гетеротопии. Сделаем прогноз стадии при помощи алгоритма.

Шаг 1. Так как *дисменорея* ≤ 6,165145 баллов, переходим к шагу 2;

Шаг 2. Так как *дисменорея* ≤ 6 баллам, переходим к шагу 3;

Шаг 3. Так как *длительность МЦ* > 25,26704 дней, переходим к шагу **7**;

Шаг 7. Так как *выбухание эндометрия* – да (имеются), то у больной стадия 1, переходим к шагу 33;

Шаг 33. Завершение работы алгоритма.

Для того, чтобы автоматизировать работу алгоритма на языке *Visual Basic* (*VB*) была написана программа с простым интерфейсом, не требующим от пользователя знаний компьютерных технологий анализа данных. Окно программы представлено на рисунке 2. Достаточно ввести данные больной в соответствующие поля окна.

Если щелкнуть по кнопке *Продолжить*, появится окно (рис. 3) с результатами прогнозирования возможной стадии заболевания.

Заключение

Несомненно, что применение современных средств анализа данных, реализованных в виде статистических пакетов, открывает самые широкие возможности решения задач предсказания принадлежности больных к определенным классам по совокупности клинических показателей. Создание по разработанным алгоритмам программных приложений автоматизирует процедуру классификации и делает возможным их использование медицинским персоналом, не имеющим специализированной подготовки в области анализа данных. Подобные приложения могут лечь в основу различных систем поддержки принятия врачебных решений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Арутюнян А.Ф., Гайдуков С.Н., Кустаров В.Н. Современные аспекты патогенетически обоснованной терапии аденомиоза. *Педиатр.* 2016; 7(3): 92-97. doi: 10.17816/PED7392-97. [Arutunyan A.F., Gajdukov S.N., Kustarov V.N. Actual issues of pathogenetically substantiated therapy of adenomyosis. *Pediatr.* 2016; 7(6): 92-97. (In Russ., English abstract)].

2. Дамиров М.М., Олейникова О.Н., Майорова О.В. Генитальный эндометриоз: взгляд практикующего врача. М.: БИНОМ. 2013. 152 с. [Damirov M.M., Oleinikova O.N., Majorova O.V. Genital'nyj endometrioz: vzglyad praktikuyuschego vracha. M.: BINOM. 2013. 152 p. (In Russ.)].

3. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Пашков В.М., Лебедев В.А. Доброкачественные заболевания матки /2-е изд. перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2014. 312 с. [Strijhakov A.N., Davydov A.I., Pashkov V.M., Lebedev V.A. Dobrokachestvennye zabolevaniya matki. 2-e izd. pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media. 2014. 312 p. (In Russ.)].

4. Адамян Л.В., Сонова М.М., Логинова О.Н., Арсланян К.Н. Роль ароматазы в развитии генитального эндометриоза. *Акушерство, гинекология, репродукция.* 2016; 10(4): 39-48. DOI: 10.17749/2313-7347.2016.10.4.039-048. [Adamyan L.V., Sonova M.M., Loginova O.N., Arlslanyan K.N. The role of aromatase in the development of endometriosis. 2016; 10(4): 39-48. (In Russ., English abstract)].

5. Адамян Л.В. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации. Москва. 2013. 86 с. [Adamyan L.V. Endometrioz: diagnostika, lechenie i reabilitaciya. Klinicheskie rekomendacii. Moskva. 2013. 86 p. (in Russ.)].

6. Garavaglia E., Audrey S., Annalisa I., Stefano F., Iacopo T., Laura C., Massimo C. Adenomyosis and its impact on women fertility. *Iran J Reprod Med.* 2015; 13(6): 327-336.

7. Vannuccini S., Tosti C., Carmona F., Huang S.J., Chapron C., Guo S.W., Petraglia F. Pathogenesis of adenomyosis: an up-

date on molecular mechanisms. *Reprod Biomed Online.* 2017; 35: 592-601. DOI: 10.1016/j.rbmo.2017.06.016.

8. Struble J., Reid S., Bedaiwy M.A. Adenomyosis: a clinical review of a challenging gynecologic condition. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016; 23(2): 164-85. DOI: 10.1016/j.mig.2015.09.018.

9. Карахалис Л.Ю., Пенжоян Г.А., Червонная И.Ю., Васина И.Б. Обоснование выбора препаратов при аденомиозе для восстановления репродуктивного потенциала. *Врач*. 2010; 10: 57-62. [Karakhalis L.Yu., Penjhoyan G.A., Chervonnaya I.Yu., Vasina I.B. Obosnovanie vybora preparatov pri adenomyoze dlya vosstanovleniya reproduktivnogo potenciala. *Vrach*. 2010; 10: 57-62. (In Russ.)].

10. Ryan G.L., Stolpen A., Van Voorhis B.J. An unusual cause of adolescent dysmenorrhea. *Obstetrics and Gynecology*. 2006; 108(4): 1017-1022. DOI: 10.1097/01.AOG.0000237163.98010.b3.

11. Халафян А.А. STATISTICA 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей. М.: Бином. 2010. 491 с. [Kalafyan A.A. STATISTIKA 6. Matematicheskaya statistika s elementami teorii veroyatnostej. M.: BINOM. 2010. 491 p. (In Russ.)].

Поступила / Received 05.02.2018
Принята в печать / Accepted 27.04.2018

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, д. 4.*

Corresponding author: *Lyudmila Y. Karakhalis; tel.: +7 (988) 244-40-44; e-mail: lomela@mail.ru; 4, Sedina str., Krasnodar, Russia, 350063.*

Е. В. КОЛЕСНИКОВА, Г. А. ПЕНЖОЯН, А. В. ЖАРОВ, С. В. СТОРОЖУК

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОК С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ТЕЧЕНИЯ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

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

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценить показатели некоторых про – и противовоспалительных цитокинов у пациенток с различными формами папилломавирусной инфекции (ПВИ), провести клиническую оценку эффективности применения препарата, содержащего комплекс натрия дезоксирибонуклеата с железом.

Материалы и методы. Обследование женщин с латентным течением ПВИ и с наличием интраэпителиального поражения шейки матки легкой степени L-SIL (Lowgrade Squamous Intraepitelial Lesions) проводилось с использованием жидкостной цитологии ThinPrepR, кольпоскопии, биопсии шейки матки, определение HPV 16, 18 в цервикальном мазке ДНК-методами (ПЦР в режиме реального времени). Также проводилось количественное определение цитокинов (ИФН-гамма, ИЛ-2, ИЛ-10, ФНО-альфа) на системном уровне иммуноферментным методом. Повторное обследование проводилось после курса лечения препаратом, содержащим комплекс натрия дезоксирибонуклеата с железом, через 3 и 6 месяцев.

Результаты. У 94% пациенток с латентным течением ПВИ и у 75% пациенток с L-SIL через 6 месяцев после терапии ВПЧ методом ПЦР не был обнаружен. У пациенток с латентным течением ПВИ до лечения выявлено достоверное повышение уровней ИНФγ, ФНО-α и ИЛ-10. У пациенток с L-SIL до лечения – менее значительное увеличение уровня ИНФγ и ФНО-α, а уровни ИЛ-10 и ИЛ-2 не имели значимых достоверных отклонений. Через 3 месяца после лечения у пациенток с латентным течением ПВИ отмечено снижение концентрации ИНФγ, ФНОα и ИЛ-10 до показателей условно здоровых женщин. У пациенток с L-SIL выявлено незначительное снижение концентрации ФНОα и снижение концентрации ИЛ-10 до показателей условно здоровых женщин. Уровень ИНФγ и ИЛ-2 остался практически таким же, как и до лечения.

Заключение. Применение препарата, содержащего комплекс натрия дезоксирибонуклеата с железом, при латентном течении ПВИ может способствовать предотвращению перехода латентного течения ПВИ в субклиническую и клинические формы. Подтверждена клиническая эффективность препарата Ферровир, проявляющаяся в том, что у пациенток из группы с латентным течением папилломавирусной инфекции через 6 месяцев после лечения ДНК вируса в крови перестала определяться в 94% случаев. Отмечена недостаточная реакция иммунной системы на ВПЧ при L-SIL, так же, как и менее выраженная клиническая эффективность препарата Ферровир в данной группе. Можно предположить, что более выраженный клинический эффект при лечении пациенток с L-SIL можно получить при использовании комплексной терапии, включающей назначение препарата Ферровир и деструктивные методы лечения шейки матки, либо дополнительное назначение таргентной терапии, направленной на лечение уже пораженных и измененных клеток эпителия шейки матки.

Ключевые слова: цитокины, ПВИ, иммунитет, патология шейки матки

Для цитирования: Колесникова Е.В., Пенжоян Г.А., Жаров А.В., Сторожук С.В. Оценка показателей цитокинового статуса у пациенток с различными вариантами течения папилломавирусной инфекции. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2018; 25(4): 43-50. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-43-50

For citation: Kolesnikova E.V., Penzhoyan G.A., Zharov V.A., Storozhuk S.V. Evaluation of the cytokine status in patients with different variants of the course of HPV infection. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2018; 25(4): 43-50. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-43-50

E. V. KOLESNIKOVA, G. A. PENZHOYAN, V. A. ZHAROV, S. V. STOROZHUK

EVALUATION OF THE CYTOKINE STATUS IN PATIENTS WITH DIFFERENT VARIANTS OF THE COURSE OF HPV INFECTION

Federal state budgetary educational institution "Kuban state medical University" of the Ministry of health of the Russian Federation, 4 Sedina str., Krasnodar, Russia, 350063.

ABSTRACT

Aim. To evaluate the performance of some pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with various forms of papillomavirus infection (PVI), to conduct a clinical evaluation of the effective application of the drug containing a complex of sodium deoxyribonucleate with iron.

Materials and methods. The examination of women with a latent course of PVI and a mild case of intraepithelial lesions of the cervix L-SIL (Lowgrade Squamous Intraepitelial Lesions) was conducted using a liquid-based Cytology ThinPrepR, colposcopy, biopsy of cervix, detection of HPV 16 and 18 in the cervical smear by DNA techniques (PCR in real time). Also, cytokines (IFN-gamma, IL-2, IL-10, TNF-alpha) were quantified at the systemic level by the immunoenzyme method. The repeated examination was carried out after a course of treatment with a drug containing a complex of sodium deoxyribonucleate with iron in 3 and 6 months.

Results. After 6 months of HPV therapy PCR was not detected in 94% of patients with a latent course of PVI and 75% of patients with L-SIL. Patients with a latent course of PVI showed a significant increase in the levels of IFNγ, TNF-α and IL-10 before the treatment. Patients with L-SIL showed less significant increase in IFNγ and TNF-α before the treatment, the levels of IL-10 and IL-2 had no significant deviations. After 3 months of the treatment patients with a latent course of PVI showed a decrease in the concentration of IFNγ, TNF-α and IL-10 to the indicators of conditionally healthy women. Patients with L-SIL showed a slight decrease in the concentration of TNF-α and a decrease in the concentration of IL-10 to the indicators of conditionally healthy women. The level of IFNγ and IL-2 remained almost at the same level as before the treatment.

Conclusion. The use of a drug containing a complex of sodium deoxyribonucleate with iron during a latent course of PVI can help to prevent its transition to subclinical and clinical forms. The clinical efficacy of the drug Ferrovir was confirmed, manifested in the fact that 6 months after the treatment the virus DNA ceased to be determined in 94% of cases in patients from the group with a latent course of papillomavirus infection. There was a lack of immune response to HPV in L-SIL, as well as less pronounced clinical efficacy of Ferrovir in this group. It can be assumed that a more pronounced clinical effect in the treatment of patients with L-SIL can be obtained by using the complex therapy, including the appointment of the drug Ferrovir and destructive methods of treatment of the cervix or an additional prescription of the targeted therapy, aimed at the treatment of already affected and altered cells of the cervical epithelium.

Keywords: cytokines, PVI, immunity, cervical pathology

Введение

Вопрос ведения и лечения пациенток с папилломавирусной инфекцией (ПВИ) остается актуальным в настоящее время. После того, как произошло инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ), ЦИН высокой степени развивается довольно быстро, в среднем, уже через 3 года (у 27% женщин). Причем, длительная (более 2 лет) персистенция ВПЧ является одним из главных факторов прогрессирования заболевания и появления тяжелых неоплазий [1]. Одни из наиболее распространенных генотипов ВПЧ, вызывающих развитие рака шейки матки (РШМ) – это ВПЧ 16, 18, 31 и 45-го типа. При этом более 70% случаев рака шейки матки обуславливают именно ВПЧ 16 и 18-го типа [2, 3, 4].

Существуют следующие варианты течения ПВИ [5]: латентное течение (нет клинических проявлений, имеет место кольпоскопическая, цитологическая и гистологическая норма, но при этом ДНК-методами обнаруживается ВПЧ-инфекция); продуктивная инфекция (папилломы, кондиломы); дисплазия; инвазивная опухоль или карцинома. В настоящее время актуальным является разделение ВПЧ-ассоциированных преинвазивных поражений нижнего отдела генитального тракта на поражения легкой и тяжелой степени (LSIL и HSIL) [6]. Интраэпителиальная неоплазия легкой степени (LSIL), к которой относят ВПЧ-эффект и CIN I, имеет доброкачественный характер и является проявлением продуктивной ПВИ. Интраэпителиальная неоплазия тяжелой степени (HSIL), к которой относят CIN II и CINIII, является следствием персистирующей инфекции онкогенными типами ВПЧ, когда имеет место поражение с высокой вероятностью интеграции вируса в геном клетки. Именно HSIL считаются истинным предшественником РШМ.

Интересным является факт, что ВПЧ может длительно персистировать в организме, «обходя» иммунные механизмы защиты, в т.ч. за счет отсутствия этапа виремии и выработки вирусных белков, способных подавлять иммунный ответ [7]. Также персистенции вируса, и, как результат, прогрессии патологического процесса способствуют изменения цитокинового статуса [8]. Отмечено, что при наличии LSIL преобладают противовоспалительные цитокины (это может являться одним из факторов персистенции вируса), а у пациенток с латентным течением ВПЧ чаще встречается провоспалительный генотип цитокинового статуса [9]. Также установлено, что при наличии CIN у женщин угнетен синтез Th1-звена цитокинов в виде снижения соотношения уровней ИЛ-12/ИЛ-10 [10]. В ряде исследований показано, что ФНОа ингибирует пролиферацию здоровых эпителиальных клеток шейки матки, а в случае инфицирования эпителия ВПЧ 16 и 18-го типа, тот же ФНОа уже стимулирует пролиферацию пораженных клеток [11]. Таким образом, при нарушении иммунного контроля, ПВИ может прогрессировать от латентной формы до субклинической и клинической. И

также, наоборот, при нормализации показателей цитокинового статуса, есть возможность вызвать регресс неопластического процесса, причем на любом этапе заболевания [12]. Данные факты свидетельствуют о значительной роли иммунной системы и цитокинового баланса в предотвращении возникновения рака шейки матки.

На данный момент общепринятого единого стандарта ведения пациенток с ПВИ не существует. Это объясняется множеством спорных вопросов и разногласий в подходах к ведению пациенток с ПВИ [13]. Однако в последнее время наметилась тенденция к более щадящей и выжидательной тактике ведения пациенток данной группы. Так, ведение пациенток с LSIL (в т.ч. CIN I) требует активного наблюдения с использованием кольпоскопии и цитологического исследования, но хирургическое лечение, как правило, можно не проводить до 2 лет (ввиду возможной спонтанной регрессии, особенно у молодых женщин) [14]. Тем не менее у такой выжидательной тактики имеются определенные риски. И в некоторых случаях, при наличии высокой вирусной нагрузки, без проведения противовирусной терапии, у пациенток даже с латентным течением ПВИ имеется вероятность прогрессирования патологического процесса, и, соответственно, перехода ПВИ из латентной в субклиническую и клиническую стадии. Это обуславливает включение в терапию женщин с наличием высокого титра онкогенных типов ВПЧ препаратов противовирусного действия [15, 16, 17]. Дополнительным обоснованием использования противовирусных и иммуномодулирующих средств при лечении пациенток с ПВИ являются иммунологические нарушения, характерные для ВПЧ-инфекции [18, 12]. Известно, что даже в случае проведения деструктивных методов лечения, когда имеет место только удаление очага поражения, полной элиминации возбудителя не происходит, и вирус может оставаться во внешне здоровых тканях по периферии очага [19]. Учитывая этот факт, а также вышеуказанные изменения в иммунной системе на фоне ПВИ, комплексное лечение пациенток с HSIL также должно включать не только локальную деструкцию, но и системное противовирусное воздействие [20, 21, 22].

Цель исследования: оценить показатели некоторых про- и противовоспалительных цитокинов у пациенток с различными формами ПВИ, а также провести клиническую оценку эффективности применения препарата Ферровир у женщин с латентным течением ПВИ и женщин с L-SIL.

Материалы и методы

Было проведено обследование 117 женщин (75 пациенток с наличием ПВИ и 42 пациентки без ПВИ). К группе I были отнесены 30 женщин с латентным течением ПВИ, и 45 пациенток с наличием интраэпителиальной неоплазии шейки матки легкой степени – L-SIL – были отнесены ко II группе. Группу контроля составили 42 женщины без ПВИ в анамнезе и клинических, лабораторно-инструментальных признаков ПВИ на момент исследования. Критериями включения являлись: возраст от 18 до 50 лет; отсутствие (для I группы) и наличие (для II группы) ВПЧ – ассоциированных поражений эпителия шейки матки (LSIL), подтверждённых PAP-тестом/ жидкостной цитологией Thin Prep R, результатами кольпоскопического исследования, а также гистологического исследования (по показаниям); наличие в соскобе шейки матки ВПЧ 16-го и 18-го типов (выявленных методом ПЦР в режиме реального времени) в количестве $>10^3$ (для обеих групп); отсутствие противовирусной и иммуномодулирующей терапии за предшествующие 3 месяца до включения пациента в исследование; соблюдение указаний врача. Критерии исключения: инфекционно-воспалительные заболевания малого таза в стадии обострения, требующие назначения антибактериальной терапии; сопутствующие ИППП – сифилис, гонорея, хламидиоз, трихомониаз, генитальный герпес (с манифестными проявлениями); вульво-вагинальный кандидоз в стадии обострения; злокачественные заболевания шейки матки; отсутствие готовности к сотрудничеству со стороны пациентки. Также проводилось количественное определение цитокинов (ИФНγ, ИЛ-2, ИЛ-10, ФНОα) на системном уровне (периферическая кровь) иммуноферментным методом с помощью тест-систем «Вектор-Бест» (Новосибирск). Учет реакции, построение калибровочных графиков и определение концентрации цитокинов проводили на фотометре вертикального сканирования ANTHOS 2010 (Великобритания) с помощью программного обеспечения ADAP Software, версия 2.0. Повторное исследование иммунологических показателей, определение наличия и количества HPV 16, 18 в соскобе с шейки матки осуществляли после лечения отечественным иммуномодулирующим препаратом Ферровир через 3 месяца (с учетом индивидуальных особенностей иммунной системы пациенток и возможной вариации длительности иммунного ответа на препарат), а также цитологический контроль, кольпоскопия и ПЦР к HPV 16, 18, – через 6 месяцев после лечения. У женщин из I группы (с латентным течением ПВИ) в качестве монотерапии препарат Ферровир, 15 мг/мл – вводился внутримышечно по 5 мл (75 мг) 1 раз в сутки через 24 часа в количестве 10 инъекций. Что касается женщин из II группы, с наличием L-SIL, то в 9 случаях (при наличии гистологически подтвержденной плоской кондиломы шейки матки), помимо консервативной терапии препаратом Ферровир (15 мг/мл – вводился внутримышечно по 5 мл (75 мг) 1 раз в сутки через 24 часа в количестве 10 инъекций), пациенткам проводилась электрохирургическая деструкция аппаратом «Фотек E80M», с учетом того, что радиоволновая эксцизия на данный момент является наиболее оптимальным методом хирургического лечения при диспла-

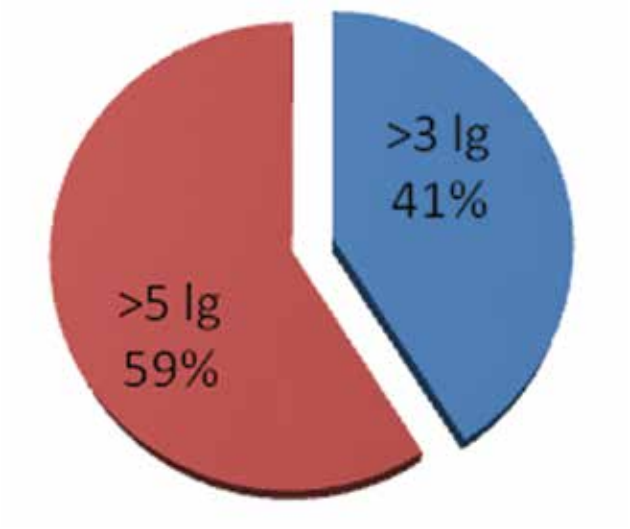


Рис. 1. Титр ВПЧ у пациенток с латентным течением ПВИ до лечения.

Fig. 1. The titer of HPV in patients with a latent PVI before the treatment.

зии шейки матки [25]. В остальных случаях женщинам из II группы препарат Ферровир вводился в виде монотерапии (15 мг/мл – внутримышечно по 5 мл (75 мг) 1 раз в сутки через 24 часа в количестве 10 инъекций). Препарат Ферровир содержит комплекс натрия дезоксирибонуклеата с железом, который относится к фармакологической группе противовирусных средств, эффективен в отношении различных ДНК – и РНК-содержащих вирусов. Иммунотропные свойства препарата проявляются в воздействии на клеточное и гуморальное звено иммунитета. Противовирусная активность препарата связана с индукцией хемокинов и цитокинов, связывающихся с рецепторами для ФНО. Последние вызывают активацию макрофагов, гранулоцитов и цитотоксических клеток, усиление адгезии лейкоцитов/эндотелиальных клеток, гипертермию, индукцию синтеза белков острой фазы, стимуляцию ангиогенеза и повышение продукции MHC-антигенов класса II [23]. На сегодняшний день имеются научные исследования, которые подтверждают эффект препарата Ферровир, например, при лечении ВИЧ, а также при профилактике рецидивов и комплексном лечении ВПГ-2 [24]. Таким образом, мы предположили, что применение Ферровира будет сдерживать репликацию ВПЧ, снижать вирусную нагрузку у пациенток с ПВИ, а значит – удлинять период ремиссии и предотвращать прогрессирование неопластического процесса.

Учитывая половой путь передачи ВПЧ-инфекции, с целью предупреждения реинфекции, пациенткам был рекомендован половой покой на время лечения, а также обследование их половых партнеров на ВПЧ, и лечение, в случае положительных результатов обследования.

Для расчета статистических показателей с определением t-критерия Стьюдента использовались программы «Microsoft Exce» и пакет прикладных программ «Statistica 6.0».

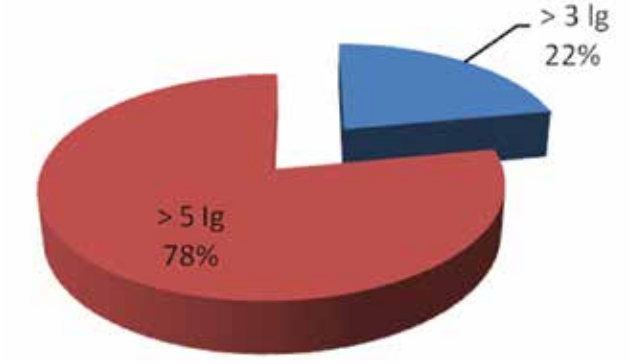


Рис. 2. Титр ВПЧ у пациенток с L-SIL до лечения.

Fig. 2. The titer of HPV in patients with L-SIL before the treatment.

Результаты и обсуждение

У пациенток из основной группы (I и II группы) методом ПЦР были обнаружены высокоонкогенные типы ВПЧ (16 и 18 тип – у 55%, 16 тип – у 22%, 18 тип – у 23%). При этом в I группе повышенная вирусная (> 5 lg ДНК ВПЧ/10 в 5 степени клеток) и значимая (>3 lg) нагрузка выявлена соответственно у 59% и у 41% пациенток (рис. 1). Во II группе (с L-SIL) повышенная вирусная (> 5 lg ДНК ВПЧ/10 в 5 степени клеток) и значимая (>3 lg) нагрузка выявлена соответственно у 78% и у 22% пациенток (рис. 2).

Через 3 месяца после лечения в I группе ВПЧ был выявлен лишь в 26% случаев, при этом незначительная вирусная нагрузка (< 2 lg 10 в 5 степени клеток) определялась в 20% случаях, и только у 6% (2 пациентки) вирусная нагрузка оставалась значимой (> 3 lg). Через 6 месяцев после лечения во I группе ВПЧ с незначительной вирусной нагрузкой (< 2 lg 10 в 5 степени клеток) был выявлен в 6% случаев, в то время как у остальных 94% ВПЧ методом ПЦР не был обнаружен (рис. 3).

У всех пациенток I группы, через 6 месяцев после лечения, цитологическими и кольпоскопическими методами не было выявлено ВПЧ-ассоциированных поражений эпителия шейки матки. Полученные данные свидетельствуют о высокой клинической эффективности препарата Ферровир у пациенток с латентным течением ПВИ.

Что касается II группы, то через 3 месяца после лечения у пациенток с L-SIL ВПЧ был выявлен в 66% случаев, при этом, незначительная вирусная нагрузка (< 2 lg 10 в 5 степени клеток) определялась в 30% случаях, и у 34% вирусная нагрузка оставалась значимой (> 3 lg). Через 6 месяцев после лечения во II группе ВПЧ с незначительной вирусной нагрузкой (< 2 lg 10 в 5 степени клеток) был выявлен в 23% случаев, у 1 пациентки (2%) вирусная нагрузка оставалась значимой (> 3 lg), в то время как у остальных 75% ВПЧ не был обнаружен (рис. 4).

При этом у пациенток из II группы через 6 меся-

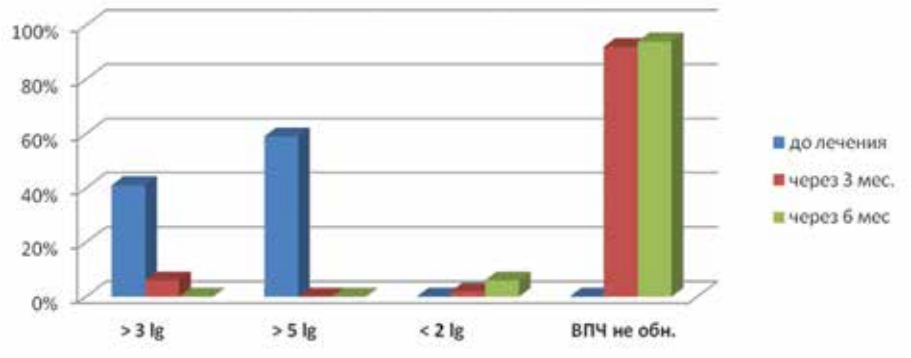


Рис. 3. Титр ВПЧ у пациенток с латентным течением ПВИ после лечения.
Fig. 3. The titer of HPV in patients with a latent PVI after the treatment.

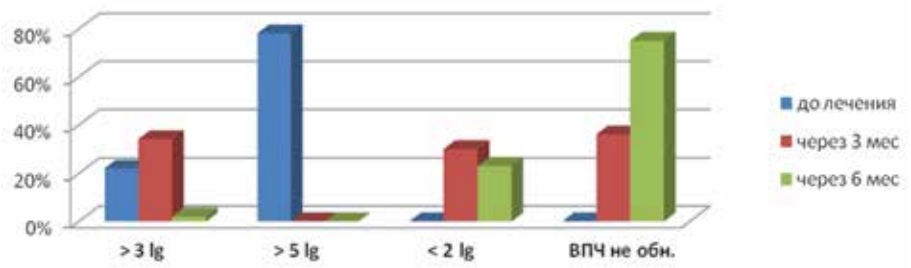


Рис. 4. Титр ВПЧ у пациенток с L-SIL после лечения.
Fig. 4. The titer of HPV in patients with L-SIL after the treatment.

цев после лечения, цитологическими и кольпоскопическими методами не было выявлено ВПЧ-ассоциированных поражений эпителия шейки матки у 67% (сюда же вошли и пациентки после электрохирургической деструкции плоской кондиломы шейки матки). В то же время, у 33% женщин выявлялись кольпоскопические и цитологические признаки ПВИ – L-SIL. Менее выраженный клинический эффект от препарата Ферровир в группе пациенток с L-SIL, возможно, обсуловлен необходимостью увеличения курса терапии, либо назначения комплексной терапии, включающей, кроме препарата Ферровир, либо таргентое лечение, направленное на пораженные вирусом клетки, либо использование деструктивных методов. Последнее подтверждается тем, что у всех пациенток, прошедших как консервативное лечение препаратом Ферровир, так и электрохирургическую деструкцию патологии шейки матки, через 6 месяцев после лечения не было выявлено ни самого ВПЧ (методом ПЦР), ни цитологических и кольпоскопических изменений на шейке матке.

При изучении цитокинового профиля у пациенток I группы (табл. 1) до лечения выявлено достоверное повышение уровней ИНФγ (27,81±1,72) и ФНО-α (3,37±0,42) против 18,4±0,91 и 1,96±0,12, соответственно, в контрольной группе условно здоровых женщин. Отмечен рост концентраций ИЛ-10 (4,06 ± 0,75) и ИЛ-2 (2,87±0,40) относительно группы здоровых женщин (3,62±0,52 и 2,03±0,24, соответственно). При повторном изучении цитокинового профиля у пациенток I группы после лечения препаратом Ферровир отмечено снижение концентрации ИНФγ (17,76±1,54) и ФНОα (1,78±0,15) до показателей контрольной группы, а также достоверное снижение концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-10 (2,92±0,34), что подтверждает иммуномодулирующее действие препа-

Таблица 1 / Table1

Цитокиновый статус у пациенток с латентным течением ПВИ до и после лечения (M±m, p)

Cytokine status in patients with latent PVI before and after the treatment (M±m, p)

Группа	ФНОа, пкг\мл	ИЛ-2, пкг\мл	ИЛ-10, пкг\мл	ИФН-γ, пкг\мл
Контроль-здоровые (n=42)	1,96±0,12	2,03±0,24	3,62±0,52	18,40±0,91
Латентное течение ПВИ до лечения (n=30)	3,37±0,42*	2,87±0,40	4,06±0,75	27,81±1,72*
Латентное течение ПВИ после лечения (n=30)	1,78±0,15	2,86±0,38	2,92±0,34*	17,76±1,54

Примечание: * − достоверность отличий от контроля (p<0,01).

Таблица 2 / Table 2

Цитокиновый статус у пациенток с L-SIL до и после лечения (M±m, p)

Cytokine status in patients with L-SIL before and after the treatment (M±m, p)

Группа	ФНОа, пкг\мл	ИЛ-2, пкг\мл	ИЛ-10, пкг\мл	ИФН – γ, пкг\мл
Контроль-здоровые (n=42)	1,96±0,12	2,03±0,24	3,62±0,52	18,40±0,91
Пациентки с LSIL до лечения (n=45)	3,01±0,22*	2,48±0,21	3,94±0,30	21,60±1,19*
Пациентки с LSIL после лечения (n=45)	2,66±0,19*	2,65±0,24	3,57±0,32	21,75±0,98*

Примечание: * – достоверность отличий от контроля (p<0,01)

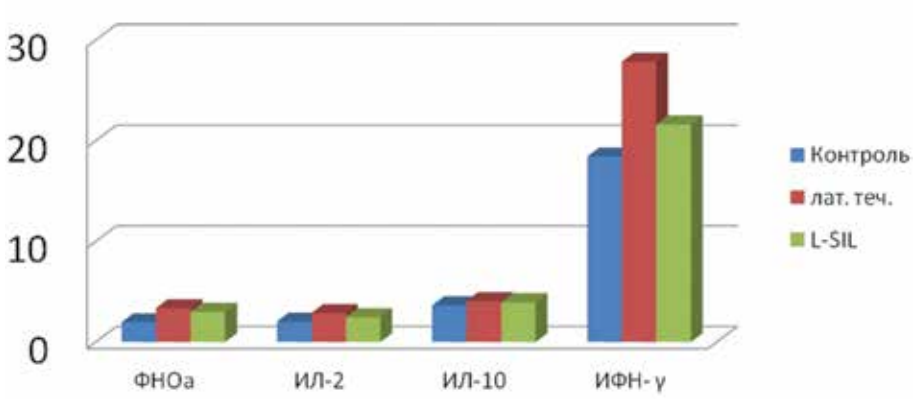


Рис. 5. Цитокиновый статус у пациенток I, II группы и контроля до лечения.
Fig. 5. Cytokine status in group I, II patients and control before treatment.

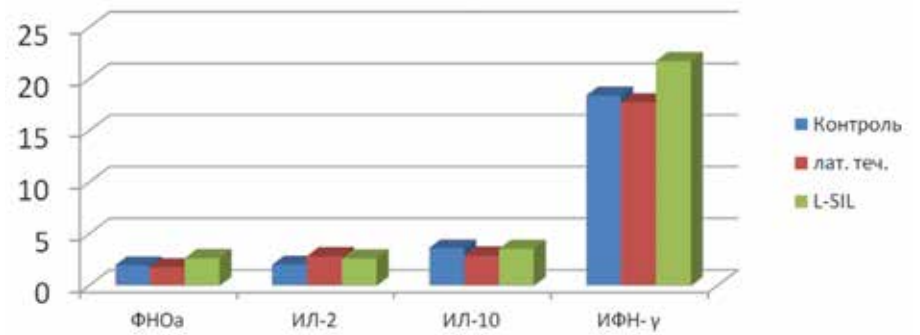


Рис. 6. Цитокиновый статус у пациенток I, II группы и контроля после лечения.
Fig. 6. Cytokine status in group I, II patients and control after treatment.

рата. Уровень провоспалительного цитокина ИЛ-2 оставался практически на том же уровне, что и до лечения (2,86±0,38) (рис. 5) .

При изучении цитокинового профиля во II группе (табл. 2) до лечения выявлено менее значительное, чем в I группе, однако достоверное увеличение уровня ИНФγ (21,60±1,19) и достоверное увеличение уровня ФНО-α (3,01±0,22) против 18,40±0,91 и 1,96±0,12, соответственно, в контрольной группе условно здоровых женщин. Показатели же концетраций ИЛ-10 (3,94±0,30) и ИЛ-2 (2,48±0,21) относительно группы здоровых женщин (3,62±0,52 и 2,03±0,24, соответственно) не имели значимых достоверных отклонений. При повторном изучении цитокинового профиля у пациенток II группы после лечения Ферровиром отмечено незначительное снижение концентрации ФНОα (2,66±0,19), но данный уровень все еще превышал показатель в контрольной группе (1,96±0,12). Также отмечено снижение концентрации уровня ИЛ-10 (3,57±0,32) до показателей контрольной группы. Уровень ИНФγ (21,75±0,98) остался практически на том же уровне, что и до лечения (21,6±1,19), а концентрация ИЛ-2 (2,65±0,24) после лечения – незначительно выше данного показателя до лечения (2,03±0,24) (рис. 6).

Сравнение показателей цитокинов в I и II группах до лечения представлено на рис. 5.

Показатели же цитокинов после лечения в I и II группах, наряду с показателями контроля, представлены на рисунке 6.

Незначительные изменения в уровнях концентрации цитокинов до и после лечения препаратом Ферровир у пациенток с L-SIL можно объяснить тем, что при воздействии препарата уровень нормально функционирующих звеньев иммунной си-

стемы не меняется или колеблется в нормальных пределах, а дефектно функционирующие звенья иммунной системы возвращаются к нормальному уровню функционирования. С другой стороны, менее значимые изменения в цитокиновом статусе еще до лечения у пациенток с L-SIL, в сравнении с пациентками с латентным течением ПВИ, могут свидетельствовать о неадекватной реакции иммунной системы на ПВИ во II группе, что, в свою очередь, может быть как причиной развития продуктивной стадии ПВИ, так и ее следствием.

Заключение

Подтверждена клиническая эффективность препарата Ферровир, проявляющаяся в том, что у пациенток из группы с латентным течением папилломавирусной инфекции через 6 месяцев после лечения ДНК вируса в крови перестала определяться в 94% случаев. Это может способствовать предотвращению перехода латентного течения ПВИ в субклиническую и клинические формы. Также отмечена нормализация показателей уровня цитокинов у пациенток с латентной формой ПВИ через 3 месяца после лечения. Можно предположить, что менее значимые изменения в цитокиновом статусе у пациенток с L-SIL, в сравнении с пациентками с латентным течением ПВИ, могут свидетельствовать о недостаточной реакции иммунной системы на ПВИ во II группе, что может говорить о более глубоких нарушениях в функционировании иммунной системы при более тяжелых поражениях шейки матки на фоне ПВИ.

Учитывая незначительные изменения в цитокиновом статусе при терапии препаратом Ферровир у пациенток с L-SIL в сравнении с результатами, полученными после лечения пациенток с латентным течением ПВИ, можно предположить, что более выраженный клинический эффект при лечении пациенток с L-SIL можно получить при использовании комплексной терапии, включающей назначение препарата Ферровир и деструктивные методы лечения шейки матки, либо дополнительном назначении таргентной терапии, направленной на лечение уже пораженных и измененных клеток эпителия шейки матки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wheeler C.M., Hunt W.C., Schiffman M., Castle P.E. Human papillomavirus genotypes and the cumulative 2-years risk of cervical precancer. *J. Infect. Dis*. 2006; 194: 1291-1299.

2. Bosch F.X., Burchell A.N., Schiffman M., Giuliano A.R., et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine*. 2008; 26: K1-K16.

3. Munoz N., Bosch F.X., Castellsague X., Diaz M., et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen. The international perspective. *Int J Cancer*. 2004; 111: 278-85.

4. Smith J.S., Lindsay L., Hoots B., Keys J., et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis update. *Int J Cancer.* 2007; 121: 621-32.

5. Фоляк Е.В., Соколова Т.М., Макаров К.Ю. и др. Папилломавирусная инфекция урогенитального тракта женщин (эпидемиология, клинико-патогенетические особенности, методы диагностики, лечение, профилактика). *Информационно-методическое пособие*. Новосибирск: Вектор-Бест; 2010. [Foljak E.V., Sokolova T.M., Makarov K.Ju. et al. Papillomavirusnaja infekcija urogenital'nogo trakta zhenshhin (jepidemiologija, kliniko-patogeneticheskie osobennosti, metody diagnostiki, lechenie, profilaktika). *Informacionno-metodicheskoe posobie*. Novosibirsk: Vektor-Best; 2010. (In Russ.)].

6. Saslow D., Solomon D., Lawson H.W., et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin.* 2012; 62: 147-72.

7. Ho G., Bierman R., Beardsley L. et al. Natural history of cervicovaginal HPV infections in young women. *NEJM.* 1998; 338: 423-428.

8. Стерн П.Л., Китченер Г.С. Пер. с англ. под общ. ред. Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской. *Вакцина для профилактики РШМ*. М.: МЕДпресс-информ, 2009. [Stern P.L., Kitchener G.S. *Vakcina dlja profilaktiki RShM*. G.T. Suhih, V N. Prilepskaya, Trans. M.: MED-press-inform, 2009. (In Russ., English abstract)].

9. Боровиков И.О., Куценко И.И., Холина Л.А., Никогда Ю.В. Цитокиновый статус цервикальной зоны при ВПЧ-ассоциированном цервикальном интраэпителиальном поражении низкой степени (L-SIL). *XV Всероссийский научный форум Мать и Дитя*. 2014. [Borovikov I.O., Kucenko I.I., Holina L.A., Nikogda Ju.V. Citokinovyj status cervikal'noj zony pri VPCh-associirovannom cervikal'nom intrajepitelial'nom porazhenii nizkoj stepeni (L-SIL). *XV Vserossijskij nauchnyj forum Mat' i Ditja*. 2014. (In Russ.)].

10. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция гениталий: роль интерферонов в патогенезе и лечении (обзор литературы). *Гинекология*. 2003; 5: 195-198. [Rogovskaja S.I. Papillomavirusnaja infekcija genitalij: rol' interferonov v patogeneze i lechenii (obzor literatury). *Ginekologija*. 2003; 5: 195-198. (In Russ.)].

11. Соснина А.В., Великая Н.В., Аутеншлюс А.И. *Роль цитокинов в патогенезе злокачественных новообразований.* Новосибирск, Вектор-Бест, 2013. 80 с. [Sosnina A.V., Velikaja N.V., Autenshljus A.I. *Rol' citokinov v patogeneze zlokachestvennyh novoobrazovanij*. Novosibirsk, Vektor-Best, 2013. 80 p. (In Russ.)].

12. Прилепская В.Н., Роговская С.И., Бебнева Т.Н. и др. Лечение плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени. *Акуш. и гин*. 2009; 2: 48-52. [Prilepskaja V.N., Rogovskaja S.I., Bebneva T.N. et al. Lechenie ploskokletochnyh intrajepitelial'nyh porazhenij shejki matki nizkoj stepeni. *Akush. i gin*. 2009; 2: 48-52. (In Russ.)].

13. Прилепская В.Н., Костава М.Н. Возможности терапии папилломавирусной инфекции. *РМЖ.* 2009; 17(1): 16-19. [Prilepskaja V.N., Kostava M.N. Vozmozhnosti terapii papillomavirusnoj infekcii. *RMZh*. 2009; 17(1): 16-19. (In Russ.)].

14. Сафронникова Н.Р. *Превентивная онкогинекология*. СПб.: КОСТА; 2007. 207 с. [Safronnikova N.R. *Preventivnaja onkoginekologija*. SPb.: KOSTA; 2007. 207 p. (In Russ.)].

15. Ван Крог Г., Лейси Д., Гросс Г. и др. Европейский курс по заболеваниям, ассоциированным с ВПЧ: рекомендации

для врачей общей практики по диагностике и лечению аногенитальных бородавок. *Инфекции, передаваемые половым путем*. 2001; 1: 5-12. [Van Krog G., Lejsi D., Gross G., et al. Evropejskij kurs po zabolevanijam, associirovannym s VPCh: rekomendacii dlja vrachej obshhej praktiki po diagnostike i lecheniju anogenital'nyh borodavok. *Infekcii, peredavaemye polovym putem.* 2001; 1: 5-12. (In Russ., English abstract)].

16. Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Ермоленко Е.И. *Герпесвирусные и папилломавирусные инфекции*. Инфекции, передаваемые половым путем / под ред. В.А. Аковбяна, В.И. Прохоренкова, Е.В. Соколовского: учеб. пособие для системы послевузовского профобразования врачей. М.: Медиа Сфера; 2007. 448-513. [Isakov V.A., Ermolenko D.K., Ermolenko E.I. *Gerpesvirusnye i papillomavirusnye infekcii*. Infekcii, peredavaemye polovym putem / pod red. V.A. Akovbjana, V.I. Prohorenkova, E.V. Sokolovskogo: ucheb. posobie dlja sistemy poslevuzovskogo profobrazovanija vrachej. M.: Media Sfera; 2007. 448-513. (In Russ.)].

17. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. *Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий*. Руководство для врачей. М.: Триада-Х; 2003. 439 с. [Kozlova V.I., Puhner A.F. *Virusnye, hlamidijnye i mikoplazmennye zabolevanija genitalij*. Rukovodstvo dlja vrachej. M.: Triada-H; 2003. 439 p. (In Russ.)].

18. Stern P.L. Immune control of human papillomavirus (HPV) associated anogenital disease and potential for vaccination. *J. Clin. Virol.* 2005; 32(Suppl. 1): 72-81.

19. Киселев В.И. *Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки*. М.: Димитрейд График Групп; 2004. 180 с. [Kiselev V.I. *Virusy papillomy cheloveka v razvitii raka shejki matki.* M.: Dimitrejd Grafik Grupp; 2004. 180 p. (In Russ.)].

20. Андосова Л.Д., Конторщикова К.Н., Качалина Т.С. и др. *Папилломавирусная инфекция и заболевания шейки матки.* Учебное пособие. Н. Новгород: Изд-во НГМА; 2011. 108 с. [Andosova L.D., Kontorshhikova K.N., Kachalina T.S., et al. *Papillomavirusnaja infekcija i zabolevanija shejki matki*. Uchebnoe posobie. N. Novgorod: Izd-vo NGMA; 2011. 108 p. (In Russ.)].

21. Макаров И.О., Шеманаева Т.В., Шешукова Н.А. Опыт применения изопринозина в лечении патологии шейки матки воспалительной этиологии. *Consilium Medicum.* 2010; 13(6): 16-18. [Makarov I.O., Shemanaeva T.V., Sheshukova N.A. Opyt primenenija izoprinozina v lechenii patologii shejki matki vospalitel'noj jetiologii. *Consilium Medicum*. 2010; 13(6): 16-18. (In Russ.)].

22. Роговская С.И. *Папилломавирусная инфекция и патология шейки матки*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 198 с. [Rogovskaja S.I. *Papillomavirusnaja infekcija i patologija shejki matki.* M.: GJeOTAR-Media; 2009. 198 p. (In Russ.)].

23. Носик Д.Н., Каплина Э.Н. *Ферровир. Противовирусный иммунотропный препарат. Опыт применения в экспериментальной и лечебной практике*. Издание 2-е, исправленное и дополненное. М.: «Научная книга»; 2007. [Nosik D.N., Kaplina Je.N. *Ferrovir. Protivovirusnyj immunotropnyj preparat. Opyt primenenija v jeksperimental'noj i lechebnoj praktike.* Izdanie 2-e, ispravlennoe i dopolnennoe. Moskva: «Nauchnaja kniga»; 2007. (In Russ.)].

24. Минаев Н.Н., Бугримов Д.Ю., Климович А.А. Влияние иммуномодулирующей терапии на удлинение периода ремиссии у пациенток с рецидивирующим генитальным герпесом. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2015; 15(4): 65-74. [Minaev N.N., Bugrimov D.Ju., Klimovich A.A. Vlijanie immunomodulirujushhej terapii na udlinenie perioda remissii u pacientok s recidivirujushhim genital'nym gerpesom. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa.* 2015; 15(4): 65-74. (In Russ.)].

25. Зуева Т.П., Карахалис Л.Ю., Петренко С.И., Енькова Е.В. Оптимизация выбора хирургического метода лечения дисплазий шейки матки. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2011; 10(3): 616-620. [Zueva T.P., Karahalis L.Ju., Petrenko S.I., En'kova E.V. Optimizacija vybora hirurgicheskogo metoda lechenija displazij shejki matki. *Sistemnyj analiz i upravlenie v biomedicinskih sistemah*. 2011; 10(3): 616-620. (In Russ.)].

Поступила / Received 04.02.2018
Принята в печать / Accepted 14.07.2018

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

Контактная информация: *Колесникова Екатерина Викторовна; тел.: 8(964) 914-09-42; e-mail: jokagyno@rambler.ru; Россия, 350065, г. Краснодар, пр-т им. Писателя Знаменского, д.17, кв. 75.*

Corresponding author: *Ekaterina V. Kolesnikova; tel.: 8(964) 914-09-42; e-mail: jokagyno@rambler.ru; 75 fl., 17 h., wr. Znamenskogo str., Krasnodar, Russia, 350065.*

Н. В. КОРНИЛОВА, В. Г. АБУШКЕВИЧ, А. Н. АРДЕЛЯН, Ю. Ю. ПЕРОВА, А. Г. ПОХОТЬКО

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ПРОЦЕССА ВОЗБУЖДЕНИЯ В НЕРВАХ ЛЯГУШКИ

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

АННОТАЦИЯ

Цель. Визуализация процесса возбуждения в нервах лягушки.

Материалы и методы. Наблюдения были выполнены на 30 обездвиженных лягушках. У лягушек выделяли ваго-симпатические стволы и седалищный нерв. На правый ваго-симпатический ствол накладывали лигатуры и пересекали его. Над нервами устанавливали сканер камеры газоразрядной визуализации установки КЭЛСИ, создающей высокочастотное электромагнитное поле (1024 Гц). Сканером с высокочувствительной телекамерой снимали 60-секундный видеофильм (частота покадровой съемки до 1000 кадров в секунду), во время которого регистрировались краевое свечение и очаги свечения внутри нерва. Синхронно записывали электрокардиограмму (ЭКГ) в I стандартном отведении. Обработку полученных результатов проводили по площади очага свечения, площади наибольшей яркости свечения, направлению перемещения очагов свечения, линейной скорости перемещения очагов свечения.

Результаты. В высокочастотном электромагнитном поле в седалищном нерве лягушки очаги внутреннего свечения появлялись только при раздражении нерва электрическими импульсами, при этом отмечалось сокращение лапки лягушки. В центральном конце перерезанного ваго-симпатического ствола лягушки наблюдали очаги свечения поступающие из мозга, синхронные сердечному ритму, предшествующие зубцу V на ЭКГ лягушки.

Заключение. Визуализируемые очаги свечения в нерве отражают нервную активность.

Ключевые слова: *визуализация процесса возбуждения в нервах; иерархическая система ритмогенеза сердца*

Для цитирования: Корнилова Н.В., Абушкевич В.Г., Арделян А.Н., Перова Ю.Ю., Похотько А.Г. Визуализация процесса возбуждения в нервах лягушки. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2018; 25(4): 51-54. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-51-54

For citation: Kornilova N.V., Abushkevich V.G., Ardelyan A.N., Perova Yu.Yu., Pokhot'ko A.G. Visualization of the excitation process in the frog's nerves. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2018; 25(4): 51-54. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-51-54

N. V. KORNILOVA, V. G. ABUSHKEVICH, A. N. ARDELYAN, YU. YU. PEROVA, A. G. POKHOT'KO

VISUALIZATION OF THE EXCITATION PROCESS IN THE FROG'S NERVES

Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Sedina, 4, Krasnodar, Russia, 350063.

ABSTRACT

Aim. Visualization of the excitation process in the frog's nerves.

Materials and methods. Observations were carried out on 30 immobilized frogs. Vagosympathetic trunks and sciatic nerve were allocated from the frogs. Ligatures were placed on the right vagosympathetic trunk crossing it. A scanner of the gas discharge visualization camera of the CELSY device, which created a high-frequency electromagnetic field (1024 Hz), was installed above the nerves. The scanner with a highly sensitive camera shot a 60-second video (the frequency of frame-by-frame shooting to 1000 frames per second), during which the edge luminescence (Kirlian effect) and the glow spots were recorded inside the nerve. The electrocardiogram (ECG) was synchronously recorded in the I standard lead. The processing of the obtained results was carried out according to the area of the glow spot, the area of the highest luminescence brightness, the direction of the movement of the foci of the luminescence, and the linear velocity of the movement of the glow foci.

Results. Foci of the internal luminescence appeared only in the high-frequency electromagnetic field in

the sciatic nerve of the frog when the nerve was stimulated by electrical impulses, which resulted in the contraction of the frog's foot. Glow foci of the brain synchronous to the heart rhythm and preceding the tooth of the V-wave on the frog's ECG were observed at the central end of the cut of the frog's vagosympathetic trunk.

Conclusion. Visualized foci of luminescence in the nerve reflect the neural activity.

Keywords: visualization of the excitation process in the nerves; hierarchical system of heart rhythmogenesis

Введение

Важной проблемой физиологии является процесс формирования ритма сердца. В нем большая роль принадлежит экстракардиальной нервной системе и, в частности, блуждающему нерву. Согласно концепции В.М. Покровского об иерархической системе ритмогенеза сердца по блуждающим нервам залпы импульсов из головного мозга поступают к автоматогенным структурам сердца и усваиваются пейсмекером синоатриального узла [1].

Традиционные методы выявления «сердечной» залповой импульсации в блуждающем нерве крайне трудоемки вследствие большого количества нервных волокон, идущих к различным органам и очень малого их количества поступающих к синоатриальному узлу [2].

Для решения этого вопроса возможны следующие методические подходы. Во-первых – визуализация процесса возбуждения в нерве в форме очагов свечения в высокочастотном электромагнитном поле [3]. Во-вторых – регистрация процесса возбуждения в ветви нерва, подходящей к сердцу. Для этого целесообразна визуализация процесса возбуждения на участке ваго-симпатического ствола лягушки, подходящего к венозному синусу. В третьих, традиционно считается, что пусковое (синхронизирующее) влияние от мозга поступает по соматическим нервам, а не по вегетативным. В связи с этим необходимо сравнение визуализации процесса возбуждения, поступающего по ваго-симпатическому стволу у лягушки к сердцу с визуализацией процесса возбуждения в седалищном нерве лягушки, с разрушенным спинным мозгом, при стимуляции нерва пороговыми электрическими импульсами, вызывающими сокращение лапки.

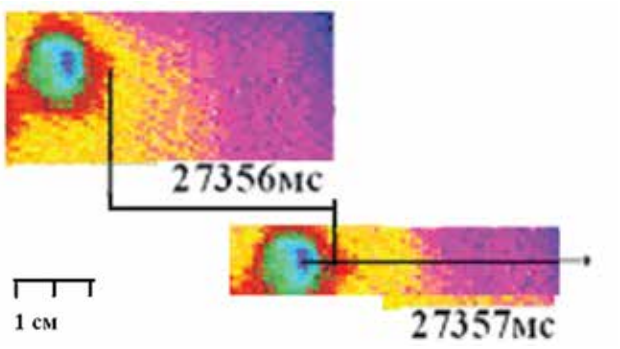


Рис. 1. Пример расчета скорости перемещения очага V= S/T = 0,04/0,001= 40 м/с.

Fig. 1. Example of the calculation of the movement speed of the foci V= S/T = 0,04/0,001= 40 м/с.

Цель исследования: визуализация процесса возбуждения в нервах лягушки.

Материалы и методы

Наблюдения были выполнены на 30 обездвиженных разрушением спинного мозга лягушках.

У лягушек выделяли ваго-симпатические стволы и седалищный нерв. На правый ваго-симпатический ствол накладывали лигатуры и пересекали его. Над нервом устанавливали сканер камеры газоразрядной визуализации установки КЭЛСИ, создающей высокочастотное электромагнитное поле (1024 Гц). Сканером с высокочувствительной телекамерой записывали 60-секундный видеоролик (частота покадровой съемки 24 и 1000 кадров в секунду), во время которого регистрировались краевое свечение и очаги свечения внутри нерва. Синхронно записывали электрокардиограмму (ЭКГ) в I стандартном отведении.

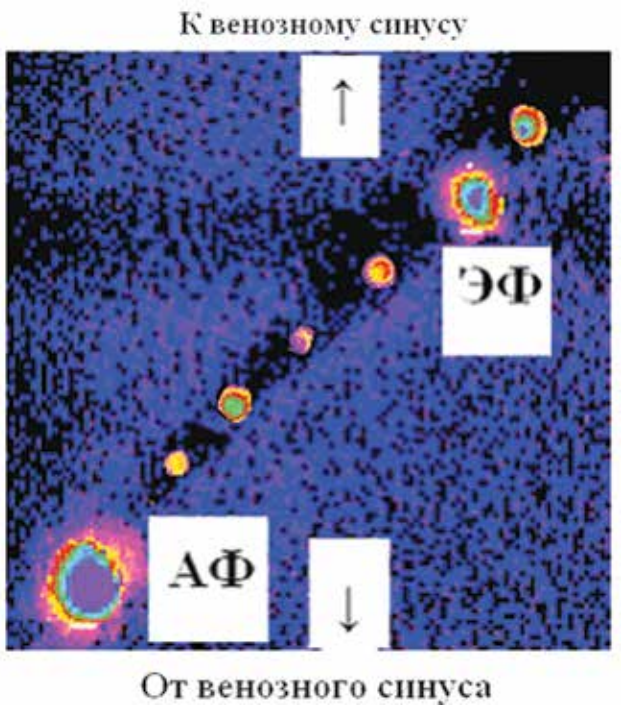


Рис. 2. Очаги свечения в высокочастотном электрическом поле в ваго-симпатическом стволе лягушки при сопоставлении фрагментов видеофильма. Направление смещения очагов показано стрелками. Аф – афферентный очаг. Эф – эфферентный очаг. Маленькие очаги – фоновая нейрональная импульсация.

Fig. 2. The luminescence foci in a high-frequency electric field in the vagosympathetic trunk of a frog when the fragments of a video are compared. The direction of displacement of the foci is indicated by arrows. Аф – afferent focus. Эф – efferent focus. Small foci – background neuronal impulses.

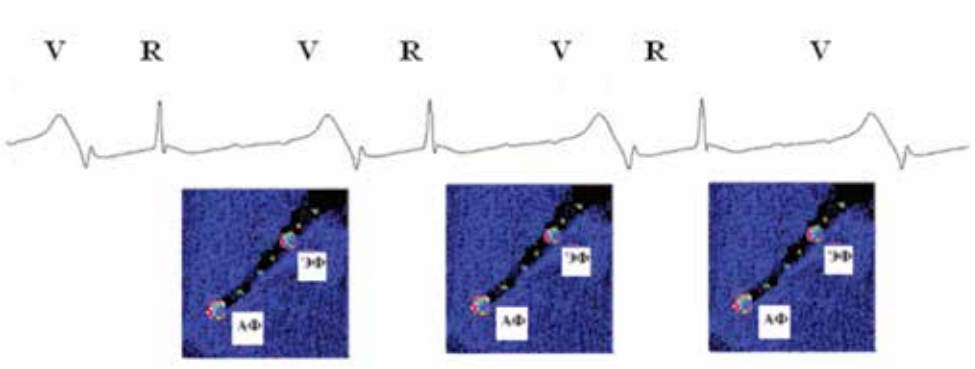


Рис. 3. Очаги свечения в интактном ваго-симпатическом стволе сердца лягушки (внизу), соответствующие по времени зубцам ЭКГ (сверху).

Fig. 3. Foci of the luminescence in the intact vagosympathetic trunk of the frog's heart (bottom) corresponding to the time of the ECG teeth (top).

Таблица / Table

Параметры очагов свечения в ваго-симпатическом стволе лягушки (M±m)

Parameters of glow foci in the vago-sympathetic trunk of a frog (M±m)

Параметры	Афферентный очаг	Эфферентный очаг
Площадь очага свечения в мм^2	*1,40 ±0,01*	*1,36±0,01 p<0,001*
Площадь очага наиболее яркого вечения в мм^2	*0,86±0,03*	*0,59±0,01 p<0,001*
Направление перемещения очага	*от сердца к мозгу*	*от мозга к сердцу*
Скорость распространения очага в м/с	*16,6±0,2*	*5,6±0,3*

Обработку полученных результатов проводили по площади очага свечения, площади наибольшей яркости свечения, направлению перемещения очагов свечения, линейной скорости перемещения очагов свечения (рис. 1). Результаты исследования обрабатывали при помощи компьютерной программы «Statistika 6,0».

Результаты и обсуждение

Была осуществлена визуализация очагов свечения в ваго-симпатических стволах лягушек, в той части нерва, которая подходит к венозному синусу сердца.

В высокочастотном электрическом поле в исходном состоянии в ваго-симпатическом стволе лягушки наблюдали два очага свечения (рис. 2).

Очаги отличались по площади. Меньший очаг свечения наблюдался перед возбуждением венозного синуса сердца лягушки (зубец V) (рис. 2). Наличие его перед возбуждением венозного синуса сердца лягушки, перемещение его к сердцу позволило меньший очаг свечения обозначить как эфферентный. Скорость проведения эфферентного сигнала была 5,6±0,3 м/с.

Больший по площади очаг свечения наблюдался после возбуждения сердца лягушки (после зубца R) (рис. 3). Перемещался больший очаг по ваго-симпатическому стволу от сердца к мозгу. Он был обозначен как афферентный. Скорость распространения афферентного сигнала составила 16,6±0,2 м/с (таблица).

Площадь афферентного очага свечения превышала площадь эфферентного на 15,0%, а площадь наиболее яркого свечения – на 31,4%.

Необходимо было доказать, что внутренние очаги свечения в ваго-симпатическом стволе отражают не влияние высокочастотного поля на нерв, а процесс возбуждения. Общеизвестно, что в соматических нервах много волокон, по которым пусковые сигналы распространяются к скелетным мышцам. Поэтому следующим этапом исследования явилось изучение визуализации процесса возбуждения в седалищном нерве лягушки.

В высокочастотном электрическом поле вне раздражения седалищного нерва лягушки в нерве наблюдали краевое свечение – эффект Кирлиан.

При стимуляции нерва одиночными импульсами в нерве появлялись очаги внутреннего свечения. При прекращении стимуляции они исчезали.

При раздражении центрального конца нерва на один стимул возникало 4 очага свечения, которые перемещались в сторону лапки и приводили к ее сокращению. Скорости перемещения очагов различалась.

Заключение

Тот факт, что в седалищном нерве обездвиженной разрушением спинного мозга лягушки в высокочастотном электромагнитном поле имеет место только краевое свечение, а при стимуляции нерва электрическими импульсами, вызывающими сокращение лапки лягушки, возникают очаги

внутреннего свечения в нерве, свидетельствует, что эти очаги отражают процесс возбуждения и являются эфферентными.

Если это интерполировать на очаги свечения в центральном конце перерезанного ваго-симпатического ствола лягушки, то есть поступающие из мозга, синхронные сердечному ритму, предшествующие зубцу V на ЭКГ лягушки, то можно предположить, что они отражают эфферентную нервную активность.

Установлено, что сердце усваивает ритм парасимпатического нерва, когда очаг первоначального возбуждения в пейсмекерной зоне сердца под действием нервного влияния становится широким за счет одновременного возбуждения большого количества пейсмекерных клеток [4].

Данные нашего исследования о том, что в ваго-симпатическом стволе лягушки в высокочастотном электромагнитном поле зарегистрирован один эфферентный очаг свечения, возможно объясняются тем, что у лягушки, в отличие от теплокровных животных [6], активность пейсмекерных клеток различных участков венозного синуса различается незначительно [5] и для их одновременного возбуждения достаточно одной эфферентной нервной посылки из мозга.

Таким образом, полученные в настоящем исследовании факты по визуализаци процесса возбуждения в нервах могут служить для интерпретации процесса передачи нервных «посылок» от головного мозга к сердцу по ваго-симпатическим стволам как передаточному звену иерархической системы ритмогенеза сердца.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pokrovskii V.M., Abushkevich V.G., Gurbich D.V., Klykova M.S., Nechepurenko A.A. Interaction of brain and intracardiac levels of rhythmogenesis hierarchical system at heart rhythm formation. *J Integr Neurosci.* 2008 Dec; 7(4): 457-62.

2. Agostoni E., Chinnock J.E., De Burgh Daly M. and Murray J.G. Functional and histological studies of the vagus nerve and its branches to the heart, lungs and abdominal viscera in the cat. *J. physiol.* 1957 Jan 23; 135(1): 182-205.

3. Покровский В.М., Абушкевич В.Г., Перова Ю.Ю., Перова М.Ю., Похотько А.Г., Арделян А.Н. Обнаружение в ваго-симпатическом стволе, находящемся в высокочастотном электрическом поле, очагов свечения, связанных с активностью сердца лягушки. *Доклады Академии наук.* 2016 Май; 468(1): 104-5. [Pokrovskii V.M., Abushkevich V.G., Perova Y.Y., Perova M.Y., Pokhotko A.G., Ardelyan A.N. Detection of flashing areas attributed to the frog cardiac function in the vagosympathetic trunk placed into a high frequency electric field. *Dokl Biol Sci.* 2016 May; 468(1): 104-5. DOI: 10.1134/S0012496616030042. Epub 2016 Jul 14 (in Russ)].

4. Pokrovsky V.M. Integration of the heart rhythmogenesis levels: heart rhythm generator in the brain. *J. Integrative Neuroscience.* 2005. Jun; 4(2): 161-8.

5. Hemande D., Guerrero S., Morales M. Electrophysiological characteristics of cardiac pacemaker cells of the frog Caudiverbera caudiverbera. *Comp Biochem Physiol*. 1987; 87(3): 649-56.

6. Yael Yaniv, Ismayil Ahmet, Jie Liu, Alexey E. Lyashkov, Toni-Rose Guiriba, Yosuke Okamoto, Bruce D. Ziman and Edward G. Lakatta. Synchronization of sinoatrial node pacemaker cell clocks and its autonomic modulation impart complexity to heart beating intervals Short title: Beating-rate variability of sinoatrial node cells. *Heart Rhythm.* 2014 Jul; 11(7): 1210-1219.

Поступила / Received 22.02.2018
Принята в печать / Accepted 06.07.2018

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

Контактная информация: *Арделян Александр Николаевич; тел.: (903) 450-40-53; e-mail: ardel@bk.ru; Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4.*

Correponding autor: *Alexander N. Ardelyan; tel.: (903) 450-40-53; e-mail: ardel@bk.ru; 4. Sedina str.; Krasnodar, Russia, 350063.*

Н. В. КОРОЧАНСКАЯ[1], В. М. ДУРЛЕШТЕР[1], А. А. СЕРДЮК[2], М. А. БАСЕНКО[2]

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ КОМПЛАЕНТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ, ОСЛОЖНЕННОЙ СТЕНОЗОМ

[1]Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Краевая клиническая больница №2, ул. Красных Партизан, 6/2, Краснодар, Россия, 350012.
[2]Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения Краснодарская государственная клиническая больница скорой медицинской помощи, ул. 40 лет Победы, 14, г. Краснодар, Россия, 350072

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценка факторов комплаентности пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, находящихся на диспансерном наблюдении.

Материалы и методы. Обследование и проспективное наблюдение 1896 пациентов с неосложненным течением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и 43 человек с суб- и декомпенсированным рубцово-язвенным стенозом двенадцатиперстной кишки .

Результаты. Проведенный анализ подтвердил, что комплаентность больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки зависит от профессиональной занятости пациентов, пола, уровня образования, наличия сопутствующей патологии, отсутствия нежелательных явлений при приеме лекарственных препаратов, установления контакта с пациентом, наличия дезадаптивных типов отношения к болезни.

Заключение. Выявленные взаимосвязи влияния различных факторов на комплаентность следует учитывать при планировании тактики диспансерного наблюдения пациентов как с неосложненным течением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, так и после устранения осложнений.

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, комплаентность

Для цитирования: Корочанская Н.В., Дурлештер В.М., Сердюк А.А., Басенко М.А. Оценка факторов комплаентности у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, осложненной стенозом. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2018; 25(4): 55-60. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-55-60

For citation: Korochanskaya N.V., Durleshter V.M., Serdyuk A.A., Basenko M.A. The assessment of compliance factors in patients with duodenal ulcer complicated by stenosis. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(4): 55-60. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-55-60

N. V. KOROCHANSKAYA[1], V. M. DURLESHTER[1], A. A. SERDYUK[2], M. A. BASENKO[2]

ASSESSMENT OF COMPLIANCE FACTORS IN PATIENTS WITH DUODENAL ULCER COMPLICATED BY STENOSIS

[1]State budgetary institution health care Region clinic hospital Nr 2 (SBIHC RCH Nr 2), Krasnih partizan str., 6/2, Krasnodar, Russia, 350012.
[2]Municipal budgetary institution health care Krasnodar city clinic hospital of emergency medical care (MBIHC KCC HEMC), 40 let Pobedi str., 14, Krasnodar, Russia, 350072.

ABSTRACT

Aim. This study was conducted to assess the compliance of patients with duodenal ulcer disease during the dispensary observation.

Materials and methods. We carried out an examination and a prospective observation of 1896 patients with uncomplicated duodenal ulcer and 43 people with sub- and decompensated scar-ulcerative stenosis of the duodenum.

Results. The analysis confirmed that the compliance of patients with duodenal ulcer depends on the professional employment of patients, their gender, the level of education, presence of comorbidity, absence of undesirable effects of the taken medication, contact establishment with the patient, and presence of non-adaptive types of attitude to the disease.

Conclusion. The interaction between different factors affecting the compliance should be taken into account when planning the tactics of dispensary observation of patients with uncomplicated duodenal ulcer and after eliminating the complications as well.

Keywords: duodenal ulcer, compliance

Введение

Несмотря на огромные успехи, достигнутые в диагностике и лечении язвенной болезни после широкого внедрения эрадикационной терапии Helicobacter pylori, в настоящее время распространенность этой патологии, равно как и частота рецидивирования, остаются высокими, а ее осложнения, включая развитие стеноза, остаются ведущими в структуре причин инвалидизации и смертности трудоспособного населения. Увеличение количества пожилых пациентов с впервые выявленной язвенной болезнью и имеющейся панкреатодуоденальной коморбидностью, рецидивирующее течение, тяжесть осложнений значительно осложняют задачу лечения основного заболевания и требуют оптимизации индивидуализированной терапии и показаний к хирургическому лечению. Устранение этих проблем может осуществляться проведением комплекса персонифицированных лечебно-профилактических и организационных мероприятий на этапах оказания медицинской помощи пациентам: догоспитальном, госпитальном, постстационарном.

Цель исследования: оценка факторов комплаентности пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) на этапах диспансерного наблюдения.

Материалы и методы

Нами проводилось обследование и проспективное наблюдение 1896 пациентов с неосложненной ЯБ ДПК и 43 человек с ЯБДПК, осложненной суб- и декомпенсированным стенозом. Возраст пациентов варьировался от 21 до 70 лет. В группу лиц с суб- и декомпенсированным рубцово-язвенным стенозом вошли пациенты, которым была проведено оперативное лечение в объеме дуоденопластики по В.И. Оноприеву [1] в условиях ГБУЗ ККБ №2 и МБУЗ КГК БСМП в период с 2007 по 1 полугодие 2014 года.

Диагноз ЯБДПК во всех случаях был подтвержден клинически, эзофагогастродуоденоскопией (ЭФГДС), морфологическим исследованием слизистой оболочки желудка (СОЖ) и двенадцатиперстной кишки [2], анализом секреторной функции желудка аспирационно-зондовым методом [2], анализом инфицированности Helicobacter pylori [3]. Из 43 пациентов, перенесших оперативное вмешательство по поводу стеноза двенадцатиперстной кишки, 17 (39,5%) имели декомпенсированный, а 26 пациентов (60,5%) – субкомпенсированный стеноз луковицы двенадцатиперстной кишки [4]. Период динамического диспансерного наблюдения составил от 6 до 96 месяцев. Оценка отдалённых результатов лечения была основана на данных диспансерного наблюдения пациентов в Специализированном комплексе амбулаторного лечения (СКАЛ) ГБУЗ ККБ№2, предусматривающего: активный вызов через 6 месяцев, 1, 3, 5 и 7 лет, клиническую оценку результатов обследования с помощью современных лабораторных и инструментальных методов, стандартизованных опросников, проведение индивидуализированных реабилитационных мероприятий.

Комплаентность больных ЯБДПК оценивалась на основании разработанного нами опросника. В опросник включены вопросы о кратности приема пищи и лекарственных препаратов, которые пациент принимает амбулаторно, регулярность приема медикаментов, уточняется кратность и причина обращений за медицинской помощью [5]. На основе полученных данных рассчитывался интегральный показатель комплаентности (ИПК) больных с ЯБДПК. ИПК демонстрирует меру готовности и возможность пациента выполнять врачебные рекомендации – чем больше ИПК, тем выше общая комплаентность и тем больше вероятность того, что наблюдаемый и в будущем будет придерживаться предписаний врача. Степень приверженности лечению оценивалась по индексу использования препарата, то есть результат деления дней приема препарата на время исследования [6]. В качестве метода диагностики типа отношения к болезни нами использовалась методика ТОБОЛ, созданная на базе Института им. В.М.Бехтерева [7, 8]. В качестве метода диагностики уровня депрессии нами использовался опросник Бэка (BDI) [9].

Результаты и обсуждение

На основе полученных данных рассчитывался интегральный показатель комплаентности (ИПК) пациентов с ЯБДПК (табл. 1).

Как видно из таблицы 1, наиболее комплаентны пациенты с субкомпенсированным рубцово-язвенным стенозом, что, вероятно, связано с осознанием тяжести заболевания. Пациенты с декомпенсированным рубцово-язвенным стенозом отличаются меньшей комплаентностью, что подчеркивает необходимость воздействия на факторы комплаенса при планировании тактики их диспансерного наблюдения.

Нами проведен сопоставительный анализ ИПК больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в зависимости от их принадлежности к различным клинико-социальным группам. Мы оценивали влияние на ИПК следующих социально-экономических факторов: мужской/женский пол, возраст, наличие или отсутствие высшего образования, проживание в условиях города или сельской местности, профессиональная занятость, количество членов семьи и их доход, материальные траты на лечение, наличие или отсутствие отягощенного семейного анамнеза по язвенной болезни. Достоверных отличий по полу и уровню образования выявлено не было.

Как видно из таблиц 2 и 3, неработающие пациенты и лица, проживающие в сельской местности, оказались менее комплаентны. Далее нами был проведен сопоставительный анализ количе-

Таблица 1 / Table 1

Интегральный показатель комплаентности больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в зависимости от течения заболевания

The integral compliance indicator of patients with duodenal ulcer disease depending on the disease course

Критерий, ед.	Пациенты с неосложненным течением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки					Пациенты с субкомпенсированным стенозом					Пациенты с декомпенсированным стенозом				
ИПК	*Min*	*V0,25*	*Me*	*V0,75*	*Max*	*Min*	*V0,25*	*Me*	*V0,75*	*Max*	*Min*	*V0,25*	*Me*	*V0,75*	*Max*
	25,0	42,4	48,1	50,8	60,1	24,7	44,0	52,2*	55,2	63,3	24,7	43,8	50,0•	54,9	63,0

Примечание: (*) – отмечены достоверные отличия от показателей пациентов с неосложненным течением ЯБДПК, (•) – от показателей пациентов с субкомпенсированным стенозом ДПК (p<0,0001).

Таблица 2 / Table 2

Интегральный показатель комплаентности больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в зависимости от профессиональной занятости

The integral compliance indicator of patients with duodenum ulcer disease depending on the professional activities

Критерий, ед.	Работающие (n=1102)					Неработающие (n=794)				
	Min	*V0,25*	*Me*	*V0,75*	*Max*	*Min*	*V0,25*	*Me*	*V0,75*	*Max*
ИПК	28,3	48,0	52,5	55,7	63,3	24,7	39,9	47,6*	50,8	57,6

Примечание: отмечены достоверные отличия от показателей работающих пациентов (*) – p<0,0001.

Таблица 3 / Table 3

Интегральный показатель комплаентности больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в зависимости от места проживания

The integral compliance indicator of patients with duodenum ulcer disease depending on the place of living

Критерий, ед.	Город (n=618)					Сельская местность (n=1278)				
	Min	*V0,25*	*Me*	*V0,75*	*Max*	*Min*	*V0,25*	*Me*	*V0,75*	*Max*
ИПК	44,0	48,1	52,7	57,1	63,3	24,7	40,1	48,5*	52,6	63,0

Примечание: отмечены достоверные отличия от показателей пациентов, проживающих в городе (*) – p<0,001.

ственных социально-экономических критериев и индекса комплаентности больных, находящихся на диспансерном наблюдении в ГБУЗ ККБ№2 с неосложненным течением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, и пациентов с суб- и декомпенсированным рубцово-язвенным стенозом после хирургической коррекции.

В ходе исследований (рис. 1) было выявлено, что влияние возраста, количества членов семьи и их доход, наличие в семье пациентов с ЯБДПК на комплаентность более значимо в группе лиц с суб- и декомпенсированным рубцово-язвенным стенозом.

В ходе проведенного анализа (рис. 2) не было выявлено значительного влияния длительности течения ЯБДПК на комплаентность больных. С другой стороны, чем длиннее время наблюдения за пациентами с суб- и декомпенсированным рубцово-язвенным стенозом двенадцатиперстной кишки, тем ниже комплаентность (r=−0,29; p<0,05). Возможно, это обусловлено уменьшением частоты рецидивов и осложнений.

Далее был проведен анализ комплаентности пациентов в зависимости от наличия сопутствующей соматической патологии. В группу №1 (n=721) вошли больные ЯБ ДПК без других соматических заболеваний, получающие на момент проведения опроса терапию только в связи с ЯБ ДПК. В группу №2 (n=1218) были включены пациенты с соматическими заболеваниями, требующие лекарственной коррекции.

Как видно из таблицы 4, пациенты с хроническими сопутствующими заболеваниями в фазе обострения отличаются более низкой комплаентностью (p<0,01).

Важным фактором, влияющим на комплаентность, является медикаментозная терапия.

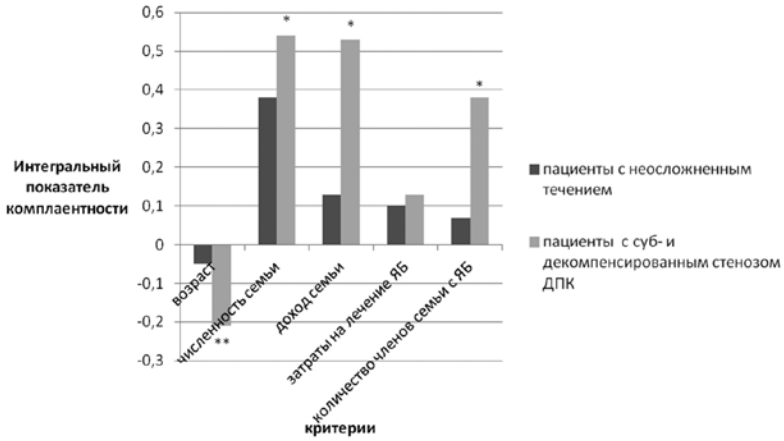


Рис. 1. Корреляционная взаимосвязь количественных социально-экономических критериев и интегрального показателя комплаентности больных с различными вариантами течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.
* – p<0,0001, **– p<0,05.

Fig. 1. Correlative interaction of quantative socio-economic criteria and the integral compliance indicator of patients with duodenum ulcer disease depending on the different types of the disease course.
* – p<0,0001, ** – p<0,05.

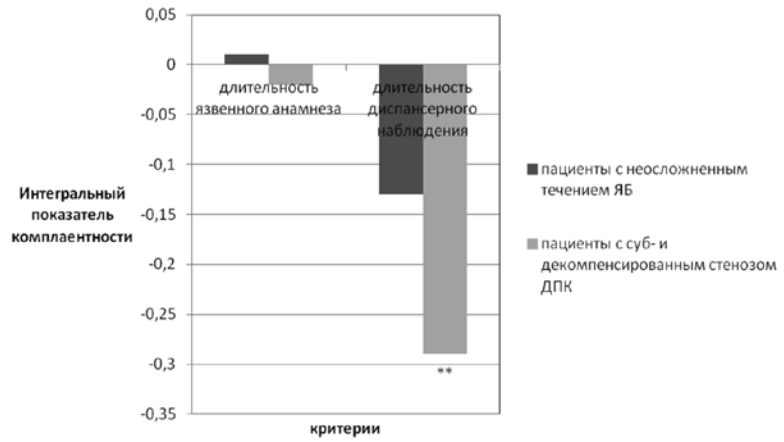


Рис. 2. Корреляционная взаимосвязь количественных показателей течения заболевания и интегрального показателя комплаентности больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. ** – p<0,05.

Fig. 2. Correlative interaction of quantative criteria of the disease course and the integral compliance indicator of patients with duodenum ulcer disease. ** – p<0,05.

Основной фактор низкой приверженности – нежелательные эффекты лекарств. В нашей работе показано, что при увеличении количества нежелательных эффектов лекарственных препаратов у пациентов существенно снижается комплаентность (r=−0,29; p<0,01).

Далее нами рассмотрены факторы, связанные с доступностью медицинской помощи, количество посещений врача и время, затраченное на одно посещение, объем и доступность сведений о болезни, предоставленных пациенту.

Нами проанализирована взаимосвязь кратности визитов к врачу в течение года и комплаентности больных ЯБДПК. Пациентам было рекомендовано амбулаторное посещение врача-гастроэнтеролога СКАЛ 1 раз в 6 месяцев. Нами оценивалась кратность визитов в процентах от должного. Мы не выявили существенной взаимосвязи между комплаентностью пациентов и кратностью из визитов к врачу (ИПК у лиц с неосложненным течением ЯБ равен 0,18, а у больных с суб- и декомпенсированным стенозом – 0,26).

Для установления контакта с пациентом важно мотивировать человека к лечению. Для этого требуется наладить межличностные отношения с больным и предоставить ему доступные и полные сведения о его заболевании [16].

Нами оценено влияния типов отношения к болезни (ТОБ) пациентов с ЯБДПК на комплаентность. По типу отношения к болезни пациенты разделены на две группы. Пациенты с адаптивными ТОБ (971 (51,2%) человек) вошли в первую группу. Пациенты с дезадаптивными ТОБ (925 (48,8%) человек) сформировали вторую группу Мы провели сравнение критериев комплаентности в зависимости от ТОБ (табл. 5). Из данных, представленных в таблице 5, видно, что пациенты с дезадаптивными ТОБ менее комплаентны.

Таблица 4 / Table 4

Интегральный показатель комплаентности больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в зависимости от наличия сопутствующей соматической патологии

The integral compliance indicator of patients with duodenum ulcer disease depending on the presence of the accompanying somatic pathology

Критерий	Сопутствующая соматическая патология отсутствует или в стойкой ремиссии (n=721)					Сопутствующая соматическая патология, требующая курсового лечения (n=1218)				
	Min	*V0,25*	*Me*	*V0,75*	*Max*	*Min*	*V0,25*	*Me*	*V0,75*	*Max*
ИПК	24,7	47,6	51,4	54,9	63,3	25,0	42,4	48,1*	50,8	60,1

Примечание: достоверные отличия от показателя больных без сопутствующей патологии (*) – p<0,01.

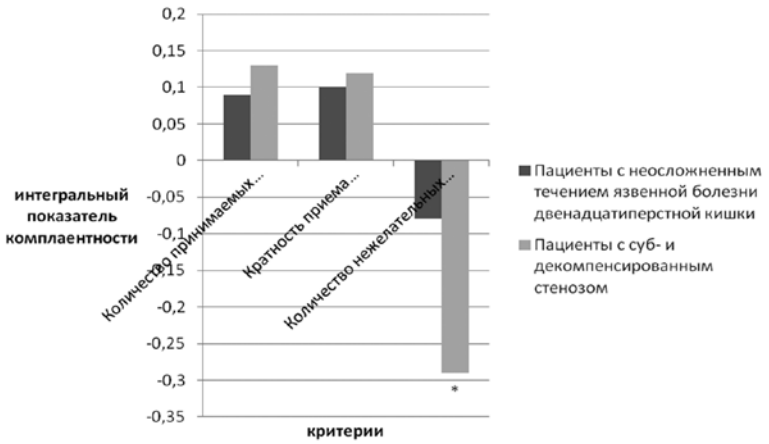


Рис. 3. Корреляционная взаимосвязь интегрального показателя комплаентности больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и количественных критериев медикаментозной терапии. (*) – p<0,01.

Fig. 3. Correlative interaction of the integral compliancy indicator and quantative criteria of drug treatment of patients with duodenum ulcer disease. (*) – p<0,01.

Таблица 5 / Table 5

Корреляционная взаимосвязь (р) интегрального показателя комплаентности больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки по типам отношения к болезни

The integral compliancy indicator of patients with duodenum ulcer disease depending on the type of attitude to the disease

Критерий, ед.	Адаптивные ТОБ (n=971)					Дезадаптивные ТОБ (n=925)				
	Min	*V0,25*	*Me*	*V0,75*	*Max*	*Min*	*V0,25*	*Me*	*V0,75*	*Max*
ИПК	24,7	44,0	52,2	55,2	63,3	25,0	42,7	46,6 **	50,6	60,1

Примечание: отмечены достоверные отличия от пациентов с адаптивными ТОБ (**) – p<0,05.

С целью изучения влияния депрессии на комплаентность пациентов было обследовано 1939 пациентов с ЯБДПК. Среди наблюдаемых больных проявления депрессии на доклиническом уровне были выявлены у 12 пациентов, минимальные клинические проявления депрессии – у 23 человек, умеренные проявления депрессии – у 21 больного.

Проведенный анализ выявил достоверную (p<0,01) отрицательную корреляционную связь между тяжестью депрессии и комплаентностью пациентов, что свидетельствует о значительном влиянии эмоционального статуса больных на выполнение ими врачебных рекомендаций в обеих группах.

Далее нами оценена взаимосвязь комплаентности и эффективности эрадикационной терапии у пациентов с ЯБДПК. Проведенный корреляционный анализ (p<0,001) продемонстрировал, что комплаентность пациентов оказывает большее влияние на эффективность эрадикационных схем второй линии (r=0,78, p<0,001), чем первой (r=0,53, p<0,001).

Заключение

Проведенный анализ подтвердил, что комплаентность больных ЯБ ДПК зависит от трудовой занятости, уровня образования, наличия сопутствующей патологии, отсутствия нежелательных явлений при приеме лекарственных препаратов, установления контакта с пациентом, наличия дезадаптивных типов отношения к болезни. Выявленные взаимосвязи следует учитывать при планировании тактики диспансерного наблюдения пациентов как с неосложненным течением заболевания, так и после устранения осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Оноприев В.И., Генрих С.Р., Мануйлов А.М, Дурлештер В.М. Радикальная дуоденопластика в лечении осложненных форм язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Труды Республиканского центра функциональной хирургической гастроэнтерологии.* Краснодар; 2002. 384-423. [Onopriev V.I., Genrich S.R., Manuilov A.M., Durleshter V.M. Radical duodenoplastika in treatment of the complicated forms of ulcer of a duodenum. *Works of the republican center of functional surgical gastroenterology*. Krasnodar; 2002. 384-423. (In Russ.)].

2. Циммерман Я.С. Современные методы исследования функций желудка и их диагностические возможности. РЖГГК. 2011; 21(5): 4-16. [Zimmerman Ya.S. Up-to-date methods of stomach functions investigation and their diagnostic potentials. The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2011; 21(5): 4-16. (In Russ., English abstract)].

3. Исаков В.А. *Диагностика и лечение инфекции, вызванной Helicobacter pylori: IV Маастрихтское соглашение. Новые рекомендации по диагностике и лечению инфекции H. pylori – Маастрихт IV (Флоренция)*. Best Clinical Practice. Русское издание. 2012. Вып. 2. [Isakov V. A. *Diagnostics and treatment of infection caused by Helicobacter pylori: IV Maastricht agreement. New recommendations about diagnostics and treatment of infection caused by Helicobacter pylori: IV Maastricht (Florence)*. Best Clinical Practice. Russian edition. 2012. Edition 2. 4-23. (In Russ., English abstract)].

4. Дурлештер В.М. *Декомпенсированный рубцово-язвенный стеноз двенадцатиперстной кишки. Вопросы диагностики, тактики, хирургического лечения.* В кн.: Дурлештер В.М., Дидигов М.Т., Карипиди Г.К. *Актуальные проблемы химии, биологии и медицины.* Красноярск (Научно-инновационный центр), 2011. 74-91. [Durleshter V.M. *Dekompensirovanny cicatricial and ulcer stenosis of a duodenum. Questions of diagnostics, tactics, surgical treatment*. In: Durleshter V.M., Didigov M.T., Karipidi G.K. *Current problems of chemistry, biology and medicine*. Krasnoyarsk (Scientific and innovative center), 2011. 74-91. (In Russ.)].

5. Корочанская Н.В., Сердюк А.А. Опросник «Индекс комплаентности при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки». Вестник муниципального здравоохранения. 2015; 6. [Электронный ресурс] – 12 с. Режим доступа: www.vestnik.kmldo.ru. [Korochanskaya . V., Serdyuk A. A. The questionnaire "The index of compliance at ulcer of duodenum". Messenger of municipal health care. 2015; 6. [Digital resource] – 12 p. Access mode: www.vestnik.kmldo.ru. (In Russ., English abstract)].

6. Конради А.О., Полуничева Е.В. Недостаточная приверженность к лечению артериальной гипертензии: причины и пути коррекции. *Артериальная гипертензия*. 2004; 10(3): 137-143. [Konradi A.O., Polunicheva E.V. Insufficient commitment to treatment of arterial hypertension: reasons and ways of correction. *Arterial hypertension*. 2004; 10(3): 137-143. (In Russ.)].

7. Вассерман Л.И., Дорофеева С.А., Меерсон Я.А., Траугott Н.Н. *Стандартизованный набор диагностических нейропсихологических методик: Методические рекомендации.* Л., 1987. [Vasserman L.I., Dorofeeva S.A., Meersson Ya.A., Traugott N.N. *The standardized set of diagnostic neuropsychological techniques: Methodical recommendations.* L., 1987. (In Russ.)].

8. Кабанов М.М., Личко А.Е., Смирнов В.М. *Методы психологической диагностики и коррекции в клинике.* Л.: Медицина; 1983. 312 с. [Kabanov M.M., Lichko A.E., Smirnov V.M. *Methods of psychological diagnosis and correction in the clinic.* L.: Medicina; 1983. 312 p. (In Russ.)].

9. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961 Jun; 4: 561-71.

Поступила / Received 20.06.2018.
Принята в печать / Accepted 29.07.2018.

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

Контактная информация: *Сердюк Анна Андреевна, тел.: +7 (918) 369-58-97; e-mail: xapzyann@list.ru; Россия, 350038, г. Краснодар, ул. Табачная 1/1, корп. 2, кв. 105.*

Corresponding author: *Anna A. Serdyuk, tel.: +7 (918) 369-58-97; e-mail: xapzyann@list.ru; 1/1, Tabachnaya str., building 2, apt. 105, Krasnodar, Russia, 350038.*

Т. В. ПАВЛОВА[1], К. И. ПРОЩАЕВ[2], Э. Е. САТАРДИНОВА[3], Н. Б. ПИЛЬКЕВИЧ[1], Л. А. ПАВЛОВА[1]

ОЦЕНКА ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У МУЖЧИН

[1]Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», (НИУ «БелГУ»), ул. Победы, 85, г. Белгород, Россия, 308015.
[2]АНО Научно-исследовательский центр «Геронтология», ул. 1-я Аэропортовская, 6, г. Москва, Россия, 125319.
[3]Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ул. Юбилейный микрорайон, 100, г. Иркутск, Россия, 664049.

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценить тревожно-депрессивные расстройства и показатели качества жизни у мужчин.

Материалы и методы. В исследование было включено 540 мужчин с нарушениями гормонального фона в виде возрастного андрогенного дефицита, 270 мужчин, в возрасте 44-54 лет (средний возраст 51,1±2,3), из них 150 с «-» и 120 с «+» вариантом биологического возраста и 270 мужчин в возрасте 55-64 лет (средний возраст 59,2±2,4), из них 150 с «-» и 120 с «+» вариантом биологического возраста. Все пациенты в зависимости от предлагаемого варианта нутритивной поддержки и физической активности были разделены на три группы: 1-я (стандартные рекомендации), 2-я (стандартные рекомендации, скандинавская ходьба и ежедневные прогулки не менее 30 минут), 3-я (стандартные рекомендации, скандинавская ходьба, ежедневные прогулки не менее 30 минут и нутритивная поддержка). Оценка степени депрессии проводилась по шкале Бека. Качество жизни определялось по шкале-опроснику «SF-36 Health Status Survey», визуально-аналоговой шкале для оценки тревожно-депрессивного синдрома.

Результаты. По шкале оценки уровня депрессии, уровня тревожно-депрессивного синдрома у мужчин нами были получены данные об улучшении этого показателя при применении нутритивной поддержки. Максимальная разница была отмечена у лиц старшего возраста с «-» вариантом БВ, что подтверждает факт того, что нутритивная поддержка уменьшает степень депрессии и параметры тревожно-депрессивного синдрома. По шкале оценки уровня психологического здоровья нами были получены данные об улучшении этого показателя при применении нутритивной поддержки, однако достоверная разница была обнаружена только по сравнению с пациентами не получавшими ни нутритивной поддержки, ни физической активности.

Заключение. Нутритивная поддержка и физическая активность у мужчин пожилого возраста улучшают параметры качества жизни по уровню общего здоровья, степени депрессии и уровню социального функционирования.

Ключевые слова: мужчины, качество жизни, тревожно-депрессивный синдром

T. V. PAVLOVA[1], K. I. PROSHCHAYEV[2], E. E. SATARDINOVA[3], N. B. PILKEVICH[1], L. A. PAVLOVA[1]

ASSESSMENT OF ANTIETY-DEPRESSIVE DISORDERS AND QUALITY OF LIFE IN MEN

[1]Federal State Autonomous Educational Institution of Higher I Education "Belgorod National Research University", Pobedy str., 85, Belgorod, Russia, 308015.
[2]ANO Research Center "Gerontology", 1-st Airport, 6, Moscow. Russia, 125319.
[3]Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Jubilee microdistrict str., 100, Irkutsk, Russia, 664049.

ABSTRACT

Aim. To assess anxiety-depressive disorders and indicators of quality of life in men.

Materials and methods. The study included 540 men with hormonal disturbances in the form of an age-related androgen deficiency, 270 men, aged 44-54 years (mean age 51.1±2.3), including 150 with "-" and 120 with "+" variant, biological age and 270 men aged 55-64 years (mean age 59.2±2.4), of which 150 with "-" and 120 with "+" version of biological age. All patients, depending on the proposed variant of nutritional support and physical activity, were divided into three groups: the 1st (standard recommendations), the 2nd (standard recommendations, Scandinavian walking and daily walks for at least 30 minutes), the 3rd (standard recommendations, Scandinavian walking, daily walks for at least 30 minutes and nutritional support). Assessment of the degree of depression was carried out on the basis of the Beck scale. The quality of life was determined by the «SF-36 Health Status Survey», a visual analogue scale for assessing the anxiety-depressive syndrome.

Results. On the scale of assessing the level of depression, the level of anxiety-depressive syndrome in men, we obtained data on improving this indicator when using nutritional support. The maximum difference was noted in older persons with the "-" variant of BV, which confirms the fact that nutritional support reduces the degree of depression and the parameters of the anxiety-depressive syndrome. On the scale of assessing the level of psychological health, we obtained data on improving this indicator with nutritional support, but a significant difference was found only in comparison with patients who received neither nutritional support nor physical activity.

Conclusion. Nutritional support improves the parameters of quality of life in elderly men, especially in terms of general health, depression and social functioning.

Keywords: men, quality of life, anxiety-depressive syndrome

Введение

Сегодня старение населения затрагивает все страны мира. По прогнозам ООН к 2025 г. общее число жителей в возрасте 60 лет и старше достигнет более 1,1 млрд. человек. Самыми быстрыми темпами будет расти число лиц в возрасте 80 лет и старше: с 13 млн. человек в 1950 году до 137 млн. человек к 2025 году [1, 2, 3]. По международным критериям население считается старым, если доля людей в возрасте 65 лет и более превышает 7% от всего населения. Это значит, что Россия, по меркам ООН, характеризуется высоким уровнем старости (от 16-18%) [4]. Демографический прогноз на ближайшие десятилетия неутешителен. К 2015 году численность граждан старшего поколения увеличится на 3,1 млн. человек. Соответственно структура населения по возрасту существенно изменится, доля лиц старших возрастов в структуре населения увеличится к 2016 году до 24,5% [5].

Для пожилых и старых больных характерно одновременное развитие 3-5 и более заболеваний, предрасположенность к множественным физическим, психическим и социальным проблемам [6]. Согласно литературным данным, симптомы тревоги и депрессии наблюдаются у 25-30% лиц старше 65 лет, на фоне сопутствующей соматической патологии эта цифра достигает 50% [7], это приводит к снижению показателей качества жизни [7, 8, 9].

Материалы и методы

Всего в наше исследование было включено 540 мужчин. Всем пациентам, определялся биологический возраст (БВ) – его «позитивный» («+») и «негативный» («-») варианты. «Негативный» вариант БВ свидетельствует о признаках преждевременного старения.

Биологический возраст определялся нами по формуле для определения биологического возраста по методике В.П. Войтенко.

Мужчины = 26,985 + 0,215 × АДС - 0,149 × ЗДВ - 0,151 × СБ + 0,723 × СОЗ

Женщины = - 1,463 + 0,415 × АДП - 0,141 × СБ + 0,248 × МТ + 0,694 × СОЗ,

где АДС – артериальное давление систолическое в мм рт. ст.; АДП – артериальное давление пульсовое в мм рт. ст.; ЗДВ – продолжительность задержки дыхания после глубокого вдоха; МТ – масса тела в килограммах; СБ – статическая балансировка; СОЗ – субъективная оценка здоровья.

Результаты сравнивались с хронологическим (паспортным) возрастом и в случае, когда они превышали цифру, то пациенты были отнесены в группу «негативного» варианта биологического возраста, в случае, когда результаты были ниже хронологического возраста, то пациенты были отнесены в группу «положительного» варианта биологического возраста.

Пациенты с «нормальным» вариантом БВ в исследование включены не были. Группы подбирались однородные в течение 5 лет для объективизации данных исследования.

Все обследуемые нами пациенты были распределены следующим образом: из 540 мужчин с нарушениями гормонального фона в виде возрастного андрогенного дефицита было 270 человек в возрасте 44-54 лет (средний возраст 51,1±2,3), из них 150 человек с «-» и 120 с «+» вариантом БВ и 270 человек в возрасте 55-64 лет (средний возраст 59,2±2,4), из них 150 человека с «-» и 120 человек с «+» вариантом БВ.

1-я группа (контрольная) – пациенты получали стандартные рекомендации врача без нутритивной поддержки и режима физической активности;

2-я группа – дополнительно к стандартным рекомендациям пациенты занимались аэробными видами тренировок в виде скандинавской ходьбы (два раза в неделю по 60 минут под руководством инструктора) и ежедневные прогулки продолжительностью не менее 30 минут, без нутритивной поддержки;

3-я группа – дополнительно к стандартным рекомендациям пациенты занимались аэробными видами тренировок в виде скандинавской ходьбы (два раза в неделю по 60 минут под руководством инструктора), ежедневные прогулки продолжительностью не менее 30 минут + нутритивная поддержка в виде приёма Nutridrink Compact Protein (количественный и качественный состав на 100 мл: энергетическая ценность – 1010 кДж/ 240 ккал, белок – 14,4 г, жиры – 9,4 г, углеводы – 24,4 г, минеральные вещества: натрий – 40 мг, калий 105 мг, хлорид – 60 мг, кальций – 350 мг, фосфор – 300 мг, магний –55 мг, железо – 2,1 мг, цинк – 2,4 мг, медь 350 мкг, марганец 0,63 мг, фтор – 0,19 мг, молибден 20 мкг, селен – 14 мкг, хром – 13 мкг, йод – 46 мкг, витамины: витамин А – 260 мкг-RE, витамин Д 3 – 2,1 мкг, витамин Е – 3,7 мг- альфа ТЕ, витамин

К – 16 мкг, тиамин – 0,45 мг, рибофлавин – 0,50 мг, ниацин – 3,6 мг- NE, пантотеновая кислота – 1,6 мг, пиридоксин – 0,53мг, фолиевая кислота – 80 мкг, цианокобаламин – 1,1 мкг, биотин – 12 мкг, витамин С – 30 мг, холин 110 мг) по 1 порции 3 раза в день+ Resurs Faiber (количественный и качественный состав на 100 мл: энергетическая ценность – 840 кДж/ 200 ккал, белок – 18 г, жиры – 17,4 г, углеводы – 40 г, вода, сироп глюкозы, молочный белок – 14 мг, минеральные вещества (натрия цитрат, калия цитрат, калия хлорид, магния цитрат, магния оксид, железа сульфат, натрия хлорид, цинка сульфат, кальция цитрат, марганца сульфат, меди сульфат, натрия фторид, калия йодид, натрия селенат, хрома хлорид, натрия молибдат), витамины (С, Е, ниацин, пантотеновая кислота, В6, В1, А, В2, D, К, фолиевая кислота, биотин) по 1 порции 3 раза в день. Препараты выбраны как наиболее популярные и рекомендуемые для дополнительной нутритивной поддержки. Исследование проводилось на протяжении 6 месяцев.

В каждую из групп было включено по 90 мужчин в возрасте 45-54 лет (40 с «+» и 50 с «-» вариантом БВ) и 90 мужчин в возрасте 55-64 лет (40 с «+» и 50 с «-» вариантом БВ).

Оценка степени депрессии проводилась по шкале Бека, тревожно-депрессивного синдрома – по визуально-аналоговой шкале.

Качество жизни определялось по российской версии стандартного опросника разработанного John E. Ware «SF 36 Health Status Survey» [9]. В его основе лежит субъективная оценка пациента своего физического и психического здоровья, а также удовлетворенность и общее благополучие. Опросник MOS SF-36 является распространённой краткой формой оценки здоровья, которая не ограничена гендерными и возрастными особенностями, соматической патологией и спецификой лечения. Данный метод исследования делает возможным изучение и сопоставление уровня качества жизни как неспецифического, так и специфического контингента.

Анкета включает в себя 11 пунктов с вопросами и вариантами ответа, которые группируют 8 шкал. Их количественная оценка характеризует 10 основных критериев (показателей) физического и психического здоровья. Числовой диапазон результатов исследования, по каждой из шкал, находится в пределах от 0 до 100, причем, чем выше оценка, тем выше уровень качества жизни. При этом, «Физический компонент здоровья» отражает в себе 4 других показателя: физическое и ролевое функционирование, интенсивность боли и общее состояние здоровья. «Психический компонент здоровья» – формируют остальные 4 показателя: социальное и ролевое функционирование, жизненная активность и психическое здоровье.

Материал был обработан с помощью стандартных методов программы по статистике Statistica 11.2. При обработке данных исследования был проведен расчет средних абсолютных и относительных величин с расчетом ошибки средней; выполнена оценка значимости различий двух совокупностей с применением критерия t Стьюдента (разность показателей считалась достоверной при $t>2$, $p<0,05$).

Результаты и обсуждение

Оценка общего здоровья у мужчин имела следующие параметры (таблица). Так, у мужчин в возрасте 45-54 лет при «+» варианте БВ в 1-й группе было выявлено 68,2±1,1 баллов при оценке общего здоровья, во 2-й группе 76,1±0,7 баллов, $p<0,05$ достоверные различия между показателем 1-й и 2-й групп, в 3-й группе – 85,1±1,4 баллов, $p<0,05$ достоверные различия между показателем 2-й и 3-й групп; $p<0,05$ достоверные различия между показателем 1-й и 3-й групп. Таким образом, в группе, где применялась физическая активность и нутритивная поддержка, у пациентов с «+» вариантом БВ, были обнаружены максимальные значения оценки общего здоровья (таблица).

У мужчин в возрасте 45-54 лет при «-» варианте БВ в 1-й группе было выявлено 60,6±2,3 баллов при оценке общего здоровья, $p<0,05$ по сравнению с показателем «+» вариант БВ одного возраста, во 2-й группе 66,2±1,4 баллов, $p<0,05$ достоверные различия между показателем 1-й и 2-й групп, $p<0,05$ по сравнению с показателем «+» вариант БВ одного возраста, в 3-й группе – 86,0±1,8 баллов, $p<0,05$ достоверные различия между показателем 2-й и 3-й групп; $p<0,05$ достоверные различия между показателем 1-й и 3-й групп, $p>0,05$ по сравнению с показателем «+» вариант БВ одного возраста.

У мужчин в возрасте 55-64 лет при «+» варианте БВ в 1-й группе было выявлено 55,3±2,2 баллов при оценке общего здоровья, во 2-й группе 56,2±2,1 баллов, $p>0,05$ не достоверные различия между показателем 1-й и 2-й групп, $p<0,05$ по сравнению с показателем «+» вариант БВ другой возрастной группы, в 3-й группе – 71,8±2,6 баллов, $p<0,05$ достоверные различия между показателем 2-й и 3-й групп; $p<0,05$ достоверные различия между показателем 1-й и 3-й групп, $p<0,05$ по сравнению с показателем «+» вариант БВ другой возрастной группы. Таким образом, в группе пациентов в возрасте 55-64 года, где применялась физическая активность и нутритивная поддержка, у пациентов с «+» вариантом БВ, были обнаружены минимальные значения оценки общего здоровья среди аналогичных групп (таблица).

У мужчин в возрасте 55-64 лет при «-» варианте БВ в 1-й группе было выявлено 48,1±1,2 баллов при оценке общего здоровья, $p<0,05$ по сравнению с показателем «-» вариант БВ разного возраста, во 2-й группе 52,2±2,1 баллов, $p>0,05$ достоверные различия между показателем 1-й и 2-й групп, $p<0,05$ по сравнению с показателем «-» вариант БВ разного возраста, в 3-й группе – 88,8±1,6 баллов, $p<0,05$ достоверные различия между показа-

телем 2-й и 3-й групп; p<0,05 достоверные различия между показателем 1-й и 3-й групп, p<0,05 по сравнению с показателем «+» вариант БВ одного возраста.

По шкале оценка общего здоровья у мужчин нами были получены данные о значительном достоверном улучшении этого показателя при применении нутритивной поддержки. Максимальная достоверная разница была отмечена у лиц старшего возраста с «-» вариантом БВ. Эти данные подтверждают факт, что нутритивная поддержка улучшает параметры общего здоровья.

Оценка уровня депрессии по шкале Бека у мужчин показала следующее (таблица).

Так, у мужчин в возрасте 45-54 лет при «+» варианте БВ в 1-й группе было выявлено 51,2±3,8 баллов при оценке уровня депрессии, во 2-й группе 60,1±2,3 баллов, p<0,05 достоверные различия между показателем 1-й и 2-й групп, в 3-й группе – 79,0±3,3 баллов, p<0,05 достоверные различия между показателем 2-й и 3-й групп; p<0,05 достоверные различия между показателем 1-й и 3-й групп. Таким образом, в группе, где применялась физическая активность и нутритивная поддержка, у пациентов с «+» вариантом БВ, были обнаружены достоверные максимальные положительные значения по оценке уровня депрессии (таблица).

У мужчин в возрасте 45-54 лет при «-» варианте БВ в 1-й группе было выявлено 56,6±3,8 баллов при оценке уровня депрессии, во 2-й группе 63,2±1,1баллов, p<0,05 достоверные различия между показателем 1-й и 2-й групп, p>0,05 по сравнению с показателем «+» вариант БВ одного возраста, в 3-й группе – 88,2±3,4 баллов, p<0,05 достоверные различия между показателем 2-й и 3-й групп; p<0,05 достоверные различия между показателем 1-й и 3-й групп, p<0,05 по сравнению с показателем «+» вариант БВ одного возраста.

У мужчин в возрасте 55-64 лет при «+» варианте БВ в 1-й группе было выявлено 48,2±3,1 баллов при оценке уровня депрессии, во 2-й группе 59,3±2,1 баллов, p<0,05 достоверные различия между показателем 1-й и 2-й групп, в 3-й группе – 78,2±3,3 баллов, p<0,05 достоверные различия между показателем 2-й и 3-й групп; p<0,05 достоверные различия между показателем 1-й и 3-й групп, p>0,05 по сравнению с показателем «+» вариант БВ другой возрастной группы. Таким образом, в группе пациентов в возрасте 55-64 лет, где применялась физическая активность и нутритивная поддержка, у пациентов с «+» вариантом БВ, были обнаружены наихудшие значения оценки уровня депрессии среди аналогичных групп (таблица).

У мужчин в возрасте 55-64 лет при «-» варианте БВ в 1-й группе было выявлено 44,4±2,2 баллов при оценке общего здоровья, p>0,05 по сравнению с показателем «-» вариант БВ разного возраста, во 2-й группе 61,1±2,1 баллов, p<0,05 достоверные различия между показателем 1-й и 2-й групп, p>0,05 по сравнению с показателем «-» вариант БВ разного возраста, в 3-й группе – 89,3±3,5 баллов, p<0,05 достоверные различия между показателем 2-й и 3-й групп; p<0,05 достоверные различия между показателем 1-й и 3-й групп, p<0,05 по сравнению с показателем «+» вариант БВ одного возраста.

По шкале оценки уровня депрессии у мужчин нами были получены данные о значительном достоверном улучшении этого показателя при применении нутритивной поддержки. Максимальная разница была отмечена у лиц старшего возраста с «-» вариантом БВ, что подтверждает факт того, что нутритивная поддержка уменьшает степень депрессии.

Как видно из таблицы при оценке тревожно-депрессивного синдрома были получены результаты ниже, чем при оценке по шкале депрессии во всех исследуемых группах.

Так, у мужчин в возрасте 45-54 лет при «+» варианте БВ в 1-й группе было выявлено 48,2±2,1 баллов при оценке уровня тревожно-депрессивного синдрома, во 2-й группе 57,2±2,6 баллов, p<0,05 достоверные различия между показателем 1-й и 2-й групп, в 3-й группе – 68,9±2,2 баллов, p<0,05 достоверные различия между показателем 2-й и 3-й групп; p<0,05 достоверные различия между показателем 1-й и 3-й групп. Таким образом, в группе, где применялась физическая активность и нутритивная поддержка, у пациентов с «+» вариантом БВ, были обнаружены достоверные положительные значения по оценке уровня тревожно-депрессивного синдрома (таблица).

У мужчин в возрасте 45-54 лет при «-» варианте БВ в 1-й группе было выявлено 48,1±2,1 баллов при оценке тревожно-депрессивного синдрома, во 2-й группе 59,1±2,6 баллов, p<0,05 достоверные различия между показателем 1-й и 2-й групп, p>0,05 по сравнению с показателем «+» вариант БВ одного возраста, в 3-й группе – 77,9±2,2 баллов, p<0,05 достоверные различия между показателем 2-й и 3-й групп; p<0,05 достоверные различия между показателем первой и третьей групп, p<0,05 по сравнению с показателем «+» вариант БВ одного возраста.

У мужчин в возрасте 55-64 лет при «+» варианте БВ в 1-й группе было выявлено 46,2±2,0 баллов при оценке тревожно-депрессивного синдрома, во 2-й группе 60,2±2,7 баллов, p<0,05 достоверные различия между показателем первой и второй групп, в 3-й группе – 69,9±2,3 баллов, p<0,05 достоверные различия между показателем второй и третьей групп; p<0,05 достоверные различия между показателем первой и третьей групп, p>0,05 по сравнению с показателем «+» вариант БВ другой возрастной группы (таблица).

У мужчин в возрасте 55-64 лет при «-» варианте БВ в 1-й группе было выявлено 39,1±1,3 баллов при оценке тревожно-депрессивного синдрома, p<0,05 по сравнению с показателем «+» вариант

БВ одного возраста, p<0,05 по сравнению с показателем «-» вариант БВ разного возраста, во 2-й группе 58,8±2,6 баллов, p<0,05 достоверные различия между показателем первой и второй групп, p>0,05 по сравнению с показателем «-» вариант БВ разного возраста, в 3-й группе – 78,6±2,2 баллов, p<0,05 достоверные различия между показателем второй и третьей групп; p<0,05 достоверные различия между показателем первой и третьей групп, p<0,05 по сравнению с показателем «+» вариант БВ одного возраста.

По шкале оценки уровня тревожно-депрессивного синдрома у мужчин нами были получены данные о значительном достоверном улучшении этого показателя при применении нутритивной поддержки. Максимальная разница была отмечена у лиц старшего возраста с «-» вариантом БВ, что подтверждает факт того, что нутритивная поддержка улучшает параметры тревожно-депрессивного синдрома, особенно у лиц с признаками преждевременного старения.

При оценке психологического здоровья у мужчин с возрастным андрогенным дефицитом нами были обнаружены достоверные различия только между группами не получавшими ни физической активности, ни нутритивной поддержки (1-я группа) и между группами получавшими физическую активность и нутритивную поддержку (3-я группа).

Как видно из таблицы, у мужчин в возрасте 45-54 лет при «+» варианте БВ в 1-й группе было выявлено 70,2±1,7 баллов при оценке уровня психологического здоровья, во 2-й группе 75,1±2,8 баллов, p>0,05 не достоверные различия между показателем первой и второй групп, в 3-й группе – 77,1±3,9 баллов, p>0,05 не достоверные различия между показателем второй и третьей групп; p<0,05 достоверные различия между показателем первой и третьей групп. У мужчин в возрасте 45-54 лет при «-» варианте БВ в 1-й группе было выявлено 69,3±1,5 баллов при оценке психологического здоровья, во 2-й группе 74,2±2,4 баллов, p>0,05 не достоверные различия между показателем первой и второй групп, p>0,05 по сравнению с показателем «+» вариант БВ одного возраста, в 3-й группе - 78,2±3,8 баллов, p>0,05 не достоверные различия между показателем второй и третьей групп; p<0,05 достоверные различия между показателем первой и третьей групп, p>0,05 по сравнению с показателем «+» вариант БВ одного возраста.

У мужчин в возрасте 55-64 лет при «+» варианте БВ в 1-й группе было выявлено 68,3±1,5 баллов при оценке уровня психологического здоровья, во 2-й группе 75,3±2,9 баллов, p>0,05 не достоверные различия между показателем первой и второй групп, в 3-й группе – 77,2±3,9 баллов, p>0,05 не достоверные различия между показателем второй и третьей групп; p<0,05 достоверные различия между показателем первой и третьей групп, p>0,05 по сравнению с показателем «+» вариант БВ другой возрастной группы. У мужчин в возрасте 55-64 лет при «-» варианте БВ в 1-й группе было выявлено 67,5±1,5 баллов при оценке уровня психологического здоровья, p>0,05 по сравнению с показателем «-» вариант БВ разного возраста, во 2-й группе 74,4±2,9 баллов, p>0,05 не достоверные различия между показателем первой и второй групп, p>0,05 по сравнению с показателем «-» вариант БВ разного возраста, в 3-й группе – 78,3±3,8 баллов, p>0,05 не достоверные различия между показателем второй и третьей групп; p<0,05 достоверные различия между показателем первой и третьей групп, p>0,05 по сравнению с показателем «+» вариант БВ одного возраста.

По шкале оценки уровня психологического здоровья у мужчин нами были получены данные об улучшении этого показателя при применении нутритивной поддержки, однако достоверная разница была обнаружена только по сравнению с пациентами не получавшими ни нутритивной поддержки, ни физической активности.

При оценке ролевого эмоционального функционирования у мужчин нами были обнаружены достоверные различия только между группами не получавшими ни физической активности, ни нутритивной поддержки (1-я группа) и между группами получавшими физическую активность и нутритивную поддержку (3-я группа) в группе мужчин 45-54 лет с «-» вариантом БВ.

Как видно из таблицы, у мужчин в возрасте 45-54 лет при «+» варианте БВ в 1-й группе было выявлено 67,2±1,9 баллов при оценке уровня ролевого эмоционального функционирования, во 2-й группе 68,4±1,9 баллов, p>0,05 не достоверные различия между показателем первой и второй групп, в 3-й группе – 71,5±2,1 баллов, p>0,05 не достоверные различия между показателем второй и третьей групп; p>0,05 не достоверные различия между показателем первой и третьей групп. У мужчин в возрасте 45-54 лет при «-» варианте БВ в 1-й группе было выявлено 66,8±1,9 баллов при оценке ролевого эмоционального функционирования, во 2-й группе 67,0±1,9 баллов, p>0,05 не достоверные различия между показателем первой и второй групп, p>0,05 по сравнению с показателем «+» вариант БВ одного возраста, в 3-й группе – 74,1±2,3 баллов, p>0,05 не достоверные различия между показателем второй и третьей групп; p<0,05 достоверные различия между показателем первой и третьей групп, p>0,05 по сравнению с показателем «+» вариант БВ одного возраста. У мужчин в возрасте 55-64 лет при «+» варианте БВ в 1-й группе было выявлено 64,2±1,8 баллов при оценке ролевого эмоционального функционирования, во 2-й группе 67,1±1,9 баллов, p>0,05 не достоверные различия между показателем первой и второй групп, в 3-й группе – 73,2±2,2 баллов, p>0,05 не достоверные различия между показателем второй и третьей групп; p<0,05 достоверные различия между показателем первой и третьей групп, p>0,05 по сравнению с показателем «+» ва-

Таблица / Table

Сравнительный анализ показателей качества жизни, уровня депрессии и тревожно-депрессивного синдрома у мужчин (баллы)

Comparative analysis of quality of life, depression and anxiety-depressive syndrome in men (scores)

Группа	Мужчины 45-54 лет (n=90)		Мужчины 55-64 лет (n=90)	
	«+» вариант БВ (n=40)	*«-» вариант БВ (n=50)*	*«+» вариант БВ (n=40)*	*«-» вариант БВ (n=50)*
Общее здоровье				
1-я	68,2±1,1	60,6±2,3*	55,3±2,2**	48,1±1,2***
2-я	76,1±0,7$^{1-2}$	66,2±1,4*,1-2	56,2±2,1**	52,2±2,1***
3-я	85,1±1,4$^{1-3,2-3}$	86,0±1,8$^{1-3,2-3}$	71,8±2,6**$^{1-3,2-3}$	88,8±1,6 *$^{1-3,2-3}$
Оценка уровня депрессии по шкале Бека				
1-я	51,2±3,8	56,6±3,8	48,2±3,1	44,4±2,2
2-я	60,1±2,3$^{1-2}$	63,2±1,1$^{1-2}$	59,3±2,1$^{1-2}$	61,1±2,1$^{1-2}$
3-я	79,0±3,3$^{2-3,1-3}$	88,2±3,4*,$^{2-3,1-3}$	78,2±3,3$^{2-3,1-3}$	89,3±3,5*$^{2-3,1-3}$
Оценка тревожно-депрессивного синдрома				
1-я	48,2±2,1	48,1±2,1	46,2±2,0	39,1±1,3*,***
2-я	57,2±2,6$^{1-2}$	59,1±2,61-2	60,2±2,7*$^{1-2}$	58,8±2,6*$^{1-2}$
3-я	68,9±2,2$^{1-3,2-3}$	77,9±2,2*,$^{1-3,2-3}$	69,9±2,3*$^{2-3,1-3}$	78,6±2,2*, $^{2-3,1-3}$
Психологическое здоровье				
1-я	70,2±1,7	69,3±1,5	68,3±1,5	67,5±1,5
2-я	75,1±2,8	74,2±2,4	75,3±2,9	74,4±2,9
3-я	77,1±3,9 $^{1-3}$	78,2±3,8$^{1-3}$	77,2±3,9 $^{1-3}$	78,3±3,8 $^{1-3}$
Ролевое эмоциональное функционирование				
1-я	67,2±1,9	66,8±1,9	64,2±1,8	62,2±1,8
2-я	68,4±1,9	67,0±1,9	67,1±1,9	66,5±2,5
3-я	71,5±2,1	74,1±2,3$^{1-3}$	73,2±2,2 $^{1-3}$	74,3±2,3 $^{1-3}$
Социальное функционирование				
1-я	65,1±2,8	64,1±2,8	63,2±1,8	58,3±2,1*
2-я	82,6±3,0$^{1-2}$	81,6±3,0$^{1-2}$	81,2±3,0$^{1-2}$	80,1±3,0 $^{1-2}$
3-я	90,1±2,8$^{2-3,1-3}$	97,8±3,2*,$^{2-3,1-3}$	91,8±2,9$^{2-3,1-3}$	97,3±3,2*,$^{2-3,1-3}$

Примечание:

* p<0,05 по сравнению с показателем «+» вариант БВ одного возраста;

** p<0,05 по сравнению с показателем «+» вариант БВ другой возрастной группы;

*** p<0,05 по сравнению с показателем «-» вариант БВ другой возрастной группы;

$^{1-2}$ p<0,05 достоверные различия между показателем первой и второй групп;

$^{2-3}$ p<0,05 достоверные различия между показателем второй и третьей групп;

$^{1-3}$ p<0,05 достоверные различия между показателем первой и третьей групп.

риант БВ другой возрастной группы. У мужчин в возрасте от 55 до 64 лет при «-» варианте БВ в 1-й группе было выявлено 62,2±1,8 баллов при оценке уровня психологического здоровья, p>0,05 по сравнению с показателем «-» вариант БВ разного возраста, во 2-й группе 66,5±2,5 баллов, p>0,05 не достоверные различия между показателем первой и второй групп, p>0,05 по сравнению с показателем «-» вариант БВ разного возраста, в 3-й группе –74,3±2,3 баллов, p>0,05 не достоверные различия между показателем второй и третьей групп; p<0,05 достоверные различия между показателем первой и третьей групп, p>0,05 по сравнению с показателем «+» вариант БВ одного возраста.

Таким образом, в группе пациентов с «-» вариантом БВ, где применялась нутритивная поддержка, были обнаружены наилучшие значения оценки уровня ролевого эмоционального функционирования среди аналогичных групп, однако разница показателей достоверна только между 1-й и 3-й группами и не достоверна между группами разного возраста и результатами биологического возраста (таблица).

Достоверная положительная динамика была обнаружена при исследовании уровня социального функционирования. Так, у мужчин в возрасте 45-54 лет при «+» варианте БВ в 1-й группе было выявлено 65,1±2,8 баллов при оценке уровня социального функционирования, во 2-й группе 82,6±3,0 баллов, p<0,05 достоверные различия между показателем первой и второй групп, в 3-й группе – 90,1±2,8 баллов, p<0,05 достоверные различия между показателем второй и третьей групп; p<0,05 достоверные различия между показателем первой и третьей групп. У мужчин

в возрасте 45-54 лет при «-» варианте БВ в 1-й группе было выявлено 64,1±2,8 баллов при оценке социального функционирования, во 2-й группе 81,6±3,0 баллов, p<0,05 достоверные различия между показателем первой и второй групп, p>0,05 по сравнению с показателем «+» вариант БВ одного возраста, в 3-й группе – 97,8±3,2 баллов, p<0,05 достоверные различия между показателем второй и третьей групп; p<0,05 достоверные различия между показателем первой и третьей групп, p<0,05 по сравнению с показателем «+» вариант БВ одного возраста.

У мужчин в возрасте 55-64 лет при «+» варианте БВ в 1-й группе было выявлено 63,2±1,8 баллов при оценке социального функционирования, во 2-й группе 81,2±3,0 баллов, p<0,05 достоверные различия между показателем первой и второй групп, в 3-й группе – 91,8±2,9 баллов, p<0,05 достоверные различия между показателем второй и третьей групп; p<0,05 достоверные различия между показателем первой и третьей групп, p>0,05 по сравнению с показателем «+» вариант БВ другой возрастной группы.

У мужчин в возрасте 55-64 лет при «-» варианте БВ в 1-й группе было выявлено 58,3±2,1 баллов при оценке уровня психологического здоровья, p<0,05 по сравнению с показателем «+» вариант БВ одного возраста, во 2-й группе 80,1±3,0 баллов, p<0,05 достоверные различия между показателем первой и второй групп, p>0,05 по сравнению с показателем «-» вариант БВ разного возраста, в 3-й группе – 97,3±3,2 баллов, p<0,05 достоверные различия между показателем второй и третьей групп; p<0,05 достоверные различия между показателем первой и третьей групп, p<0,05 по сравнению с показателем «+» вариант БВ одного возраста.

Заключение

Таким образом, нутритивная поддержка и физическая активность у мужчин пожилого возраста улучшают параметры качества жизни по уровню общего здоровья, степени депрессии и уровню социального функционирования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лабезник Л.Б. Необходимость создания гериатрической службы в структуре органов здравоохранения. *Клиническая геронтология*. 2002; 9-10: 89-104. [Labeznik LB The need to create a geriatric service in the health care structure. *Clinical gerontology.* 2002; 9-10: 89-104. (In Russ.)].

2. Чирков В.А., Бреутов А.В., Бреутова Р.А. Социально-гигиеническое исследование качества жизни лиц пожилого возраста, проживающих в различных социальных условиях. Современные исследования социальных проблем (электронный научный журнал). 2012; 12 (20): – www.sisp.nkras.ru. [Chirkov VA, Breutov AV, Breutova RA Socio-hygienic study of the quality of life of elderly people living in different social conditions. Modern research of social problems (electronic scientific journal). 2012; 12 (20): – www.sisp.nkras.ru. (In Russ.)].

3. Агранович Н.В., Агранович В.О., Кульнева М.С. Повышение качества жизни пожилых людей путем пролонгирования активного образа жизни. *Архив внутренней медицины*. 2012; 2(4): 65-67. [Agranovich N.V., Agranovich V.O., Kulneva M.S. Improving the quality of life of older people by prolonging an active lifestyle. *Archive of internal medicine*. 2012; 2 (4): 65-67. (In Russ.)].

4. Галанова Г.И. Демографические вызовы России в системе национального здравоохранения. *Менеджер здравоохранения.* 2011; 3: 32-42. [Galanova G.I. Demographic Challenges of Russia in the System of National Health Care. *Manager of Health.* 2011; 3: 32-42. (In Russ.)].

5. Какорина Е.П., Роговина А.Г., Чемякина С.Н. Проблемы медицинского обеспечения пожилых в России. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.* 2006; 2: 32-37. [Kakorina EP, Rogovina AG, Chemiakina SN Problems of medical care for the elderly in Russia. *Problems of social hygiene, health and history of medicine.* 2006; 2: 32-37. (In Russ.)].

6. Сбоева С.Г., Ряженов В.В. Характерные черты постарения населения и современные геронтотехнологии. Здравоохранение. 2003; 4: 13-18. [Sboeva S.G., Ryazhenov V.V. Characteristic features of the aging of the population and modern gerontotechnology. Health care. 2003; 4: 13-18. (In Russ.)].

7. Капустенская Ж.И., Шпрах В.В., Зайцева О.И. Аффективные и конгитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* 2010; 2(72): 52-54. [Kapustenskaya Zh.I., Shprakh VV, Zaitseva OI Affective and congested disorders in persons of elderly and senile age. *Bulletin VSSC of the RAMS.* 2010; 2(72): 52-54. (In Russ.)].

8. Гусев Е.И., Ярыгин В.Н., Мишнев О.Д. Особенности и семиотика морфо-функциональных изменений нервной системы стареющего человека. Руководство по геронтологии и гериатрии: в 4 томах. Под ред. акад. РАМН, проф. В.Н. Ярыгина, проф. А.С. Мелентьева. Т. IV. Клиническая гериатрия. Часть I. Глава 1. М. 2003; 15-19. [Gusev EI, Yarygin VN, Mishnev O.D. Features and semiotics of morpho-functional changes in the nervous system of an aging person. Guide to gerontology and geriatrics: in IV t. Ed. acad. RAMS, prof. V.N. Yarygin, prof. A.S. Melentieva. T. IV. Clinical geriatrics. Part I. Chapter 1. M. 2003; 15-19. (In Russ.)].

9. Малыхин Ф.Т. Проблемы качества жизни у пациентов старших возрастных групп. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2012; 2: 96-101. [Malykhin F.T. Problems of quality of life in patients of older age groups. *Medical Gazette of the North Caucasus.* 2012; 2: 96-101. (In Russ.)].

Поступила / Received 01.05.2018
Принята в печать / Accepted 28.07.2018

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

Контактная информация: *Павлова Татьяна Васильевна; тел.: 8 (472) 30-14-12, e-mail: pavlova@bsu.edu.ru; Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85.*

Corresponding author: *Tatyana V. Pavlova; tel.: 8 (472) 30-14-12, e-mail: pavlova@bsu.edu.ru; 85, Pobedy str., Belgorod, Russia, 308015.*

Е. В. ПАЩЕНКО[1], А. И. ЧЕСНИКОВА[2], В. П. ТЕРЕНТЬЕВ[2], В. И. КУДИНОВ[2], Е. А. ДЕВЕТЬЯРОВА[1]

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ТИРЕОТОКСИКОЗЕ

[1]Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница», ул. Благодатная, д. 170, Ростов-на-Дону, Россия, 344015.
[2]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пер. Нахичеванский, д. 29, Ростов-на-Дону, Россия, 344022.

АННОТАЦИЯ

Цель. Определить структурно-функциональные особенности левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при ишемической болезни сердца и тиреотоксикозе.

Материалы и методы. 85 пациентов в возрасте 58,3±5,6 лет, распределили в 3 группы: основная − 25 больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II-III функциональных классов (ФК) и тиреотоксикозом, средний возраст – 59,23±3,81; 1-я группа сравнения – 30 пациентов с ИБС, ХСН ФК II-III, без патологии щитовидной железы, средний возраст – 57,6±2,73; 2-я группа сравнения – 30 пациентов с тиреотоксикозом без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), средний возраст – 45,4±3,51. У всех пациентов исследовали структуру и функцию щитовидной железы, для оценки структурно-функциональных показателей левого желудочка (ЛЖ) проводили эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование.

Результаты. Патологическое ремоделирование ЛЖ у больных основной группы представлено двумя типами: концентрическая гипертрофия ЛЖ (КГЛЖ) и эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ЭГЛЖ), причем КГЛЖ встречалась чаще, чем у пациентов без патологии щитовидной железы при ХСН на фоне ИБС (84,0%, p=0,01). Сократительная способность миокарда ЛЖ у пациентов обеих групп с ХСН была снижена, значения фракции выброса соответствовали промежуточному типу СН, достоверной разницы между показателями не выявлено (p=0,1). В основной группе пациентов отмечено достоверно более выраженное снижение соотношения скорости кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ и максимальной скорости предсердной систолы (E/A) – 0,63 и увеличения времени изоволюметрического расслабления (IVRT) – 84,69 мс по сравнению с показателями больных ХСН ишемического генеза без патологии щитовидной железы (p=0,021; p=0,034).

Заключение. Для пациентов с ХСН на фоне ИБС и тиреотоксикоза характерно преобладание ремоделирования ЛЖ по типу КГЛЖ (84,0% случаев), умеренное снижение сократительной способности ЛЖ и более выраженная диастолическая дисфункция, что определяет структурно-функциональные особенности ЛЖ у пациентов с ХСН при наличии данной коморбидности.

Ключевые слова: левый желудочек, тиреотоксикоз, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца

Для цитирования: Пащенко Е.В., Чесникова А.И., Терентьев В.П., Кудинов В.И., Деветьярова Е.А. Структурно-функциональные особенности левого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью при ишемической болезни сердца и тиреотоксикозе. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2018; 25(4): 68-74. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-68-74

For citation: Pashchenko E.V., Chesnikova A.I., Terentyev V.P., Kudinov V.I., Devetyarova E.A. Structural and functional features of left ventricle in patients with heart failure, coronary heart disease and thyrotoxicosis. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2018; 25(4): 68-74. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-68-74

E. V. PASHCHENKO[1], A. I. CHESNIKOVA[2], V. P. TERENTYEV[2], V. I. KUDINOV[2], E. A. DEVETYAROVA[1]

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF LEFT VENTRICLE IN PATIENTS WITH HEART FAILURE, CORONARY HEART DISEASE AND THYROTOXICOSIS

[1]State budgetary institution of Rostov region “Rostov Regional Clinical Hospital”, 170 Blagodatnaya str., Rostov-on-Don, 344015, Russia.
[2]State Educational Institution of Higher Professional Education “Rostov State Medical University” Russian Ministry of Health, 29 Nakhichevanskiy str., Rostov-on-Don, 34402, Russia.

ABSTRACT

Aim. This study was designed to determine the structural and functional features of left ventricle in patients with heart failure, coronary heart disease and thyrotoxicosis.

Materials and methods. 85 patients aged 58.3±5.6 years were divided into 3 groups: the main one – 25 patients with coronary heart disease (CHD), chronic heart failure (CHF) II-III functional classes (FC) and thyrotoxicosis, average age –59.23±3.81; the 1st comparison group – 30 patients with CHD and CHF FC II-III without thyroid dysfunction, the average age – 57.6±2.73; the 2nd comparison group – 30 patients with thyrotoxicosis without concomitant cardiovascular diseases (CVD), the average age – 45.4±3.51. The structure and function of the thyroid gland were examined in all patients. The echocardiographic (EchoCG) examination was performed to evaluate the structural and functional indicators of the left ventricle (LV).

Results. The LV pathologic remodeling in patients of the main group is represented by two types: concentric left ventricle hypertrophy (CLVH) and eccentric left ventricle hypertrophy (ELVH), CLVH was more common than in patients without thyroid dysfunction but with CHF and CHD (84.0%, p=0.01). The LV myocardium contractility was reduced in patients of both groups with CHF, the values of the ejection fraction corresponded with the intermediate type of HF, there was no significant difference between the indices (p = 0.1). The main group had significantly more pronounced decrease in the ratio of the blood flow velocity of early diastolic filling of the LV and the maximal atrial systolic velocity (E / A) − 0.63 and the increase in the isovolumic relaxation time (IVRT) – 84.69 ms in comparison with the indicators of the CHD and CHF patients without thyroid dysfunction (p = 0.021, p = 0.034).

Conclusion. For patients with CHF, CHD and thyrotoxicosis, predominance of LV remodeling according to the type of CLVH (84.0% of cases) is typical as well as a moderate decrease in the contractility of the LV and a more pronounced diastolic dysfunction. It determines the structural and functional features of the left ventricle in patients with CHF with this comorbidity.

Keywords: left ventricle, thyrotoxicosis, chronic heart failure, coronary heart disease

Введение

На сегодняшний день распространенность заболеваний щитовидной железы, в том числе тиреотоксикоза, в мире и в Российской Федерации достаточно высока. Известно, что при заболеваниях, протекающих с гиперфункцией щитовидной железы, одной из основных мишеней для тиреоидных гормонов становится сердечно-сосудистая система. Гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) на фоне тиреотоксикоза, с последующей дилатацией его полости и дисфункцией миокарда является довольно частой причиной развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. Не вызывает сомнения и тот факт, что развитие сердечной недостаточности при ишемической болезни сердца (ИБС) и риск декомпенсации также связаны с прогрессирующим ремоделированием камер сердца. Известно, что у пациентов средней и старшей возрастных групп чаще встречается коморбидная патология, и необходимо учитывать взаимное влияние гиперфункции щитовидной железы и заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности ИБС и артериальной гипертензии (АГ), с целью ранней диагностики ХСН и оптимизации терапии. Тем не менее, в настоящее время в литературе не найдено работ, где были бы определены особенности структурно-функциональных изменений сердца при ХСН на фоне ИБС и тиреотоксикоза.

Цель исследования: определить структурно-функциональные особенности левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при ишемической болезни сердца и тиреотоксикозе.

Материалы и методы

85 пациентов (возраст 54,6±4,8 лет), обследованных в отделении кардиологии Кардиохирургического центра ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», были распределены на 3 группы: основную группу составили 25 больных с ИБС, ХСН II-III функциональных классов (ФК) и тиреотоксикозом, средний возраст – 59,23±3,81; 1-ю группу сравнения – 30 пациентов с ИБС и ХСН ФК II-III, без патологии щитовидной железы, средний возраст – 57,6±2,73; 2-ю группу сравнения – 30 пациентов с тиреотоксикозом без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), средний возраст – 45,4±3,51. В группу контроля вошли 14 здоровых добровольцев (лица без признаков ССЗ и патологии щитовидной железы), средний возраст – 57,87±4,57 лет. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

У пациентов, включенных в исследование, в 100% случаев был тиреотоксикоз с диффузным зобом – болезнь Грейвса (уровень антител к рецептору ТТГ превышал 1,5 Ед/л). Стандартная терапия тиреостатиками (тиамазол) впервые была назначена в стационаре.

Критерии диагностики и схемы лечения больных с ИБС и ХСН соответствовали Национальным рекомендациям Российского кардиологического общества 2016 г.

Для определения морфологических и функциональных показателей ЛЖ выполняли эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) на аппарате MyLab70 («Esaote», Италия), в одномерном и импульсно-волновом допплеровском режиме. Исследование проводили до назначения тиреостатиков.

Критерии исключения из исследования: иные заболевания щитовидной железы с синдромом тиреотоксикоза (аутоиммунный тиреоидит, функциональная автономия щитовидной железы, ятрогенный тиреотоксикоз); перенесенные менее 6 месяцев назад инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения; врожденные и приобретенные пороки сердца; перенесенные в анамнезе миокардиты и перикардиты; пациенты с имплантированными искусственными водителями ритма; заболевания других органов и систем в стадии декомпенсации; онкологические заболевания.

Локальный научный этический комитет Ростовского государственного медицинского университета одобрил проведение данного исследования.

Статистическую обработку и анализ полученных данных выполняли с помощью программы STATISTICA 10.0 (StatSoft, США). Качественные значения представляли в абсолютных числах (n) и процентах (%), которые сравнивали по критерию χ^2. Количественные значения, с распределением, близким к нормальному, приведены в виде среднего и стандартного отклонения (M±σ), значения с ненормальным распределением представляли в виде медианы и квартилей (Me (Q_1; Q_3)). При сравнении двух групп по количественному признаку применяли критерий Манна-Уитни; сравнение нескольких групп по количественному и качественному признакам выполняли методом Краскела-Уоллиса. Различия статистических величин при сравнении групп признавались достоверными при уровне значимости p<0,017.

Результаты и обсуждение

Показатели частоты сердечных сокращений (ЧСС), уровень тиреоидных гормонов у больных с тиреотоксикозом (основная и 2-я группа сравнения) достоверно не отличались (p=0,4), однако были достоверно выше (p_{1-3}=0,001; p_{1-3}=0,001), чем в 1-й группе сравнения, что, вероятно, обусловлено гиперактивацией симпатической нервной системы под влиянием избытка тиреоидных гормонов.

Необходимо отметить, что у пациентов основной группы и 1-й группы сравнения не было отмечено различий в длительности ИБС; основную долю в обеих группах составляли больные с III ФК стенокардии напряжения (72% и 70% соответственно).

При сравнительном анализе клинических симптомов ХСН не выявлено достоверных отличий показателей Шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) у пациентов основной и 1-й группы сравнения (7,08 и 6,61 баллов соответственно, p=0,3), однако расстояние, пройденное за 6 минут, в основной группе оказалось в 1,2 раза меньшим (253,96±16,88 м и 300,32±19,12 м соответственно (p=0,01)), что свидетельствует о более низкой толерантности к физической нагрузке у коморбидных больных с сочетанием ИБС, ХСН и тиреотоксикоза.

Особое внимание обращено на результаты ЭхоКГ исследования левого желудочка у пациентов сравниваемых групп (таблица). Анализ морфометрических и объемных характеристик ЛЖ выявил достоверно более высокие значения у больных с сочетанием ИБС, ХСН и тиреотоксикоза по сравнению с показателями у больных с тиреотоксикозом без ССЗ (2-я группа сравнения): ИКСР больше на 23,37% (p_{3-4}=0,001), ИКДР – на 23,05% (p_{3-4}=0,02), ИКДО − на 23,91% (p_{3-4}=0,001), ИКСО − на 81,64% (p_{3-4}=0,001).

Современные представления о патогенезе ремоделирования ЛЖ отводят ведущую роль в этом процессе активации нейрогуморальных систем. Логично было бы предположить, что структурно-геометрические изменения ЛЖ в условиях ХСН ишемического генеза в сочетании с тиреотоксикозом будут наиболее выраженные. Однако, при сравнении линейных и объемных показателей ЛЖ у больных с ИБС и ХСН на фоне тиреотоксикоза и у пациентов с ИБС и ХСН без патологии щитовидной железы установлено, что в основной группе ИКДР, ИКСО, ИКДО были достоверно меньшими (p_{2-4}=0,003; p_{2-4}=0,01; p_{2-4}=0,003), что, вероятно, обусловлено усилением сердечного выброса на фоне преобладания активности симпато-адреналовой системы (САС) при тиреотоксикозе.

Процесс ремоделирования ЛЖ включает в себя также и формирование компенсаторной гипертрофии миокарда, как варианта адаптации к увеличившейся гемодинамической нагрузке [2]. Однако, при длительных, постоянных перегрузках объемом и/или давлением, данный процесс приобретает характер патологического и повышает риск ССЗ и смертности у пациентов с ИБС и артериальной гипертензией (АГ) [2-5]. Представляет научный интерес изучение геометрической адаптации миокарда к изменениям гемодинамики на фоне активации САС, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у пациентов с гиперфункцией щитовидной железы при сочетании с ИБС и ХСН.

У пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ (2-я группа сравнения) параметры ИММЛЖ, ТЗСЛЖ и ТМЖП превышали аналогичные у лиц контрольной группы (p_{1-3}=0,01; p_{1-3}=0,03; p_{1-3}=0,01), что свидетельствует о начальных признаках гипертрофии ЛЖ даже при длительности тиреотоксикоза менее 6 месяцев и подтверждает данные литературы о развитии ремоделирования миокарда при тиреотоксикозе на фоне преобладания активности симпатической вегетативной нервной системы (НС) [6].

Необходимо отметить, что на формирование гипертрофии ЛЖ оказало влияние и наличие артериальной гипертензии у больных всех сравниваемых групп. Так, у пациентов 2-й группы сравнения (с тиреотоксикозом без ССЗ) симптоматическая АГ (впервые выявленная на фоне тиреотоксикоза) отмечалась в 70% случаев. Анализ частоты встречаемости АГ в других группах показал, что у

Таблица / Table

Морфо-функциональные параметры левого желудочка у пациентов исследуемых групп

Morphofunctional parameters of the left ventricle in patients of the studied groups

Группы / Показатели	Контроль n=14	ИБС+ХСН (1-я группа сравнения) n=30	Тиреотоксикоз (2-я группа сравнения) n=29	Тиреотоксикоз+ИБС (основная группа) n=25	Pmg<0,017
ИКСР ЛЖ, мм/м2	15,33 (15,24;15,76)	21,16 (20,25;21,96)	16,56 (15,11;17,68)	20,43 (18,88;22,92)	*p1-2=0,0001 p1-3=0,5 p2-3=0,01 p1-4=0,001 p2-4=0,08 p3-4=0,001*
ИКДР ЛЖ, мм/м2	23,15 (23,02;23,30)	33,42 (28,12;35,68)	24,21 (23,85;29,32)	29,79 (25,72;31,63)	*p1-2=0,001 p1-3=0,01 p2-3=0,001 p1-4=0,001 p2-4=0,003 p3-4=0,002*
ИКДО, мл/мин	54,23 (53,94;54,86)	81,02 (78,16;87,26)	61,51 (56,01;64,75)	76,22 (72,15;80,86)	*p1-2=0,0001 p1-3=0,01 p2-3=0,001 p1-4=0,001 p2-4=0,003 p3-4=0,001*
ИКСО, мл/мин	20,48 (19,11;21,69)	43,65 (41,54;44,87)	20,42 (19,12;22,32)	37,09 (35,21;40,47)	*p1-2=0,0001 p1-3=0,6 p2-3=0,0001 p1-4=0,001 p2-4=0,01 p3-4=0,001*
ИОТС	0,39±0,01	0,45±0,02	0,41±0,14	0,47±0,04	*p1-2=0,01 p1-3=0,03 p2-3=0,01 p1-4=0,001 p2-4=0,013 p3-4=0,01*
ИММЛЖ, г/м2	74,18(72,57;77,23)	171,01 (140,18;186,54)	104,81 (87,62;119,12)	169,45 (154,87;188,82)	*p1-2=0,0001 p1-3=0,01 p2-3=0,001 p1-4=0,001 p2-4=0,6 p3-4=0,0001*
ТМЖП ЛЖ, мм	9,03 (8,87;9,69)	13,03 (12,84;14,06)	10,72 (10,03;11,12)	13,24 (13,06;13,72)	*p1-2=0,0001 p1-3=0,01 p2-3=0,001 p1-4=0,0001 p2-4=0,6 p3-4=0,001*
ТЗС ЛЖ, мм	9,38(9,01;9,94)	12,63 (12,22;13,35)	10,01 (9,82;10,39)	12,68 (12,44;13,25)	*p1-2=0,001 p1-3=0,03 p2-3=0,001 p1-4=0,001 p2-4=1,00 p3-4=0,001*
ПУВ, мл/г	0,53 (0,51;0,55)	0,23 (0,22;0,24)	0,39 (0,37;0,41)	0,24 (0,22;0,26)	*p1-2=0,0001 p1-3=0,0001 p2-3=0,001 p1-4=0,0001 p2-4=1,00 p3-4=0,001*
МС, г/см2	139,24 (137,32;141,06)	147,86 (146,01;148,56)	158,19 (154,12;162,45)	146,3(144,83;148,35)	*p1-2=0,01 p1-3=0,001 p2-3=0,001 p1-4=0,01 p2-4=0,3 p3-4=0,001*
ФВ, %	58,0 (56,0;61,0)	47,0 (40,0;48,0)	67,0 (60,0;70,0)	48,1 (41,0;52,0)	*p1-2=0,0001 p1-3=0,0001 p2-3=0,0001 p1-4=0,001 p2-4=0,1 p3-4=0,0001*
E/A	1,52±0,03	0,72±0,02	1,21±0,01	0,63±0,02	*p1-2=0,001 p1-3=0,01 p2-3=0,001*
IVRT, мс	71,22±0,86	76,23±2,14	64,45±1,53	84,69±2,57	*p1-2=0,015 p1-3=0,002 p2-3=0,001*

Примечание: p – достоверность различий; p_{1-2} – сравнение 1-й группы с контрольной; p_{1-3} – сравнение 2-й группы с контрольной; p_{2-3} – сравнение 1-й и 2-й групп; p_{1-4} – сравнение основной группы с контрольной; p_{2-4} – сравнение основной группы с 1-й группой; p_{3-4} – сравнение основной группы с 2-й группой.

Note: p – reliability of differences; p_{1-2} – comparison of the 1 st group with the control group; p_{1-3} – comparison of the 2 nd group with the control group; p_{2-3} – comparison of the 1 st group with the 2 nd group; p_{1-4} – comparison of the main group with the control group; p_{2-4} – comparison of the main group with the 1 st group; p_{3-4} – comparison of the main group with the 2 nd group.

больных 1-й группы сравнения (с ИБС и ХСН без гиперфункции щитовидной железы) наблюдалась в 66,7% случаев, у пациентов основной группы − в 92% случаев.

Сравнительный анализ позволяет судить о более выраженных признаках гипертрофии миокарда у больных основной группы по сравнению с пациентами с тиреотоксикозом без ССЗ. Так, ИММЛЖ на 61,67% (p_{3-4}=0,0001), ТМЖП на 23,51% (p_{3-4}=0,001) и ТЗСЛЖ на 26,67% (p_{3-4}=0,001) оказались выше, чем результаты у больных 2-й группы сравнения. Однако не выявлено достоверной разницы между соответствующими показателями в основной группе больных и у пациентов 1-й группы сравнения (с ИБС и ХСН без тиреотоксикоза). Пациенты обеих групп к началу исследования уже имели заболевания сердечно-сосудистой системы, прежде всего, ИБС, АГ в высоком проценте случаев, что привело к развитию гипертрофии ЛЖ. Развитие тиреотоксикоза у больных основной группы, несмотря на более выраженную активацию симпатической НС в условиях избыточной секреции тиреоидных гормонов, не привело к прогрессированию гипертрофии ЛЖ, что, возможно, обусловлено длительным приемом препаратов (прежде всего, блокаторов РААС), способных замедлять развитие или вызывать регресс ремоделирования ЛЖ.

Примечательно, что, несмотря на отсутствие статистически достоверных различий между ИММЛЖ и толщиной стенок (МЖП и ЗСЛЖ), индекс относительной толщины стенки ЛЖ (ИОТС) у пациентов с ХСН на фоне ИБС и тиреотоксикоза оказался достоверно большим, чем у больных с ИБС и ХСН без гиперфункции щитовидной железы (p_2=0,013), что, по-видимому, связано с меньшим КДР у больных данной группы.

Анализ типов ремоделирования ЛЖ у пациентов исследуемых групп показал (рисунок), что в группе больных с тиреотоксикозом без ССЗ (2-я группа сравнения) в 46,7% случаев определялась нормальная геометрия ЛЖ, что, вероятно, объясняется ранней диагностикой заболевания (тиреоидная патология в анамнезе – менее 6 месяцев). Концентрическое ремоделирование ЛЖ (КРЛЖ), являющееся, по мнению одних исследователей [6], адаптивным вариантом изменения геометрии миокарда в ответ на повреждение (постнагрузку), по мнению других – начальными проявлениями патологического процесса, постепенно приводящими к концентрической гипертрофии ЛЖ (КГЛЖ) [2, 5], выявлено в этой группе у 30,0% больных. На долю КГЛЖ и эксцентрической гипертрофии ЛЖ (ЭГЛЖ) пришлось по 13,3% и 10,0% соответственно.

Структурно-функциональные изменения ЛЖ у пациентов основной группы и 1-й группы сравнения представлены только двумя, прогностически наиболее неблагоприятными типами: концентрической и эксцентрической гипертрофией ЛЖ. Известно, что КГЛЖ ассоциируется с наибольшим риском сердечно-сосудистых осложнений [7]. Так, у пациентов с ХСН ишемического генеза и тиреотоксикозом (основная группа) данный тип геометрии ЛЖ выявлялся более часто (84,0% случаев) по сравнению с результатом у больных с ИБС и ХСН (70,0% случаев, тенденция к достоверности – p=0,03). Вместе с тем ЭГЛЖ достоверно чаще встречалась у пациентов 1-й группы сравнения (в 30,0% случаев), практически в 2 раза превышая показатель у лиц в основной группе (16,0%, p=0,01).

Особый интерес вызывает анализ показателей, характеризующих сократительную способность миокарда ЛЖ у пациентов исследуемых групп. Известно, что ремоделирование ЛЖ, особенно с дилатацией его полости, приводит к снижению сократительной способности миокарда и, следовательно, систолической дисфункции [8-10]. В нашем исследовании значения ударного объема

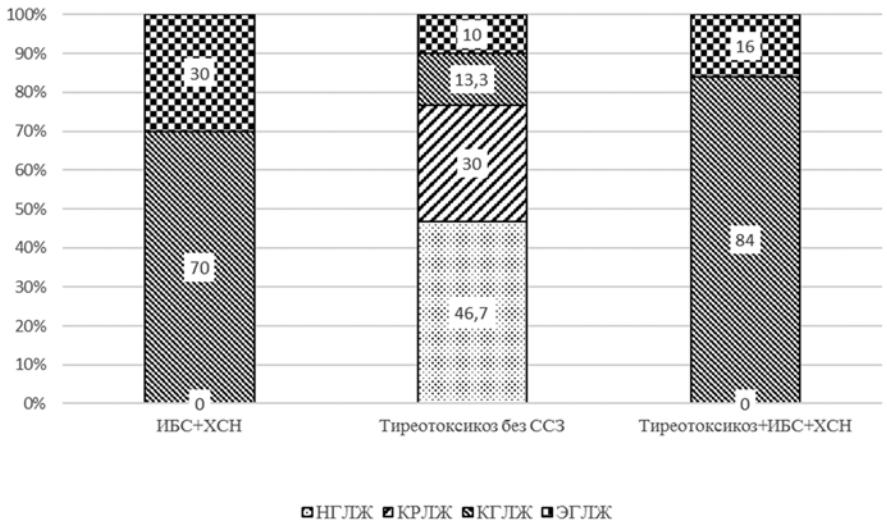


Рисунок. Особенности геометрии левого желудочка у пациентов сравниваемых групп.
Figure. Features of the left ventricle geometry in patients of the compared groups.

(УО) и ударного индекса (УИ) достоверно не отличались у пациентов, включенных в исследование. Однако, показатель ударного выброса (ПУВ), характеризующий эффективность работы сердечной мышцы, у больных всех групп оказался достоверно ниже, чем у лиц группы контроля. Так, у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ (2-я группа сравнения), результат был в 1,4 раза ниже контроля (p_1=0,001), что связано с постепенно увеличивающейся ММЛЖ в условиях гиперсимпатикотонии. В группах с ССЗ гипертрофия миокарда носила уже дезадаптивный характер, результатом чего явилось значительное снижение ПУВ: в 1-й группе сравнения − в 2,3 раза (p_1=0,0001), в основной группе – в 2,2 раза ниже (p_1=0,0001), чем в группе контроля. Обращает внимание, что значения ПУВ в группе пациентов с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом и в группе с ИБС и ХСН без патологии щитовидной железы достоверно не отличались (p_2=1,00).

Следует отметить результаты сравнительной оценки фракции выброса (ФВ) ЛЖ − основного параметра, характеризующего систолическую функцию ЛЖ у больных исследуемых групп. Выявленное у лиц с тиреотоксикозом без ССЗ более высокое значение ФВ ЛЖ (67,0%), можно рассматривать как начальную (гиперкинетическую) стадию тиреотоксического поражения сердца. В обеих группах с ХСН (основная группа и 1-я группа сравнения) отмечались достоверно более низкие значения ФВ ЛЖ и соответствовали промежуточному типу ХСН. Вместе с тем, достоверных различий между показателями в группе пациентов с ИБС, ХСН и тиреотоксикозом и у больных с ИБС и ХСН без патологии щитовидной железы выявлено не было (p=0,1).

Интерес представляют полученные значения миокардиального стресса (МС) у пациентов исследуемых групп. Наиболее высоким МС оказался у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ: на 13,61% больше, чем в группе контроля (p_1=0,001), что, по-видимому, обусловлено быстрым возрастанием гемодинамической нагрузки на миокард в условиях гиперфункции щитовидной железы и, следовательно, быстрым переходом к дезадаптации.

Важно подчеркнуть, что у пациентов 1-й группы сравнения и основной группы значения МС оказались достоверно меньшими по сравнению с результатом у больных с тиреотоксикозом без ССЗ, что, по-видимому, обусловлено постепенными изменениями функциональной активности кардиомиоцитов при развитии ИБС и ХСН. Кроме того, как уже отмечалось ранее, пациенты этих групп уже принимали на момент включения в исследование препараты, способствующие уменьшению выраженности ремоделирования ЛЖ.

В настоящее время известно, что диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ появляется значительно раньше систолической, в том числе и у пациентов с тиреотоксикозом, что и определяет снижение толерантности к физической нагрузке при сохраненной фракции выброса ЛЖ (т.е. до появления систолической дисфункции) [1].

Анализ параметров трансмитрального потока у пациентов исследуемых групп выявил статистически достоверные признаки диастолической дисфункции у пациентов с ИБС и ХСН без патологии щитовидной железы и в сочетании с тиреотоксикозом в виде снижения соотношения скорости кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ и максимальной скорости предсердной систолы (E/A) менее 1,0 и увеличения времени изоволюметрического расслабления (IVRT). Так, в основной группе пациентов отношение E/A составило 0,63, IVRT – 84,69 мс, что оказалось достоверно более низким, чем у пациентов с ИБС и ХСН без патологии щитовидной железы (p=0,021; p=0,034). В группе пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ (2-я группа сравнения) соотношение потоков E/A составило 1,21, а значение IVRT оказалось наименьшим в сравнении с показателем в других группах, что свидетельствует об укорочении времени релаксации на начальных стадиях тиреотоксического поражения миокарда ЛЖ.

Заключение

Таким образом, полученные результаты исследования позволили выделить особенности ремоделирования ЛЖ у коморбидных пациентов с СН на фоне ИБС и тиреотоксикоза, что представляется важным для оптимизации терапии в связи с распространенностью данной сочетанной патологии среди пациентов пожилого возраста.

1. У пациентов с ХСН на фоне ИБС и тиреотоксикоза линейные и объемные параметры ЛЖ были достоверно ниже, чем у пациентов с ИБС и ХСН при отсутствии патологии щитовидной железы, что, вероятно, обусловлено усилением сердечного выброса в условиях выраженной активации САС при тиреотоксикозе.

2. Патологическое ремоделирование ЛЖ у пациентов основной группы представлено двумя наиболее прогностически неблагоприятными типами – эксцентрической и концентрической гипертрофией, причем КГЛЖ встречалась чаще, чем у пациентов с ИБС и ХСН без тиреотоксикоза (в 84,0% случаев, p=0,01).

3. У пациентов с ХСН и ИБС обеих групп отмечалось ухудшение сократительной способности миокарда ЛЖ, ФВ ЛЖ соответствовала промежуточному типу СН, причем достоверной разницы между показателями двух групп не определялось. Вместе с тем диастолическая дисфункция была более выражена у коморбидных пациентов с ХСН, ИБС и тиреотоксикозом.

В работе продемонстрировано влияние тиреотоксикоза на структурно-функциональные изменения ЛЖ у больных с ИБС и ХСН, что определяет необходимость раннего выявления гиперфункции щитовидной железы у пациентов с ИБС и своевременного назначения тиреостатиков.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бабенко А.Ю. Поражение сердца и сосудов при тиреотоксикозе различного генеза и тяжести: оптимизация подходов к терапии. *Международный эндокринологический журнал.* 2014; 64(8): 65-78. [Babenko A.Yu. Cardiovascular disorders in thyrotoxicosis of various origins: optimization of treatment approaches. *International journal of endocrinology*. 2014; 68(8): 65-78. (In Russ., English abstract)].

2. Руководство по функциональной диагностике в кардиологии. Современные методы и клиническая интерпретация. Под ред. Ю.А. Васюка. М.: Практическая медицина; 2012. 164 с. [*Rukovodstvo po funktsional'noy diagnostike v kardiologii. Sovremennyye metody i klinicheskaya interpretatsiya.* Ed. Yu.A. Vasyuk. Moscow. Practical medicine Publ; 2012. 164 p. (In Russ.)]

3. Brown D.W., Gioles W.H., Croft J.B. Left ventricular hypertrophy as a predictor of coronary heart disease mortality and the effect of hypertension. *Am Heart J.* 2000; 140: 848-856.

4. Verdecchia P., Carini G., Circo A. et al. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38: 1829-1835.

5. Cuspidi C., Lonati L., Sampieri L. et al. Left ventricular concentric remodeling and carotid structural changes in essential hypertension. *J Hypertens*. 1996; 14: 1441-1446.

6. Серебрякова О.В., Говорин А.В., Просяник В.И. и др. Ремоделирование миокарда левого желудочка у больных с гипер- и гипотиреозом. Дальневосточный медицинский журнал. 2007; 3: 33-35. [Serebryakova O.V., Govorin A.V., Prosyanic V.I. et al. Remodelling of left ventricle myocardium in patients with hyper and hypothyroidism. Far Eastern Medical Journal. 2007; 3: 33-35. (In Russ., English abstract)].

7. Нечесова Т.А., Коробко И.Ю., И.Ю., Кузнецова Н.И. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки. *Медицинские новости.* 2008; 11: 7-13. [Nechesova T.A., Korobko I.Yu., Kuznetsova N.I. Left ventricular remodeling: pathogenesis and evaluation methods. *Meditsinskie novosti.* 2008; 11: 7-13. (In Russ.)].

8. Marcus Dorr, Birger Wolff, Daniel M. Robinson, Ulrich John, Jan Ludemann, Wieland Meng, Stephan B. Felix, Henry Volzke; The Association of Thyroid Function with Cardiac Mass and Left Ventricular Hypertrophy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005; 90(2): 673-677. https://doi.org/10.1210/jc.2004-1554

9. Biondi B., Kahaly G.J. Cardiovascular involvement in patients with different causes of hyperthyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2010 Aug; 6(8): 431-43. DOI: 10.1038/nrendo.2010.105.

10. Anakwue RC, Onwubere BJ, Ikeh V, Anisiuba B, Ike S, Anakwue AM. Echocardiographic assessment of left ventricular function in thyrotoxicosis and implications for the therapeutics of thyrotoxic cardiac disease. *Ther Clin Risk Manag.* 2015 Feb 5; 11: 189-200. DOI: 10.2147/TCRM.S68752. eCollection 2015.

Поступила / Received 21.06.2018
Принята в печать / Accepted 28.07.2018

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

Контактная информация: *Пащенко Екатерина Владимировна, тел.: +7 (918) 545-85-76; e-mail: pashenkoekaterina@gmail.com; Россия, 344015, г. Ростов-на-Дону, ул. Еременко, д. 56, кв. 129.*

Corresponding author: *Ekaterina V. Pashchenko; tel.: +7 (918) 545-85-76; e-mail: pashenkoekaterina@gmail.com; 56-129, Eremenko str., Rostov-on-Don, Russia, 344015.*

Т. В. РУДЕВА, Л. Н. ПОРУБАЙКО, С. Ф. БОЙЧЕНКО

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ И ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ

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

АННОТАЦИЯ

Цель. Лонгитюдное исследование показателей физического развития и физической работоспособности студентов Кубанского государственного медицинского университета в течение пяти лет обучения.

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ динамики антропометрических данных и индексов пропорциональности физического развития – Эрисмана, Пинье и Кетле, уровня физической работоспособности у студентов Кубанского государственного медицинского университета от первого к пятому курсу обучения.

Результаты. Физическое развитие студентов к пятому курсу практически не изменилось и соответствует возрастным нормам для обследуемого контингента.

Заключение. Для оптимизации учебного процесса по физической культуре, необходимо повышение двигательной активности студентов, и увеличение количества занятий во внеучебное время.

Ключевые слова: физическое развитие, физическая работоспособность, физическая культура студентов

Для цитирования Рудева Т.В, Порубайко Л.Н., Бойченко С.Ф. Сравнительный анализ физического развития и физической работоспособности студентов-медиков. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2018; 25(4): 75-78 DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-75-78

For citation: Rudeva T.V., Porubayko L.N., Boychenko S.F. Comparative analysis of physical development and physical efficiency of medical students. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2018; 25(4): 75-78. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-75-78

T. V. RUDEVA, L. N. PORUBAYKO, S. F. BOYCHENKO

COMPARATIVE ANALYSIS OF PHYSICAL DEVELOPMENT AND PHYSICAL EFFICIENCY OF MEDICAL STUDENTS

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. This longitudinal study was conducted to examine the indicators of physical development and physical efficiency of students of the Kuban State Medical University during five years of their study.

Materials and methods. There was carried out a comparative analysis of the anthropometric data dynamics, the indices of physical development proportionality of Erismann, Pignier and Quetelet, and the physical efficiency level of the students of the Kuban State Medical University during five years of their study.

Results. Physical development of the students almost has not changed by the 5th year of their study. It corresponds with the age standards of the examined group.

Conclusion. For optimizing the educational process during the physical education classes the physical activity of students needs to be increased as well as the amount of training in extracurricular time.

Keywords: physical development, physical efficiency, physical education of students

Введение

Выпускники высших медицинских учебных заведений должны владеть навыками сохранения высокой физической и творческой активности, отличаться крепким здоровьем и хорошей общей работоспособностью, базирующейся на необходимой физической подготовленности и хорошем физическом развитии. Поэтому при организации учебного процесса по дисциплине «физическая культура» для адекватного расширения двигательного режима студентов необходимо учитывать состояние здоровья, физического развития и работоспособность [1, 2]. Так как показатель физической работоспособности имеет высокую корреляцию с качеством

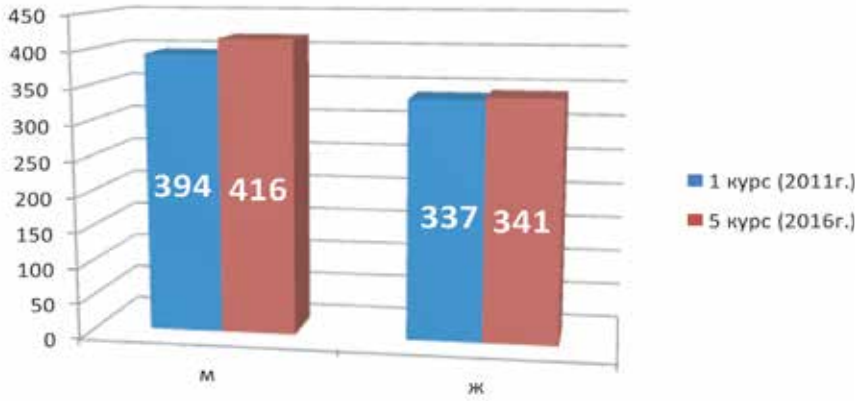


Рис. 1. Весо-ростовой показатель (индекс Кетле).
Fig. 1. Weight-growth index (Quetelet index).

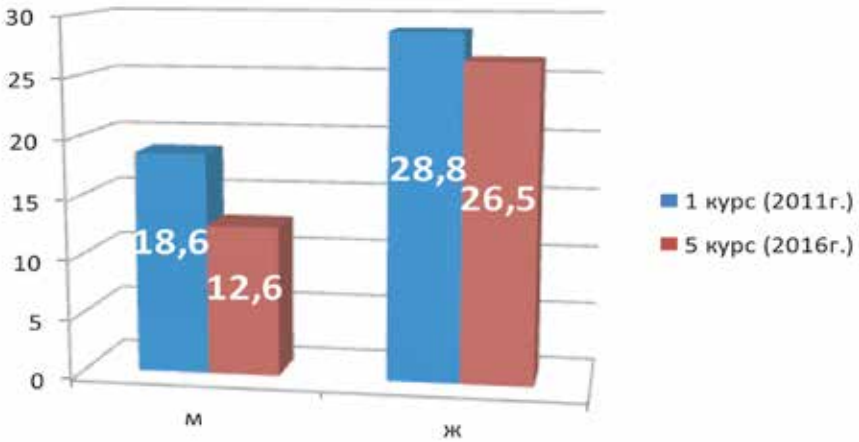


Рис. 2. Показатель крепости телосложения (индекс Пинье).
Fig. 2. Body build index (Pignet index).

выносливости, которое необходимо в профессиональной деятельности и в повседневной жизни, то он косвенно отражает состояние физического развития и здоровья студента, его пригодность к занятиям физической культурой и спортом [3].

Ежегодный анализ физического развития необходим для коррекции занятий, проводимых в высших учебных заведениях, для совершенствования разнообразных двигательных навыков и физических качеств у студентов-медиков, постепенного развития их тренированности, характеризующейся комплексом морфологических и функциональных сдвигов в деятельности организма [4].

Цель исследования: лонгитюдное исследование показателей физического развития и физической работоспособности студентов Кубанского государственного медицинского университета в течение пяти лет обучения.

Материалы и методы

Для повышения качества занятий физической культурой сотрудниками кафедры ФК, ЛФК, и ВК КубГМУ ежегодно проводились исследования показателей физического развития и физической работоспособности студентов. В данной работе приведены лонгитюдные исследования физического развития студентов первого курса в 2011 году и пятого курса в 2016 году. Для этого было обследовано 640 студентов (422 девушек и 218 юношей) в возрасте 17-23 лет.

Уровень физического развития оценивали с помощью методов антропометрических стандартов и индексов. В работе использовались антропометрические показатели: рост из положения стоя (см); масса тела (кг); экскурсия грудной клетки на вдохе, выдохе и паузе (см); частота сердечных сокращений (ЧСС) (уд. в мин) и артериальное давление (АД) (мм рт. ст.) в покое. Рассчитывали индексы пропорциональности физического развития: весо-ростовой показатель − индекс Кетле (ИК), уровень пропорциональности развития грудной клетки − индекс Эрисмана (ИЭ) и ее экскурсии, крепости телосложения − индекс Пинье (ИП) [5, 6]. Полученные данные сравнивали с величинами, приведенными в таблицах для оценки физического развития студентов [7]. Уровень физической работоспособности (ФР) определяли с помощью двухступенчатого степ-теста (PWC170) в модификации М.Ф. Сауткина, величина которого коррелирует с общим объемом тренировочных нагрузок и с показателем максимального потребления кислорода (МПК), который рассчитывали по формуле [8]. Обработка полученных результатов осуществлялась с помощью компьютерной программы Exel. При этом рассчитывались средняя арифметическая величина (M) и ошибка средней арифметической (±m). Достоверность различий (p) определялась по критерию Стьюдента (t).

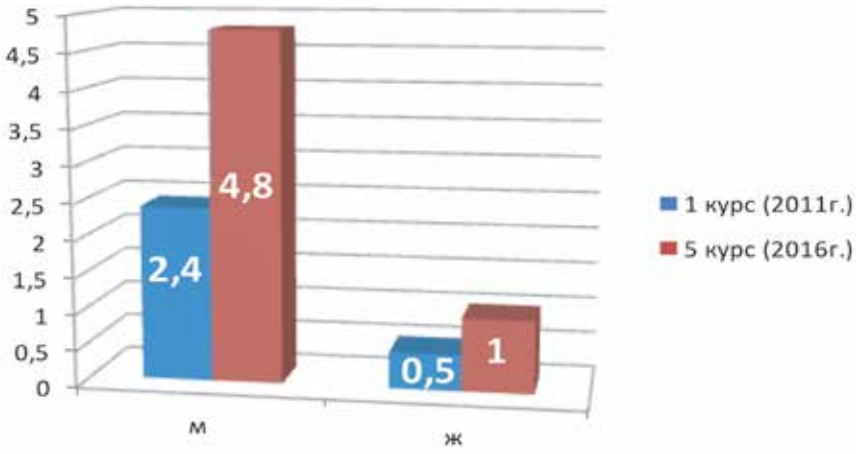


Рис. 3. Показатель пропорциональности развития грудной клетки (индекс Эрисмана).
Fig. 3. The chest proportion index (Erisman index).

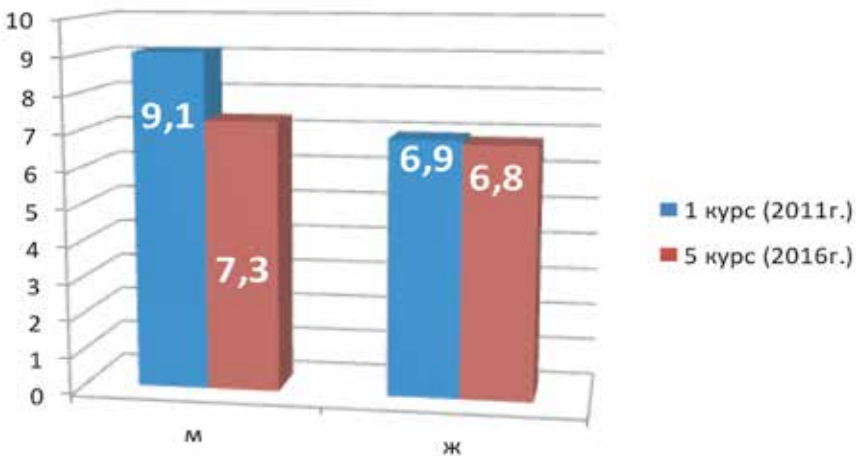


Рис. 4. Показатель экскурсии грудной клетки.
Fig. 4. The index of the chest excursion.

Результаты и обсуждение

Медико-биологическими исследованиями установлено, что у студентов в возрасте 17-19 лет планомерно продолжается рост тела в длину и морфофункциональное развитие организма. Наблюдается увеличение массы тела, окружности и экскурсии грудной клетки, физической работоспособности.

Сравнительный анализ контингента обучающихся студентов Кубанского государственного медицинского университета показал, что средние величины основных антропометрических показателей студентов за пять лет достоверно не изменились. Так, к пятому курсу средняя масса тела у девушек увеличилась на 2 кг, у юношей на 4 кг и составила 57,6±6,21 кг и 74,9±1,24 кг, рост 165,6±0,57 см и 179,7±1,09 см соответственно ($p>0,05$). Весо-ростовой показатель (рис.1) остался в диапазоне приемлемых величин для данного возраста [7, 9].

ИП отражает пропорциональность основных антропометрических показателей при оценке крепости телосложения: чем меньше его величина, тем более правильным является телосложение. У девушек на пятом курсе оценка осталась «слабая» 26,5±1,01 см ($p>0,05$), у юношей она достоверно снизилась ($p<0,05$) и стала «хорошей» 12,6±2,1 см (рис. 2).

ИЭ, который равен разности между величиной окружности грудной клетки в паузе и половиной длины тела, достоверно повысился к пятому курсу, но остался ниже нормальных величин (у девушек 1,0 см, у юношей 4,8 см; ($p<0,05$) (рис. 3), что указывает на недостаточное развитие грудной клетки исследуемых (узкогрудость).

Показатель экскурсии грудной клетки у юношей снизился на 19%, у девушек – не изменился (рис. 4).

Исследование ЧСС показало ее снижение на 7% у студенток до 82±1,9 ударов в минуту ($p>0,05$), у студентов ЧСС не изменилась и составила 80±1,7 ударов в минуту ($p>0,05$). Снижение ЧСС может быть связано с восстановлением гормонального фона у старшекурсников, который у первокурсников часто меняется в связи с возрастом. Величина артериального давления у юношей пятого курса 119/80±0,2/0,1 мм рт. ст. и у девушек 114/67±0,3/0,2 мм рт. ст. практически не изменилась ($p>0,05$) и находится в пределах нормы.

Анализ полученных результатов показал, что ФР и МПК к пятому курсу у студентов-медиков имели тенденцию к снижению. Так, величина PWC170 у студентов первого курса составляла 1,83±0,2, к пятому курсу снизилась до 1,71±0,2 Вт/кг ($p>0,05$), у студенток соответственно с 1,66±0,3 до 1,57±0,3 Вт/кг ($p>0,05$). Это соответствует по-

казателям молодых здоровых нетренированных мужчин и женщин. Величина МПК зависит от развития систем дыхания и кровообращения, поэтому Всемирная организация здравоохранения признала МПК наиболее объективным и информативным показателем функционального состояния кардиореспираторной системы. Относительная величина МПК у студентов 1 курса составила 35±0,06мл/мин/кг. В процессе обучения к пятому курсу она снизилась до 33,9±0,06 мл/мин/кг (p>0,05). У девушек данный показатель изменился соответственно с 37,5±0,05 мл/мин/кг до 37,9±0,07 мл/мин/кг (p>0,05).

Заключение

Исходя из вышеизложенного, можно сделать следующие выводы:

1) анализ физического развития студентов, который оценивали с помощью методов антропометрических стандартов и индексов к пятому курсу практически не изменился и соответствует возрастным критериям, характерным для краснодарского края;
2) зафиксирована тенденция снижения ФР и МПК к пятому курсу у студентов-медиков;
3) исследуемые показатели указывают на недостаточную физическую нагрузку и двигательную активность в процессе обучения, что является следствием перехода на одноразовые занятия в неделю по физической культуре;

Для повышения двигательной активности студентов рекомендуется разработать комплекс самостоятельных занятий, а также увеличить их количество во внеучебное время за счет посещения спортивных секций, участия в туристических походах, «ближнем» туризме, прогулках и других формах оздоровительной физкультуры.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гонсалес С.Е. *Вариативность содержания занятий студентов по дисциплине «Физическая культура»: монография*. М.: Российский университет дружбы народов; 2013. 196 с. [Gonsales S.E. *Variativnost' soderzhaniya zanyatij studentov po discipline "Fizicheskaya kul'tura": monograph.* M.: The Peoples' Friendship University of Russia; 2013. 196 p. (In Russ.)].

2. Замятина Н.В., Мандриков В.Б. Направления формирования культуры здоровьесбережения, как основы оздоровительной деятельности будущих врачей: *Монография*. Волгоград: Изд-во ВолгГМУ; 2011. 156 с. DOI:613.956:378.178-075.8. [Zamyatina N.V., Mandrikov V.B. Napravleniya formirovaniya kul'tury zdorov'esberezheniya, kak osnovy ozdorovitel'noj deyatel'nosti budushchih vrachej. *Monograph*. Volgograd: VolgGMU Publishing House; 2011. 156 p. (In Russ.). DOI: 613.956:378.178-075.8].

3. Порубайко Л.Н., Рудева Т.В., Игнатенко А.С., Козыренко Е.А., Скидан М.Н. Мониторинг показателей физического развития и заболеваемости студентов педиатрического факультета. *Международный журнал экспериментального образования.* 2014; 4(1): 221-222. DOI: 613.956:378.178-075.8 [Porubayko L.N., Rudeva T.V., Ignatenko A.S., Kozyrenko E.A., Skidan M.N. Monitoring pokazatelej fizicheskogo razvitiya I zabolevaemosti studentov pediatricheskogo fakul'teta. *International journal of experimental education*. 2014; 4(1): 221-222. (In Russ.). DOI: 613.956:378.178-075.8].

4. Negasheva M.A., Mishkova T.A. Morphofunctional parameters and adaptation capabilities of students at the beginning of the third millennium. *J Physiol Anthropol Appl. Human Sci.* 2015; 24(4): 397-402.

5. Макарова Г.А., Локтев С.А. *Врачебно-педагогический контроль в физкультурно-оздоровительных группах: Методические рекомендации для спортивных врачей и тренеров*. Краснодар: 2014. 38 с. [Makarova G.A., Loktev S.A. *Vrachebno-pedagogicheskij kontrol' v fizkul'turno-ozdorovitel'nyh gruppah: Metodicheskie recomendacii dlya sportivnyh vrachej i trenerov*. Krasnodar: 2014. 38 p. (In Russ.)].

6. Граевская Н.Д., Долматова. Т.И. *Спортивная медицина: Курс лекций и практические занятия* М.: Спорт; 2014. 304 с. [Graevskaya N.D., Dolmatova T.I. *Sports medicine: a course of lectures and practical classes.* M.: Sport, 2014. 304 p. (In Russ.)].

7. Чоговадзе А.Ф, Круглый М.М. *Врачебный контроль в физическом воспитании и спорте*. М.: Медицина; 1977. 152 с. [Chogovadze A.F., Krugliy M.M. *Medical control in physical education and sport.* M.: Medicine; 1977. 152 p. (In Russ.)].

8. Рудева Т.В., Порубайко Л.Н., Козыренко Е.А., Скидан М.Н., Бойченко С.Ф. Физическая подготовленность и работоспособность студентов-медиков. *Международный журнал экспериментального образования.* 2015; 4(4): 208-209. DOI: 613.956:378.178-075.8. [Rudeva T.V., Porubayko L.N., Kozyrenko E.A., Skidan M.N., Boychenko S.F. Fizicheskaya podgotovlennost' i rabotosposobnost' studentov-medikov. *International journal of experimental education*. 2015; 4(4): 208-209. (In Russ.) DOI:613.956:378.178-075.8].

9. Завьялов А.В., Исаков Е.Ю. *Физическое воспитание в вузе: учебное пособие*. М.: Всероссийский государственный университет юстиции (РПА Минюста России); 2015. 94 с. [Zav'yalov A.V., Isakov E.Y. *Fizicheskoe vospitanie v vuze; uchebnoe posobie*. M.: Russian state university of justice (RLA of the Ministry of Justice of Russia); 2015. 94 p. (In Russ.)].

Поступила / Received 10.05.2018
Принята в печать / Accepted 28.06.2018

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

Контактная информация: *Рудева Татьяна Владимировна; тел.: 8 (967) 305-37-26; e-mail: bsf13@list.ru; Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Гагарина, д. 99.*

Corresponding author: *Tatyuna V. Rudeva; tel.: 8 (967) 305-37-26; e-mail: bsf13@list.ru; 99, Gagarina str., Krasnodar, Russia, 350063.*

Ю. П. САВЧЕНКО[1], В. М. БЕНСМАН[1], И. В. СУЗДАЛЬЦЕВ[2], Г. К. КАРИПИДИ[1], В. А. ГОЛЬБРАЙХ[3], Б. М. БЕЛИК[4], Н. Ю. КАЛИНИНА[1], М. И. ДЕНИСОВА[1]

ПОСТХОЛЕЦИСТЭКТОМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, ВЫЗВАННЫЙ РАЗЛИЧНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ КИШЕЧНОЙ ПРОХОДИМОСТИ

[1]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Седина, д. 4, Краснодар, Россия, 350063.
[2]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Мира, д. 310, Ставрополь, Россия, 355017.
[3]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пл. Павших борцов, д.1, Волгоград, Россия, 400131.
[4]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пер. Нахичеванский, д. 29, Ростов-на-Дону, Россия, 127994.

АННОТАЦИЯ

Цель. Доказать связь постхолецистэктомического синдрома с хроническим нарушением дуоденальной проходимости, спаечной болезнью брюшины и хроническим колостазом и разработать способы его лечения.

Материалы и методы. За период с 2004 по 2016 год мы наблюдали 140 больных с явной картиной постхолецистэктомического синдрома, проявившегося после операций на внепечёночных желчных путях клиникой нарушений пассажа по пищеварительному тракту.

Результаты. Результаты наших исследований показывают, что при колостазе у больных с неблагоприятными исходами после холецистэктомий создается ряд условий, вызывающих различные патологические явления. Так, колостаз может вызывать функциональные изменения в желчных путях вследствие перерастяжения участков толстой кишки скопившимся содержимым. Функциональные нарушения могут быть следствием натяжения мезоколон опущенной поперечной ободочной кишкой или дуоденоеюнальной связки, суживающей просвет двенадцатиперстной кишки. Высоко расположенный печеночный угол толстой кишки, деформируя желчевыводящие протоки и двенадцатиперстной кишки, также может стать причиной постхолецистэктомического синдрома.

Заключение. Отдаленные результаты хирургического лечения патологических состояний после холецистэктомии зависят не только от состояния того органа, на котором производилось оперативное вмешательство, но и от физиологически связанных с ним других органов и систем организма. Здесь вновь имеют важное значение билиобилиарные и энтероэнтеральные связи. В оценке отдаленных результатов хирургического лечения этой категории больных немаловажное значение имеют и психосоматические расстройства пациента. Результаты хирургического лечения хронического нарушения дуоденальной проходимости зависят от выбранных типов операций. Так, выключение двенадцатиперстной кишки (ДПК) из пассажа пищи дает лучшие результаты по сравнению с операциями, направленными на улучшение прохождения пищи через ДПК. Наложение холедохоеюностомы и дуоденоэнтероанастомоза малоэффективно. В наиболее тяжелых случаях хронического нарушения дуоденальной проходимости двухстороннее выключение двенадцатиперстной кишки с дуоденоэнтеростомией может быть единственным эффективным методом ее коррекции, но при этом не исключается развитие пострезекционного синдрома.

Ключевые слова: постхолецистэктомический синдром, колостаз, спаечная болезнь брюшины

Для цитирования: Савченко Ю.П., Бенсман В.М., Суздальцев И.В., Карипиди Г.К., Гольбрайх В.А., Белик Б.М., Калинина Н.Ю., Денисова М.И. Постхолецистэктомический синдром, вызванный различными нарушениями кишечной проходимости. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2018; 25(4): 79-84. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-79-84

For citation: Savchenko Ju.P., Bensman V.M., Suzdal'cev I.V., Karipidi G.K., Gol'brajh V.A., Belik B.M., Kalinina N.Ju., Denisova M.I. Postcholecystectomy syndrome caused by various disorders of intestinal permeability. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2018; 25(4): 79-84. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-79-84

Y. P. SAVCHENKO[1], V. M. BENSMAN[1], I. V. SUZDAL'CEV[2], G. K. KARIPIDI[1], V. A. GOLBRAIH[3], B. M. BELIK[4], N. J. KALININA[1], M. I. DENISOVA[1]

POSTCHOLECYSTECTOMY SYNDROME CAUSED BY VARIOUS DISORDERS OF INTESTINAL PERMEABILITY

[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]Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, ul. Mira, d. 310., Stavropol, Russia, 355017.
[3]Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Volgograd State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, ar. Pavshih borcov, ∂.1, Volgograd, Russia, 400131.
[4]Federal state budgetary educational institution of higher education "Rostov State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, l. Nakhichevansky, 29, Rostov-on-Don, Russia, 127994.

ABSTRACT

Aim. This study was designed to prove the connection between postcholecystectomy syndrome, chronic disorder of duodenal patency, adhesive disease of the abdominal cavity, and chronic colostasis and to develop the methods of its treatment.

Materials and methods. During the period from 2004 to 2016 we monitored 140 patients with a clear picture of postcholecystectomy syndrome which was manifested after the surgeries on the extrahepatic biliary tract by clinic of passage disorders in the digestive tract.

Results. The results of our study indicate that there are created a number of conditions that cause various pathologies in patients with colostasis who have unfavorable outcomes after cholecystectomy. Colostasis can cause functional changes in the biliary tract due to the overstretch of the colon areas by the accumulated contents. Functional disturbances can be a consequence of the tension of the mesocolon lowered by the transverse colon or duodenojejunal ligament narrowing the lumen of the duodenum. The hepatic angle of the large intestine in high position, deforming the bile duct and duodenum, can also cause postcholecystectomy syndrome.

Conclusion. Long-term results of the surgical treatment of the pathological conditions after cholecystectomy depend not only on the condition of the organ which surgery was performed on but also on other physiologically related organs and body systems. The biliary and enteroenteric connections are very important in this case. Psychosomatic disorders of the patient are also crucial while assessing the long-term results of the surgical treatment of this type of patients. The results of the surgical treatment of the duodenal patency chronic disorders depend on the selected type of surgery. Thus, the exclusion of the duodenum from the food passage gives better results than the surgeries aimed at improving the passage of food through the duodenum. The choledochojejunostomy and duodenoenterostomy are not effective. In the most severe cases of duodenal patency chronic disorders two sided exclusion of the duodenum with duodenenterostomy can be the only effective method of its correction but the development of post-resection syndrome cannot be ruled out.

Keywords: postcholecystectomy syndrome, colostasis, adhesive disease of the abdominal cavity

Введение

Ежегодно в мире производится более 6 млн. хирургических вмешательств по поводу холецистита, в том числе в России около 140 тыс. По данным ряда авторов, отдаленные результаты хирургического лечения холецистита в 6-40% случаев остаются неудовлетворительными [1-10]. Наряду с тактическими и техническими ошибками, неудовлетворительные отдаленные результаты после холецистэктомий связаны с неполным дооперационным выявлением сопутствующих или сочетанных заболеваний [11-16]. Сложность проблемы состоит в том, что причины патологических состояний, нередко обнаруживаемых после удаления желчного пузыря, разнообразны и не всегда связаны с поражением билиарной системы. Нередко они зависят от невыявленных заболеваний других органов и систем, существовавших до удаления желчного пузыря и дававших ложную клинику «холецистита». Кроме того, они могут возникнуть от непосредственной связи с оперативным вмешательством [2, 11]. Подобные состояния обычно объединяются в одну группу под названием «постхолецистэктомический синдром» (ПХЭС) [2]. В данной статье хотелось бы обратить внимание на ряд патологических процессов, вызывающих нарушение пассажа по кишечнику и тем самым генерирующих клинику.

Цель исследования: выявить связь ПХЭС с хроническим нарушением дуоденальной проходимости (ХНДП), спаечной болезнью брюшины и хроническим колостазом и разработать способы его лечения.

Материалы и методы

За период с 2004 по 2016 год мы наблюдали 140 больных с явной картиной ПХЭС, проявившегося после операций на внепечёночных желчных путях клиникой нарушений пассажа по пищеварительному тракту.

Хроническое нарушение дуоденальной проходимости отмечено у 74 больных. Всем этим больным ранее была произведена холецистэктомия, которая у 12 сочеталась с супрадуоденальной холедоходуоденостомией, а в 4 случаях до-

полнялась папиллосфинктеротомией. Нужно отметить, что только у 7 больных холецистэктомия была произведена по поводу флегмонозного холецистита, у 67 он был хроническим, причем лишь у 14 – калькулезным. Из 8 больных в 6 случаях при повторных операциях обнаружены замазкообразные массы в желчных путях, у двух пациентов патологии желчевыводящей системы не выявлено.

Спаечный процесс брюшной полости, как причина болей в отдаленные сроки после холецистэктомии, выявлен у 19 пациентов. 13 больным данный диагноз выставлен до операции, наряду с диагнозом «холецистит», на основании рентгеновского и лапароскопического методов исследования, а у 6 его посчитали основным после оперативного вмешательства.

Хронический толстокишечный стаз – длительное нахождение кишечного содержимого во всей или в каком-либо сегменте толстой кишки, диагностирован у 47 больных, перенесших холецистэктомию. По данным авторов, занимающихся проблемой лечения колостаза, упорные запоры встречаются у 30,2-39% всех колопроктологических больных [3, 8, 11, 14].

Наиболее тяжело чувствовали себя больные ПХЭС, обусловленным хроническим нарушением дуоденальной проходимости, у которых холецистэктомия сочеталась с наложением холедоходуоденоанастомоза (ХДА). У них возникали явления холангита и хронического панкреатита. На операции у всех больных ХНДП было выявлено, что ДПК расширена, несколько отёчна, горизонтальная часть её выбухает через брыжейку поперечно-ободочной кишки.

Механическая природа ХНДП была выявлена у 13 больных (17, 6%). В 6 случаях найдена артериомезентериальная компрессия ДПК, у 4-х больных выявлен спаечный перидуоденит в области связки Трейтца, у двух – парааортальный лимфаденит и кольцевидная ПЖ у одного больного.

Функциональный дуоденостаз, выявленный у 61 больного (82,4%), явился основным видом ХНДП. Очевидно, ведущую роль в развитии функционального дуоденостаза играют расстройства вегетативной иннервации ДПК. Клиническая картина ХНДП чрезвычайно разнообразна, но в большинстве случаев она протекала под видом холецистопанкреатита, язвенной болезни желудка или ДПК, что и явилось источником диагностических ошибок. Пациенты предъявляли жалобы на горечь во рту, тошноту, рвоту, у четырех больных рвота была частой. Температура тела во время приступов повышалась редко, желтуха не наблюдалась ни разу. При дуоденографии стаз контрастной массы отмечался преимущественно в нижней горизонтальной ветви ДПК. Развернутая дуоденальная петля у 8 больных была обусловлена увеличением ПЖ в области головки или тела. При проведении релаксационной дуоденографии дуоденостаз становился более выраженным. Дуоденоскопия позволила у большинства больных выявить патологические изменения: дуоденит у 27 больных и папиллит у 9 пациентов. Кроме того, у 3 больных обнаружено выбухание задней стенки ДПК, свидетельствующее об увеличении головки ПЖ вследствие хронического панкреатита. Немаловажная роль в интерпретации диагноза ХНДП принадлежит интраоперационной диагностике. У 23 больных ДПК расширена, отечна, нижняя горизонтальная часть выбухает через брыжейку поперечной ободочной кишки. В 10 наблюдениях обнаружены спайки, деформирующие дуоденоеюнальный переход, в 14 − высокое расположение дуоденоеюнального перехода, а у 18 пациентов в этом месте обнаружена гиперплазия мезентериальных лимфоузлов.

Для выбора рационального метода лечения ХНДП необходима четкая дифференциация, что нередко представляет определенные трудности, обусловленные полиморфизмом клинической картины ХНДП.

Для лечения больных с дуоденобилиарной дискинезией как причиной ПХЭС мы применяли седативные препараты, общеукрепляющее лечение, паранефральные блокады, индуктотерапию, новокаиновые орошения ДПК. При выявлении у 61 больного акинетической и гипокинетической дискинезии назначались гангиоблокаторы (обзидан, бензогексоний), а так же реглан (церукал). Кроме медикаментозной терапии мы использовали гастроэнтеростимулятор ГЭС-35-0 "Эндатон-01Б". Аппарат генерирует монополярные импульсы прямоугольной формы и серии биполярных импульсов, работает в непрерывном и периодическом режимах с частотой импульсов 12,5; 25; 50; 100 Гц±20%. Электростимуляцию можно осуществлять транскутанно и трансдуоденально. Консервативное лечение позволило улучшить состояние 43 (58,1%) больных. У 23 (31,2%) больных, которым консервативное лечение не принесло облегчения, коррекцию ХНДП осуществляли оперативно-хирургическими способами.

Радикальным способом оперативной коррекции артерио-мезентериальной компрессии ДПК является операция Робинсона, которая заключается в пересечении двенадцатиперстно-тощекишечного изгиба после его мобилизации, с последующим наложением дуоденоеюноанастомоза впереди брыжеечных сосудов. Рассечение связки Трейтца с мобилизацией и низведением ДПК явилось основным способом коррекции ХНДП, обусловленной перидуоденитом, деформацией и высоким стоянием двенадцатиперстно-тощекишечного изгиба. Эту операцию, уменьшающую компрессию ДПК брыжеечными сосудами, выполнили двум больным. При осложнениях функционального дуоденостаза в виде холангита, производили холедохоеюностомию на выключенной петле, а также оперативные вмешательства, направленные на выключение и разгрузку ДПК.

Спаечная болезнь. Из 19 пациентов, у которых причиной ПХЭС оказалась спаечная болезнь брюшины, деформирующая внепечёночные желчные пути, в 6 случаях причиной болей явилась тонкокишечная

спаечная интермитирующая непроходимость. При рентгеноскопии желудочно-кишечного тракта отмечена резкая деформация желудка и ДПК, нарушающая их функцию, нехарактерная для язвенной деформации. На холангиограмме в ряде случаев отмечено изменение положения и формы холедоха, но без признаков нарушения его проходимости. Важно отметить, что особо обширные и мощные сращения брюшины наблюдались у 7 больных с длительно функционирующими желчными свищами, образовавшимися после холецистэктомии. Из 19 больных, отнесенных к этой категории ПХЭС, трое были оперированы по поводу первично-острого холецистита, четверо – по поводу гангренозного, с явлениями перитонита, а 12 – по поводу длительно протекающего хронического рецидивирующего холецистита. Семеро больных со спаечным ПХЭС были уже повторно оперированы по поводу конкрементов и стеноза БСД. Троим накладывался ХДА, а двоим произведена трансдуоденальная папиллосфинктеротомия. Во всех случаях дренировался общий желчный проток (ОЖП) и подпеченочное пространство.

Из 19 больных, у которых причиной ПХЭС оказался спаечный процесс брюшины, оперировано 11 человек. Операция заключалась в выполнении висцеролиза, устранении деформации магистральных желчных путей, ДПК, желудка, печеночного угла толстой кишки. У двух больных произведена сегментарная резекция тонкой кишки.

Хронический колостаз может симулировать холецистит, желчнокаменную и язвенную болезнь, аппендицит и многие другие заболевания [17]. Многочисленными экспериментами доказано, что двигательная функция тонкой и толстой кишки тесно связана с функцией желчевыделительной системы. Поэтому понятно, что только удаление желчного пузыря по поводу холецистита не изменяет весь «тифлохолецистический комплекс»: устраняется лишь следствие, а не причина возникновения данного страдания. У таких больных после холецистэктомии часто не наступает ожидаемого выздоровления [6, 8].

У 47 больных, выписанных после холецистэктомии без улучшения, самое тщательное обследование не позволило выявить какую-либо другую причину страдания, кроме хронического толстокишечного стаза. ПХЭС на почве хронического колостаза в 83% случаев отмечен у пациентов женского пола в возрасте от 22 до 74 лет. У больных с хроническим колостазом имел место двойственный характер патологии толстой кишки и желчевыводящей системы. Так, у 9 больных на первый план выступали признаки хронического колостаза, а симптомы поражения желчевыводящих путей были сомнительны или кратковременны. Напротив, вторую, преобладающую, группу составили 38 пациентов, у которых взаимосвязь между этими заболеваниями была настолько тесна, что клинические признаки составляли единый синдром. У 41 (87,2%) из 47 больных с выявленным после холецистэктомии колостазом, печеночный и селезеночный углы были расположены и фиксированы высоко, а восходящие и нисходящие отделы ободочной кишки прилежали к провисающей поперечной ободочной, образуя как бы «двустволку», нарушающую продвижение каловых масс. Поперечная ободочная кишка располагалась низко, достигая иногда малого таза. Данные клинических исследований и функциональной ирригоскопии, позволили установить, что главной причиной хронического колостаза можно считать перегибы толстой кишки, построенной по антропоморфному типу.

Показаниями к реконструктивной операции, по нашим данным, являются: 1) выраженные органические изменения ободочной кишки в стадии декомпенсации; 2) отсутствие позывов к самостоятельному акту дефекации; 3) выраженный болевой синдром; 4) ухудшение общего состояния и прогрессивное снижение массы тела; 5) отсутствие эффекта от всех видов консервативного лечения.

Методом выбора должно быть такое реконструктивное хирургическое вмешательство на кишечнике, с помощью которого при максимальном сбережении органа возможно было бы устранить его врожденные нецелесообразные особенности строения и функции. С этой целью нами у 18 больных использован новый способ оперативного лечения хронического колостаза. Суть операции состоит в трансформации ободочной кишки с удалением наиболее измененных ее отделов и наложением трансверзо-ректального анастомоза. Резецируется часть поперечно-ободочной кишки, селезёночный угол, нисходящая и сигмовидная кишка. Восходящая кишка разворачивается по часовой стрелке с сохранением сосудистых аркад и разрушением пленчатых отложений, укладывается и фиксируется к забрюшинному пространству. Накладывается трансверзо-(ректо)-сигмоанастомоз. Коррекция толстой кишки при хроническом толстокишечном стазе (трансформация 2-го типа строения толстой кишки в 1-й тип) нами произведена 18 (16,8%) больным после холецистэктомии.

Результаты и обсуждение

При интраоперационном поиске причин *хронического дуоденостаза* обнаруживали расширение нижней горизонтальной ветки ДПК (до 5 см у 9 больных, до 6-8 см – у 7, до 9-10 см – у 7), спаечный процесс в области дуоденоеюнального перехода (16 больных), высокое его расположение (14). Обращало на себя внимание наличие у 18 (78,3%) больных резко гиперплазированных лимфатических узлов в корне брыжейки тонкой кишки, поперечной ободочной кишке и, особенно, в зоне дуоденоеюнального перехода. У 11 (47,8%) больных мы применяли операционную дуоденографию, которая являлась простым и высокоинформативным методом диагностики, особенно при органической артериомезентериальной компрессии.

Все больные, оперированные по поводу ПХЭС на почве *спаечной болезни*, в раннем послеоперационном периоде отметили улучшение. Летальных исходов не было.

Результаты наших исследований показывают, что при *колостазе* у больных с неблагоприятными исходами после холецистэктомий создается ряд условий, вызывающих различные патологические явления. Так, колостаз может вызывать функциональные изменения в желчных путях вследствие перерастяжения участков толстой кишки скопившимся содержимым. Функциональные нарушения могут быть следствием натяжения мезоколон опущенной поперечной ободочной кишкой или дуоденоеюнальной связки, суживающей просвет ДПК. Высоко расположенный печеночный угол толстой кишки, деформируя желчевыводящие протоки и ДПК, также может стать причиной ПХЭС.

Отсутствие декомпенсированных нарушений моторики позволило у большинства оперированных больных улучшить пассаж пиши по ДПК путем выполнения операции Робинсона или низведения кишки рассечением связки Трейтца. При восходящем холангите, в том числе и после ХДА, у больных с функциональными нарушениями моторики ДПК наилучшие результаты получены после ее выключения: у 9 из 12 больных симптомы холангита исчезли, септических язв дуоденоэнтероанастомоза не выявлено. Из двух больных, перенесших пересечения связки Трейца, в одном случае через 5 месяцев после операции снова появились боль в правом подреберье и рвота желчью. При гастрофиброскопии выявлен дуоденогастральный рефлюкс-гастрит, однако рентгенологически сдавления и нарушения пассажа контрастной массы по ДПК не отмечено. Через 14 месяцев после первой операции больной произведена резекция желудка по Ру с хорошим отдаленным результатом.

Отдаленные результаты хирургического лечения ХНДП изучены у 23 больных. Среднее время наблюдения после операции составило 3,1 года. Хорошие результаты получены у 13 (56,3%), а плохие – лишь у 1 (4,4%) больного.

При хирургическом лечении ХНДП наиболее благоприятные отдаленные результаты получены при выключении ДПК из пассажа пищи, чем при операциях, направленных на улучшение прохождения ее через ДПК. Наложение холедохоеюностомы и дуоденоэнтероанастомоза – малоэффективные вмешательства.

Результаты хирургического лечения хронического толстокишечного стаза после холецистэктомии были изучены у 18 больных в возрасте от 28 до 72 лет. Установлено, что после коррекции толстой кишки на 5-7-й день у больных появляется стул. Боли исчезали к 7-10-ому дню, а метеоризм и сухость во рту – к моменту выписки. Больные быстро набирали вес. Трудоспособность восстанавливалась полностью к 3-4-ому месяцу. Улучшались биохимические показатели (нормализовался билирубин крови, АСТ, АЛТ, белок, белковые фракции, печеночные пробы и др.). Хроматическое дуоденальное зондирование подтверждало нормализацию функции желчевыделительной системы. Приходили к норме показатели, отражающие функцию ПЖ. Субъективно все больные отмечали исчезновение или смягчение клинических симптомов, однако почти все больные в течение 2 лет нуждались в диете и санаторно-курортном лечении.

Заключение

У значительного числа больных с рецидивом болей после холецистэктомии выявляются функциональные и морфологические изменения ДПК и БСД, которые, в свою очередь, могут вызывать заболевания желчевыводящих путей и ПЖ. Так, у 88,4% больных хроническим панкреатитом были выявлены нарушения двигательной активности ДПК по гипомоторному типу.

Результаты хирургического лечения ХНДП зависят от выбранных типов операций. Так, выключение ДПК из пассажа пищи дает лучшие результаты по сравнению с операциями, направленными на улучшение прохождения пищи через ДПК. Наложение холедохоеюностомы и дуоденоэнтероанастомоза – малоэффективно. В наиболее тяжелых случаях ХНДП двухстороннее выключение ДПК с дуоденоэнтеростомией может быть единственным эффективным методом ее коррекции, но при этом не исключается развитие пострезекционного синдрома.

Врожденные анатомо-функциональные особенности толстой кишки имеют немаловажное значение в развитии клинических признаков ПХЭС, и не учитывать их в качестве причины страдания, а также при лечении больных в отдаленные сроки после холецистэктомии, нельзя. Только комплексное обследование предоставляет возможность выявить группу больных с хроническим толстокишечным стазом, обусловленным особенностями строения ободочной кишки, и позволяет высказать мнение, что при безуспешности консервативной терапии может быть применено хирургическое лечение, направленное на устранение колостаза.

Отдаленные результаты хирургического лечения патологических состояний после холецистэктомии зависят не только от состояния того органа, на котором производилась оперативное вмешательство, но и от физиологически связанных с ним других органов и систем организма. Здесь вновь имеют важное значение билиобилиарные и энтероэнтеральные связи. В оценке отдаленных результатов хирургического лечения этой категории больных немаловажное значение имеют и психосоматические расстройства пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ильченко А.А. Почему холецистэктомия не всегда улучшает качество жизни? *Фарматека.* 2012; № 17 (250): 23-29. [Il'chenko A.A. Pochemu holecistjektomija ne vsegda uluchshaet kachestvo zhizni? *Farmateka.* 2012; № 17 (250): 23-29. (In Russ.)].

2. Марков П.В., Ономриев В.И., Григоров С.П., Фоменко И.В. Пластика внепеченочных желчных протоков аутотрансплантатом из червеобразного отростка. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2009; № 9: 93-98. [Markov P.V., Onopriev V.I., Grigorov S.P., Fomenko I.V. The plastic of common bile duct by an autograft from the appendix vermiformis. *Kuban Scientific*

Medical Bulletin. 2009; № 9: 93-98. (In Russ., English abstract)].

3 Джавадов Э.А., Кубанов Ф.С., Ткаченко Ю.Н. Хирургическое лечение хронического кишечного стаза у больных с долихоколон. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2010; 9: 53-56. [Dzhavadov Je.A., Kubanov F.S., Tkachenko Ju.N. Hirurgicheskoe lechenie hronicheskogo kishechnogo staza u bol'nyh s dolihokolon. *Khirurgiya.* 2010; 9: 53-56. (In Russ.)].

4 Иванов Л.А., Ильина А.В., Марданов Д.Н. Некоторые патогенетические аспекты энтеральных проявлений постхолецистэктомического синдрома (ПХЭС). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2009; 5: 42-46. [Ivanov L.A., Il'ina A.V., Mardanov D.N. Nekotorye patogeneticheskie aspekty jenteral'nyh projavlenij postholecistjektomicheskogo sindroma. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija.* 2009; 5: 42-46. (In Russ.)].

5. Казюлин А.Н. Нарушения пищеварения при постхолецистэктомическом синдроме и возможности их коррекции. *Медицинский совет.* 2013; 2-2: 14-24. [Kazjulin A.N. Narushenija pishhevarenija pri postholecistjektomicheskom sindrome i vozmozhnosti ih korrekcii. *Medicinskij sovet.* 2013; № 2-2: 14-24. (In Russ.)].

6. Назыров Ф.Г., Акбаров М.М., Девятов А.В., Сайдазимов Е.М., Нишанов М.Ш., Хакимов Ю.У. Результаты резекционных вмешательств на печени на фоне хронической диффузной гепатопатии. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии.* 2015; 2(27): 142-150. [Nazyrov F.G., Akbarov M.M., Devjatov A.V., Sajdazimov E.M., Nishanov M.Sh., Hakimov Ju.U. Rezul'taty rezekcionnyh vmeshatel'stv na pecheni na fone hronicheskoj diffuznoj gepatopatii. *Vestnik jeksperimental'noj i klinicheskoj hirurgii.* 2015; 2(27): 142-150. (In Russ.)].

7. Курбонов К.М., Махмадов Ф.И., Расулов Н.А., Назирбоев К.Р., Мансуров У.У. Причины и тактика лечения "свежих" повреждений желчных протоков. *Новости хирургии.* 2016; 24(2): 120-124. [Kurbonov K.M., Mahmadov F.I., Rasulov N.A., Nazirboev K.R., Mansurov U.U. Causes and treatment tactics of “fresh” injuries of the bile ducts. Novosti hirurgii. 2016; 24(2): 120-124. (In Russ., English abstract)].

8. Савченко Ю.П., Бенсман В.М., Карипиди Г.К., Гуменюк С.Е., Суздальцев И.В. Отдалённые результаты хирургического лечения холецистита в зависимости от способа холецистэктомии. Кубанский научный медицинский вестник. 2016; 5: 98-101. [Savchenko Ju.P., Bensman V.M., Karipidi G.K., Gumenjuk S.E., Suzdal'cev I.V. Long-term results of surgical; treatment of cholecystitis, depending on the method of cholecystectomy. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2016; 5: 98-101. (In Russ., English abstract)].

9. Карпухин О.Ю., Можанов Е.В., Шакуров А.Ф., Елеев А.А. Лапароскопический и лапаротомный доступ в хирургическом лечении хронического колостаза. *Практическая медицина.* 2016; 4-1(96): 93-96. Karpuhin O.Ju., Mozhanov E.V., Shakurov A.F., Eleev A.A. Laparoscopic and laparotomic access in surgical treatment of chronic colostasis. *Prakticheskaja medicina.* 2016; 4-1(96): 93-96. (In Russ., English abstract)].

10. Deval B., Rafii A. For anterior levator plasty in the treatment of rectoceles in women. *Gynecol Obstet Fertil.* 2003; 31(11): 971-973.

11. Мадаминов А.М., Субанов А.А., Авазканова Ш.Д. Хирургическое лечение функциональных нарушений у больных с аномалиями развития и положения толстой кишки. *Вестник Кыргызско-Российского славянского университета.* 2014; 14(4): 117-119. [Madaminov A.M., Subanov A.A., Avazkanova Sh.D. Hirurgicheskoe lechenie funkcional'nyh narushenij u bol'nyh s anomalijami razvitija i polozhenija tolstoj kishki. *Vestnik Kyrgyzsko-Rossijskogo slavjanskogo universiteta.* 2014; 14(4); 117-119. (In Russ.)].

12. Минушкин О.Н., Гусева Л.В., Бурдина Е.Г., Васильченко С.А., Гурова Н.Ю., Кононова Т.Н. Больные после удаления желчного пузыря. Всегда ли это постхолецистэктомический синдром? *Медицинский совет.* 2016; 14: 122-128. [Minushkin O.N., Guseva L.V., Burdina E.G., Vasil'chenko S.A., Gurova N.Ju., Kononova T.N. RF patients after resection of the gall bladder – is it always postcholecystectomy syndrome? *Medicinskij sovet.* 2016; 14: 122-128. (In Russ., English abstract)].

13. Репин М.В., Попов А.В., Репин В.Н., Микрюков В.Ю. Диагностика и коррекция моторно-эвакуаторных нарушений двенадцатиперстной кишки при постхолецистэктомическом синдроме. Медицинский альманах. 2014; 3(33): 125-128. [Repin M.V., Popov A.V., Repin V.N., Mikrjukov V.Ju. Diagnostika i korrekcija motorno-jevakuatornyh narushenij dvenadcatiperstnoj kishki pri postholecistjektomicheskom sindrome. *Medicinskij al'manah.* 2014; 3(33): 125-128. (In Russ.)].

14. Бастраков Э.Н., Карпухин О.Ю., Гюльалиев Ф.Я., Закирзянов М.Х. Опыт лечения больных с хроническим толстокишечным стазом неопухолевого генеза. *Казанский медицинский журнал.* 2010; 91(3): 382-383. [Bastrakov Je.N., Karpuhin O.Ju., Gjul'aliev F.Ja., Zakirzjanov M.H. The experience of treatment of patients with chronic colonic stasis of nonneoplastic origin. *Kazanskij medicinskij zhurnal.* 2010; 91(3): 382-383. (In Russ., English abstract)].

15. Штофин С.Г., Анищенко В.В., Штофин Г.С., Налбандян А.Г., Шумков О.А., Чикинев Ю.В., Чеканов М.Н. Выбор способа коррекции рубцовых поражений внепеченочных желчных протоков и билиодигестивных анастомозов. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017; 9(145): 74-77. [Shtofin S.G., Anishhenko V.V., Shtofin G.S., Nalbandjan A.G., Shumkov O.A., Chikinev Ju.V., Chekanov M.N. Choice of a method of correction of cicatricial lesions of extrahepatic bile ducts and biliodigistive anastomoses. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija.* 2017; 9(145): 74-77. (In Russ., English abstract)].

16. Прудков М.И., Ковалевский А.Д., Натрошвили И.Г. Эндоскопические, чресфистульные и трансабдоминальные вмешательства при холангиолитиазе. *Анналы хирургической гепатологии.* 2013; 18(1): 42-53. [Prudkov M.I., Kovalevskij A.D., Natroshvili I.G. Endoscopic, via fistula and transabdominal interventions in cholangiolithiasis. *Annaly hirurgicheskoj gepatologii.* 2013; 18(1): 42-53. (In Russ., English abstract)].

17. Эгамов Ю.С., Кодиров С., Филатова Н.В., Хайдаров С., Эгамов Б.Ю. Хирургическое лечение хронического колостаза. *Колопроктология.* 2015; S1: 111b-112. [Jegamov Ju.S., Kodirov S., Filatova N.V., Hajdarov S., Jegamov B.Ju. Hirurgicheskoe lechenie hronicheskogo kolostaza. *Koloproktologija.* 2015; S1: 111b-112. (In Russ.)].

Поступила / Received 11.05.2018
Принята в печать / Accepted 02.08.2018

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

Контактная информация: *Савченко Юрий Павлович; тел.: 8 (953) 071-58-75; e-mail: Intro-2@rambler.ru; Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4.*

Corresponding author: *Juriy P. Savchenko; тел.: 8 (953) 071-58-75; e-mail: Intro-2@rambler.ru; 4, Sedina str., Krasnodar, Russia, 350063.*

В. А. ТАРАКАНОВ, А. Е. СТРЮКОВСКИЙ, В. М. СТАРЧЕНКО, В. М. НАДГЕРИЕВ, А. Н. ЛУНЯКА, Е. Г. КОЛЕСНИКОВ, О. А. ТЕРЕЩЕНКО, В. Ш. ВАРДОСАНИДЗЕ

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЁСШИХ ОПЕРАЦИИ НА ТОЛСТОЙ КИШКЕ И АНОРЕКТАЛЬНОЙ ЗОНЕ

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

АННОТАЦИЯ

Цель. Создание и оценка эффективности алгоритма реабилитации детей, перенёсших операции на толстой кишке и аноректальной зоне.

Материалы и методы. Мы располагаем опытом проведения реабилитации 245 больных с аноректальными агенезиями и болезнью Гиршпрунга, в возрасте от 8 месяцев до 15 лет. Для оценки эффективности предложенного алгоритма реабилитационных мероприятий были сформированы 2 идентичные по возрастно-половым показателям и нозологии группы. Основная группа – 136 детей с указанной патологией. Реабилитационные мероприятия проводились по разработанному нами алгоритму. Он включал в себя: раннее бужирование; общее и местное физиотерапевтическое лечение; коррекцию дисбиоза кишечника методом селективной деконтаминации; купирование водно-электролитных и метаболических нарушений. Контрольная группа – 109 пациентов. Реабилитация проводилась по традиционным методикам.

Результаты. При сравнении результатов реабилитации были получены следующие данные: лечебно-профилактическое бужирование у больных контрольной группы проводилось 18,34±1,29 месяца, а у детей составивших основную группу – 9,56±0,94 месяца. Продолжительность лечения недостаточности анальных сфинктеров в контрольной группе составила 23,48±1,95 месяца, а в основной только – 11,29±1,07 месяца. Сроки коррекции дисбактериоза у пациентов контрольной группы – 36,25±2,17 месяца, а у детей основной группы – 14,36±1,14 месяца. Длительность коррекции электролитных нарушений и метаболитных расстройств в контрольной группе составила 14,16±0,57 месяца, а в основной – 6,34±0,28 месяца.

Заключение. Применение разработанного алгоритма реабилитационных мероприятий позволило сократить длительность проведения реабилитации более чем в 2 раза, по всем изучаемым критериям. Это позволяет рекомендовать созданный алгоритм реабилитации для широкого клинического применения.

Ключевые слова: *дети, аноректальные мальформации, болезнь Гиршпрунга, реабилитация*

Для цитирования: Тараканов В.А., Стрюковский А.Е., Старченко В.М., Надгериев В.М., Луняка А.Н., Колесников Е.Г., Терещенко О.А., Вардосанидзе В.Ш. Послеоперационная реабилитация детей перенёсших операции на толстой кишке и аноректальной зоне. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2018; 25(4): 85-89. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-85-89

For citation: Tarakanov V.A., Stryukovsky A.E., Starchenko V.M., Nadgeriev V.M., Lunjaka A.N., Kolesnikov E.G., Tereshchenko O.A., Vardosanidze V.Sh. Postoperative rehabilitation of children who underwent a surgery on the colon and anorectal area. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2018; 25(4): 85-89. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-85-89

V. A. TARAKANOV, A. E. STROKOVSKY, V. M. STARCHENKO, V. M. NADGERIEV, A. N. LUNJAKA, E. G. KOLESNIKOV, O. A. TERESHCHENKO, V. SH. VARDOSANIDZE

POSTOPERATIVE REHABILITATION OF CHILDREN WHO UNDERWENT A SURGERY ON THE COLON AND ANORECTAL AREA

Federal state budgetary educational institution of higher education "Kuban state medical University" of the Ministry of health of the Russian Federation, 4, Sedina str., Krasnodar, Russia, 350063.

ABSTRACT

Aim. The research was carried out to create and evaluate the effectiveness of the rehabilitation algorithm of children who underwent a surgery on the colon and anorectal area.

Materials and methods. We have experience in rehabilitation of 245 patients aged from 8 months to 15 years with

anorectal agenesis and Hirschsprung's disease. To assess the effectiveness of the proposed algorithm of rehabilitation measures we formed 2 identical groups according to age, sex and nosology indicators. The main group consisted of 136 children with abovementioned pathology. Rehabilitation measures were carried out according to the developed algorithm. It included early bougienage, general and local physiotherapy, correction of intestinal dysbiosis by selective decontamination, relief of water-electrolyte and metabolic disorders. The control group consisted of 109 patients. Rehabilitation was carried out according to the traditional methods.

Results. When comparing the results of rehabilitation, the following data were obtained: therapeutic and preventive bougienage was carried out for 18.34±1.29 months in patients of the control group and for 9.56±0.94 months in children of the main group. The duration of anal sphincter insufficiency treatment in the control group was 23.48±1.95 months and only 11.29±1.07 months in the main group. The timing of the correction of dysbiosis in patients of the control group was 36.25±2.17 months and 14.36±1.14 months in children of the main group. The duration of electrolyte disorders and metabolic disorders correction in the control group was 14.16±0.57 months and 6.34±0.28 months in the main group.

Conclusion. The application of the developed algorithm of rehabilitation measures made it possible to reduce their duration by more than 2 times according to all the studied criteria. It allows us to recommend the created rehabilitation algorithm for wide clinical application.

***Keywords**:* children, anorectal malformations, Hirschsprung's disease, rehabilitation

Введение

Послеоперационная реабилитация детей, перенёсших операции на толстой кишке и аноректальной зоне, является актуальной проблемой детской колопроктологии [1]. Её значимость обусловлена не только широким распространением данной патологии – 1:5000 новорожденных, но и стойкой тенденцией к дальнейшему росту [2]. До настоящего времени не решён ряд вопросов медицинской реабилитации в стационарных и амбулаторных условиях [3]. Нет единого мнения по вопросами тактики проведения реабилитационной терапии [4]. До настоящего времени дискутабельными остаются вопросы о месте и времени проведения реабилитационных мероприятий [5, 6].

Цель исследования: создание и оценка эффективности алгоритма реабилитационных мероприятий для детей перенёсших операции на толстой кишке и аноректальной зоне.

Материалы и методы

Мы располагаем опытом проведения послеоперационной реабилитации 245 больных с аноректальными пороками развития (АРПР) и болезнью Гиршпрунга (БГ), в возрасте от 8 месяцев до 15 лет.

Основную группу составили 136 детей с указанной патологией. Наложение противоестественного заднего прохода, у детей с БГ, проводилось по разработанным нами показаниям, использовалась левосторонняя колостома. При выполнении радикального этапа хирургического лечения использовалась внебрюшинная резекция по Соаве-Лёнюшкину. Разделительно-декомпрессионная колостома «закрывалась» интраоперационно во время проведения радикального этапа оперативного лечения. Для коррекции аноректальных аномалий использовалась промежностная проктопластика по A. Pena. При этапном хирургическом лечении противоестественный задний проход «закрывался» отдельным этапом оперативного лечения через 2 месяца после выполнения промежностной проктопластики. Реабилитацию детей с БГ начинали проводить на 6-8-е сутки послеоперационного периода, а больных с АРПР – после проведения радикального этапа оперативного лечения, до «закрытия» толстокишечного свища.

Контрольную группу составили 109 пациентов с БГ и АРПР, сопоставимые по нозологии, анатомическим вариантам пороков развития, возрасту и полу с основной группой больных.

Наложение противоестественного заднего прохода у пациентов с БГ выполнялось по традиционным показаниям. Использовалась правосторонняя колостомия. Радикальный этап хирургического лечения проводился по методу Дюамеля-Баирова. Коррекция АРПР проводилась по различным методам промежностных и брюшно-промежностных проктопластик. Курсы реабилитации начинали проводить через 3-4 недели после завершения хирургического лечения по традиционным методикам.

Основными задачами медицинской реабилитации для детей, перенёсших операции на толстой кишке и аноректальной зоне считаем:

• профилактику развития, а при её неэффективности лечение стенозов прямой кишки и кожно-слизистого перехода;

• купирование недостаточности функционирования сфинктерного аппарата прямой кишки;

• нормализацию колонизационной резистентности микрофлоры толстой кишки;

• восстановление электролитных, метаболитных нарушений и гиподиспротеинемии.

Для решения этих задач был разработан и внедрён в клиническую практику, у детей составивших основную группу, следующий алгоритм проведения реабилитационных мероприятий:

• раннее профилактическое бужирование по разработанным методикам;

• эндоректальные биполярные и монополярные электростимуляции анальных сфинктеров в сочетании с общим физиотерапевтическим лечением;

• коррекция дисбиоза кишечника по методике селективной деконтаминации, в сочетании с энтеросорбцией и ферментотерапией;

• коррекция электролитных нарушений и гиподиспротеинемии.

С целью профилактики рубцового стенозирования прямой кишки и кожно-слизистого перехода, у детей составивших основную группу, применяли раннее профилактическое бужирование. Его начинали проводить в стационарных условиях сразу после купирования признаков воспаления в аноректальной зоне, на 6-7-е сутки послеоперационного периода. Бужирование пациентов с БГ начинали проводить по завершению всех этапов хирургического лечения. У детей с АРПР его начинали проводить в межоперационный период, после проведения промежностного этапа хирургической коррекции аноректальной агенезии.

При проведении реабилитации в данной группе больных мы полностью отказались от пальцевого бужирования и применения расширителей Гегара. Пальцевой ректальный осмотр использовался только для предварительной оценки диаметра кожно-слизистого перехода и анального канала. Первично проводилось пробное бужирование специально изготовленными металлическими бужами откалиброванными через 1 мм. При пробном бужировании точно подбирался первичный диаметр бужа. После этого ребёнок переводился на вибробужирование разработанным и внедрённым нами в клиническую практику вибробужом со сменными эластичными насадками. Последний состоит из вибрационного элемента с регулятором мощности, съёмной ручки, сменных бужирующих насадок различного диаметра.

Длительность сеанса вибробужирования – 5 минут у детей младшей возрастной группы и 10 минут – в старшей возрастной группе. Частота вибрирования колебалась от 80 до 95 Гц в зависимости от индивидуального болевого порога пациента.

Применение вибробужирования имеет ряд преимуществ перед бужированием металлическими бужами. Оно менее травматично, поскольку выполненные из полимера эластичные бужирующие насадки меньше травмируют слизистую толстой кишки и не вызывают вторичного рубцевания. Вибрирующий компонент позволяет достигать большего дилятационного эффекта при одинаковом диаметре бужа. Наличие вибрационного компонента обеспечивает усиление кровоснабжения окружающих тканей, что улучшает их трофику и оксигенацию.

После выписки больного из стационара бужирование проводили в амбулаторных условиях металлическими откалиброванными бужами. Первые 2 недели его проводили 2 раза в день, в последующем 1 раз в день с постепенным увеличением диаметра бужа. Увеличение диаметра бужа проводилось только хирургом в стационарных условиях или во время амбулаторного приёма. По достижению физиологического размера зоны колоанального анастомоза ребёнок переводился на профилактическое бужирование по схеме: первый триместр – 1 раз в 3 дня; второй триместр – 1 раз в неделю. В последующем ребёнок переводился на контрольные осмотры per rectum.

Для коррекции функциональной недостаточности тонуса анальных сфинктеров применялся комплекс мероприятий направленных на «воспитание» адекватных актов дефекации. Он включал в себя эндоректальные биполярные или монополярные электростимуляции. Биполярные эндоректальные электростимуляции использовались при проведении реабилитации у детей с недостаточностью анальных сфинктеров третьей степени. Для реабилитации детей с первой и второй степенями недостаточности анальных сфинктеров применялись монополярные эндоректальные электростимуляции.

Для проведения эндоректальных электростимуляций у детей в возрасте до 18 месяцев (преимущественно больные с АРПР) использовался аппарат «Ультратон», а у пациентов более старшего возраста – «Эндотон-01Б». Длительность одного сеанса эндоректальных стимуляций составляла 10 минут у детей в возрасте до 18 месяцев и 15 минут – у больных более старшего возраста. Эндоректальные стимуляции проводились импульсным током с прямоугольной формой импульсов. Сила тока колебалась в пределах 10-15 мА – у детей младшей возрастной группы, у пациентов старшего возраста – 15-20 мА. Колебания силы тока подбирались строго индивидуально, в зависимости от порога болевой чувствительности. Аналогичным образом проводился подбор частоты тока при проведении эндоректальных электростимуляций. Последняя колебалась от 12,5 до 25 Гц у детей до 18 месяцев и от 25 до 50 Гц – у больных старшего возраста.

Индивидуально, в зависимости от клинической картины наличия или отсутствия запоров, подходили к выбору эндоректальных электродов для проведения электростимуляций. При наличии клиники запора применялись длинные «пальчиковые» электроды. Они оказывали воздействие не только на сфинктерный аппарат, но и стимулировали перистальтику толстой кишки. При отсутствии запоров использовали «грушевидные» электроды, локально воздействующие на сфинктерный аппарат прямой кишки.

Частота повторных курсов электростимуляций зависела от степени выраженности функциональной недостаточности сфинктерного аппарата прямой кишки. При недостаточности анальных сфинктеров 3-й степени интервал между курсами эндоректальных стимуляций составлял 2 месяца; при 2-й степени – 3 месяца, а при 1-й степени – 5-6 месяцев.

Местное физиотерапевтическое воздействие

дополнялось контрастными ванночками, кратность проведения которых так же зависела от выраженности недостаточности анальных сфинктеров. У детей с 3-й степенью недостаточности они проводились 5-6 раз в день; при 2-й степени 2-3 раза в сутки, а при 1-й – 1 раз в день.

У больных старшей возрастной группы, способных выполнять волевые команды, проводились тренировочные клизмы. При 3-й степени недостаточности анальных сфинктеров – 3 раза в день; при 2-й – 2 раза в сутки, а при 1-й – 1 раз. Тренировочные клизмы делались в строго фиксированное время, что так же способствовало выработке рефлекса на акт дефекации.

С целью «воспитания» позыва на акт дефекации дети высаживались на горшок в одно и то же время.

Одновременно с местным воздействием на сфинктерный аппарат, в реабилитации основной группы больных, широко использовались общие физиотерапевтические процедуры.

Наряду с местными и общими физиотерапевтическими методами лечения в реабилитации данного контингента больных применялся массаж. В реабилитации данного контингента больных старше трёх лет широко применялась лечебная физкультура.

Комплексное физиотерапевтическое лечение, в основной группе больных, начинали сразу после завершению хирургического лечения в стационарных условиях, а затем продолжали на этапах амбулаторного лечения.

Проведённое в послеоперационном периоде бактериологическое обследование позволило диагностировать дисбиоз кишечника у всех больных, в 100% случаев. Наличия патогенной микрофлоры выявлено не было. Дисбактериоз кишечника был обусловлен избыточным количеством кокковой флоры, *E. coli* и грибами рода *Candida* в различных сочетаниях.

Коррекцию дисбиоза микрофлоры толстой кишки проводили по методике селективной деконтаминации. В качестве антибактериальных препаратов наиболее часто использовали: аминогликозиды и противогрибковые препараты. Коррекция дисбактериоза кишечника по методике селективной деконтаминации всегда сочеталась с проведением ферментотерапии и энтеросорбции.

Восстановление количественного и видового состава микрофлоры толстой кишки начинали проводить между этапами хирургического лечения и продолжали в послеоперационном периоде в стационарных и амбулаторных условиях под контролем анализа кала на дисбактериоз.

Коррекцию электролитных нарушений и гиподиспротеинемии проводили комплексно на всех этапах лечения под контролем ионограмм и протеинограмм. В раннем послеоперационном периоде для купирования указанных нарушений использовали инфузионную терапию, в состав которой включались аминокислотные растворы, препараты калия, витамины, негормональные анаболические препараты. Сразу после купирования послеоперационного пареза кишечника, с 2-3-х суток после операции, начинали кормление детскими адаптированными смесями с повышенным содержанием белка и витаминов. По мере стабилизации больного и отмены инфузионной терапии переходили на таблетированные комплексы витаминов и микроэлементов, препараты калия, карнитин, метаболические препараты (липоевая, глютаминовая кислоты), производные пиримидина.

Все препараты использующиеся в реабилитации больных применялись в возрастных дозировках.

Результаты и обсуждение

Для оценки эффективности созданного комплекса реабилитационных мероприятий проведена сравнительная оценка клинической эффективности проведённой реабилитации у детей основной и контрольной групп. Критериями эффективности созданной программы реабилитационных мероприятий были выбраны:

• длительность проведения лечебно-профилактического бужирования;

• продолжительность общего и местного лечения функциональной недостаточности анальных сфинктеров;

• сроки коррекции дисбиоза кишечника в стационарных и амбулаторных условиях;

• длительность лечения электролитных нарушений и гиподиспротеинемии.

При сравнении длительности проведения лечебно-профилактического бужирования в основной (реабилитация проводилась по разработанной программе) и контрольной (реабилитация проводилась по традиционным методам) группах больных были получены следующие результаты: лечебно-профилактическое бужирование у детей контрольной группы проводилось 18,34±1,29 месяца, а у детей, составивших основную группу – 9,56±0,94 месяца ($p \leq 0,001$).

Продолжительность общего и местного лечения функциональной недостаточности анальных сфинктеров в контрольной группе составила 23,48±1,95 месяца, а в основной только – 11,29±1,07 месяца ($p \leq 0,001$).

Сроки коррекции дисбактериоза кишечника, в стационарных и амбулаторных условиях, среди детей контрольной группы – 36,25±2,17 месяца, а у детей основной группы – 14,36±1,14 месяца ($p \leq 0,001$).

Длительность коррекции электролитных нарушений и гиподиспротеинемии в контрольной группе составила 14,16±0,57 месяца, а в основной – 6,34±0,28 месяца ($p \leq 0,001$).

Заключение

Внедрение разработанного комплекса реабилитационных мероприятий в клиническую практику позволило сократить сроки:

• проведения лечебно-профилактического бужирования в 2 раза;

• длительности лечения функциональной недостаточности анальных сфинктеров более чем в 2 раза;

• продолжительности коррекции дисбиоза кишечника в 2,5 раза;

• длительности коррекции электролитных нарушений и гиподиспротеинемии более чем в 2 раза среди детей основной группы, по сравнению с группой контроля.

Общая продолжительность реабилитации сократилась с 36-48 месяцев до 18-20 месяцев. Полученные результаты позволяют рекомендовать разработанный комплекс реабилитационных мероприятий для широкого клинического применения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чепурной М.Г., Чепурной Г.И., Кацупеев В.Б. *Промежностный этап операции Дюамеля с доступом по PENA при болезни Гиршпрунга.* Материалы краевой научно-практической конференции педиатров, неонатологов и детских хирургов с международным участием «Актуальные вопросы педиатрии, неонатологии и детской хирургии». Ставрополь. 2013. 363-366. [Chepurnoy M.G., Chepurnoy G.I., Katsupeev V.B. *Promezhnostnyj ehtap operacii Dyuamelya s dostupom po PENA pri bolezni Geirshprunga.* Materialy kraevoi nauchno-prakticheskoj konferencii pediatrov, neonatologov i detskih hirurgov s mezhdunarodym uchastiem "Aktual'nye voprosy pediatrii, neonatologii i detskoj hirurgii". Stavropol. 2013. 363-366. (In Russ.)].

2. Абушин И.А., Белякова А.В. *Лечение тотального аганглиоза толстой кишки (16 летний опыт использования операции Свенсона в собственной модификации).* В сборнике «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии, неонатологии и неонатальной хирургии». Пермь. 2015. 116-121. [Abushin I.A., Belyakova A.V. *Lechenie total'nogo aganglioza tolstoj kishki (16 letnij opyt ispol'zovaniya operacii Svensona v sobstvennoj modifikacii).* V sbornike "Aktual'nye voprosy akusherstva i ginekologii, neonalogii i neonatal'noj hirurgii". Perm. 2015. 116-121. (In Russ.)].

3. Омурбеков Т.О., Тазабеков Р.А. *Опыт лечения болезни Гиршпрунга у детей.* Материалы научно-практической конференции с международным участием «Проблемы педиатрии и детской хирургии в 21 веке». Бишкек. 2014. 291-295. [Omurbekov T.O., Tazabekov R.A. *Opyt lecheniya bolezni Girshprunga u detej.* Materialy nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem "Problemy pediatrii i detskoj hirurgii v 21 veke". Bishkek. 2014. 291-295. (In Russ.)].

4. Выдрыч Ю.Ю., Демикова Н.С. *Эпидемиологические характеристики пороков аноректального отдела по данным мониторинга врождённых пороков развития.* Материалы 12 Всероссийской конференции «Актуальные проблемы хирургии, травматологии и ортопедии детского возраста». Москва. 2014. 42. [Wydrych Yu.Yu, Demikova N.S. *Ehpidemiologicheskie harakteristiki porokov anorektal'nogo otdela po dannym monitoringa vrozhdyonnyh porokov razvitiya*. Materialy 12 Vserossijskoj konferencii "Aktual'nye problem hirurgii, travmatologii i ortopedii detskogo vozrasta". Moscow. 2014. 42. (In Russ.)].

5. Мокрушина О.Г., Щапова Н.Ф., Ватолин К.В. *Ранняя одномоментная радикальная коррекция аноректальных пороков.* В сборнике «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии, неонатологии и неонатальной хирургии». Пермь. 2015. 148-151. [Mokrushina O.G., Shchapova N.F., Vatolin K.V. *Rannyaya odnomomentnaya radikal'naya korrekciya anorektal'nyh porokov.* V sbornike "Aktual'nye voprosy akusherstva i ginekologii, neonatologii i neonatal'noj hirurgii". Perm. 2015. 148-151. (In Russ.)].

6. Шамсиев А.М., Атакулов Д.О., Шамсиев Ж.А. *Результаты хирургического лечения болезни Гиршпрунга у детей.* Материалы Российского симпозиума детских хирургов с международным участием «Болезнь Гиршпрунга и нейроинтестинальная недостаточность». Москва. 2018. 58. [Shamsiev A.M., Atakulov D.O., Shamsiev G.A. *Rezul'taty hirurgicheskogo lecheniya bolezni Girshprunga u detei.* Materialy Rossijskogo simpoziuma detskih hirurgov s mezhdunarodnym uchastiem "Bolezn' Girshprunga i nejrointestinal'naya nedostatochnost'." Moscow. 2018. 58. (In Russ.)].

Поступила / Received 25.05.2018
Принята в печать / Accepted 08.07.2018

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

Контактная информация: *Стрюковский Андрей Евгеньевич; тел.: 8(905) 470-02-64; e-mail: an-str@bk.ru; Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4.*

Corresponding author: *Andrew E. Strykowski; tel.: 8(905) 470-02-64; e-mail: an-str@bk.ru; 4, Sedina str., Krasnodar, Russia, 350063.*

В. А. ХОРОЛЬСКИЙ[1,2], Л. Г. ДРЯЕВА[2], Л. А. МЕДВЕДЕВА[3], А. В. БАРСУК[3], Т. В. САЙНОГА[3]

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИРЕЦИДИВНОЙ И ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН С МИОМОЙ МАТКИ ПРИ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКЕ

[1]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Седина, 4, Краснодар, Россия, 350063.
[2]Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница №2», министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. Красных Партизан, 6/2, Краснодар, Россия, 350012
[3] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт Краевая клиническая больница №1имени профессора С.В. Очаповского» министерства здравоохранения Краснодарского края, ул.1 Мая, 167, Краснодар, Россия, 350086

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценка эффективности последовательного назначения препаратов для антирецидивной терапии миомы матки (ММ) и комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в рамках прегравидарной подготовки.

Материалы и методы. Проведено проспективное нерандомизированное контролируемое когортное исследование 150 женщин с ММ, планирующих беременность после органосохраняющего лечения миомы матки – миомэктомии лапароскопическим доступом и прегравидарной подготовкой. Для дифференциальной диагностики реактивной пролиферации от дисплазии в удалённом миоматозном узле и выбора антирецидивной терапии проводилось иммуногистохимическое (ИГХ) исследование интенсивности экспрессии Ki 67, p53, Bcl-2.

Результаты. Длительность заболевания ММ не зависит от интенсивности экспрессии p53, Ki-67 или Bcl-2, уровня экспрессии рецепторов прогестерона в удалённом миоматозном узле. Выявлена отрицательная средняя корреляционная связь между уровнем гемоглобина до миомэктомии и длительностью заболевания (r=−0,3867), количеством узлов (r=−0,5389). После завершения антирецидивной терапии у женщин, перенёсших органосохраняющее лечение миомы матки, назначение КОК сопряжено с дальнейшим уменьшением размера оставшихся после миомэктомии миоматозных узлов с 15,81±0,22 мм до 8,94±0,45 мм (p<0,05), количества миоматозных узлов с 2,25±0,08 до 0,91±0,06 (p<0,05).

Заключение. Сочетание антирецидивной терапии с последующим назначением КОК для профилактики роста ММ у женщин, планирующих беременность после миомэктомии эндоскопическим доступом, обладают высокой эффективностью.

Ключевые слова: миома матки, миомэктомия, антирецидивная терапия, комбинированные оральные контрацептивы, прегравидарная подготовка

Для цитирования: Хорольский В.А., Дряева Л.Г., Медведева Л.А., Барсук А.В., Сайнога Т.В. Оценка эффективности антирецидивной и гормональной терапии у женщин с миомой матки при прегравидарной подготовке. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2018; 25(4): 90-96. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-90-96

For citation: Khorolsky V.A., Drjaeva L.G., Medvedeva L.A., Barsuk A.V., Saynoga T.V. Assessment of effectiveness of anti-recurrent and hormonal therapy in women with uterine fibroids in pregravidal preparation. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(4): 90-96. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-90-96

V. A. KHOROLSKY[1], L. G. DRJAEVA[2], L. A. MEDVEDEVA[3], A. V. BARSUK[3], T. V. SAYNOGA[3]

ASSESSMENT OF EFFECTIVENESS OF ANTI-RECURRENT AND HORMONAL THERAPY IN WOMEN WITH UTERINE FIBROIDS IN PREGRAVIDAL PREPARATION

[1]Kuban State Medical University, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Krasnodar, Russia, 4 Sedina str., Krasnodar, Russian Federation, 350063.
[2]Regional Clinical Hospital №2, Ministry of Public Health, 6/2 KrasnykhPartizan Str., Krasnodar, Russian Federation, 350012.
[3]State Public Health Budget Institution “Scientific Research Institute – S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital № 1”, Krasnodar Region, Ministry of Public Health, 176, 1 May str., Krasnodar, Russian Federation, 350086.

ABSTRACT

Aim. This study was designed to evaluate the effectiveness of sequential prescription of drugs for anti-recurrent therapy of the uterine fibroids (UF) and combined oral contraceptives (COC) in pregravidal preparation.

Materials and methods. There was conducted a prospective, nonrandomized and controlled cohort study of 150 women with UF who are planning a pregnancy after the organ-preserving treatment of uterine fibroids by means of myomectomy with laparoscopic access and pregravidal preparation. The immunohistochemical (IHC) study of the intensity expression of Ki 67, p53, Bcl-2 was performed for the differential diagnosis of reactive proliferation from dysplasia in the distant fibroid node and the selection of anti-recurrent therapy.

Results. The duration of the UF disease does not depend on the intensity of expression of p53, Ki-67 or Bcl-2, the level of expression of the progesterone receptors in the distant fibroid node. A negative average correlation between the level of hemoglobin before myomectomy, the duration of the disease (r = -0.3867) and the number of nodes (r = -0.5389) was revealed. After the end of the anti-recurrent treatment in women who underwent organ-preserving treatment of uterine fibroids, the prescription of COC is connected with a further decrease in the size of fibroid nodes remaining after myomectomy from 15.81±0.22 mm to 8.94±0.45 mm ($p<0.05$), the number of fibroid nodes from 2.25±0.08 to 0.91±0.06 ($p<0.05$).

Conclusion. The combination of anti-recurrent therapy with the subsequent prescription of the COC for prevention of the UF growth in women planning a pregnancy after myomectomy with endoscopic access is highly effective.

Keywords: uterine fibroids, myomectomy, anti-recurrent therapy, combined oral contraceptives, pregravidal preparation

Введение

Интерес к изучению миомы матки (ММ) сохраняется до настоящего времени. Несмотря на более, чем полувековую историю проблемы, остаётся больше вопросов, чем ответов. Ни этиология, ни патогенез ММ до конца не изучены, что объясняет невозможность абсолютной профилактики и лечения данного заболевания. ММ представляет клинически значимую патологию, способную значительно ухудшить качество жизни женщины. Существует точка зрения, что при асимптомном течении ММ допустима выжидательная тактика [1], и у женщин с ММ возможно наступление беременности. Тем не менее, ММ самостоятельно или опосредованно представляет угрозу для нормальной регуляции менструально-овариальной функции, может явиться серьезным, подчас непреодолимым, препятствием для реализации фертильности.

Современное акушерство и гинекология характеризуется трендом увеличения возраста женщины, планирующей беременность. Количество первородящих старших возрастных групп растет из года в год не только в России, но и во всех экономически развитых странах, что связано с повышением уровня акушерской и педиатрической помощи, бурного развития вспомогательных репродуктивных технологий [2, 3].

Значимость семейного анамнеза, как фактора риска по развитию ММ, подтверждается наличием идентичных мутаций у родственников первой линии родства. Например, обнаружена новая мутация фумарат-гидратазы у сестер с ранним дебютом лейомиомы матки, наследственный лейомиоматоз и синдром рака почки [4]. Доказана генетическая основа эугонадальных и гипогонадальных нарушений репродуктивной функции женщины [5]. До настоящих дней изучается роль гормональных механизмов контроля роста ММ. Awowole I.O. et al. (2016) подтвердили у нигерийских женщин связь между клинической картиной ММ и уровнем экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов ней и в миометрии [6]. На примере обследования 60 пар нигерийских женщин в пременопаузе было установлено, что экспрессия эстрогеновых рецепторов (ERα) (H-score 193,42±64,55 vs 153,29±69,13; p=0,01), как и прогестероновых рецепторов (PR (H-score 214,86±66,56 vs 171,53±63,53; p=0,001) в ММ может быть намного выше, чем в миометрии. Размер миоматозного узла имел отрицательную корреляцию с иммуногистохимической балльной оценкой количества прогестероновых рецепторов независимо от возраста, паритета, индекса массы тела женщины. Предполагалось, что при ММ подавление прогестероновых рецепторов происходит при диаметре миоматозного узла 11 см. Взаимозависимости между меноррагией, дисменорей, бесплодием и экспрессей стероид-рецепторов в данном исследовании выявлено не было. Таким образом, зависимость лейомиомы от стероидных гормонов имеется только при раннем развитии опухоли, что необходимо учитывать при назначении лечения, особенно при выборе модуляторов рецепторов стероидов.

В 2012 году Башмакова Н.В. и Рощина М.О. опубликовали литературный обзор, посвященный дискуссионным вопросам тактики ведения пациенток с миомой матки, сочетающейся с гиперпластическими процессами эндометрия в постэмболизационном периоде [7]. В данном обзоре отмечено, что поддержание тканевого гомеостаза основано на сбалансированном взаимодействии процессов пролиферации и апоптоза, и, что является наиболее важным для диагностики гиперпластических процессов эндометрия, среди иммуногистохимических маркеров выделяют супрессор опухолевого роста PTEN, маркер пролиферативной активности Ki-67, маркер апоптоза Bcl-2, а также рецепторы к стероидным гормонам. Указывается, что экс-

прессия ядерного маркера пролиферации Ki-67 в ткани простой миомы матки в 3 раза, а в пролиферирующей – в 70 раз, выше, чем в нормальном миометрии, что указывает на высокий пролиферативный потенциал растущих миоматозных узлов, несмотря на выявляемую низкую митотическую активность опухолевых миоцитов. Антиген Ki-67 признан уникальным маркером пролиферативной активности, поскольку выявляется только в течение митотического цикла клетки.

Сафарова С.М. в 2017 году предоставила убедительные данные об особенностях экспрессии маркера пролиферации Ki-67 и ингибитора апоптоза Bcl-2 в миоматозных узлах после консервативной миомэктомии[8]. В исследование были включены женщины репродуктивного возраста (33,4±4,1 года) с ММ после консервативной миомэктомии. Размеры ММ не превышали 12-недельную беременность. Иммуногистохимическое исследование лейомиомы тела матки выявило достоверное повышение экспрессии ингибитора апоптоза Bcl-2 и снижение экспрессии рецепторов маркера пролиферации Ki-67 во всех исследуемых образцах. Однако, было показано, что полученные результаты могут отличаться в зависимости от того, имелись ли в лейомиоме тела матки дистрофические изменения или нет. Согласно сведениям Сафаровой С.М., в 25% удалённых ММ выявлены дистрофические изменения и доминирование процессов апоптоза над процессами пролиферации как результат длительно существующего и доброкачественно протекающего опухолевого процесса в матке. Разнородность процессов апоптоза характеризует разную степень зрелости миоматозных узлов, вероятность их регресса, но также вероятность рецидивов ММ, что представляет значительный интерес при выполнении настоящего исследования.

Тем не менее до настоящего времени не изучен до конца вопрос: как различная экспрессия рецепторов эстрогена, прогестерона, пролиферативная активность Ki-67, полиморфизм генов ERa и PGR влияют на эффективность различных методов фармакотерапии ММ, фертильность, параметры миоматозных узлов при наступлении беременности и при гестагенотерапии в случае терапии невынашивания беременности.

Цель исследования: оценить эффективность последовательного назначения препаратов для антирецидивной терапии ММ и КОК в рамках прегравидарной подготовки.

Материалы и методы

Настоящее исследование выполнялось в период с 2012 по 2017 гг. на базе Кубанского государственного медицинского университета, а также на базе кафедры акушерства, гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов». Клиническими базами были перинатальный центр ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2», перинатальный центр ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница».

Исследование являлось проспективным контролируемым когортным. Включено 150 женщин с ММ, готовящихся к беременности после миомэктомии лапароскопическим доступом и прегравидарной подготовкой.

Критерии включения в исследование: фертильный возраст, наличие ММ (D25), недавно перенесенная миомэктомия (лапароскопический доступ), размер миоматозных узлов менее 30 мм, отсутствие противопоказаний для назначения препаратов для лечения ММ и комбинированных оральных контрацептивов, информированное согласие женщин.

Для дифференциальной диагностики реактивной пролиферации от дисплазии в удалённом миоматозном узле проводилось иммуногистохимическое (ИГХ) исследование на Ki 67 – ядерный антиген пролиферирующих клеток, интенсивность экспрессии p53 – транскрипционный фактор, регулирующий клеточный и выполняющий функцию супрессора образования злокачественных опухолей, и Bcl-2 – внутриклеточный белковый фактор, регулятор апоптоза (англ. apoptosisregulator Bcl-2).

ИГХ – исследования проводили с использоанием моноклональных антител к Ki 67 (Novocastra), применялась система детекции “Novolink” (Leica). Для ИГХ – исследования использовали срезы узлов ММ толщиной около 3-4 мкм, наклеенные на предметные стекла, обработанные L-полилизином, выдержанные в термостате в течение 30 минут при температуре 56°С. Парафин удалялся с неостывших срезов. Производилась инкубация срезов в двух сменах ксилола в течение 5-10 минут в каждой, после чего срезы гидрировали в 3 сменах абсолютного этанола в течение 3 минут. Демаскировка антигенов осуществлялась по стандартной методике в цитратном буфере (pH=6,0) в автоклаве «BoicarMedical». Охлаждённые до 25°С срезы промывались в двух сменах фосфатного буфера. Эндогенную пероксидазную активность нейтрализовали пероксидазным блоком, дважды промывали в буфере и инкубировали с протеиновым блоком в течение 10 минут при температуре 25°С с последующей промывкой в буфере дважды. Срезы инкубировали с первичными антителами (Ki 67) при температуре 25-30°С (30 минут) и после промывки инкубировали с вторичным биотинилированным антителом (30 минут, 25°С). После промывки в двух сменах буфера наносили систему визуализации NovolinkPolimer (30 минут, 25°С). Производилась промывка в буфере и инкубация с ДАБ (диаминобензидинатерахлорид). После последующего промывания стекла в дистиллированной воде ядра докрашивались гематоксилином. Пригодным для оценки признака

считалось поле зрения с количеством позитивно окрашенных клеток в нем – 60% и более.

При 400-кратном увеличении микроскопа определяли индекс пролиферации (ядерная метка Ki-67) как долю (в %) положительно окрашенных ядер эпителиоцитов слизистой оболочки в 10-ти случайно выбранных полях зрения (≥1000 клеток).

Для выбора антирецидивной терапии производилась иммуногистохимическая оценка экспрессии рецепторов прогестерона, для чего изучался материал удаленных при лапароскопии миоматозных узлов матки (150 наблюдений). Использовался стрептавидин-биотиновый метод окрашивания тканей, панель моноклональных антител: рецепторы прогестерона (PR) – (клон PgR 636, ready-to-use) (фирма DakoCytomation, Дания). Для оценки доли положительно окрашенных клеток и интенсивности окраски применялся светооптический микроскоп «Zeiss». Подсчитывалось число ядер с разной интенсивностью окраски на 500 клеток миомы матки. Интерпретация полученных результатов основывалась на балльной шкале HScore, предложенной McClelland R.A. et al. в 1991 (Hirsch F.R., Varella-Garcia M., Bunn P.A.Jr, et al., 2003; John T., Liu G., Tsao M-S., 2009): [1×(% cells 1+) + 2×(% cells 2+) + 3×(% cells 3+)], *где* cells 1+ – слабоокрашенные клетки; cells 2+ – умереннокрашенные клетки; cells 3+ – сильноокрашенные клетки.

Максимальный балл – 300. При HScore от 0 до 50 экспрессия рецепторов прогестерона расценивалась как отрицательная, от 51 до 100 – низкая, от 101 до 200 – умеренная, при 201 баллах и более – как высокая.

Исследование выполнялось в патологоанатомическом отделении ГБУЗ «ККБ №2», а также в патоморфологической лаборатории ГБУЗ «НИИ Краевая клиническая больница №1 имени проф. С.В. Очаповского».

В послеоперационном периоде нами назначалась антирецидивная терапия ММ. Выбор фармакотерапии зависел от типа ММ, результатов иммуногистохимического анализа удаленного миоматозного узла.

Агонисты гонадолиберинов как десенситайзеры гонадотрофов в аденогипофизе, блокаторы выработки гонадотропных и, соответственно, яичниковых гормонов, назначались женщинам при наличии выраженной интенсивности экспрессии p53, Bcl-2, Ki-67, при низкой экспрессии прогестероновых рецепторов от 0 до 100 баллов (HScore), анемии – 1 раз в 28-30 дней длительностью 3 месяца: гозерелин подкожно по 3,6 мг, или трипторелин внутримышечно по 3,75 мг, или бусерелин внутримышечно по 3,75 мг, или лейпрорелин внутримышечно или подкожно по 3,75 мг.

Улипристала ацетат, как селективный модулятор рецепторов прогестерона, назначался не только при умеренной и выраженной интенсивности экспрессии p53, Bcl-2, Ki-67, но и при экспрессии прогестероновых рецепторов более 200 баллов (HScore). Выбор препарата обосновывался не только антагонистическими и агонистическими свойствами в отношении прогестероновых рецепторов, но и отсутствием нежелательных эффектов на эндометрий, назначался по 5 мг ежедневно per os.

Мифепристон, как антипрогестин, ежедневно по 50 мг в день per os при наименьшей интенсивности экспрессии p53, Bcl-2, Ki-67, и при экспрессии прогестероновых рецепторов 101-200 баллов (Hscore). При назначении мифепристона и улипристала ацетата учитывался рост миомы матки в предыдущую беременность.

После завершения антирецидивной терапии нами сразу (без перерыва) назначались комбинированные оральные контрацептивы (КОК) с индивидуальным подбором на период не менее 12 месяцев, учитывая «свежий» рубец на матке после миомэктомии, с целью контрацепции и реабилитации (регенерации) миометрия.

Статистическая обработка полученных данных производилась с применением статистических пакетов Statistica 12.0, Microsoft Excel 2013. Определяли число женщин (n), среднее значение (M), стандартную ошибку среднего (m), медиану (Me); достоверность различия (p) рассчитывали на основании t – критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Средний возраст женщин составлял 29,05±0,33 года (Me=28 лет). Установлена прямая сильная корреляционная связь (r=0,78504) между возрастом женщины и длительностью заболевания ММ.

При оценке гинекологического анамнеза особенно отметим, что критерием исключения в настоящем исследовании была гинекологическая патология, способная самостоятельно являться фактором риска нарушения фертильности (гиперплазия эндометрия, эндометриоз, аденомиоз, поликистоз яичников, опухоли яичников и пр.). Тем не менее, у женщин в анамнезе имелись хронические воспалительные заболевания органов малого таза (81,33%, n=122), предменструальный синдром (12,67%, n=19), менструально-овариальные нарушения (68%, n=102).

При оценке контрацептивного анамнеза было установлено, что КОК применяли только 33(22%) женщины. Данный результат свидетельствует о недооцененности современными женщинами возможности контроля и регуляции своей репродуктивной функции, либо об устоявшихся негативных стереотипах о гормональных контрацептивах, особенно закрепившихся в сознании не городских жителей.

При оценке состояния молочных желёз выяснилось, что 108 (72%) женщин имели фиброзно-кистозную болезнь (ФКБ). Бессимптомное течение ФКБ было у 22,67% (n=34) женщин. При УЗ-исследовании молочных желез, независимо от наличия или отсутствия симптомов, имелись признаки

Таблица 1 / Table 1

Соотношение длительности заболеванием миомы матки с выбором антирецидивного препарата после лапароскопической миомэктомии

The ratio of the uterine fibroids disease duration with the choice of the anti-recurrent drug after the laparoscopic myomectomy

↑интенсивности экспрессии p53	↑интенсивности экспрессии Bcl-2	↑интенсивности экспрессии Ki-67	Пролиферативный тип ММ	Выраженность экспрессии прогестероновых рецепторов,H-score (баллы)	Препарат выбора для антирецидивной терапии ММ	Длительность заболевания ММ				
						M M – среднее (mean)	N - Абсолютное число женщин	SD– стандартное отклонение	m – стандартная ошибка среднего	Диапазон
+	—	—	—	≥101J	Мифепристон	Менее года	1	—	—	0
—	+	—	—	>	Агонисты-ГЛ	Менее года	1	—	—	0
+	—	—	—	≥201	Эсмия	1	1	—	—	0
—	+	—	+	>	Агонисты-ГЛ	2	7	1,41421	0,53452	4
—	+	—	+	≥201	Эсмия	2	1	—	—	0
—	+	+	—	≥51J	Мифепристон	2,30769	13	2,42846	0,67354	8
—	—	—	+	>	Агонисты-ГЛ	2,33333	6	2,25093	0,91894	5
—	+	+	—	≥201	Эсмия	2,4	5	1,51658	0,67823	3
—	—	—	—	≥201	Эсмия	2,52632	19	1,6789	0,38517	7
—	—	—	—	≥51J	Мифепристон	2,91429	35	2,26705	0,3832	9
—	+	+	+	>	Агонисты-ГЛ	3	3	3	1,73205	6
—	+	—	—	≥51J	Мифепристон	3	22	3,47782	0,74147	15
—	—	+	+	>	Агонисты-ГЛ	3	1	—	—	0
—	—	—	+	≥51J	Мифепристон	3	6	1,26491	0,5164	3
—	—	+	—	≥201	Эсмия	3	2	0	0	0
+	+	—	—	≥51J	Мифепристон	3,5	2	0,70711	0,5	1
—	—	+	+	≥51J	Мифепристон	4	2	2,82843	2	4
+	+	—	—	≥51J	Мифепристон	4	1	—	—	0
+	+	—	—	≥201	Эсмия	4,5	2	3,53553	2,5	5
—	+	—	—	≥201	Эсмия	4,61539	13	3,79777	1,05331	12
+	+	+	—	≥51J	Мифепристон	5	1	—	—	0
—	—	+	—	≥51J	Мифепристон	6	3	4,3589	2,51661	8
+	+	—	+	>	Агонисты-ГЛ	7	1	—	—	0
+	—	—	+	≥51100	Мифепристон	11	1	—	—	0
нд	нд	нд	нд	нд	Гестагены	1	3	1	0,57735	2
нд	нд	нд	нд	нд	Эсмия	3,90654	107	2,64409	0,25561	11
нд	нд	нд	нд	нд	Мифепристон	4	20	2,49209	0,55725	9
нд	нд	нд	нд	нд	Нет данных	4,66667	4	4,04145	2,33333	7
нд	нд	нд	нд	нд	КОК	4,75	16	3,1728	0,7932	11
нд	нд	нд	нд	нд	Агонисты-ГЛ	6	1	—	—	0

Примечание:

↑ – Увеличение, нд – недостаточно данных, Агонисты-ГЛ – агонисты гонадолиберинов, ММ – миома матки, КОК – комбинированные оральные контрацептивы.

Note:

↑ – Increase, нд – insufficient data, Агонисты-ГЛ – gonadoliberin agonists, ММ – uterine fibroids, КОК – combined oral contraceptives.

диффузной формы ФКБ у 24% женщин, имелись кистозные образования молочной железы, максимальный диаметр которых не превышал 15 мм.

При изучении анамнеза заболевания (миомы матки) выяснилось, что длительность заболеванием ММ составила 3,03±0,22 (Me=4) года, максимальные значения – 15 лет. Возраст, в котором впервые была диагностирована ММ составил 25,91±0,22 (Me=26) года. Обращает внимание, что диагностика ММ у женщин с возрастом 20 лет, включенных в исследование, подтверждает общемировую тенденцию «омоложения» миомы матки. Нами было отмечено, что при ранней диагностике ММ в более раннем возрасте (менее 25 лет) женщинам сразу по показаниям выполнялась миомэктомия, если она представляла реальную угрозу фертильности женщины. То есть, современные женщины более настроены на хирургическое лечение ММ при необходимости, чем женщины более старшего возраста.

Длительность заболевания не зависела от интенсивности экспрессии p53, Ki-67 или Bcl-2, уровня экспрессии рецепторов прогестерона в удалённом миоматозном узле (табл. 1).

Представлял значительный интерес тот клинический фон, который предшествовал, являлся предпосылкой для нарушения репродуктивной функции женщины вследствие ММ и потребовавший в последующем миомэктомии. Так, у женщин имелся характерный для ММ болевой синдром в 27,33% (n=41) случаев, нарушение питания миоматозного узла было выявлено в 12% (n=18), нарушение соседних органов – у 10% (n=15) женщин, нарушение менструально-овариальной функции – у 84% (n=126) женщин.

При оценке репродуктивного анамнеза было установлено, что все женщины, включенные в настоящее исследование, имели в анамнезе беременность. Число родов в анамнезе не превышало 1. Тем не менее у 18 (12%) женщин отмечен рост миомы матки во время беременности. Число абортов на одну женщину могло достигать 4. Учитывая представленные ранее данные о контрацепции женщин, становится объяснимым такое количество абортов. Учитывая такой критерий исключения, как наличие рубца на матке, отличного от миомэктомии, в исследовании отсутствовали женщины с кесаревым сечением в анамнезе. Частота выкидышей составила 14% (n=21), число самопроизвольных выкидышей не превышало одного при сроке беременности 10,18±0,69 недель.

Особое внимание было уделено расчету времени, в течение которого была нарушена фертильность женщины, обусловленная миомой матки. В среднем, длительность бесплодия составляла 5,77±0,37 года, преобладали женщины с длительным бесплодием, которое могло достигать 9 лет (Me=6лет).

В настоящем исследовании критерием исключения являлась экстрагенитальная патология, способная самостоятельно повлиять на фертильность женщины. Вследствие чего у женщин, включенных в исследование, отсутствует значимая эндокринопатия (гипотиреоз, сахарный диабет), заболевания внутренних органов и проч. ИМТ составил 24,77±0,15 (Me=24,77; 21-28). У 80 (53,33%) женщин ИМТ был более 25.

Учитывая наличие миомы матки, при анализе экстрагенитальной патологии нами была установлена отрицательная средняя корреляционная связь между уровнем гемоглобина до миомэктомии и длительностью заболевания (r=−0,3867),

Таблица 2 / Table 2

Количественная характеристика миоматозных узлов, оставшихся после миомэктомии, в преконцепционном периоде (после завершения антирецидивной терапии и приёма КОК)

The quantitative characteristics of the fibroid nodes remaining after myomectomy in the pre-conception period (after the end of anti-recurrent therapy and the prescription of COC)

Параметр	M	Me	Min	Max	SD	m
Максимальный размер узла, оставшегося после миомэктомии, мм	15,81333	15,0	11,0	22,0	2,68325	0,219086
Максимальный размер оставшихся после миомэктомии перед отменой КОК	8,94	11,0	0,0	22,0	5,49219	0,448436
Количество оставшихся после миомэктомии узлов	2,24667	2,0	1,0	5,0	1,01622	0,082974
Количество оставшихся узлов после миомэктомии перед отменой КОК	0,91333	1,0	0,0	4,0	0,67493	0,055108

Примечание: M – среднее (mean), Me – медиана, Min – минимальное значение, Max – максимальное значение, SD – стандартное отклонение, m – стандартная ошибка среднего

Note: M – mean value, Me – median, Min – minimum value, Max – maximum value, SD – standard deviation, m – standard error of the mean value.

количеством узлов (r=−0,5389). Корреляционная связь между уровнем гемоглобина до миомэктомии и максимальным размером доминантного узла была слабой (r=0,05833).

Была проанализирована характеристика удалённых при миомэктомии узлов.

Количество удаленных узлов составило 1,52±0,61 на одну женщину, число узлов субсерозной локализацией составило 1,09±0,09, субсерозно-интерстициальной локализацией – 1,2±0,04, с интерстициальной локализацией – 1,16±0,06.

Женщины преимущественно получали мифепристон (n=87, 58%). Данное количество женщин объясняется тем, что назначаемые нами препараты в равной степени обладают антипролиферативной и антирецидивной активностью. Несмотря на то, что не у всех женщин в анамнезе отмечался рост ММ в предыдущую беременность, а только у 12% (n=18), мифепристон был назначен с учетом возможностей и предпочтений женщины. Эсмия назначалась 29,33% (n=44) женщинам, в исключительных случаях (12,67%, n=19) назначались агонисты гонадолиберинов.

В преконцепционном периоде помимо обязательной терапии, соответствующей данному периоду, нами оценивалась УЗ-динамика оставшихся (мелких, не удалённых) миоматозных узлов в матке.

Проводилась ультразвуковая динамическая оценка неудалённых при миомэктомии миоматозных узлов (табл. 2). Нас интересовали возможный рост ММ, появление новых узлов. Понимая, что генез ММ не изучен до конца и, несмотря на проводимые нами исследования, выбрать таргетную антирецидивную терапию ММ крайне сложно. Тем более применение комбинированных оральных контрацептивов в течение длительного времени так же требует динамического контроля за состоянием миомы матки.

Выяснилось, что максимальный размер оставшихся миоматозных узлов с 15,81±0,22 мм уменьшился до 8,94±0,45 мм (p<0,05) и не превышал 10 мм. Более того, количество оставшихся после миомэктомии миоматозных узлов достоверно уменьшилось с 2,25±0,08 до 0,91±0,06 (p<0,05), у части женщин узлы размером менее 10 мм исчезли (не выявлялись при УЗИ).

Заключение

В результате настоящего исследования была установлена высокая эффективность сочетания антирецидивной терапии с последующим назначением КОК для профилактики роста ММ у женщин, планирующих беременность после миомэктомии эндоскопическим доступом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Younas K., Hadoura E., Majoko F. et al. A review of evidence-based management of uterine fibroids. *Obstetrician Gynaecologist*. 2016; 18: 3-42. [Younas K., Hadoura E., Majoko F. et al. A review of evidence-based management of uterine fibroids. *Obstetrician Gynaecologist.* 2016; 18: 3-42].

2. Радзинский В.Е., Князев С.А., Костин И.Н. *Акушерский риск. Максимум информации – минимум опасности для матери и младенца.* Москва: Эксмо, 2009. 288 с. [Radzinskij V.E., Knyazev S.A., Kostin I.N. *Akusherskij risk. Maksimum informacii – minimum opasnosti dlya materi i mladenca.* Moscow: Ehksmo; 2009. 288 p. (in Russ.)]

3. Eltoukhi H.M., Modi M.N., Weston M. et al. The health disparities of uterine fibroid tumors for African American women: a public health issue. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2014; 210(3): 194-199. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.08.008.

4. Gunnala V., Pereira N., Irani M. et al. Novel Fumarate Hydratase Mutation in Siblings With Early Onset Uterine Leiomyomas and Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer Syndrome. *Int J. Gynecol Pathol.* 2018 May; 37(3): 256-261. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000423.

5. Trofimova T., Lizneva D., Suturina L.et al. Genetic basis of eugonadal and hypogonadal female reproductive disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017 Oct; 44: 3-14. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.05.003.

6. Awowole I.O., Makinde O.N., Badejoko O.O. et al. Clinical correlates of leiomyoma estrogen and progesterone receptors among Nigerian women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016; 135(3): 314-318. DOI: 10.1016/j.ijgo.2016.06.019.

7. Башмакова Н.В., Рощина М.О., Чистяков М.А. Оценка гистологических и иммуногистохимических изменений в эндометрии после проведения эмболизации маточных артерий по поводу миомы матки. *Акушерство и гинекология*. 2012; 8-1: 20-24. [Bashmakova N.V., Roshchina M.O., Chistyakov M.A. Evaluation of the histological and immunohistochemical changes in the endometrium after uterine artery embolization for uterine myoma. *Obstetrics and gynecology*. 2012; 8-1: 20-24. (In Russ., English abstract)].

8. Сафарова С.М. Морфологическая характеристика миомы матки среди женщин репродуктивного возраста. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017; 1: 27-31. [Safarova S.M. Morphological characteristics of uterine fibroids among women of reproductive age. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017; 1: 27-31. (In Russ., English abstract)].

Поступила / Received 20.04.2018
Принята в печать / Accepted 30.07.2018

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

Контактная информация: *Хорольский Вадим Александрович; тел.: (861) 222-04-29, +7 (988) 248-61-99; e-mail: vadim23_67@mail.ru; Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4.*

Corresponding author: *Vadim A. Khorolsky; tel.: 8(861) 222-04-29, +7 (988) 248-61-99; e-mail: vadim23_67@mail.ru; 4, Sedin str., Krasnodar, Russia, 350063.*

Г. А. ПЕНЖОЯН, Г. Ю. МОДЕЛЬ, Т. И. КОСТЕНКО

ВНЕДРЕНИЕ МЕЖДУНАРОДНОГО СТАНДАРТА ISO 9001 КАК ИНСТРУМЕНТА ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ

ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. Красных Партизан, 6/2, г. Краснодар, Россия, 350012.

АННОТАЦИЯ

Представлены современные подходы совершенствования системы управления медицинским учреждением для обеспечения высокого уровня качества медицинских услуг. Отражены основные этапы и результаты внедрения международного стандарта ISO 9001. Целенаправленная систематическая работа по поддержанию и улучшению процессов системы менеджмента качества позволяет использовать ISO 9001 как высокоэффективный инструмент постоянного улучшения качества медицинских услуг.

Ключевые слова: краевая клиническая больница №2 (ККБ №2), качество медицинских услуг, система менеджмента качества (СМК), международный стандарт ISO 9001

Для цитирования: Пенжоян Г.А., Модель Г.Ю., Костенко Т.И. Внедрение международного стандарта ISO 9001 как инструмента повышения качества медицинских услуг. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2018; 25(4): 97-101. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-97-101

For citation: Penjoyan G.A., Model G.Yu., Kostenko T.I. Implementation of international ISO 9001 standard as an instrument of medical services quality improvement. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2018; 25(4): 97-101. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-97-101

G. A. PENZHOYAN, G. YU. MODEL, T. I. KOSTENKO

IMPLEMENTATION OF INTERNATIONAL ISO 9001 STANDARD AS AN INSTRUMENT OF MEDICAL SERVICES QUALITY IMPROVEMENT

State budgetary health care institution"Region Clinic Hospital Nr. 2" of the Ministry of Health of Krasnodar Region, Krasnykh Partizan str. 6/2, Krasnodar, Russia, 350012.

ABSTRACT

In this research are presented the modern approaches to the management improvement in a medical institution for providing high quality medical services. Here are also presented the main stages and results of the international ISO 9001 standard implementation. The purposeful and systematic efforts for maintaining and improving the quality system management processes allow us to use ISO 9001 as a highly effective instrument for the constant improvement of medical care quality.

Keywords: Region clinic hospital Nr 2, quality of medical services, quality management system (QMS), international ISO 9001 standard

Достижение устойчивого успеха медицинской организации в требовательной и постоянно меняющейся среде, оказание качественных и современных медицинских услуг тесно связано с качеством управления. Исходя из мирового и отечественного опыта одним из действенных современных инструментов оказания высококачественной медицинской помощи является внедрение и постоянное улучшение системы менеджмента качества в соответствии с требованиями международного стандарта ISO 9001 [1]. Применение принципов менеджмента качества (ориентация на потребителя, лидерство, взаимодействие людей, процессный подход, улучшение, принятие решений, основанных на свидетельствах, менеджмент взаимоотношений), требований и рекомендаций, заложенных в стандартах ISO, обеспечивает прочную основу для инициатив, ориентированных на постоянное развитие организации.

ККБ № 2 – многопрофильное лечебное учреждение, занимающее одно из ведущих мест в обеспечении населения Краснодарского края амбулаторно-поликлинической, плановой и экстренной стационарной помощью. Каждое из структурных подразделений (перинатальный центр, поликлиника СКАЛ, консультативно- диагностический центр, стационар) по своим задачам осуществляет самостоятельные функции, но, будучи объединенными в единый комплекс, создают оптимальные условия для реализации ключевых задач всего

учреждения – оказания высококачественной и доступной медицинской помощи.

Перинатальный центр, в состав которого входят родильный дом и две женские консультации, используя мощную диагностическую базу консультативно-диагностического центра, консультативную и лечебную помощь стационара и поликлиники СКАЛ, оказывает медицинскую помощь высокого класса наиболее тяжелому контингенту беременных со всего края. Родильный дом принимает до 9000 родов в год, в отдельные сутки – свыше 30. Две женские консультации мощностью по 250 посещений в смену имеют в своем составе также дневной стационар с койками патологии беременности и гинекологическими.

В консультативно-диагностическом центре сконцентрировано интенсивное использование новейших технических средств и технологий, применяемых с целью полноценного и высококачественного обследования пациентов. В консультативно-диагностическом центре ежегодно проводится до 5,0 млн. исследований.

Поликлиника специализированного курсового амбулаторного лечения (СКАЛ) включает кардиологический, неврологический, гастроэнтерологический, пульмонологический и эндокринологический центры, где созданы все условия для эффективного амбулаторного лечения больных. Ежедневно центры СКАЛ посещают до 1400 пациентов. Центры функционально объединены с профильными отделениями стационара, что позволяет обеспечивать высокую степень интеграции амбулаторного и стационарного этапов лечения и реализовывать оптимальную технологию предоставления медицинской помощи. На базе поликлиники СКАЛ работает также «Центр здоровья», мощностью до 50 посещений в смену и Центр амбулаторного диализа на 10 мест.

Многопрофильный стационар учреждения на 815 коек имеет в своем составе отделения терапевтического профиля (гастроэнтерологии, пульмонологии, эндокринологии, неврологии, в том числе для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, кардиологии, реабилитационное отделение для больных с заболеваниями центральной и периферической нервной системы, онкологическое отделение противоопухолевой лекарственной терапии) и хирургического профиля (отделения урологии, гинекологии, колопроктологии, кардиохирургии, эндокринной хирургии, абдоминальной хирургии, хирургическое отделение заболеваний печени и внепеченочных желчных протоков и трансплантации печени, анестезиологии-реанимации, рентгенохирургических методов диагностики и лечения, кардиохирургическое отделение). Ежегодное стационарное лечение получают более 40 000 больных, производится более 29 000 оперативных вмешательств.

В ККБ №2 построение системы управления качеством оказания медицинской помощи в соответствии с принципами управления, основанными на принципах менеджмента качества, было начато еще в 2009 г., когда поэтапно внедрялись основные элементы системы менеджмента качества (СМК) в различных подразделениях (централизованное стерилизационное отделение, клинико-диагностический центр, поликлиника СКАЛ). Так, в созданном централизованном стерилизационном отделении в 2009–2010 гг. были четко регламентированы последовательность и взаимодействие всех процессов стерилизации, определены критерии и методы, необходимые для обеспечения требуемых результатов, создана система мониторинга и анализа процессов стерилизации.

В 2010 г. была сформулирована Миссия учреждения «Содействие повышению качества жизни населения посредством предоставления доступной, квалифицированной, высокотехнологичной медицинской помощи на основе принципов гуманизма, профессионализма и социальной ответственности». В 2011 г. провозглашена Политика учреждения, включающая в себя видение: наша больница – эффективное медицинское учреждение, открытое к инновациям, работающее для пациентов и во благо сотрудников, миссию, стратегию, девиз («Забота о Вашем здоровье – наше призвание») и наши основные принципы (гуманизм, профессионализм, социальная ответственность). Началась активная работа по созданию системы оценки удовлетворенности пациентов качеством медицинских услуг.

Стратегическим стало решение в 2012 г. о начале реализации проекта внедрения международного стандарта ISO 9001 в деятельность всего учреждения. Работа по внедрению стандарта проводилась в несколько этапов по утверждённому плану мероприятий по разработке, внедрению и подготовке к сертификации системы менеджмента качества.

На этапе организационных и подготовительных работ приказом главного врача из состава заместителей главного врача назначен представитель руководства по качеству. Представитель руководства имеет полномочия и несет ответственность за координацию и обеспечение разработки, внедрения и поддержания в рабочем состоянии процессов СМК, организацию работы по обеспечению постоянного совершенствования системы, разработке и актуализации политики и целей в области качества, предоставление отчетов главному врачу о функционировании СМК и о любой потребности в совершенствовании, поддержание связи с внешними сторонами по вопросам, касающимся менеджмента качества.

В составе учреждения был создан отдел менеджмента качества, главная задача которого – разработка, внедрение, результативное функционирование и постоянное улучшение СМК учреждения в соответствии с требованиями международного стандарта ISO 9001 и на основе современ-

ных принципов и методов менеджмента качества. Из руководителей и ведущих специалистов был сформирован состав рабочей группы по разработке и внедрению СМК.

Отделом менеджмента качества был проведен анализ исходного состояния системы управления качеством процессов, функционирующих в учреждении, и ее соответствие международному стандарту ISO 9001, который выявил области для улучшения − отсутствие четко поставленных целей в области качества и планов по их достижению, четкого распределения ответственности и полномочий, несовершенство процессов управления документацией, сбора данных для постоянного улучшения качества системы управления и др..

Следующий этап включал системное обучение персонала различных категорий от высшего руководства, руководителей подразделений и старших медицинских сестер до разработчиков документов СМК и специалистов, назначенных внутренними аудиторами, в области менеджмента качества (принципы менеджмента качества, ответственность руководства, процессный подход, разработка целей в области качества, распределение ответственности и полномочий, управление несоответствиями, внутренние аудиты, механизмы улучшения и др. вопросы менеджмента качества).

Затем началась разработка документов для функционирования СМК в соответствии с требованиями стандарта ISO 9001 и внедрение их в деятельность учреждения. В рамках развития общей Политики стратегические приоритеты в области качества были определены в Политике в области качества, среди которых наиболее важные для учреждения – ориентация на пациентов, управление медицинской деятельностью на основе процессного подхода, вовлечение работников в деятельность по постоянному улучшению. Разработаны Цели в области качества на 2012 г. всего учреждения и клинических подразделений. Политика и Цели в области качества размещены в приемных главного врача и его заместителей, в холлах клинических подразделений, на стендах лечебных отделений, отделов и служб, на сайте учреждения.

Модель системы менеджмента качества ККБ №2 основана на процессном подходе. Коллегиально были идентифицированы ключевые процессы и подпроцессы для СМК, разработана структура процессов, схема их взаимодействия, установлены требования к их описанию, определены основные показатели и характеристики процессов и разработаны основные требования к системе их мониторинга и измерения.

Все процессы СМК были разбиты на 4 блока. Блок «Ответственность руководства» включает процессы разработки и реализации политики и целей в области качества, анализ СМК, распределения ответственности и полномочия, управления финансово-экономической деятельностью; блок «Основные процессы», включает лечебно-диагностические процессы, блок «Менеджмент ресурсов и обеспечивающие процессы» − процессы управления производственной средой, инфраструктурой и персоналом, а также блок «Измерения, анализ, улучшение» − процессы мониторинга и измерения удовлетворенности пациентов, проведения внутренних аудитов СМК, контроль качества и безопасности медицинской помощи, анализ данных для демонстрации пригодности, результативности и оценивания областей улучшения СМК и процессы улучшения (корректирующие и предупреждающие действия).

Документально в картах процессов определены владельцы процессов (подпроцессов), которые несут ответственность за процесс, анализируют его эффективность, отвечают за его корректировку и улучшение, установлены входы, выходы, границы процесса и основные этапы работы, определены поставщики и потребители, ресурсы, потоки информации, управленческие решения, критерии оценки и методы контроля хода процесса и его результата. Установленные в картах процессов критерии оценки их результативности четко привязаны к стратегическим целям учреждения. Управление процессами осуществляется владельцами процессов и ответственными за основные этапы работ в соответствии с циклом PDCA (планируй (plan), делай (do), проверяй (check) и действуй (act).

Для установления четких обязанностей, границ ответственности, упорядочения взаимодействия между работниками и структурными подразделениями в рамках внедряемой СМК были переработаны положения о подразделениях и должностные инструкции работников, в которых были также установлены критерии оценки качества работы подразделений и должностных лиц. Порядок разработки должностных инструкций и положений о подразделениях и требования к их оформлению, содержанию, согласованию, утверждению установлены в соответствующем стандарте ККБ №2.

Разработаны общесистемные документы СМК: Руководство по качеству, содержащее описание СМК ГБУЗ «ККБ №2» в соответствии с требованиями международного стандарта ISO 9001, стандарты ККБ №2 «Управление документацией и записями», «Корректирующие и предупреждающие действия», «Внутренние аудиты», «Управление несоответствующей медицинской услугой», «Анализ СМК со стороны руководства», Инструкция по делопроизводству и др.

Для проверки внедрения новых документов СМК выборочно в подразделениях различных направлений деятельности были проведены внутренние аудиты, по результатам которых были разработаны и проведены корректирующие действия по устранению выявленных несоответствий и приведения СМК в соответствие требованиям стандарта ISO 9001.

В результате внедрения СМК отрегулирован

документооборот, упорядочена работа подразделений и процессов, введена эффективная система поиска причин для выявления и снижения количества несоответствий, усовершенствованы системы контроля качества медицинской помощи и оценки удовлетворенности пациентов.

В декабре 2013 г. учреждение успешно прошло сертификационный аудит, став первым в крае медицинским учреждением, получившим сертификат соответствия, удостоверяющий, что СМК ККБ №2 применительно к медицинской деятельности соответствует международным требованиям (ГОСТ ISO 9001-2008).

Особое внимание при внедрении СМК в соответствии с международными требованиями было уделено процессу обратной связи с пациентами. В учреждении создана, успешно функционирует и совершенствуется система оценки удовлетворённости пациентов, включающая мониторинг и анализ информации от пациентов, позволяющая оперативно реагировать на запросы потребителей медицинских услуг. Требования к процессу регламентированы стандартом ККБ №2 «Мониторинг и оценка степени удовлетворенности пациентов». Определены все источники информации и способы их получения, создан четкий алгоритм сбора и быстрого реагирования на жалобы, запросы и предложения пациентов. Для быстрого и эффективного реагирования на замечания и пожелания пациентов проводится анонимное экспресс-анкетирование, которое осуществляется ежедневно во всех лечебных отделениях. На каждом этаже всех лечебных отделений в доступных обзору местах размещены ящики для анонимных отзывов пациентов о работе учреждения.

Информация от пациентов поступает также из других источников (письменные отзывы, жалобы и благодарственные письма, поступающие через канцелярию учреждения, книги жалоб и предложений, имеющиеся в приемных и во всех лечебных отделениях, периодические телефонные опросы кол-центром, отзывы пациентов в СМИ и сети Интернет и др.). Основная масса официальных обращений, касающихся качества оказания медицинской помощи (в том числе, жалобы), направляется в отдел клинико-экспертной и организационно-методической работы, который проводит тщательный анализ полученной информации и подготавливает ответы на поставленные вопросы, анализирует полученную информацию и предлагает меры по совершенствованию работы в зависимости от поставленных вопросов. Для обеспечения своевременности направления ответов на запросы и жалобы пациентов осуществляется жесткий контроль сроков подготовки ответов.

В ККБ №2 эффективно работают новые инструменты управления – систематические внутренние аудиты СМК, ежегодные постановка Целей в области качества и анализ СМК со стороны главного врача, позволяющие постоянно улучшать качество оказания медицинских услуг.

Результатом внутренних аудитов является не только констатация выполнения или невыполнения тех или иных требований внешних или внутренних нормативных документов, и несоответствий требованиям к СМК, но, самое важное, выявление проблем в функционировании процессов оказания медицинских услуг и работе подразделений, проведение самодиагностики причин, вызывающих их появление, и поиск путей их решения и устранения рисков.

Ежегодно разрабатываются Цели в области качества всего учреждения, а также по процессам/подпроцессам (направлениям деятельности и подразделениям). Цели в области качества являются главным инструментом, который обращает стратегические цели, декларируемые в Политике в области качества учреждения, в конкретные измеримые ежегодно устанавливаемые цели по улучшению качества оказания медицинских услуг. Документальным воплощением планирования мероприятий по достижению Целей в области качества являются ежегодные планы развития ККБ №2 и планы соответствующих структурных подразделений учреждения, в которых определены конкретные мероприятия по достижению поставленных целей, ответственные должностные лица и сроки их выполнения.

Ежегодно главным врачем проводится анализ СМК в целях обеспечения ее постоянной пригодности, достаточности, результативности, согласованности со стратегическим направлением развития учреждения и выявления рискообразующих факторов, требующих первостепенного внимания. Входными данными для анализа СМК является подготовленный представителем руководства по качеству отчет о функционировании СМК за прошедший год, который включает анализ выполнения решений по результатам предыдущего анализа, изменений во внешних и внутренних факторах, касающихся СМК, результатов деятельности и результативности СМК (включая тенденции, относящиеся к удовлетворенности пациентов, результатам внешнего контроля и надзора, степени достижения Целей в области качества, показателям процессов и соответствию медицинской помощи установленным требованиям, несоответствиям и корректирующим действиям, результатам внутренних и внешних аудитов СМК и др.), а также анализ достаточности ресурсов и результативности действий, принятых в отношении рисков и возможностей, предложения по улучшению СМК.

На основании анализа отчета о функционировании СМК главный врач после обсуждения результатов деятельности на годовой отчетной конференции принимает решения, касающиеся повышения результативности системы менеджмента качества и ее процессов, в том числе, при необходимости, актуализации Политики в области качества, утверждения Целей в области качества и планов по их реализации на следу-

ющий год, разработки мероприятий, способных привести к повышению результативности СМК и ее процессов, улучшению качества оказания медицинской помощи и повышению степени удовлетворенности пациентов, а также выделения необходимых ресурсов для проведения намеченных улучшений.

Успешная реализация принципов и методов менеджмента качества, мощная материальная и кадровая база, широкое внедрение современных медицинских, управленческих и информационных технологий, достигнутые результаты в области качества оказания медицинской помощи предоставили учреждению возможность принять участие в самом престижном национальном конкурсе в области качества и стать в 2014 году лауреатом конкурса на соискание премий Правительства РФ в области качества.

Система постоянно совершенствуется и развивается. В связи с изданием в 2015 г. новой версии стандарта ISO 9001 был осуществлен поэтапный переход действующей СМК на новые требования. В СМК и в ее процессы встроены элементы риск-менеджмента. В практику управления введен SWOT – анализ внешних и внутренних факторов (сильных и слабых сторон учреждения, возможностей и угроз), влияющих на качество оказываемых медицинских услуг и степень удовлетворенности ими пациентов. Утверждена новая Политика учреждения в области качества.

По процессам оказания медицинских услуг, стерилизации, закупок, управления медицинской техникой и оборудованием разработаны реестры рисков, проведена оценка влияния их на качество медицинских услуг, разработаны планы мероприятий по их устранению/минимизации. Серьезному изменению подвергся подход к обучению персонала, осуществляется внедрение системы менеджмента корпоративных знаний. В декабре 2017 г. ККБ №2 получен сертификат соответствия СМК требованиям новой версии стандарта − ГОСТ Р ИСО 9001-2015 (ISO 9001:2015) [2].

В результате внедрения стандарта повысились качество и доступность оказания медицинской помощи: уменьшились очереди в регистратурах и время ожидания приема у врача, сократились сроки ожидания госпитализации, увеличились объемы оказанных услуг по добровольному медицинскому страхованию, достоверно снизился уровень дефектов оказания медицинской помощи. На протяжении последних 4 лет поддерживается высокий уровень удовлетворенности пациентов качеством медицинских услуг. Ежегодно по всем каналам обратной связи поступает около 22 тыс. отзывов, из них количество негативных не превышает 2,7%, при этом доля жалоб на качество медицинской помощи составляет не более 0,1% от числа пролеченных больных, из них обоснованных − 0,002%. Положительным является также рост благодарностей, поступающих в ККБ №2 – в 3 раза в 2017 году в сравнении с 2015 годом.

Целенаправленная систематическая работа по поддержанию и улучшению процессов СМК позволяет использовать ISO 9001 как высокоэффективный инструмент постоянного улучшения качества медицинских услуг.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Михайлова Н.В. Методология обеспечения и управления качеством медицинской помощи в соответствии с международным стандартом ИСО серии 9000. *Вестник Росздравнадзора*. 2010; 3: 19-27. [Mikhailova N.V. Methodology of providing and managing the quality of medical care in accordance with the international standard ISO 9000 series. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2010; 3: 19-27. (In Russ., English abstract)].

2. ГОСТ Р ИСО 9001-2015 Системы менеджмента качества. Требования. М.: «Стандартинформ»; 2015. 32. [ISO 9001:2015 Quality management systems – Requirements (IDT). Moscow. "Standartinform"; 2015. 32. (In Russ.)].

Поступила / Received 11.04.2018
Принята в печать / Accepted 14.05.2018

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

Контактная информация: *Костенко Татьяна Ивановна; тел.: +7(918) 355-22-81; e-mail: Kostenko5554@mail.ru; Россия, 350012, г. Краснодар, ул. Красных Партизан 6/2.*

Corresponding author: *Tatyana I. Kostenko; tel.: +7(918) 355-22-81; e-mail: Kostenko5554@mail.ru; 6/2, Krasnykh Partizan str., Krasnodar, Russia, 350012.*

УДК 618.3-06

О. В. ТУРИЧЕНКО, Е. Е. КОРЧАГИНА, А. А. ЛАПИН

АНАЛИЗ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПЛОДА

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения» Краевая клиническая больница №2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. Красных Партизан, 6/2, Краснодар, Краснодарский край, 350012.

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценить эффективность современных методов пренатальной диагностики и лечения гемолитической болезни плода на основании анализа собственного клинического материала глубиной 12 лет.

Материалы и методы. Проведен проспективный анализ 210 беременных с резус-иммунизацией, которым были выполнены неинвазивные методы диагностики и инвазивные методы лечения гемолитической болезни плода (ГБП), а также проведен анализ внедрения специализированного приема и мониторинга увеличения максимальной систолической скорости кровотока (МССК) в средней мозговой артерии (СМА) в диагностике анемического синдрома плода.

Результаты. Организованный с 2005 года в ПЦ специализированный прием беременных с резус-иммунизацией позволил проводить своевременную диагностику анемического синдрома у плода, что позволило начинать внутриутробное лечение преимущественно на этапе анемии средней степени тяжести. Беременные с отечной формой ГБП поступали в ПЦ либо с установленным диагнозом, либо он был установлен при первом обращении в ПЦ.

Заключение. Доказана эффективность внутриутробного лечения тяжелых форм анемии у плода. Показана эффективность данной тактики ведения беременных с резус-иммунизацией.

Ключевые слова: гемолитическая болезнь плода, пренатальная диагностика, внутриутробное переливание крови, максимальная систолическая скорость кровотока в средней мозговой артерии плода

Для цитирования: Туриченко О.В., Корчагина Е.Е., Лапин А.А. Анализ диагностики и лечения тяжелых форм гемолитической болезни плода. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2018; 25(4): 102-105. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-102-105

For citation: Turichenko O.V., Korchagin E.E., Lapin A.A. Analysis of diagnosis and treatment of severe hemolytic disease of the fetus. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2018; 25(4): 102-105. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-102-105

O. V. TURICHENKO, E. E. KORCHAGINA, A. A. LAPIN

ANALYSIS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF SEVERE HEMOLYTIC DISEASE OF THE FETUS

ABSTRACT

Aim. The aim of the study is to evaluate the effectiveness of the modern methods of prenatal diagnosis and treatment of hemolytic disease of the fetus based on the analysis of researchers' own clinical material accumulated during 12 years.

Materials and methods. There was performed a prospective analysis of 210 pregnant women with RH-immunization with noninvasive methods of diagnosis and invasive methods of treatment of HDF. Also there was conducted the analysis of the introduction of the specialized reception and monitoring of the maximum systolic circulation rate (MSCR) increase in the middle cerebral artery (MCA) in the diagnosis of anemia of the fetus.

Results. The specialized reception of pregnant women with RH-immunization organized at the Perinatal Center in 2005 allowed us to carry out timely diagnostics of the anemic syndrome in the fetus and made it possible to start the prenatal treatment primarily at the moderate severity stage of anemia. Pregnant women with the edematous form of HDF entered the PC either with an established diagnosis or it was determined during the first appointment at the PC.

Conclusion. As a result, we proved the effectiveness of the intrauterine treatment of severe forms of anemia in the fetus and showed the effectiveness of such tactics of management of pregnant women with RH-immunization.

Keywords: hemolytic disease of the fetus, prenatal diagnosis, intrauterine blood transfusion, maximum systolic circulation rate in the middle cerebral artery of the fetus

Введение

Гемолитическая болезнь плода (ГБП) развивается вследствие несовместимости организмов матери и плода по резус-фактору и является наиболее изученной среди различных клинических форм иммунопатологии беременности. Проблема

развития гемолитической болезни плода в нашей стране обусловлена тем, что в отсутствие обязательной государственной программы проведения профилактики аллоиммунизации у женщин репродуктивного возраста медицинский аборт остается распространенным методом планирования семьи [1].

Цель исследования: оценка эффективности современных методов пренатальной диагностики и лечения ГБП на основании анализа собственного клинического материала глубиной 12 лет.

Материалы и методы

Проспективно обследовано 210 повторно беременных с резус-иммунизацией, которым были выполнены инвазивные методы диагностики и лечения ГБП. При этом 24 беременным проведен только диагностический кордоцентез (КЦ), 186 беременным проведено 305 внутриутробных гемотрансфузий. По результатам проведенного лечебного кордоцентеза все пациентки были разделены на группы: в первую вошли 58 беременных с анемией плода средней степени тяжести, во вторую – 92 беременных с тяжелой анемией, третью группу составили 24 беременные с отечной формой ГБП. Количество выполненных внутриутробных гемотрансфузий за время беременности зависело от срока гестации и тяжести анемического синдрома плода на момент начала лечения и варьировало от 1 до 7. Возраст беременных составил 25-41 год.

Основным диагностическим критерием анемии плода в нашем обследовании являлась оценка максимальной систолической скорости кровотока (МССК) в средней мозговой артерии (СМА) плода. Данный критерий анемического синдрома у плода был разработан и предложен Mari G. с соавторами еще в 2000году [2]. На основании МССК СМА плода нами определялась тактика ведения беременности.

Комплекс диагностических мероприятий включал: 1) изучение анамнеза (наличие гемотрансфузии, гетерогемотерапии, особенности паритета, исхода предыдущих беременностей); 2) исследование титра антител; 3) рутинное ультразвуковое исследование плода (с оценкой размеров печени и селезенки); 4) допплерометрическое исследование МССК в СМА плода; 5) лечебно-диагностический кордоцентез.

Изосерологическое обследование включало определение титра и специфичности антител в сыворотке матери, определение фенотипа по основным и минорным антителам.

Ультразвуковое исследование выполняли на аппаратах Philips HD-11 и Voluson E6 с использованием абдоминальных конвексных датчиков с частотой 3,5 МГц и 3-7 МГц соответственно.

Кратность обследования зависела от величины МСС в средней мозговой артерии плода: при МСС менее 1,4 МоМ для соответствующего срока гестации, исследование повторяли через 2 недели; при скорости 1,4 МоМ – через 7 дней. Если скорость составляла 1,5 МоМ и более выполняли лечебно-диагностический кордоцентез. Данная методика обследования позволила своевременно выявлять анемию плода до развития отечной формы ГБП.

Инвазивные манипуляции проводили методом «свободной руки» иглой 22G под ультразвуковым контролем, местной анестезией и токолизом. При проведении гемотрансфузии с целью обездвиживания плода использовали ардуан в дозировке 0,1-0,2 мг/кг. Гемотрансфузию проводили при снижении гемоглобина менее 90 г/л и гематокрита – менее 30%.

Для внутриутробных трансфузий применяли отмытые и фильтрованные донорские эритроциты О (I) Rh (-) с высоким гематокритом –75-80% и сроком хранения 72 часа. Необходимый объем инфузии плоду, определяли по номограмме, разработанной K. Nicolaides с соавторами в 1986г [3]. Трансфузию донорских эритроцитов проводили со скоростью 2-4 мл/мин с использованием перфузора. Критерием верификации иглы в сосуде служила визуализация турбулентного тока в вене пуповины. Трансфузию расценивали как достаточную при достижении уровня гематокрита 40-45%. При отечной форме при первой гемотрансфузии достаточным считали увеличение гематокрита до 25-30%.

В течение всей операции и 30 мин по её окончании проводился мониторный контроль за состоянием плода.

Всем беременным со срока гестации 26 недель проводили профилактику респираторного дистресс-синдрома плода глюкокортикоидами, предусматривалась возможность экстренного оперативного родоразрешения.

Результаты и обсуждение

Организованный с 2005 года в ПЦ специализированный консультативный прием беременных с резус-иммунизацией позволил проводить своевременную диагностику анемического синдрома у плода, преимущественно на этапе анемии средней степени тяжести. Беременные с отечной формой ГБП поступали в ПЦ либо с установленным диагнозом, либо он был установлен при первом обращении в ПЦ.

С 2003 года в ПЦ начали внедрять исследование церебрального кровотока в средней мозговой артерии с целью выявления анемического синдрома у плода неинвазивным допплерометрическим методом, высокая информативность которого диагностики анемии у плода была подтверждена и рядом отечественных исследователей [4, 5]. До 2005 года в нашем центре эта методика не являлась определяющей для перехода к инвазивным методам диагностики анемии, т.к. на тот момент отечественного опыта накоплено было мало. Основными показаниями для проведения кордоцентеза

до 2005г являлось: наличие резус-иммунизации с титром более 1:8, наличие отягощенного акушерского анамнеза (рождение детей с гемолитической болезнью). За 2003-2004 гг. 42 беременным был выполнен диагностический кордоцентез по результатам которого у 17 (40,5%) анемия плода не выявлена, при этом 7 беременным (16,6%) КЦ выполнен дважды; 25 (59,5%) пациенткам проведено внутриутробное лечение анемического синдрома.

Внедрение в рутинное обследование беременных с резус-иммунизацией допплерометрического исследования МССК в СМА позволило значительно снизить количество диагностических инвазивных манипуляций. С 2005 г. только в 3 (1,4%) случаях выявлена анемия плода легкой степени, при этом в 1 из них лечебный кордоцентез выполнен спустя 2 недели. В 2007 г. Павловой Н.Г. с соавторами был обобщен опыт применения в НИИАГ им. Д.О. Отта оценки церебрального кровотока с целью диагностики анемического синдрома у плода и была показана высокая информативная ценность данного теста, достигающая 100% [4]. В нашем исследовании диагностическая ценность составила 98,9%.

Общая выживаемость плодов, получавших внутриутробное лечение, составила 85-91,3%, что согласуется с данными литературы [1, 4, 5]. При этом в группе пациенток с анемией плода средней степени общая выживаемость составила 95,5%, с анемией тяжелой степени – 82,5%, а при отечной форме – 77,8%.

Перинатальные потери в группе беременных с анемией плода средней степени имели место в 11(6,3%) случаях из 58. При этом антенатальные потери при проведении внутриутробного лечения имели место в 8(2,6%) случаях. Количество внутриутробных гемотрансфузий в этой группе колебалось от 1 до 7, в зависимости от срока гестации и тяжести анемии на момент начала лечения.

Один новорожденный умер на 5-е сутки после родоразрешения в 34-35 нед. на фоне тяжелой желтушной формы (в/утробно проведена 1 гемотрансфузия в 32 нед., билирубин 127 ммоль/л). Двое новорожденных погибли на 2-3-и сутки после экстренного родоразрешения из-за развития стойкой брадикардии во время проведения лечебного кордоцентеза.

В группе беременных с анемией плода тяжелой степени перинатальные потери имели место в 7(7,6%) случаях из 92. При этом в 3(3,2%) случаях антенатальная гибель плода имела место через 2 недели после внутриутробного лечения в сроках 27 и 30 недель. Один плод погиб при проведении 3-й внутриутробной гемотрансфузии в 31 нед., после рождения диагностирован истинный узел пуповины. В одном случае имела место антенатальная гибель через 12 ч после внутриутробного лечения. Количество внутриутробных гемотрансфузий в данной группе составило от 1 до 5.

В группе беременных с отечной формой ГБП перинатальные потери имели место в 4(16,6%) случаях из 24, из них один плод погиб (23 нед.) во время трансфузии (при экстремально низком уровне гематокрита – 5,3%), у 2 плодов (гематокрит – 11%) зарегистрировано развитие стойкого спазма сосудов при первой трансфузии в сроке 31 нед., проведенная экстренная операция не позволила получить положительный результат, новорожденные погибли на 2-е сутки, и 1 ребенок умер на 2-е сутки после оперативного родоразрешения в 32 нед. на фоне тяжелой желтушно-анемической формы ГБ, несмотря на купирование отека до рождения (3 ВПК). Минимальный срок беременности на момент начала внутриутробного лечения составил 18 нед. Во всех случаях отечный синдром был купирован до родоразрешения после 1-2 гемотрансфузий, в 1 случае отек купирован только после 3 операций (исходный гемоглобин 27 г/л, гематокрит – 5,3%). Количество ВМП составило от 2-7.

Механизм развития отека у плода на сегодняшний день является дискутабельным, однако данное состояние плода сопровождается выраженной гипопротеинемией, преимущественно за счет альбуминовой фракции. Сочетанное переливание отмытых донорских эритроцитов и 20% раствора альбумина в отношении 5:1 приводит к быстрому купированию отека за счет повышения онкотического давления [4, 5]. Полную коррекцию анемии плода при тяжелых формах отека проводят постепенно, так как большой объем трансфузии может привести к остановке сердца у плода из-за изменения вязкости крови. Поэтому при первой гемотрансфузии достаточным является увеличение гематокрита до 25%. Полную коррекцию анемии проводят при повторной гемотрансфузии через 1-3 дня. Несмотря на развитие возможных осложнений, проведение внутриутробной коррекции анемии плода является операцией выбора для пациенток с тяжелыми формами гемолитической болезни плода.

Все пациентки с отечной формой и анемией тяжелой степени были родоразрешены оперативным путем в 32-34 недели, в группе беременных с анемией средней степени тяжести в 11% случаев имели место консервативные роды в сроках 34-35 нед.

Внутриутробные методы лечения ГБП выполняли до 30-34 недель в зависимости от тяжести течения.

Организация специализированного консультативного приема, включающего в себя обязательное определение уровня титра резус-антител и проведение ультразвукового осмотра с обязательным допплерометрическим определением МССК в СМА, является эффективной тактикой ведения беременных с резус-иммунизацией, позволяет своевременно формировать группу пациенток высокого риска по развитию анемического синдрома у плода.

Наши результаты подтверждают высокую диагностическую ценность допплерометрического метода в диагностике анемического синдрома у плода. Его внедрение позволило отказаться от проведения диагностических кордоцентезов и эффективно выявлять беременных с резус-иммунизацией нуждающихся в инвазивных методах лечения до развития отечной формы ГБП.

В группе беременных с отечной формой у 6(25%) пациенток отмечено развитие плацентарной недостаточности к 28-30 неделям, сопровождавшееся маловодием, нарушением гемодинамики в маточных артериях. Для данных пациенток характерно начало лечения на экстремально низких цифрах гематокрита от 5,8% до 10% в сроках гестации 18-27 недель, что, по всей видимости, обусловлено гистопатическими изменениями, происходящими в плаценте на фоне отека.

Новорожденные, имевшие тяжелые формы ГБП и перенесшие внутриутробное лечение, в раннем неонатальном периоде значительно реже требуют проведения ОЗПК, чем не получавшие его.

Оценка максимальной систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии является высокоинформативным не инвазивным методом диагностики анемии у плода. Использование данного метода позволяет избежать инвазивных диагностических манипуляций и тем самым, соответственно, уменьшить иммунизацию у беременных с ГБП.

Внутриутробное внутрисосудистое переливание крови плоду является эффективным методом лечения тяжелых форм гемолитической болезни плода, позволяющим пролонгировать беременность до более благоприятного для плода срока.

Отечная форма ГБ плода является показанием к проведению экстренной внутриутробной гемотрансфузии.

Заключение

Допплерометрическое исследование церебрального кровотока в средней мозговой артерии является высокоинформативным методом диагностики анемического синдрома у плода. Динамическое наблюдение беременных с резус-иммунизацией позволяет своевременно выявить анемический сидром у плода и начать лечение до начала развития отека у плода. Внутриутробное лечение анемии плода позволяет значительно улучшить перинатальные исходы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Макагон А.В., Андрюшина И.В. Диагностика и лечение гемолитической болезни плода. *Акушерство и гинекология.* 2012; 1: 43-48. [Makagon A.V., Andryushina I.V. Diagnostika i lechenie gemoliticheskoi bolezni ploda. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2012; 1: 43-48. (In Russ.)].

2. Mari G. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of the fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *New Englad J.* 2000; 342: 9-14.

3. Nicolaides K.H., Clewell W., Rodeck C.H. Measurement of human fetoplacental blood volume in erythroblastosis fetalis. *Am.J.Obstet. Gynekol*. 1987; 157: 50-53.

4. Павлова Н.Г., Шелаева Е.В., Нагорнева С.В. Допплерометрия мозгового кровотока плода для диагностики тяжелых форм гемолитической болезни. *Пренатальная диагностика*. 2007; 6(3): 175-179. [Pavlova N.G., Shelaeva E.V., Nagorneva S.V. Dopplerometriya mozgovogo krovotoka ploda dlya diagnostiki tyazhelyh form gemoliticheskoi bolezni. *Prenatal'naya diagnostika*. 2007; 6(3): 175-179. (In Russ.)].

5. Айламазян Э.К., Павлова Н.Г. *Изоиммунизация при беременности*. СПб.: Изд-во Н-Л, 2012; 163с. [Aylamazyan E.K., Pavlova N.G. *Izoimmunizaciya pri beremennosti.* SPb.: Izd-vo N-L, 2012; 163 s. (In Russ.)].

Поступила / Received 06.06.2018
Принята в печать / Accepted 20.07.2018

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

Контактная информация: *Туриченко Ольга Витальевна; тел.: 8(918) 360-01-06; e-mail: turichenko.olya@yandex.ru.; Россия, 350016, г. Краснодар, ул. Котлярова 1, кв 157.*

Corresponding author: *Olga V. Turichenko; tel.: 8(918) 360-01-06; e-mail: turichenko.olya@yandex.ru.; 1-157, Kotlairova str., Krasnodar, Russia, 350016.*

С. Г. КАНОРСКИЙ, Ю. В. БОРИСЕНКО, А. Ф. СЕРЕДА

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА: ЛЕЧЕНИЕ В УСЛОВИЯХ ОГРАНИЧЕННЫХ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

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

АННОТАЦИЯ

В статье обсуждаются современные представления о механизмах развития, результаты недавно завершенных и предпосылки новых исследований способов лечения хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса по данным литературы и собственных работ авторов.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, сохраненная фракция выброса, левый желудочек, механизмы, лечение

Для цитирования: Канорский С.Г., Борисенко Ю.В., Середа А.Ф. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: лечение в условиях ограниченных доказательств. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2018; 25(4): 106-114. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-106-114

For citation: Kanorskiĭ S.G., Borisenko Ju.V., Sereda A.F. Chronic heart failure with preserved ejection fraction: treatment in conditions of limited evidence. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2018; 25(4): 106-114. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-106-114

S. G. KANORSKIĬ, JU. V. BORISENKO, A. F. SEREDA

CHRONIC HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION: TREATMENT IN CONDITIONS OF LIMITED EVIDENCE

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 modern representation about the mechanisms of development, the results of recently completed and the background for new studies of methods for treating chronic heart failure with preserved ejection fraction according to the literature and authors' own works.

Keywords: heart failure, preserved ejection fraction, left ventricle, mechanisms, treatment

Более чем у половины больных с проявлениями хронической сердечной недостаточности (ХСН) по данным эхокардиографии имеется сохраненная фракция выброса (СФВ) левого желудочка (ЛЖ), то есть составляющая ≥50%. ХСН с СФВ ЛЖ встречается все чаще по мере старения населения, ассоциируется со значительной заболеваемостью и смертностью, которая варьирует от более низкой до сопоставимой со смертностью при ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [1, 2]. В литературе упоминаются следующие основные патофизиологические изменения, которые могут играть роль в развитии ХСН с СФВ ЛЖ: 1) гипертрофия и фиброз ЛЖ со снижением податливости, нарушением диастолической релаксации и повышением давления наполнения ЛЖ; 2) аномалии желудочково-сосудистого взаимодействия; 3) повышенная жесткость кардиомиоцитов, в частности обусловленная коморбидностью и системным воспалением [3]. Однако попытки воздействия на эти механизмы еще не позволяли достичь желаемого прогресса в терапии ХСН с СФВ ЛЖ, которая остается одной из наиболее актуальных нерешенных проблем современной кардиологии, патологией, при которой не разработано лечение с убедительно доказанным позитивным влиянием на заболеваемость и смертность [4].

В статье представлены современные представления о механизмах развития, результаты недавно завершенных и предпосылки новых исследований способов лечения ХСН с СФВ ЛЖ по данным литературы и собственных работ авторов.

Современная терапия хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Отсутствие общепринятой схемы лечения ХСН с СФВ ЛЖ с доказанным влиянием на про-

гноз заставляет проводить терапию, способную, по меньшей мере, улучшить клинический статус пациентов. В действующих Рекомендациях представлены основные принципы фармакотерапии ХСН с СФВ ЛЖ, включающие: 1) идентификацию и лечение основных этиологических факторов ее развития; 2) выявление и лечение сопутствующих заболеваний, которые могут способствовать прогрессированию сердечной недостаточности (артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет и др.); 3) коррекцию симптомов; 4) вероятное снижение риска госпитализации и смертельного исхода, обусловленных сердечной недостаточностью [4, 5, 6]. В настоящее время все еще недостаточно данных клинических исследований для построения алгоритма лечения ХСН с СФВ ЛЖ, созданного применительно к больным, имеющим ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [4, 6].

Современная терапия ХСН с СФВ ЛЖ остается эмпирической и включает назначение диуретиков для уменьшения застойных явлений, хотя данные даже для поддержки использования диуретиков весьма ограничены. Аналогично недостаточно данных для однозначных рекомендаций по урежению частоты желудочковых сокращений у пациентов с фибрилляцией предсердий, широко распространенной у больных с ХСН и СФВ ЛЖ [7]. Также отсутствуют доказательства полезности поддержания синусового ритма у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ. В исследованиях HYVET [8] и SPRINT [9] получены убедительные данные в пользу эффективности активного лечения артериальной гипертензии в отношении предупреждения возникновения ХСН с СФВ ЛЖ, однако не известно снижаются ли при этом заболеваемость или смертность пациентов с ранее диагностированной ХСН и СФВ ЛЖ. У больных с установленной ХСН и СФВ ЛЖ снижение артериального давления должно быть контролируемым, поскольку для них характерно меньшее увеличение ударного объема в ответ на вазодилататоры по сравнению с пациентами с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ [10]. Коррекция ишемии миокарда также может оказаться существенным фактором, способным улучшить течение ХСН с СФВ ЛЖ [11].

Блокаторы системы ренин-ангиотензин-альдостерон

Современные общепринятые методы лечения пациентов с ХСН и СФВ ЛЖ включают блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, хотя доказательная база в отношении улучшения исходов с помощью этих средств недостаточна. Блокаторы рецепторов ангиотензина II кандесартан в проекте CHARM-Preserved (n=3023, ФВ ЛЖ >40%) [12], ирбесартан в исследовании I-PRESERVE (n=4128, ФВ ЛЖ ≥45%) [13] по сравнению с плацебо не оказывали существенного влияния на их комбинированные первичные конечные точки, соответственно – сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу сердечной недостаточности, а также смерть от любой причины или госпитализация по поводу сердечно-сосудистого заболевания. В CHARM-Preserved показано статистически значимое (p=0,017) снижение частоты госпитализаций с декомпенсацией сердечной недостаточности. В исследовании PEP-CHF [14] у 850 пациентов в возрасте ≥70 лет с ХСН и СФВ ЛЖ (с индексом движения стенки ЛЖ ≥1,4, эквивалентным ФВ ЛЖ 40%) ингибитор ангиотензинпревращающего фермента периндоприл по сравнению с плацебо оказывал нейтральное влияние на частоту наступления композитной первичной конечной точки (смерть от любой причины или не запланированная госпитализация по поводу ХСН), но достоверно снижал риск не запланированной госпитализации по поводу ХСН (p=0,033) и увеличивал дистанцию в тесте с 6-минутной ходьбой (p=0,011).

В нашем рандомизированном исследовании у больных с ХСН I/II функционального класса и СФВ ЛЖ (>50%) сопоставлялись бета-адреноблокатор метопролола сукцинат (n=104) и ингибитор ангиотензинпревращающего фермента квинаприл (n=96). Только квинаприл улучшал структурно-геометрические параметры левых отделов сердца и регуляторно-адаптивный статус пациентов, повышал толерантность к физической нагрузке и максимальное потребление кислорода при ней, больше метопролола сукцината снижал уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Это позволило сделать вывод о предпочтительности квинаприла в сравнении с метопролола сукцинатом при терапии больных с ХСН и СФВ ЛЖ [15].

В крупном рандомизированном проекте TOPCAT у 3445 пациентов с ХСН и СФВ ЛЖ (≥45%) [16] антагонист минералокортикоидных рецепторов спиронолактон по сравнению с плацебо достоверно не влиял (- 11%, p=0,14) на частоту композитной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, реанимация при остановке сердца, госпитализация из-за сердечной недостаточности), но значительно снижал риск госпитализации в связи с сердечной недостаточностью (- 17%, p=0,04). Дополнительный анализ результатов TOPCAT выявил существенные региональные вариации – общая частота неблагоприятных событий оказалась примерно в 4 раза ниже у пациентов, включенных в проект в России и Грузии (n=1678), по сравнению с больными из США, Канады, Аргентины и Бразилии (n=1767) [17]. Эти данные показали, что часть пациентов, включенных в исследование в России и Грузии, по-видимому, не имели ХСН. В дальнейшем, по данным исследования крови, было установлено, что многие пациенты в России и Грузии не принимали исследуемый препарат, хотя сообщали, что применяли его [18]. В итоге сформировалось мнение о том, что без учета пациентов, у которых, возможно, отсутствовала ХСН, TOPCAT было исследованием с позитивным эффектом

спиронолактона. Поэтому в фокусно обновленных американских Рекомендациях по лечению сердечной недостаточности появилось новое положение о возможности применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов при ХСН с СФВ ЛЖ и повышенным уровнем натрийуретических пептидов [6], который не играл важной роли для включения в TOPCAT пациентов из России и Грузии.

Бета-адреноблокаторы и ивабрадин

Повышенная частота сердечных сокращений является фактором риска неблагоприятных исходов у пациентов с ХСН и СФВ ЛЖ [19]. Бета-адреноблокаторы, снижающие частоту сердечных сокращений, оказывают ряд эффектов, которые позволяют рассчитывать на улучшение исходов при ХСН с СФВ ЛЖ: продление времени диастолического наполнения, уменьшение ишемии миокарда, снижение артериального давления, предупреждение угрожающих жизни желудочковых аритмий. Однако качество доступных доказательств и неоднородность результатов мета-анализов не позволяют рутинно рекомендовать бета-адреноблокаторы больным с ХСН и СФВ ЛЖ [20].

Селективный ингибитор If-каналов ивабрадин рассматривается в качестве альтернативы бета-адреноблокаторам в случае невозможности их применения (бронхиальная астма, артериальная гипотензия, атриовентрикулярная блокада, побочные эффекты) у больных с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ [4]. Между тем возможность использования ивабрадина вместо бета-адреноблокаторов при ХСН с СФВ ЛЖ остается практически неизученной. В дополнение к продлению времени диастолического наполнения антиишемическое действие ивабрадина реализуется путем значительного улучшения функции коллатералей в коронарном русле, чего не наблюдается при приеме бета-адреноблокаторов [21]. В экспериментальном исследовании у крыс ивабрадин ускорял диастолическое расслабление миокарда благодаря повышению фосфорилирования фосфоламбана, стимулированию фермента кальциевой аденозинтрифосфатазы саркоплазматической сети. Он также увеличивал податливость миокарда посредством уменьшения экспрессии изоформы N2B титина и образования в миокарде коллагена, уменьшал жесткость артерий и улучшал их эндотелиальную функцию [22]. В нашем рандомизированном исследовании у больных с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и ХСН с СФВ ЛЖ (≥50%) во всех случаях применяли фиксированную комбинацию периндоприл/амлодипин, к которой добавляли бисопролол (n=62) или ивабрадин (n=64). Ивабрадин, но не бисопролол, значительно улучшал переносимость физической нагрузки, качество жизни, эхокардиографические параметры активного расслабления и податливости ЛЖ, снижал уровень NT-proBNP [23]. Следовательно, при лечении больных с ХСН и СФВ ЛЖ на фоне артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца ивабрадин может являться альтернативой бета-адреноблокаторам при противопоказаниях к их назначению.

Нитраты

Нитраты широко используются для снижения гемодинамической нагрузки на сердце при кардиоваскулярной патологии, однако роль нитратов длительного действия у пациентов с ХСН и СФВ ЛЖ остается неясной. В исследовании NEAT-HFpEF [24] 110 больных с ХСН и СФВ ЛЖ поочередно получали изосорбида мононитрат с тирацией дозы от 30 до 120 мг/сутки или плацебо в течение 6-недель. Не выявлено положительного эффекта изосорбида мононитрата в отношении уровня NT-proBNP, переносимости физической нагрузки или клинических событий, и даже отмечалась тенденция к снижению ежедневной активности пациентов в период приема нитрата. Отрицательным свойством органических нитратов, таких как изосорбида мононитрат, является способность вызывать эндотелиальную дисфункцию. Напротив, неорганические нитраты служат важными источниками оксида азота при гипоксии и ацидозе. Поэтому определенные надежды связывают с рядом выполняющихся клинических исследований неорганических нитратов (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02713126 и другие).

Блокаторы медленных кальциевых каналов

Кроме антигипертензивного и антиангинального эффектов блокаторы медленных кальциевых каналов, могут улучшать релаксацию ЛЖ, зависящую от состояния кальциевых каналов мембран клеток и изменений концентрации в кардиомиоцитах ионов кальция. Необходимо отметить, что у больных с артериальной гипертензией и ХСН с ФВ ЛЖ <50% при лечении хлорталидоном, лизиноприлом или амлодпином в исследовании ALLHAT смертность не различалась, но она оказалась существенно ниже в группе амлодипина при ФВ ЛЖ ≥50% [25]. Нами проведено рандомизированное исследование, в котором сопоставлялись верапамил SR (n=85) и амлодипин (n=82) в отношении эффективности терапии ХСН с СФВ ЛЖ (≥50%) II или III функционального класса на фоне гипертонической болезни. Оба блокатора медленных кальциевых каналов существенно улучшали клиническое состояние и качество жизни пациентов, увеличивали дистанцию в тесте с 6-минутной ходьбой (на 15,1% в группе верапамила SR и на 18,2% – амлодипина), но только при лечении амлодипином снижался уровень NT-proBNP и существенно улучшались эхокардиографические показатели диастолической функции ЛЖ [26].

Статины

По данным мета-анализа 4 проспективных наблюдательных исследований (n=5536) статины достоверно (на 31%, p=0,030) снижали смертность при ХСН с СФВ ЛЖ [27]. Однако крупных рандоми-

зированных исследований статинов у пациентов с ХСН и СФВ ЛЖ не проводилось. Поэтому статины остаются препаратами с потенциалом улучшения исходов у таких больных. В нашем исследовании, посвященном применению блокаторов медленных кальциевых каналов у больных с гипертонической болезнью и ХСН с СФВ ЛЖ, назначался аторвастатин, который регулярно принимали 50,6% и 48,8% пациентов в группах верапамила и амлодипина соответственно, что позволяло провести сравнение результатов лечения у получавших и не получавших статин [28]. В подгруппах больных, принимавших аторвастатин в сочетании с верапамилом или амлодипином, не отмечалось существенного увеличения переносимости нагрузки при сравнении с отказавшимися от приема статина. Необходимо отметить достоверное снижение уровня NT-proB-NP в крови, наблюдавшееся только в подгруппах пациентов, принимавших статин, что может ассоциироваться с улучшением прогноза.

Положения действующих Рекомендаций по ведению пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса

В условиях ограниченных доказательств действующие международные Рекомендации содержат лишь отдельные, не вызывающие в настоящее время сомнений у экспертов, общие положения по рациональному ведению больных с ХСН и СФВ ЛЖ [4-6].

Повышенное систолическое и диастолическое артериальное давление при ХСН с СФВ ЛЖ следует снижать в соответствии с действующими клиническими Рекомендациями по лечению артериальной гипертензии. Для решения этой задачи подходит применение бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II.

Диуретики, в том числе петлевые, следует использовать для облегчения симптомов перегрузки объемом и устранения периферических отеков у пациентов с ХСН и СФВ ЛЖ. Необходимо применять минимально возможную дозу диуретиков для достижения и поддержания эуволемии, поскольку чрезмерная диуретическая терапия может привести к снижению сердечного выброса.

Коронарная реваскуляризация является разумной при ишемической болезни сердца, когда ишемия миокарда оказывает неблагоприятное воздействие на проявления ХСН с СФВ ЛЖ, несмотря на рекомендуемую терапию.

Лечение фибрилляции предсердий в соответствии с действующими Рекомендациями показано пациентам с ХСН и СФВ ЛЖ с целью ограничения симптомов.

У отобранных больных с ХСН и СФВ ЛЖ (ФВ ≥45%, повышенным уровнем мозгового натрийуретического пептида, либо госпитализацией по причине ХСН в течение последнего года, расчетной скоростью клубочковой фильтрации >30 мл/мин, уровнями креатинина <2,5 мг/дл, калия <5,0 ммоль/л) антагонисты минералокортикоидных рецепторов, в частности спиронолактон, могут применяться при тщательном наблюдении за уровнями калия и креатинина в плазме.

Использование блокатора рецепторов ангиотензина II кандесартана может рассматриваться для снижения риска госпитализации пациентов с ХСН и СФВ ЛЖ.

Регулярное использование нитратов, ингибиторов фосфодиэстеразы-5, пищевых добавок для повышения активности или качества жизни у пациентов с ХСН и СФВ ЛЖ неэффективно. Из-за недостаточного уровня доказательств применение статинов при ХСН с СФВ ЛЖ должно основываться на действующих клинических Рекомендациях по первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Учитывая разнообразную патологию, присутствующую у пациентов с ХСН и СФВ ЛЖ, успешное лечение с использованием однотипной схемы в каждом случае практически невозможно. В этой связи в последние годы развиваются представления о необходимости фенотипирования таких больных. Успешной может быть только комплексная фармакотерапия пациентов с ХСН и СФВ ЛЖ. Ее разработка требует уточнения и детализации определения данного синдрома; лучшего понимания роли сопутствующих заболеваний и различий влияния этиологических факторов ХСН с СФВ ЛЖ; классифицирования этой категории больных в рамках отдельных клинико-патофизиологических фенотипов [29] для проведения рандомизированных проспективных исследований; выявления новых молекулярных целей для лекарственных средств; определения предикторов конкретных причин смерти, чтобы обеспечить оптимальное соответствие фармакологических эффектов препаратов особенностям отдельных пациентов с ХСН и СФВ ЛЖ. Нынешняя база знаний о ХСН с СФВ ЛЖ не позволяет решить задачу ее прогностически эффективного лечения, представляющую собой сложную проблему современной кардиологии.

Продолжающиеся исследования, способные изменить терапию хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в будущем

Несмотря на очевидное многообразие этиологических факторов ХСН с СФВ ЛЖ, она, как и ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, является расстройством гемодинамики, при котором сердце не обеспечивает адекватного кровоснабжения организма или достигает его за счет повышенного давления наполнения ЛЖ. В этой связи возможно признание наличия определенных гемодинамических целей, на которые следует воздействовать при лечении ХСН с СФВ ЛЖ: 1) увеличение конечного диастолического давления в ЛЖ/диастолическая дисфункция ЛЖ/гипертензия в левом предсердии; 2) дисфункция легочных сосудов/застой в легочных венах и 3) увеличение объема плазмы крови [30].

Кроме того, отсутствие заметного прогресса в лечении ХСН с СФВ ЛЖ заставляет углубленно изучать потенциальные молекулярные механизмы ее развития и способы их коррекции. Среди них следует упомянуть: 1) системное микрососудистое воспаление; 2) метаболические расстройства в миокарде и 3) клеточные (титин)/экстрацеллюлярные (фиброз) структурные нарушения в сердце.

Увеличение конечного диастолического давления в левом желудочке/диастолическая дисфункция левого желудочка/гипертензия в левом предсердии

Диастолическая дисфункция ЛЖ (нарушение активной релаксации и повышенная пассивная жесткость) является ключевым признаком у больных с ХСН и СФВ ЛЖ [4], отличающим их от здоровых лиц и пациентов с артериальной гипертензией при отсутствии ХСН. Диастолическая дисфункция ЛЖ у пациентов с ХСН и СФВ ЛЖ выражена больше ожидаемой в соответствии с возрастными изменениями [31]. Повышенная артериальная жесткость и увеличенное за счет отраженной волны давление в аорте также способствуют росту давления наполнения ЛЖ при ХСН с СФВ ЛЖ во время физической нагрузки [32]. При нормальной функции митрального клапана давление в полости левого предсердия отражает конечное диастолическое давление ЛЖ, развитие диастолической дисфункции которого и ХСН с СФВ ЛЖ можно констатировать по наличию ремоделирования (дилатации, дисфункции, снижению систолического резерва при физической нагрузке) левого предсердия. Более того, дисфункция левого предсердия связана с дебютом симптомов, снижением толерантности к физической нагрузке и исходами при ХСН с СФВ ЛЖ [33]. Не вызывает сомнений, что повышенное диастолическое давление в левых отделах сердца играет важную роль в патофизиологии ХСН с СФВ ЛЖ.

Начаты исследования межпредсердного шунтирующего устройства (Corvia Medical, США), снижающего гипертензию в левом предсердии, особенно во время физической нагрузки. Устройство существенно увеличивало расстояние в тесте с 6-минутной ходьбой и продолжительность выполнения нагрузки в рандомизированном исследовании REDUCE LAP-HF I у пациентов с ХСН с СФВ ЛЖ (≥40%, n=94) по сравнению с имитацией этой процедуры [34]. Однако межпредсердное шунтирующее устройство способно повышать давление в правых отделах сердца – потенциально негативный эффект при ХСН с СФВ ЛЖ. В настоящее время проводится более крупное исследование REDUCE LAP-HF II (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03088033), оценивающее влияние применения межпредсердного шунтирующего устройства на качество жизни и клинические исходы.

Внедряется в клинику датчик CardioMEMS HF System (GETEMED Medizin, Германия), позволяющий неинвазивно контролировать внутригрудной импеданс и давление в легочной артерии для коррекции лечения пациентов с ХСН. В рандомизированном исследовании CHAMPION у 119 пациентов с ХСН и СФВ ЛЖ (≥40%) большее снижение давления в легких при тщательном мониторном контроле ассоциировалось со снижением на 46% ($p<0,0001$) в течение 6 месяцев частоты госпитализации по поводу сердечной недостаточности [35]. Беспроводной мониторинг давления в легочной артерии включен в Рекомендации по лечению ХСН [4] и обеспечивает в общеклинической практике результаты [36], аналогичные ранее полученным в исследовании.

Дисфункция легочных сосудов/застой в легочных венах

Легочная гипертензия часто развивается у пациентов с левожелудочковой ХСН, в том числе у 40-80% больных с СФВ ЛЖ [37]. Увеличение давления заполнения ЛЖ при ХСН с СФВ приводит к венозному застою в легких и вторичной легочной гипертензии, сопровождающейся прогрессирующей симптоматикой и ухудшением прогноза. Легочную гипертензию подразделяют на прекапиллярную (давление заклинивания легочных капилляров ≤15 мм рт.ст.) и посткапиллярную (>15 мм рт. ст.), причем второй ее вариант выявляется у большинства больных с ХСН и СФВ ЛЖ, хотя встречается и их сочетание [38]. Идентификация пациентов с ХСН и СФВ ЛЖ, имеющих дополнительную прекапиллярную легочную гипертензию, важна, так как эти пациенты, как правило, имеют худший прогноз, но лучше реагируют на терапию легочными вазодилататорами. Легочная гипертензия и утрата соответствия деятельности артерий малого круга кровообращения и правого желудочка приводят к дисфункции последнего примерно у 30% пациентов с ХСН и СФВ ЛЖ [39], что способствует ухудшению исходов. Тяжесть легочной гипертензии у таких больных ассоциировалась с утолщением интимы в мелких сосудах, преимущественно в венах (ремоделирование), сходным с их поражением при отличающейся плохим прогнозом первичной легочной гипертензии [40]. Поэтому патология легочных сосудов может быть важной мишенью терапии при ХСН с СФВ ЛЖ.

Для лечения, непосредственно направленного на легочную гипертензию, с целью снижения нагрузки на правый желудочек и улучшения его функции при ХСН с СФВ ЛЖ применяли ингибитор фосфодиэстеразы-5 силденафил. Получены противоречивые данные о его влиянии на баланс жидкости и вазомоторную функцию в легких, функцию правого желудочка, релаксацию и растяжимость ЛЖ, толерантность к физической нагрузке и клинический статус больных с ХСН и СФВ ЛЖ, что не позволяет рекомендовать ингибиторы фосфодиэстеразы-5 для лечения данной категории больных [4, 6, 41]. Однако гипотеза о возможной эффективности такой терапии при сочетании пре- и посткапиллярной легочной гипертензии у пациентов с ХСН и СФВ ЛЖ в настоящее время проверяется

в исследовании PASSION (www.DRGS.de German Registry for Clinical Studies DRKS00014595) с использованием тадалафила. Статистическая мощность этого исследования позволяет оценить вероятное позитивное влияние тадалафила на композитную первичную конечную точку – госпитализация по причине ХСН или смерть.

Другие препараты, применяемые у больных с легочной гипертензией (антагонисты рецепторов эндотелина, аналоги простациклина, растворимые ингибиторы гуанилатциклазы riociguat и vericiguat не оказывали благоприятного эффекта на исходы и в настоящее время не рекомендуются для лечения ХСН с СФВ ЛЖ [41]. Между тем продолжаются исследования влияния антагониста рецепторов эндотелина macitentan на уровень NT-proBNP у пациентов с ХСН, СФВ ЛЖ и легочной сосудистой патологией (SERENADE, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03153111), а также аналога простациклина treprostinil на дистанцию в тесте с 6-минутной ходьбой у пациентов с ХСН, СФВ ЛЖ и легочной гипертензией (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03037580).

Увеличение объема плазмы крови

Увеличение объема плазмы рассматривается в качестве важного патофизиологического механизма развития ХСН с СФВ ЛЖ. Например, у пациентов с ожирением (индекс массы тела ≥35 кг/м^2) и ХСН с СФВ ЛЖ оно коррелировало с давлением заклинивания легочных капилляров, сопровождалось повышением давления наполнения ЛЖ [42]. В исследовании CHAMPION сокращение числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности у больных с СФВ ЛЖ в группе мониторирования давления в легочной артерии было связано с более широким использованием диуретиков [35].

Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа, разработанные и применяемые в качестве средств терапии сахарного диабета 2 типа, демонстрируют свойство осмотических диуретиков (снижение реабсорбции и увеличение экскреции глюкозы с мочой, натрийурез и диурез), которое может оказаться полезным при лечении ХСН с СФВ ЛЖ [43]. Эффективность и безопасность препарата этого класса эмпаглифлозина у больных с ХСН и СФВ ЛЖ (независимо от наличия диабета) в настоящее время оценивается в крупном рандомизированном исследовании фазы III (EMPEROR-Preserved, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03057951). В результате этого проекта будет установлено влияние эмпаглифлозина на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и риск госпитализации, обусловленной ХСН. Определенный оптимизм вызывают кардио- и нефропротективный эффекты эмпаглифлозина, снижение массы тела и артериального давления, уменьшение объема эпикардиального жира и системного воспаления при приеме этого препарата [44].

Системное микрососудистое воспаление

Заболевания, сопутствующие ХСН с СФВ ЛЖ (артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, ожирение и др.), сопровождаются воспалением стенки микрососудов, что отрицательно влияет на кардиомиоциты из-за снижения биодоступности оксида азота, уменьшения доступности циклического гуанозинмонофосфата и нарушения фосфорилирования титина. Возникающие микрососудистая ишемия, концентрическое ремоделирование и фиброз ЛЖ вносят дальнейший вклад в развитие диастолической дисфункции.

В исследовании D-HART2 у больных ХСН с СФВ ЛЖ и системным воспалением (уровень высокочувствительного С-реактивного белка в плазме крови >2 мг/л) противовоспалительная терапия препаратом anakinra (Kineret, Швеция) в суточной дозе 100 мг не улучшала пиковое потребление кислорода и минутный рост вентиляции/продукции углекислого газа через 12 недель, несмотря на снижение уровней С-реактивного белка и NT-proBNP, а также повышение продолжительности выполнения нагрузки и качества жизни [45]. Стимуляция гуанилатциклазы пероральным приемом препарата vericiguat для повышения эффективности циклического гуанозинмонофосфата в исследовании SOCRATES-PRESERVED у больных ХСН с СФВ ЛЖ (≥45%) не обеспечивала снижения уровня NT-proBNP и объема левого предсердия [46]. При этом vericiguat в максимальной дозе 10 мг/сутки значительно улучшал качество жизни пациентов, уменьшал тяжесть симптомов ХСН [47].

Повышение эффективности циклического гуанозинмонофосфата также возможно посредством стимулирования гуанилатциклазы натрийуретическими пептидами. Поскольку неприлизин разрушает в организме несколько вазоактивных пептидов, включая биологически активные натрийуретические пептиды, применение сакубитрила/валсартана одновременно блокирует ренин-ангиотензиновую систему и усиливает эндогенную систему вазоактивных пептидов. В исследовании фазы II PARAMOUNT у 301 пациентов с ХСН и СФВ ЛЖ сакубитрил/валсартан уменьшал уровень NT-proBNP, функциональный класс ХСН и улучшал функцию левого предсердия [48]. Эти данные послужили основой для выполняемого в настоящее время крупного рандомизированного проспективного сравнения сакубитрила/валсартана с валсартаном PARAGON-HF у 4822 больных с ХСН и СФВ ЛЖ в отношении влияния терапии на заболеваемость и смертность [49].

Метаболические расстройства в миокарде

Как сокращение, так и расслабление желудочков являются энергоемкими процессами, для которых необходим гидролиз аденозинтрифосфата. Дефицит синтеза и снабжения кардиомиоцитов аденозинтрифосфатом, неизменно присутствующий при ХСН и способствующий ее прогрессированию, обусловлен несколькими взаимосвязанны-

ми механизмами [50]: 1) нарушение структуры и функции митохондрий; 2) метаболический сдвиг от митохондриального окислительного метаболизма до гликолиза, рассогласование между гликолизом и окислением глюкозы с увеличением производства лактата и протонов; 3) нарушение переноса ионов кальция из цитозоля в саркоплазматическую сеть во время диастолы и регуляции сокращения/релаксации кардиомиоцитов, перегрузка кардиомиоцитов ионами кальция. Следует отметить, что перечисленные механизмы хорошо изучены у больных ХСН со сниженной, но не с СФВ ЛЖ.

Препарат для коррекции метаболических расстройств в миокарде – частичный агонист аденозиновых рецепторов A1 neladenoson в настоящее время изучается в качестве средства лечения ХСН с СФВ ЛЖ в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы II PANACHE (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03098979).

Фермент карнитин пальмитоилтрансфераза-1 участвует в митохондриальном поглощении жирных кислот и переключает энергетический метаболизм от жирных кислот до окисления глюкозы [51]. Ингибитор данного фермента etomoxir оказывал позитивное влияние на клинический статус больных с ХСН, но его применение было остановлено из-за неприемлемого повышения уровня печеночных трансаминаз у некоторых пациентов. Начато изучение возможных положительных эффектов perhexiline, другого ингибитора карнитин пальмитоилтрансферазы-1, у пациентов с ХСН и СФВ ЛЖ [52].

Elamipretide повышает результативность митохондриального дыхания в условиях окислительного стресса, уменьшает образование реактивных форм кислорода и увеличивает уровни аденозинтрифосфата, нормализуя функцию митохондрий в поврежденных клетках и органах. Эти свойства elamipretide послужили основанием для выполнения в настоящее время исследования у больных с ХСН и СФВ ЛЖ (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02814097).

Содержание железа, необходимого для образования аденозинтрифосфата путем окислительного фосфорилирования аденозиндифосфата, снижается в миокарде пациентов с тяжелой ХСН на 20-30%. Недавно начато исследование влияния внутривенного введения карбоксимальтозы железа на клинический статус больных с ХСН, СФВ ЛЖ и дефицитом железа (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03074591).

Клеточные (титин)/экстрацеллюлярные (фиброз) структурные нарушения в сердце

При ХСН с СФВ ЛЖ наблюдается повышенная диастолическая жесткость самих кардиомиоцитов и внеклеточного матрикса, что способствует увеличению давления наполнения ЛЖ. До 80% пассивной жесткости ЛЖ обусловлено титином – гигантским белком саркомера со свойством двунаправленной эластичности, обеспечивающим раннюю диастолическую отдачу. У больных ХСН с СФВ ЛЖ обнаружено дефосфорилирование титина с повышением его жесткости, которая может снижаться под действием протеинкиназ A и G [53]. Предполагается, что жесткость титина в будущем удастся модифицировать с помощью молекулярно-генетических методов.

Трансформирующий фактор роста-бета запускает процесс фиброза при активации рецепторов ангиотензина и эндотелина. Pirfenidone ингибирует трансформирующий фактор роста-бета и в настоящее время применяется в исследовании PIROUETTE у больных с ХСН и СФВ ЛЖ (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02932566). Галектин-3 – белок, способствующий фиброзу миокарда, также признается терапевтической мишенью для будущей антифибротической терапии [54].

Заключение

Терапия с доказанным улучшением исходов у больных с ХСН и СФВ ЛЖ все еще не разработана. Однако клинический статус пациентов с данной патологией может улучшаться под влиянием доступных средств лечения. Современное понимание гемодинамических и клеточных механизмов ХСН с СФВ ЛЖ позволяет надеяться на успешное завершение выполняемых в настоящее время крупных рандомизированных клинических исследований ХСН с СФВ ЛЖ, в первую очередь – с применением сакубитрила/валсартана и эмпаглифлозина. До их окончания и, по-видимому, в будущем усилия клиницистов должны быть сосредоточены на эффективной коррекции известных факторов сердечно-сосудистого риска и сопутствующих заболеваний, ассоциирующихся с развитием ХСН и СФВ ЛЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Shah K.S., Xu H., Matsouaka R.A. et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70(20): 2476-2486. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.08.074.

2. Lam C.S.P., Gamble G.D., Ling L.H. et al. Mortality associated with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a prospective international multi-ethnic cohort study. *Eur Heart J.* 2018; 39(20): 1770-1780. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy005.

3. Gladden J.D., Chaanine A.H., Redfield M.M. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Annu Rev Med.* 2018; 69: 65-79. DOI: 10.1146/annurev-med-041316-090654.

4. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016; 37(27): 2129-2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.

5. Ezekowitz J.A., O'Meara E., McDonald M.A. et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol.* 2017; 33(11): 1342-1433. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.08.022.

6. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2017 ACC/AHA/

HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2017; 136(6): e137-e161. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000509.

7. Kotecha D., Lam C.S., Van Veldhuisen D.J. et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation: Vicious Twins. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68(20): 2217-2228. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.08.048.

8. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008; 358(18): 1887-98. DOI: 10.1056/NEJMoa0801369.

9. Wright J.T. Jr., Williamson J.D., Whelton P.K. et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2015; 373(22): 2103-16. DOI: 10.1056/NEJMoa1511939.

10. Schwartzenberg S., Redfield M.M., From A.M. et al. Effects of vasodilation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction implications of distinct pathophysiologies on response to therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59(5): 442-51. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.09.062.

11. Hwang S.J., Melenovsky V., Borlaug B.A. Implications of coronary artery disease in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(25 Pt A): 2817-27. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.034.

12. Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet.* 2003; 362(9386): 777-81.

13. Massie B.M., Carson P.E., McMurray J.J. et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2008; 359(23): 2456-67. DOI: 10.1056/NEJMoa0805450.

14. Cleland J.G., Tendera M., Adamus J. et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J.* 2006; 27(19): 2338-45. DOI:10.1093/eurheartj/ehl250.

15. Канорский С.Г., Трегубов В.Г., Покровский В.М. Преимущества терапии квинаприлом у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью I-II функционального класса и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология.* 2012; 52(4): 31-37. [Kanorskiĭ S.G., Tregubov V.G., Pokrovskiĭ V.M. Preimushhestva terapii kvinaprilom u pacientov s arterial'noj gipertenziej i hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'ju I-II funkcional'nogo klassa i sohranennoj frakciej vybrosa levogo zheludochka. *Kardiologija.* 2012; 52(4): 31-37. (In Russ)].

16. Pitt B., Pfeffer M.A., Assmann S.F. et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2014; 370(15): 1383-92. DOI: 10.1056/NEJMoa1313731.

17. Pfeffer M.A., Claggett B., Assmann S.F. et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation.* 2015; 131(1): 34-42. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114. 013255.

18. de Denus S., O'Meara E., Desai A.S. et al. Spironolactone Metabolites in TOPCAT – New Insights into Regional Variation. *N Engl J Med.* 2017; 376(17): 1690-1692. DOI: 10.1056/ NEJMc1612601.

19. O'Neal W.T., Sandesara P.B., Samman-Tahhan A. et al. Heart rate and the risk of adverse outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol.* 2017; 24(11): 1212-1219. DOI: 10.1177/2047487317708676.

20. Bavishi C., Chatterjee S., Ather S. et al. Beta-blockers in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2015; 20(2): 193-201. DOI: 10.1007/s10741-014-9453-8.

21. Gloekler S., Traupe T., Stoller M. et al. The effect of heart rate reduction by ivabradine on collateral function in patients with chronic stable coronary artery disease. et al. *Heart.* 2014; 100(2): 160-6. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304880.

22. Reil J.C., Hohl M., Reil G.H. et al. Heart rate reduction by If-inhibition improves vascular stiffness and left ventricular systolic and diastolic function in a mouse model of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2013; 34(36): 2839-49. DOI: 10.1093/eurheartj/ ehs218.

23. Канорский С.Г., Борисенко Ю.В. Сравнительная оценка β-адреноблокатора и ингибитора if-каналов у больных с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология.* 2016; 56(2): 24-29. [Kanorskiĭ S.G., Borisenko Ju.V. Sravnitel'naja ocenka β-adrenoblokatora i ingibitora if-kanalov u bol'nyh s hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'ju i sohranennoj frakciej vybrosa levogo zheludochka. *Kardiologija.* 2016; 56(2): 24-29. (In Russ)].

24. Redfield M.M., Anstrom K.J., Levine J.A. et al. Isosorbide Mononitrate in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2015; 373(24): 2314-24. DOI: 10.1056/ NEJMoa1510774.

25. Davis B.R., Kostis J.B., Simpson L.M. et al. Heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Circulation.* 2008; 118(22): 2259-67. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.762229.

26. Канорский С.Г., Середа А.Ф. Сравнение верапамила и амлодипина при лечении хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов гипертонической болезнью. *Кардиология.* 2016; 56(12): 27-32. [Kanorskiĭ S.G., Sereda A.F. Sravnenie verapamila i amlodipina pri lechenii hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti s sohranennoj frakciej vybrosa levogo zheludochka u pacientov gipertonicheskoj bolezn'ju. *Kardiologija.* 2016; 56(12): 27-32. (In Russ)].

27. Fukuta H., Goto T., Wakami K. et al. The effect of statins on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of propensity score analyses. *Int J Cardiol.* 2016; 214: 301-6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.03.186.

28. Канорский С.Г., Середа А.Ф. Применение статинов у пациентов с гипертонической болезнью и хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Фарматека.* 2017; 15(348): 37-42. [Kanorskiĭ S.G., Sereda A.F. Primenenie statinov u pacientov s gipertonicheskoj bolezn'ju i hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'ju s sohranennoj frakciej vybrosa levogo zheludochka. *Farmateka.* 2017; 15(348): 37-42].

29. Zakeri R., Cowie M.R. Heart failure with preserved ejection fraction: controversies, challenges and future directions. *Heart.* 2018; 104(5): 377-384. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-310790.

30. Lam C.S.P., Voors A.A., de Boer R.A. et al. Heart failure with preserved ejection fraction: from mechanisms to therapies. *Eur Heart J.* 2018 Jun 13. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy301. [Epub ahead of print].

31. Shah A.M., Claggett B., Loehr L.R. et al. Heart Failure Stages Among Older Adults in the Community: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation.* 2017; 135(3): 224-240. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023361.

32. Reddy Y.N.V., Andersen M.J., Obokata M. et al. Arterial Stiffening With Exercise in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70(2): 136-148. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.05.029.

33. Freed B.H., Daruwalla V., Cheng J.Y. et al. Prognostic Utility and Clinical Significance of Cardiac Mechanics in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Importance of Left Atrial Strain. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016; 9(3): e003754. DOI: 10.1161/ CIRCIMAGING. 115.003754.

34. Feldman T., Mauri L., Kahwash R. et al. Transcatheter Interatrial Shunt Device for the Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (REDUCE LAP-HF I [Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure]): A Phase 2, Randomized, Sham-Controlled Trial. *Circulation.* 2018; 137(4): 364-375. DOI: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.117.032094.

35. Adamson P.B., Abraham W.T., Bourge R.C. et al. Wireless pulmonary artery pressure monitoring guides management to reduce decompensation in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2014; 7(6): 935-44. DOI: 10.1161/ CIRCHEARTFAILURE. 113.001229.

36. Heywood J.T., Jermyn R., Shavelle D. et al. Impact of Practice-Based Management of Pulmonary Artery Pressures in 2000 Patients Implanted With the CardioMEMS Sensor. *Circulation.* 2017; 135(16): 1509-1517. DOI: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.116.026184.

37. Gorter T.M., Hoendermis E.S., van Veldhuisen D.J. et al. Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18(12): 1472-1487. DOI: 10.1002/ejhf.630.

38. Gorter T.M., van Veldhuisen D.J., Voors A.A. et al. Right ventricular-vascular coupling in heart failure with preserved ejection fraction and pre- vs. post-capillary pulmonary hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018; 19(4): 425-432. DOI: 10.1093/ehjci/ jex133.

39. Gorter T.M., van Veldhuisen D.J., Bauersachs J. et al. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20(1): 16-37. DOI: 10.1002/ejhf.1029.

40. Fayyaz A.U., Edwards W.D., Maleszewski J.J. et al. Global Pulmonary Vascular Remodeling in Pulmonary Hypertension Associated With Heart Failure and Preserved or Reduced Ejection Fraction. *Circulation.* 2018; 137(17): 1796-1810. DOI: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.117.031608.

41. Gorter T.M., van Veldhuisen D.J., Bauersachs J. et al. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20(1): 16-37. DOI: 10.1002/ejhf.1029.

42. Obokata M., Reddy Y.N.V., Pislaru S.V. et al. Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2017; 136(1): 6-19. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807.

43. Hallow K.M., Helmlinger G., Greasley P.J. et al. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20(3): 479-487. DOI: 10.1111/dom.13126.

44. Hallow K.M., Greasley P.J., Helmlinger G. et al. Evaluation of renal and cardiovascular protection mechanisms of SGLT2 inhibitors: model-based analysis of clinical data. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2018 Jul 18. DOI: 10.1152/ajprenal.00202.2018. [Epub ahead of print]

45. Van Tassell B.W., Canada J.M., Buckley L.F. et al. Interleukin-1 blockade in heart failure with preserved ejection fraction: the Diastolic Heart Failure Anakinra Response Trial 2 (DHART2). *Circulation.* 2017; 136: A17709.

46. Pieske B., Maggioni A.P., Lam C.S.P. et al. Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: results of the SOluble guanylate Cyclase stimulatoR in heArT failurE patientS with PRESERVED EF (SOCRATES-PRESERVED) study. *Eur Heart J.* 2017; 38(15): 1119-1127. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw593.

47. Filippatos G., Maggioni A.P., Lam C.S.P. et al. Patient-reported outcomes in the SOluble guanylate Cyclase stimulatoR in heArT failurE patientS with PRESERVED ejection fraction (SOCRATES-PRESERVED) study. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19(6): 782-791. DOI: 10.1002/ ejhf.800.

48. Solomon S.D., Zile M., Pieske B. et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 380(9851): 1387-95. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61227-6.

49. Solomon S.D., Rizkala A.R., Lefkowitz M.P. et al. Baseline Characteristics of Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction in the PARAGON-HF Trial. *Circ Heart Fail.* 2018; 11(7): e004962. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.004962.

50. Noordali H., Loudon B.L., Frenneaux M.P. et al. Cardiac metabolism – A promising therapeutic target for heart failure. *Pharmacol Ther.* 2018; 182: 95-114. DOI: 10.1016/ j. pharmthera.2017.08.001.

51. Lopaschuk G.D. Metabolic Modulators in Heart Disease: Past, Present, and Future. *Can J Cardiol. 2017*; 33(7): 838-849. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.12.013.

52. Steggall A., Mordi I.R., Lang C.C. Targeting Metabolic Modulation and Mitochondrial Dysfunction in the Treatment of Heart Failure. *Diseases.* 2017; 5(2): E14. DOI: 10.3390/ diseases5020014.

53. Zile M.R., Baicu C.F., Ikonomidis J.S. et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. *Circulation.* 2015; 131(14): 1247-59. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013215.

54. Suthahar N., Meijers W.C., Silljé H.H.W. et al. Galectin-3 Activation and Inhibition in Heart Failure and Cardiovascular Disease: An Update. *Theranostics.* 2018; 8(3): 593-609. DOI: 10.7150/ thno.22196.

Поступила / Received 03.06.2018
Принята в печать / Accepted 10.08.2018

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

Контактная информация: *Канорский Сергей Григорьевич; тел.: 8(918) 355-82-81; e-mail: kanorskysg@mail.ru; Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4.*

Corresponding author: *Sergey G. Kanorskii; tel.: 8(918) 355-82-81; e-mail: kanorskysg@mail.ru; 4, Sedina str., Krasnodar, Russia, 350063.*

Г. М. НУРУЛЛИНА[1], Г. И. АХМАДУЛЛИНА[1], О. В. КРАСНОПЕРОВА[2], М. М. АЛЕКСЕЕВА[2], О. В. АЛЕКСАНДРОВА[2], А. В. ЧЕРНОВА[2]

ФАКТОРЫ РИСКА НИЗКОЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ижевская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Коммунаров, 281, г. Ижевск, республика Удмуртия, Россия, 426034.
[2] Бюджетное учреждение здравоохранения Удмуртской республики "Первая республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской республики", ул. Воткинское шоссе, 57, г. Ижевск, республика Удмуртия, Россия, 426000.

АННОТАЦИЯ

Остеопороз – это метаболическое заболевание костной ткани, которое характеризуется нарушением качественных (изменение микроархитектоники) и количественных характеристик (снижение костной массы) скелета, и вследствие этого – низкоэнергетическими переломами. Медико-социальное значение остеопороза обусловлено его последствиями: переломами шейки бедра, тел позвонков, лучевой кости и других крупных костей скелета, что приводит к снижению качества жизни пациентов и влечет за собой значительные финансовые затраты на лечение и реабилитацию.

Во всех странах мира, в том числе в Российской Федерации, отмечается значительный рост распространенности сахарного диабета (СД). Длительное время СД и остеопороз рассматривались как отдельные заболевания. Во многих проспективных масштабных исследованиях было доказано, что пациенты с СД2 имеют больший риск падений и развития переломов, нежели в общей популяции.

Несмотря на повышение риска переломов у пациентов с диабетом, стратификация риска у этих пациентов по-прежнему отсутствует. Связь между классическими факторами риска остеопоротических переломов (таких как хронический прием глюкокортикоидов, употребление алкоголя или табака и т. д.) и возникновением переломов аналогична у пациентов как с СД 2, так и без него. Однако необходимо учитывать другие факторы, характерные для СД.

Специфическими факторами риска переломов у пациентов с СД являются: продолжительность диабета более 10 лет, декомпенсация диабета, тяжесть диабета, ожирение, частота падений, гипогликемии, инсулинотерапия, терапия тиазолидиндионами, эксенатидом, препаратами сульфонилмочевины и, возможно, канаглифлозином, снижение 25 (OH) витамина D, функциональный гипопаратиреоз, повышение склеростина, пентозидина, снижение минеральной плотности кости (МПК) бедра.

***Ключевые слова*:** остеопороз, сахарный диабет 2 типа, низкоэнергетические переломы

Для цитирования: Нуруллина Г.М., Ахмадуллина Г.И., Красноперова О.В., Алексеева М.М., Александрова О.В., Чернова А.В. Факторы риска низкоэнергетических переломов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2018; 25(4): 115-123. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-115-123

For citation: Nurullina G.M., Akhmadullina G.I., Krasnoperova O.V., Alekseeva M.M., Aleksandrova O.V., Chernova A.V. Risk factors of low-energy fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2017; 25(4): 115-123. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-115-123

G. M. NURULLINA[1], G. I. AKHMADULLINA[1], O. V. KRASNOPEROVA[2], M. M. ALEKSEEVA[2], O. V. ALEKSANDROVA[2], A. V. CHERNOVA[2].

RISK FACTORS OF LOW-ENERGY FRACTURES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

[1] Izhevsk State Medical Academy, Kommunarov Street, 281, Izhevsk, Russia, 426034.
[2] The first republican clinical hospital MZ UR, Votkinskoe shosse Street, 57, Izhevsk, Russia, 426000.

ABSTRACT

Osteoporosis is a metabolic disease of the bone tissue, which is characterized by a violation of the qualitative (microarchitecture change) and quantitative characteristics (decreased bone mass) of the skeleton, and, as a result, low-energy fractures. The medical and social significance of osteoporosis is due to its consequences: fractures of the femoral neck, vertebral bodies, radius and other large bones of the skeleton, which significantly reduces the quality of patients' lives and entails significant financial costs for treatment and rehabilitation.

Prevalence of diabetes mellitus (DM) significantly increases in all countries of the world, including the Russian Federation. Diabetes and osteoporosis were considered to be individual diseases for a long time. In many prospective large-scale studies it was proved that patients with T2DM have a greater risk of falls and fractures in contrast with the overall population. Despite the increased risk of fractures in diabetic patients, there is still no risk stratification in these patients. The link between the classic risk factors of osteoporotic fractures (such as chronic intake of glucocorticoids, use of alcohol, tobacco, etc.) and the occurrence of fractures is similar in patients with both T2DM and without it. However, it is necessary to take into account other characteristics of diabetes.

The specific risk factors of fractures in T2DM patients are duration of the diabetes for more than 10 years, diabetes decompensation, the severity of diabetes, obesity, the frequency of falls, hypoglycemia, insulin, thiazolidinedione, exenatide, sulfonylureas, canagliflozin therapy, and, most likely, the reduction of 25 (OH) vitamin D, functional hypoparathyroidism, the increase of sclerostin, pentosidine, decreased bone mineral density (BMD) of the hip.

***Keywords*:** osteoporosis, type 2 diabetes mellitus, low-energy fractures

Введение

Остеопороз – метаболическое заболевание костной ткани, которое характеризуется нарушением качественных (изменение микроархитектоники) и количественных характеристик (снижение костной массы) скелета, и вследствие этого низкоэнергетическими переломами [1]. Количество больных остеопорозом неуклонно увеличивается из-за старения общества. В мире около 200 миллионов человек, страдающих остеопорозом, и приблизительно 8,9 миллионов переломов являются низкоэнергетическими [2]. В Российской Федерации остеопороз диагностируется у 27% мужчин и 34% женщин в возрасте 50 лет и старше. Медико-социальное значение остеопороза обусловлено его последствиями: переломами шейки бедра, тел позвонков, лучевой кости и других крупных костей скелета, что приводит к значительному снижению качества жизни пациентов и влечет за собой значительные финансовые затраты на лечение и реабилитацию [3].

Во всех странах мира, в том числе в Российской Федерации (РФ), наблюдается значительный рост распространенности сахарного диабета (СД). По сведениям федерального регистра СД в РФ на диспансерном учете состояло на окончание 2016 г. 4,35 млн. человек, из них 4 млн. пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Поскольку в федеральном регистре учитываются только зарегистрированные и выявленные случаи заболевания, то реальное количество больных сахарным диабетом остается недооцененным. По результатам масштабного эпидемиологического исследования NATION подтверждается, что выявляется только 50% случаев СД 2 типа, соответственно действительная численность больных СД в России составляет не менее 8-9 млн. человек, то есть около 6% от населения РФ [4].

Долгое время СД2 и остеопороз рассматривались как отдельные заболевания. Во многих проспективных масштабных исследованиях было доказано, что пациенты с СД2 имеют больший риск падений и развития переломов, нежели в популяции [5, 6, 7].

В проспективном исследовании Study of Osteoporotic Fractures (SOF) было выявлено увеличение относительного риска (ОР) переломов бедра (ОР=1,82) и проксимального отдела плечевой кости (ОР=1,94) у женщин с СД2 [7]. В большом обсервационном исследовании СД2 был ассоциирован с повышением риска любого перелома (отношение шансов (ОШ) = 1,2 для СД2) и переломов бедра (ОШ=1,4 для СД2). СД2 был также ассоциирован с увеличением риска переломов лучевой кости (ОР=1,2) [8]. Так, по данным мета-анализа 2007 года, риск перелома бедра по сравнению с контролем без диабета были увеличен в 1,4 раза при СД2 [5].

Факторы риска низкоэнергетических переломов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Несмотря на повышение риска переломов у пациентов с диабетом, стратификация риска у этих пациентов по-прежнему отсутствует. Связь между классическими факторами риска остеопоротических переломов (таких как хронический прием глюкокортикоидов, употребление алкоголя или табака и т. д.) и возникновением переломов аналогична у пациентов как с СД 2, так и без него [9]. Однако необходимо учитывать другие факторы, характерные для СД.

Продолжительность диабета более 10 лет значительно повышает риск всех переломов [10], в том числе и риск перелома бедра [11]. Кроме того, декомпенсация диабета (уровни Hb A1c ≥ 7,5%), независимо от продолжительности диабета, повышает риск перелома [12].

Ожирение повышает риск перелома как у мужчин [13], так и у женщин [14]. Многие пациенты с СД2 страдают ожирением, что может дополнительно увеличивать риск перелома. При анализе 4909 женщин в постменопаузе регистров остеопороза ROIS/ EMEROS с 2009 по 2016 годы выявлено достоверное повышение отношения шансов возникновения остеопороза (с поправкой на возраст, физическую активность и использование лекарств, которые, как известно, увеличивают риск переломов) у пациентов с СД (1 и 2 типов) и ожирением: 1,39 (95% ДИ: 1,05-1,83) и 1,46 (95% ДИ: 1,20-1,78), соответственно [15].

В 2003−2005 гг. обследована репрезентативная

популяционная выборка жителей г. Новосибирска в возрасте 45-69 лет – 9360 человек (российская когорта проекта HAPIEE). Всего в анализ вошло 7519 человек в возрасте от 50 до 69 лет (среди женщин включены только женщины в постменопаузе). В исследуемой популяции женщины падали и указывали на низкоэнергетический перелом чаще, чем мужчины. У женщин с СД переломы возникали при более высоких значениях индекса массы тела (31,5±5,5), объема талии (98,7±10,5) в отличие от лиц без нарушений углеводного обмена [16]. У 511 женщин с сахарным диабетом 2 типа в постменопаузе длительность менопаузы в подгруппе с переломами в результате падения была также достоверно выше по сравнению с группой женщин, у которых при наличии падений в анамнезе перелом не развился [17].

Падения в анамнезе имеют особое значение для пациентов с СД2. Пациенты с переломами чаще сообщают об эпизодах падений, имеют более низкие физические характеристики, у них чаще встречается периферическая полинейропатия [18]. У пожилых пациентов с СД2 падения происходят более часто по сравнению с пожилыми людьми без диабета [19]. Женщины с декомпенсацией сахарного диабета и проблемами с мобильностью особенно подвержены риску падений [20]. Осложнения СД, вызывающие неврологические, зрительные и когнитивные нарушения, также ассоциированы с увеличением риска падений [21].

Влияние осложнений на риск переломов обсуждается. В Роттердамском исследовании у лиц старше 55 лет с СД2 и с нарушенной толерантностью к углеводам были более высокие значения МПК по сравнению с контрольной группой, однако у пациентов с нарушенной толерантностью к углеводам риск перелома был более низкий [22]. Кроме того, у пациентов с нарушением глюкозы натощак не доказано повышение риска перелома [18]. Таким образом, предполагается, что хронические осложнения СД или его декомпенсация, вероятно, повышают вероятность возникновения переломов. В некоторых исследованиях риск переломов был действительно выше при наличии хронических осложнений диабета [5, 23]. Выявлено, что диабетическая полинейропатия может быть причиной падений [21] и что наличие диабетической ретинопатии повышает риск переломов [24]. В одном исследовании было изучено влияние степени тяжести сахарного диабета, оцененной и градированной с помощью инструмента DCSI (Diabetes Complication Severity Index – индекс тяжести осложнений диабета) на риск перелома бедра. В данном исследовании приняли участие 92 пациента с СД2, среди которых у 15 были зарегистрированы переломы бедра в период с 2006 по 2015 г.

У пациентов с DCSI> 3 был достоверно более высокий риск перелома бедра по сравнению с DCSI∠1 [25].

Опубликованные результаты клинического исследования TECOS показали, что терапия инсулином связана с повышением риска возникновения основных остеопоротических переломов (бедра, позвоночника и лучевой кости) [26]. В последнем мета-анализе выявлено, что инсулинотерапия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа была связана с повышением риска перелома, суммарный относительный риск составил 1,52 (95% ДИ: 1,42-1,61) [27]. При наличии инсулинотерапии возникает увеличение риска падений из-за повышения частоты гипогликемий. К тому же инсулин, в основном, назначается пациентам, у которых длительное время наблюдается декомпенсация СД2, что приводит к ухудшению качества костной ткани и повышению риска переломов [19]. Результаты исследования показали, что женщины с СД2, в лечении которых использовался инсулин, имели более быструю потерю МПК шейки бедренной кости по сравнению с женщинами с СД2, у которых не было инсулинотерапии [28].

В исследовании FRAILCO было выявлено, что наличие в лечении инсулина у пациентов с СД2 значительно увеличило риск перелома бедра по сравнению с лицами, не страдающими диабетом. У пациентов с СД2 без приема любых сахароснижающих препаратов фактически было снижение риска перелома бедра, несмотря на повышение коморбидности [29].

Для препаратов сульфонилмочевины данные противоречивы. В большом исследовании (в которое было включено почти 125 000 пациентов с диабетом), снижение риска переломов шейки бедра было связано с использованием препаратов сульфонилмочевины (глибенкламида, толбутамида, глипизида, гликлазида, глимепирида) (без изменения риска перелома бедра, позвоночника, или предплечья при использовании инсулина или других пероральных сахароснижающих лекарств) [8]. В другом исследовании было доказано, что использование препаратов группы сульфонилмочевины было связано с повышением риска перелома бедра (ОШ = 1,46), особенно у пациентов при наличии гипогликемий при лечении (ОШ=2,42) [30]. В недавнем исследовании Vianna AGD et al. утверждается, что при применении гликлазида модифицированного высвобождения не изменяется концентрация костных маркеров и МПК [31]. Существующие данные подтверждают, что препараты сульфонилмочевины имеют нейтральное или минимальное влияние относительно МПК, и повышение риска переломов при их применении связано с риском падения у пожилых людей из-за гипогликемий.

Клинические данные свидетельствуют о том, что препараты группы тиазолидиндионов вызывают потерю костной массы и увеличивают риск переломов [32, 33]. Риск переломов ассоциируется с продолжительностью лечения. Пиоглитазон повышает риск переломов в большей степени по

сравнению с росиглитазоном, особенно у мужчин [34]. Обсервационное исследование, основанное на базе данных клинической практики (General Practice Research Database – GPRD) выявило, что продолжительность лечения и терапия препаратами группы тиазолидиндионов ассоциированы с достоверным увеличением переломов позвоночника независимо от пола и возраста пациентов [35]. В нескольких исследованиях было высказано предположение, что влияние тиазолидиндионов на костную ткань – класс-эффект. Женщины и пожилые люди, у которых в анамнезе был предшествующий прием тиазолидиндионов, имели более высокий риск потери костной массы и переломов [36]. Снижение МПК объясняется механизмом активацией PPARγ, которые являются мишенью этих сахароснижающих препаратов, что приводит к постоянной конверсии остеобластов в адипоциты, также повышению остеокластогенеза [33].

Недавнее исследование выявило, что после 80-недельного лечения комбинированной терапией росиглитазоном и метформином у пациентов достоверно снизилась МПК в поясничном отделе позвоночника и бедра, в то время как монотерапия метформином не повлияла на костную массу [36]. В исследовании ADOPT не было обнаружено снижение риска переломов при лечении метформином [32]. Результаты исследований in vitro и на животных показали, что метформин положительно влияет на дифференцировку остеобластов путем активации Runx2 транскрипционного фактора через каскад АМФК/USF-1/SHP. Метформин негативно влияет на дифференцировку остеокластов вследствие уменьшения RANKL и увеличения уровней ОПГ [37, 38]. Метформин может увеличивать минеральную плотность кости и уменьшать трабекулярную разреженность у крыс с овариэктомией [38]. Существующие данные подтверждают гипотезу о том, что метформин оказывает нейтральное воздействие на МПК и риск переломов.

Лираглутид, агонист рецептора GLP-1 (АР GLP-1), увеличивает объем и толщину, количество трабекул, МПК у крыс, о чем свидетельствовали результаты микро-КТ [39]. Терапия эксенатидом в течение 44 недель у 36 пациентов с СД2 не оказала влияние на МПК [40]. Li et al. выявили, что 24-недельное лечение эксенатидом не повлияло на маркеры костного обмена или МПК [41]. Недавний мета-анализ продемонстрировал противоречивую информацию о риске переломов для АР GLP-1, отношение шансов составило 0,38 у пациентов, получающих терапию лираглутидом, и 2,09 – на лечении эксенатидом [42]. Driessen et al. в популяционном исследовании пришли к выводу, что у пациентов, в лечении которых был АР GLP-1, не происходило снижение риска перелома [43].

Рецепторы GIP обнаружены на остеобластах и остеокластах. Активация рецепторов GIP на остеобластах приводит к повышению синтеза коллагена 1 типа и увеличению активности щелочной фосфатазы, что свидетельствует об анаболическом эффекте. На остеокластах активация рецепторов GIP может ингибировать резорбтивную активность, о чем свидетельствует подавление экспрессии некоторых маркеров дифференцировки остеокластов [44]. Недавно было выявлено, что GLP-1 рецепторы экспрессируются на остеобластах, обусловливая анаболический эффект на костное ремоделирование [45], тогда как рецепторы для GLP-2 были обнаружены на остеокластах, вызывая редукцию костной резорбции [46].

В период поступления нутриентов костный метаболизм сдвигается в сторону костеобразования, в то время как костная резорбция повышается при недостатке энергии и питательных веществ [44]. GIP, и возможно GLP-1 и GLP-2, могут связывать прием пищи с подавлением резорбции кости и стимуляцией костного формирования. Это взаимодействие, возможно, обусловлено тем, что остеобласты и остеокласты экспрессируют рецепторы для инкретинов, которые регулируют метаболизм костей [47].

Wnt/β-catenin – сигнализация вовлечена в данный процесс, т.к. склеростин – белок, продуцируемый зрелыми остеоцитами, ингибируется агонистами рецептора GLP-1 [48]. Кроме того, С-клетки щитовидной железы экспрессируют рецепторы GLP-1, и их активация индуцирует высвобождение кальцитонина и, следовательно, косвенно ингибирует резорбцию кости [48]. В целом, они приводят к увеличению внутриклеточного уровня кальция, активности щелочной фосфатазы и экспрессии коллагена 1 типа, что в конечном итоге увеличивает костную массу [49].

В многочисленных исследованиях in vitro и на животных высказывается предположение о потенциальной роли кишечных гормонов в регуляции костного обмена. Указывается, что GLP-2 действует как антирезорбтивный гормон, в то время как GIP может действовать как антирезорбтивный и анаболический гормон на кость, защищая остеобласты от апоптоза [44]. В остеокластах GIP ингибирует ПТГ – индуцированную резорбцию кости. У нокаутных мышей по GIP-рецептору (GIPR) (GIPR – / -) выявлена низкая МПК из-за увеличения костной резорбции и уменьшения костеобразования, наряду с потерей костной массой и измененной микроархитектурой. Кроме того, нокаутные мыши имели сниженные уровни сывороточных маркеров образования костей, включая остеокальцин и щелочную фосфатазу [50]. Однако у людей имеются ограниченные сведения об эффектах GIP на метаболизм костей.

Yamada et al. выявили, что у нокаутных мышей по рецептору GLP-1 регистрировалась остеопения и снижение прочности костей из-за увеличения костной резорбции. Кроме того, анализ in vitro выявил, что сигнализация рецептора GLP-1 косвенно участвует в контроле резорбции кости через кальцитонин-зависимый путь [51].

Предыдущие исследования на животных продемонстрировали, что агонисты GLP-1, имитируя физиологические действия нативного GLP-1, влияют на ось жировая ткань-кость, сдвигая дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток в сторону остеобластов, что приводит к увеличению костеобразования и снижению резорбции кости [52].

В мета-анализе у 11 880 пациентов, принимающих ингибиторы ДПП-4, было выявлено отношение шансов переломов 0,60 (95% ДИ 0,37-0,99), что свидетельствует о протективном эффекте ингибиторов ДПП-4 на костную ткань [53]. Напротив, в ретроспективном популяционном исследовании (n=216 816) при сравнении риска переломов у пациентов, находящихся на лечении ингибиторами ДДП-4, с контрольной группой, было продемонстрировано отсутствие различий [54]. Кроме того, в недавно проведенном мета-анализе (n=62 206) было обнаружено, что ингибиторы ДПП-4 не влияют на риск перелома по сравнению с плацебо или другими сахароснижающими препаратами [55].

Терапия ингибитором SGLT-2 канаглифлозином ассоциирована с повышением риска переломов, хотя причина пока неясна [56]. Одно из возможных объяснений заключается в том, что существует более высокая частота падений, в частности из-за повышенного риска гипогликемии, уменьшения объема циркулирующей крови и риска ортостатической гипотензии, также из-за более частого ночного мочеиспускания [57].

Ингибирование SGLT-2 может косвенно влиять на костный метаболизм через регуляцию кальций-фосфорного обмена: увеличение тубулярной реабсорбции фосфата приводит к повышению фосфора сыворотки, что стимулирует секрецию ПТГ и, в конечном итоге, усиливает резорбцию кости и повышает риск переломов [58].

Кроме того, ингибиторы SGLT-2 могут вмешиваться в метаболизм кальция, связываясь с рецептором SGLT-1, хотя они имеют очень низкое сродство к этому рецептору. Ингибиторы SGLT-2 обладают слабой ингибирующей активностью на SGLT-1, что приводит у грызунов к мальабсорбции кишечника и сопровождается увеличением абсорбции кальция, снижением уровня паратиреоидного гормона и 1,25-дигидрокси-витамина D, гиперостозом и гиперкальциурией [59].

Предыдущие исследования показали, что канаглифлозин может ускорять костный обмен, с увеличением биомаркеров как для костной резорбции (CTX), так и для костного формирования (остеокальцина) в сыворотке [59], тогда как дапаглифлозин не оказывал значимого влияния на маркеры костного обмена [60]. Кроме того, снижение МПК бедра было обнаружено у пациентов с СД2 при использовании канаглифлозина [60]. Дапаглифлозин, по-видимому, не влиял на МПК [60]. Ptaszynska et al. рассмотрели безопасность дапаглифлозина в мета-анализе из 12 плацебо-контролируемых исследований фазы IIb/III и сообщили об отсутствии повышенного риска переломов [61]. В одном объединенном анализе данных более чем 11 000 пациентов с СД2 сообщалось, что терапия эмпаглифлозином не была ассоциирована с повышенным риском переломов по сравнению с плацебо [62]. Другой мета-анализ 10 исследований показал, что у канаглифлозина регистрировался повышенный риск перелома только у пациентов более старшей возрастной категории, с более высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, имеющих почечную дисфункцию или более частое использование диуретиков [63].

В недавнем мета-анализе 38 рандомизированных клинических исследований, в котором были проанализированы данные 30 384 пациентов с СД 2 с 496 переломами, наблюдавшихся в течение 24-160 недель, не было обнаружено достоверной разницы в риске перелома между пациентами, в лечении которых использовались ингибиторы SGLT-2, и контролем (ОШ = 1,02, 95% ДИ 0,84-1,23). Более того, не было доказательств того, что конкретный ингибитор SGLT-2 (например, дапаглифлозин, канаглифлозин или эмпаглифлозин) увеличивал частоту переломов или имел определенный эффект на костную ткань. Авторы предположили, что увеличение частоты переломов, ассоциированное с канаглифлозином в одном исследовании, может быть связано с другими факторами риска [64]. Имеющиеся в настоящее время данные клинических исследований и мета-анализов доказывают, что лечение ингибиторами SGLT-2, как правило, не связано с изменениями костного метаболизма и МПК. Несоответствие результатов одного исследования с использованием канаглифлозина не дает оснований считать, что существует повышенный риск переломов при использовании этого препарата или всего класса ингибиторов SGLT-2.

Дефицит витамина D более распространен у пациентов с диабетом, по сравнению с контрольной группой [65]. Известно, что у пациентов с дефицитом витамина D достижение значений 25 (OH) витамина D выше 30 нг/мл способствует снижению риска переломов [66], но нет аналогичных данных для пациентов с диабетом и дефицитом витамина Д. К тому же, нет убедительных доказательств того, что препараты витамина D улучшают метаболический контроль у пациентов с СД [67], но лечение дефицита D рекомендуется во всех случаях.

Несмотря на достоверную недостаточность 25 (OH) витамина D, вторичный гиперпаратиреоз нередко отсутствует у пациентов с СД2. Ранее была предложена концепция защитной роли функционального гипопаратиреоза для сохранения прочности кости. Однако, в дальнейшем это предположение не подтвердилось. В исследовании Yamauchi M et al. было доказано, что среди 202 женщин в постменопаузе доля пациентов с пере-

ломами была значительно выше в группе с более низким ПТГ и более низким 25 (OH) витамином D, по сравнению с группой с более низким ПТГ и более высоким 25 (OH) витамином D или с более высоким ПТГ и более высоким 25 (OH) витамином D [68]. У пациентов с СД2 распространенность функционального гипопаратиреоза увеличивается при повышении HBA1c [69, 70]. Так, в исследовании Seddek M et al. пациенты с отсутствием компенсации диабета (HbA1c> 10%) имели более низкие значения ПТГ, 25 (OH) витамина D и более высокие уровни фосфора по сравнению с пациентами, у которых HbA1c был ниже 10% (p = 0,018, p = 0,002, p = 0,01 соответственно) [69].

В настоящее время обсуждается, могут ли склеростин и пентозидин быть прогностическими маркерами переломов независимо от МПК при сахарном диабете 2 типа. Недавно было доказано, что увеличение уровня склеростина достоверно связано с повышением риска вертебральных переломов у пациентов в постменопаузе с диабетом 2 типа [71]. Также обнаружено, что пентозидин положительно коррелирует с частотой переломов при СД2 [72].

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа снижение МПК бедра является одним из факторов риска переломов. Chung DJ et al. были получены данные о том, что у женщин с СД2 более низкая МПК бедра была достоверно связана с более высоким риском переломов, даже после корректировки на несколько ковариат [73].

Заключение

Таким образом, специфическими факторами риска переломов у пациентов с СД являются: продолжительность диабета более 10 лет, декомпенсация диабета, тяжесть диабета (DCSI > 3), ожирение, частота падений, гипогликемии, инсулинотерапия, терапия тиазолидиндионами, эксенатидом, препаратами сульфонилмочевины и, возможно, канаглифлозином, снижение 25 (OH) витамина D, функциональный гипопаратиреоз, повышение склеростина, пентозидина, снижение МПК бедра.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kanis JA, on behalf of the WHO Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, UK, 2008.

2. Pisani P, Renna MD, Conversano F, Casciaro E, Di Paola M, Quarta E, Muratore M, Casciaro S. Major osteoporotic fragility fractures: risk factor updates and societal impact. *World J Orthop*. 2016; 7: 171-181. DOI: 10.5312/wjo.v7.i3.171

3. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. и рабочая группа авторов. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Проблемы эндокринологии*. 2017; 63(6): 392-426. [Melnichenko GA, Belaya Zh. E., Rozhinskaya L. Ya. and a working group of authors. I. Federal clinical recommendations on diagnostics, treatment and prevention of osteoporosis. *Problems of endocrinology*. 2017; 63(6): 392-426. (In Russ.)]. DOI:10.14341/probl2017636392-426

4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и рабочая группа авторов. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й выпуск. Москва: УП ПРИНТ, 2017. 112 с. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYu and working group of authors. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. The 8th issue. Moscow: UP Print, 2017. 112 p. (In Russ.)] DOI: 10.14341/DM20171S8

5. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes--a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2007; 18(4): 427-444. DOI: 10.1007/s00198-006-0253-4

6. Leslie WD, Rubin MR, Schwartz AV, Kanis JA. Type 2 diabetes and bone. *J Bone Miner Res*. 2012; 27(11): 2231-2237. DOI: 10.1002/jbmr.1759

7. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, Cauley JA, Tabor HK, Schreiner PJ, Jamal SA, Black DM, Cummings SR; Study of Osteoporotic Features Research Group. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(1): 32-38. DOI: 10.1210/jcem.86.1.7139

8. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia*. 2005; 48: 1292-1299. DOI: 10.1007/s00125-005-1786-3

9. Fraser LA, Pritchard J, Ioannidis G. Giangegorio LM, Adachi JD, Papaioannou A, Leslie WD. Clinical risk factors for fracture in diabetes: a matched cohort analysis. *J Clin Densitom*. 2011; 14(4): 416-421. DOI: 10.1016/j.jocd.2011.06.007

10. Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, Peduto AJ, Blue Mountains Eye Study. Diabetes and risk of fracture: the Blue Mountains Eye Study. Diabetes Care. 2001; 24: 1198-1203.

11. Melton LJ 3rd, Leibson CL, Achenbach SJ, Therneau TM, Khosla S. Fracture risk in type 2 diabetes: update of a population-based study. *J Bone Miner Res*. 2008; 23: 1334-1342. DOI: 10.1359/jbmr.080323

12. Oei L, Zillikens MC, Dehghan A, Buitendijk GH, Castaño-Betancourt MC, Estrada K, Stolk L, Oei EH, van Meurs JB, Janssen JA, Hofman A, van Leeuwen JP, Witteman JC, Pols HA, Uitterlinden AG, Klaver CC, Franco OH, Rivadeneira F. High bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control: the Rotterdam Study. *Diabetes Care*. 2013; 36: 1619-1628. DOI: 10.2337/dc12-1188

13. Nielson CM, Marshall LM, Adams AL, LeBlanc ES, Cawthon PM, Ensrud K, Stefanick ML, Barrett-Connor E, Orwoll ES; Osteoporotic Fractures in Men Study Research Group. BMI and fracture risk in older men: the Osteoporotic Fractures in Men Study (MrOS). *J Bone Miner Res*. 2011; 26(3): 496-502. DOI: 10.1002/jbmr.235

14. Tanaka S, Kuroda T, Saito M, Shiraki M. Overweight/obesity and underweight are both risk factors for osteoporotic fractures at different sites in Japanese postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2013; 24(1): 69-76. DOI: 10.1007/s00198-012-2209-1

15. Neglia C, Argentiero A, Chitano G, Agnello N, Ciccarese R, Vigilanza A, Pantile V, Argentiero D, Quarta R, Rivezzi M1, Di Tanna GL, Di Somma C, Migliore A, Iolascon G, Gimigliano F, Distante A, Piscitelli P. Diabetes and obesity as independent risk factors for osteoporosis: updated results from the ROIS/EMEROS Registry in a population of five thousand Post-Menopausal women living in a region characterized by heavy environmental pressure. *Int J Environ Res Public Health*. 2016; 13(11): E1067. DOI: 10.3390/ijerph13111067

16. Рымар О.Д., Полторацкая Е.С., Щербакова Л.В., Мустафина С. В., Малютина С. К. *Факторы риска остеопоротических переломов у лиц 50-69 лет с сахарным диабетом и без нарушений углеводного обмена в популяции Новосибирска*. Сборник тезисов VIII (XXV) Всероссийского диабетологический конгресс с международным участием «Сахарный диабет-пандемия XXI», 28 февраля-3 марта 2018 года. Москва: ООО «УП ПРИНТ», 2018. 457-458. [Rymar OD, Poltoratskaya ES, Shcherbakova LV, Mustafina SV, Malyutina SK. *Risk factors of osteoporotic fractures in individuals aged 50-69 with diabetes mellitus and without violations of carbohydrate metabolism in population of Novosibirsk*. Collection of theses of the VIII (XXV) All-Russian Diabetes Congress with international participation "Diabetes pandemic XXI", February 28-March 3, 2018. Moscow: OOO "PRINT PRINT", 2018. 457-458. (In Russ.)].

17. Рымар О.Д., Полторацкая Е.С., Щербакова Л.В., Мустафина С.В., Денисова Д.В., Вовак М., Малютина С.К. Факторы риска остеопоротических переломов с сахарным диабетом 50-69 лет в популяции Новосибирска. Материалы II Российской мультидисциплинарной конференции с международным участием «Сахарный диабет 2017: от мониторинга к управлению», г. Новосибирск, 19-20 апреля 2017. 123-126. [Rymar OD, Poltoratskaya ES, Shcherbakova LV, Mustafina SV, Denisova DV, Vovak M., Malyutina SK. Risk factors for osteoporotic fractures with diabetes mellitus of 50-69 years in the population of Novosibirsk. Materials of the II Russian multidisciplinary conference with international participation "Diabetes mellitus 2017: from monitoring to management", Novosibirsk, 19-20 April 2017. 123-126. (In Russ.)].

18. Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, Nevitt MC, Resnick HE, Bauer DC, Tylavsky FA, de Rekeneire N, Harris TB, Newman AB. Nontraumatic fracture risk with diabetes mellitus and impaired fasting glucose in older white and black adults: the health, aging, and body composition study. *Arch Intern Med*. 2005; 165(14): 1612-1617. DOI: 10.1001/archinte.165.14.1612

19. Roman de Mettelinge T, Cambier D, Calders P, Van Den Noortgate N, Delbaere K. Understanding the relationship between type 2 diabetes mellitus and falls in older adults: a prospective cohort study. *PLoS One*. 2013; 8(6): e67055. DOI: 10.1371/journal.pone.0067055

20. Tilling LM, Darawil K, Britton M. Falls as a complication of diabetes mellitus in older people. *J Diabetes Complications*. 2006; 20(3): 158-162. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2005.06.004

21. Patel S, Hyer S, Tweed K, Kerry S, Allan K, Rodin A, Barron J. Risk factors for fractures and falls in older women with type 2 diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int*. 2008; 82(2): 87-91. DOI: 10.1007/s00223-007-9082-5

22. de Liefde II, van der Klift M, de Laet CE, van Daele PL, Hofman A, Pols HA. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporos Int*. 2005; 16: 1713-1720. DOI: 10.1007/s00198-005-1909-1

23. Miao J, Brismar K, Nyren O, Ugarph-Morawski A, Ye W. Elevated hip fracture risk in type 1 diabetic patients: a population-based cohort study in Sweden. *Diabetes Care*. 2005; 28(12): 2850-2855.

24. Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, Peduto AJ; Blue Mountains Eye Study. Diabetes and risk of fracture: the Blue Mountains Eye Study. *Diabetes Care*. 2001; 24(7): 1198-1203.

25. Hsu JY, Cheng CY, Hsu CY. Type 2 diabetes mellitus severity correlates with risk of hip fracture in patients with osteoporosis. *Neth J Med*. 2018; 76(2): 65-71.

26. Josse RG, Majumdar SR, Zheng Y et al. Sitagliptin and risk of fractures in type 2 diabetes: results from the TECOS trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017; 19: 78-86.

27. Moayeri A, Mohamadpour M, Mousavi SF, Shirzadpour E, Mohamadpour S, Amraei M. Fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus and possible risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag*. 2017; 13: 455-468. DOI: 10.2147/TCRM.S131945.

28. Ruppert K, Cauley J, Lian Y, Zgibor JC, Derby C, Solomon DH. The effect of insulin on bone mineral density among women with type 2 diabetes: a SWAN Pharmacoepidemiology study. *Osteoporos Int*. 2018; 29(2): 347-354. DOI: 10.1007/s00198-017-4276-9.

29. Wallander M, Axelsson KF, Nilsson AG, Lundh D, Lorentzon M. Type 2 Diabetes and Risk of Hip Fractures and Non-Skeletal Fall Injuries in the Elderly: A Study From the Fractures and Fall Injuries in the Elderly Cohort (FRAILCO). *J Bone Miner Res*. 2017; 32(3): 449-460. DOI: 10.1002/jbmr.3002.

30. Rajpathak SN, Fu C, Brodovicz KG, Engel SS, Lapane K. Sulfonylurea use and risk of hip fractures among elderly men and women with type 2 diabetes. *Drugs Aging.* 2015; 32: 321-327. DOI: 10.1007/s40266-015-0254-0

31. Vianna AGD, de Lacerda CS, Pechmann LM, Polesel MG, Marino EC, Borba VZC, Barreto FC. Vildagliptin has the same safety profile as a sulfonylurea on bone metabolism and bone mineral density in post-menopausal women with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetol Metab Syndr*. 2017; 9(1): 35. DOI:10.1186/s13098-017-0232-2.

32. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, Haffner SM, Herman WH, Holman RR, Kravitz BG, Yu D, Heise MA, Aftring RP, Viberti G; Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) Study Group. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care*. 2008; 31(5): 845-851. DOI:10.2337/dc07-2270.

33. Gilbert MP, Pratley RE. The impact of diabetes and diabetes medications on bone health. *Endocr Rev*. 2015; 36(2): 194-213. DOI:10.1210/er.2012-1042.

34. Dormuth CR, Carney G, Carleton B, Bassett K, Wright JM. Thiazolidinediones and fractures in men and women. *Arch Intern Med*. 2009; 169(15): 1395-1402. DOI:10.1001/archinternmed.2009.214.

35. Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, Jick SS, Jick H, Meier CR. Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med*. 2008; 168(8): 820. DOI:10.1001/archinte.168.8.820.

36. Lecka-Czernik B. Safety of antidiabetic therapies on bone. *Clin Rev Bone Min Metab*. 2013; 11(1): 49-58. DOI:10.1007/s12018-012-9129-7.

37. Kasai T, Bandow K, Suzuki H, Chiba N, Kakimoto K, Ohnishi T, Kawamoto S, Nagaoka E, Matsuguchi T. Osteoblast differentiation is functionally associated with decreased AMP kinase activity. *J Cell Physiol*. 2009; 221(3): 740-749. DOI:10.1002/jcp.21917.

38. Mai QG, Zhang ZM, Xu S, Lu M, Zhou RP, Zhao L, Jia CH, Wen ZH, Jin DD, Bai XC. Metformin stimulates osteoprotegerin and reduces RANKL expression in osteoblasts and ovariectomized rats. *J Cell Biochem*. 2011; 112(10): 2902-2909. DOI:10.1002/jcb.23206.

39. Lu N, Sun H, Yu J, Wang X, Liu D, Zhao L, Sun L, Zhao H, Tao B, Liu J. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide has anabolic bone effects in ovariectomized rats without diabetes.

PLoS ONE. 2015; 10(7): 1-15. DOI:10.1371/journal.pone.0132744.

40. Bunck MC, Eliasson B, Cornér A, Heine RJ, Shaginian RM, Taskinen MR, Yki-Järvinen H, Smith U, Diamant M. Exenatide treatment did not affect bone mineral density despite body weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2011; 13(4): 374-377. DOI:10.1111/j.1463-1326.2010.01355.x.

41. Li R, Xu W, Luo S, Xu H, Tong G, Zeng L, Zhu D, Weng J. Effect of exenatide, insulin and pioglitazone on bone metabolism in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2015; 52(6): 1083-1091. DOI:10.1007/s00592-015-0792-2.

42. Su B, Sheng H, Zhang M, Bu L, Bu L, Yang P, Li L, Li F, Sheng C, Han Y, Qu S, Wang J. Risk of bone fractures associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists' treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine*. 2015; 48(1): 107-115. DOI:10.1007/s12020-014-0361-4.

43. Driessen JH, Henry RM, van Onzenoort HA, Lalmohamed A, Burden AM, Prieto-Alhambra D, Neef C, Leufkens HG, de Vries F. Bone fracture risk is not associated with the use of glucagon- like peptide-1 receptor agonists: a population-based cohort analysis. *Calcif Tissue Int*. 2015; 97(2): 104-112. DOI:10.1007/s00223-015-9993-5.

44. Zhong Q, Itokawa T, Sridhar S, Ding KH, Xie D, Kang B, Bollag WB, Bollag RJ, Hamrick M, Insogna K, Isales CM. Effects of glucose-dependent insulinotropic peptide on osteoclast function. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007; 292(2): E543-548. DOI:10.1152/ajpendo.00364.2006.

45. Nuche-Berenguer B, Portal-Núñez S, Moreno P, González N, Acitores A, López-Herradón A, Esbrit P, Valverde I, Villanueva-Peñacarrillo ML. Presence of a functional receptor for GLP-1 in osteoblastic cells, independent of the cAMPlinked GLP-1 receptor. *J Cell Physiol*. 2010; 225(2): 585-92. DOI:10.1002/jcp.22243.

46. Clowes JA, Khosla S, Eastell R. Potential role of pancreatic and enteric hormones in regulating bone turnover. *J Bone Miner Res*. 2005; 20(9): 1497-506. DOI:10.1359/JBMR.050524.

47. Xie D, Zhong Q, Ding K-H, Cheng H, Williams S, Correa D, Bollag WB, Bollag RJ, Insogna K, Troiano N, Coady C, Hamrick M, Isales CM. Glucose-dependent insulinotropic peptide-overexpressing transgenic mice have increased bone mass. *Bone*. 2007; 40(5): 1352-60. DOI:10.1016/j.bone.2007.01.007.

48. Luo G, Liu H, Lu H. Glucagon-like peptide-1(GLP-1) receptor agonists: potential to reduce fracture risk in diabetic patients? *Br J Clin Pharmacol*. 2016; 81(1): 78-88. DOI:10.1111/bcp.12777.

49. Bollag RJ, Zhong Q, Phillips P, et al. Osteoblast-derived cells express functional glucose-dependent insulinotropic peptide receptors. *Endocrinology*. 2000; 141(3): 1228-1235. doi:10.1210/endo.141.3.7366.

50. Tsukiyama K, Yamada Y, Yamada C, Harada N, Kawasaki Y, Ogura M, Bessho K, Li M, Amizuka N, Sato M, Udagawa N, Takahashi N, Tanaka K, Oiso Y, Seino Y. Gastric inhibitory polypeptide as an endogenous factor promoting new bone formation after food ingestion. *Mol Endocrinol*. 2006; 20(7): 1644-1651. DOI:10.1210/me.2005-0187.

51. Yamada C, Yamada Y, Tsukiyama K, Yamada K, Udagawa N, Takahashi N, Tanaka K, Drucker DJ, Seino Y, Inagaki N. The murine glucagon-like peptide-1 receptor is essential for control of bone resorption. *Endocrinology*. 2008; 149(2): 574-579. DOI:10.1210/en.2007-1292.

52. Lu N, Sun H, Yu J, Wang X, Liu D, Zhao L, Sun L, Zhao H, Tao B, Liu J. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide has anabolic bone effects in ovariectomized rats without diabetes. *PLoS ONE*. 2015; 10(7): 1-15. DOI:10.1371/journal.pone.0132744.

53. Monami M, Dicembrini I, Antenore A, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care*. 2011; 34(11): 2474-6. DOI:10.2337/dc11-1099.

54. Driessen JHM, van Onzenoort HAW, Henry RMA, Lalmohamed A, van den Bergh JP, Neef C, Leufkens HG, de Vries F. Use of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Bone*. 2014; 68: 124-130. DOI:10.1016/j.bone.2014.07.030.

55. Fu J, Zhu J, Hao Y, Guo C, Zhou Z. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and fracture risk: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Sci Rep*. 2016; 6(1): 29104. DOI:10.1038/srep29104.

56. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, Edwards R, Desai M, Law G, Meininger G. Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(1): 157-166. DOI:10.1210/jc.2015-3167

57. Vianna AGD, Sanches CP, Barreto FC. Review article: effects of type 2 diabetes therapies on bone metabolism. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2017; 9: 75. DOI:10.1186/s13098-017-0274-5.

58. Mannucci E, Monami M. Bone fractures with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: how real is the risk? *Drug Saf*. 2017; 40(2): 115-119. DOI:10.1007/s40264-016-0470-5.

59. Alba M, Xie J, Fung A, Desai M. The effects of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, on mineral metabolism and bone in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin*. 2016; 32(8): 1375-1385. DOI:10.1080/03007995.2016.1174841.

60. Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjöström CD, Sugg J, Parikh S. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16(2): 159-169. DOI:10.1111/dom.12189.

61. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int*. 2014; 85(4): 962-971. DOI:10.1038/ki.2013.356.

62. Ruanpeng D, Ungprasert P, Sangtian J, Harindhanavudhi T. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017; 33(6). DOI:10.1002/dmrr.2903.

63. Driessen JH, van Onzenoort HA, Starup-Linde J, Henry R, Burden AM, Neef C, van den Bergh JP, Vestergaard P, de Vries F. Use of glucagonlike-peptide 1 receptor agonists and risk of fracture as compared to use of other anti-hyperglycemic drugs. *Calcif Tissue Int*. 2015; 97(5): 506-515. DOI:10.1007/s00223-015-0037-y.

64. Tang HL, Li DD, Zhang JJ, Hsu YH, Wang TS, Zhai SD, Song YQ. Lack of evidence for a harmful effect of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on fracture risk among type 2 diabetes patients: a network and cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2016; 18(12): 1199-1206. DOI:10.1111/dom.12742.

65. Raska I Jr, Raskova M, Zikan V, Škrha J. High prevalence of hypovitaminosis D in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Prague Med Rep*. 2016; 117(1): 5-17.

66. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, Flicker L, Wark J, Jackson RD, Cauley JA, Meyer HE,

Pfeifer M, Sanders KM, Stähelin HB, Theiler R, Dawson-Hughes B. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med*. 2012; 367: 40-49. DOI: 10.1056/NEJMoa1109617

67. Seida JC, Mitri J, Colmers IN, Majumdar SR, Davidson MB, Edwards AL, Hanley DA, Pittas AG, Tjosvold L, Johnson JA. Clinical review: effect of vitamin D3 supplementation on improving glucose homeostasis and preventing diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(10): 3551-3560. DOI: 10.1210/jc.2014-2136

68. Yamauchi M, Kaji H, Nawata K, Takaoka S, Yamaguchi T, Sugimoto T. Role of parathyroid hormone in bone fragility of postmenopausal women with vitamin D insufficiency. *Calcif Tissue Int*. 2011; 88(5): 362-9. DOI: 10.1007/s00223-011-9464-6.

69. Seddek M, Shawky El-sayed M, El-Badawy A, Abd Elaal El Sha3er M. Study of relationship between type 2 diabetes mellitus and functional hypoparathyroidism. *Int. J. Adv. Res*. 2016; 4(11): 1088-1094. DOI: 10.21474/IJAR01/2187.

70. Thalassinos NC, Hadjiyanni P, Tzanela M, Alevizaki C, Philokiprou D. Calcium metabolism in diabetes mellitus: effect of improved blood glucose control. *Diabet Med*. 1993; 10(4): 341-4.

71. Ardawi MS, Akhbar DH, Alshaikh A, Ahmed MM, Qari MH, Rouzi AA, Ali AY, Abdulrafee AA, Saeda MY. Increased serum sclerostin and decreased serum IGF-1 are associated with vertebral fractures among postmenopausal women with type-2 diabetes. *Bone*. 2013; 56(2): 355-62. DOI: 10.1016/j.bone.2013.06.029.

72. Schacter GI, Leslie WD. DXA-based measurements in diabetes: can they predict fracture risk? *Calcif Tissue Int*. 2017; 100(2): 150-164. DOI: 10.1007/s00223-016-0191-x

73. Chung DJ, Choi HJ, Chung YS, Lim SK, Yang SO, Shin CS. The prevalence and risk factors of vertebral fractures in Korean patients with type 2 diabetes. *J Bone Miner Metab*. 2013; 31(2): 161-168. DOI: 10.1007/s00774-012-0398-5

Поступила / Received 16.05.2018
Принята в печать / Accepted 12.07.2018

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

Контактная информация: *Нуруллина Гузель Михайловна; e-mail: dalllila@mail.ru; Россия, 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281.*

Corresponding author: *Guzel M. Nurullina; e-mail: dalllila@mail.ru; Kommunarov Street, 281, Izhevsk, Russia, 426034.*

К. В. САРОЯН, И. Н СЫТНИК., В. О. СОЛДАТОВ, М. А. ПЕРШИНА, Н. И. ЖЕРНАКОВА, С. В. ПОВЕТКИН, Л. Н. СЕРНОВ

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

Белгородский национальный исследовательский университет, ул. Победы, д. 85, г. Белгород, Россия, 308015.

АННОТАЦИЯ

Проблема радиационно-индуцированных поражений становится все более актуальной. Исследования последних лет показывают, что одной из наиболее уязвимых тканей при воздействии высоких доз ионизирующего излучения является эндотелий. Изучение патогенетических основ данного явления показало, что повреждение эндотелиоцитов происходит как за счет прямого воздействия радиации, так и за счет системного нарушения гомеостаза, приводящего к дезадаптации исполнительных и регуляторных систем организма. В данном обзоре рассмотрены механизмы развития эндотелиальной дисфункции при воздействии радиоактивного излучения и возможные способы фармакологической коррекции данного состояния.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, радиация, радиопротекторы, эндотелиопротекторы

Для цитирования: Сароян К.В., Сытник И.Н., Солдатов В.О., Першина М.А., Жернакова Н.И., Поветкин С.В., Сернов Л.Н. Эндотелиальная дисфункция при воздействии ионизирующего излучения: патогенетические основы и возможности фармакологической коррекции. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2018; 25(4): 124-131. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-124-131

For citation: Saroyan K.V., Sytnik I.N., Soldatov V.O., Pershina M.A. , Zharkova N. I., Povetkin s. v., Sernov l. n. Endothelial dysfunction under the influence of ionizing radiation: pathogenetic basis and the opportunities of pharmacological correction. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2018; 25(4): 124-131. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-124-131

K. V. SAROYAN, I. N. SYTNIK, V. O. SOLDATOV, M. A. PERSHINA, N. I. ZHERNAKOVA, S. V. POVETKIN, L. N. SERNOV

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION UNDER INFLUENCE OF IONIZING RADIATION: PATHOGENETIC BASIS AND OPPORTUNITIES OF PHARMACOLOGICAL CORRECTION

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

ABSTRACT

The problem of radiation-induced lesions is becoming increasingly urgent. Studies in recent years show that one of the most vulnerable tissues is the endothelium when exposed to high doses of ionizing radiation. The study of the pathogenetic bases of this phenomenon has shown that damage to endotheliocytes occurs both at the expense of the direct exposure to radiation and due to the systemic disturbance of homeostasis which leads to the disadaptation of the executive and regulatory systems of the organism. In this review we considered the mechanisms of the development of endothelial dysfunction under the influence of radioactive radiation and possible methods of pharmacological correction of this condition.

Keywords: endothelial dysfunction, radiation, radioprotectors, endothelioprotectors

Введение

Влияние радиоактивного излучения на биологические объекты классически рассматривалось в терминах мутагенного, онкогенного и тератогенного действия. Однако, клинический опыт создал предпосылки для изучения вопроса о вкладе ионизирующего воздействия в этиологию и патогенез кардиоваскулярной патологии [1]. Экспозиция радиоактивным излучением может иметь место при техногенных катастрофах, работе на АЭС, подводных лодках, в рентен-кабинетах и т.д. Особенно актуально, что ионизирующее излучение широко используется при терапии онкологических заболеваний, которым подвержены все возрастные и социальные группы.

В конце прошлого столетия был проведен анализ отдаленных последствий у людей, подвергшихся радиоактивному облучению при масштабных техногенных катастрофах, таких как авария на Чернобыльской АЭС. Во всех этих случаях была выявлена взаимосвязь с сердечно-сосудистыми заболеваниями и, главным образом, с атеросклеротическим поражением сосудов [2, 3, 4] (рис. 1). При этом, как и при классическом атеросклерозе,

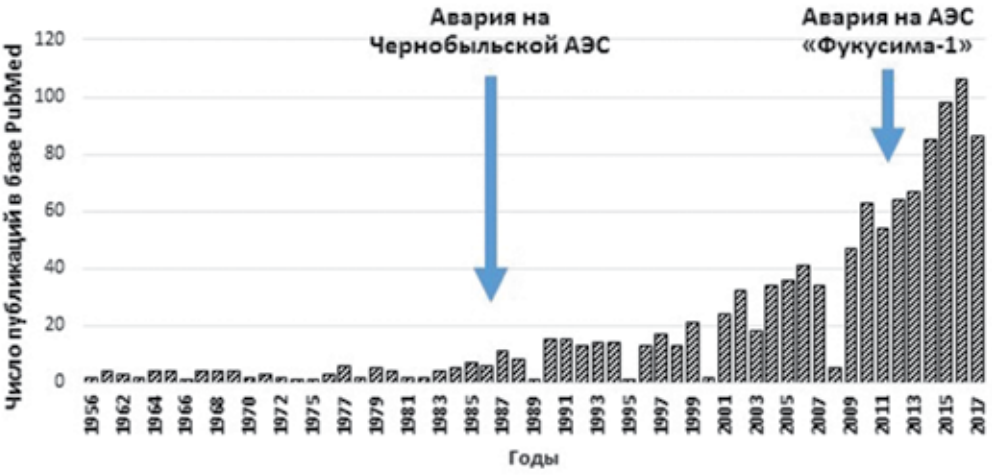


Рис. 1. Количество публикаций по запросу «radiation atherosclerosis» в базе данных PubMed с 1956 по 2017 гг.
Fig. 1. Number of publications upon the request "radiation atherosclerosis" in PubMed database 1956−2017.

многие исследователи ключевую роль отводят нарушению функции эндотелия.

Известно, что эндотелий является самым крупным эндокринным органом и его функциональная активность связана с регуляцией гемодинамики, коагуляции, местного воспаления, ангиогенеза и многих других процессов. Дисфункция эндотелия приводит к гипертензии, нарушению нормальной перфузии тканей, появлению склонности к тромбообразованию, патологическим изменениям анатомии сосудистой сети. Изменения в спектре секретируемых и экспрессируемых эндотелием молекул и нарушение его барьерной функции в конечном итоге приводят к инфильтрации сосудистой стенки атероматозными массами и образованию атеросклеротических бляшек [5].

Патофизиологический базис эндотелиальной дисфункции, индуцированной радиоактивным излучением, связан с активацией свободнорадикального окисления, активацией провоспалительных иммунологических каскадов, повреждением эндокринной системы, нарушением работы клеток сосудистой стенки на уровне генетической и эпигенетической регуляции [6]. При этом системные изменения, связанные с полиорганными нарушениями и массивным выбросом широкого спектра гуморальных факторов, суммируются с непосредственным действием ионизирующей радиации на эндотелиоциты и их микроокружение.

Системное воздействие радиации и эндотелиальная дисфункция

Воздействие стрессирующего фактора запредельной интенсивности приводит к формированию системной дезадаптации исполнительных и регуляторных систем. Данные процессы развиваются в известной степени стереотипно в соответствии с концепцией стресса Г. Селье [7]. При этом изначально происходит мобилизация адаптационных ресурсов организма и активация стресслимитирующих систем, которые затем уступают место декомпенсации с развитием функциональных и структурных нарушений, формирующих патологические каскады.

Типичные изменения на клеточном и субклеточном уровне, проявляющиеся в дезорганизации органелл, нарушении структуры ДНК и хроматина, а также повреждении плазматических мембран приводят к нарушению процессов клеточного жизнеобеспечения. Генотоксический стресс индуцирует развитие так называемого секреторного фенотипа, связанного со старением (от англ. senescence-associated secretory phenotype – SASP). По сути это означает, что клетка склонна к гиперпродукции широкого спектра провоспалительных цитокинов и хемокинов, матричных протеаз и факторов роста, а также находится в состоянии окислительного стресса [8] (рис. 2).

Было показано, что при остром воздействии ионизирующего излучения (36, 32 кДж/мин) на мышей с гиперлипопротеинемией происходит повышение маркеров нитрозативного стресса (пероксинитрит, 3-нитротирозин), вазоконстрикторных пептидов (эндотелин-1, эндотелин-3) и эндотелин-конвертирующего фермента, а также еще большее увеличение концентрации холестерина при относительно низком уровне классических маркеров оксидативного стресса в плазме [6].

В экспериментах с использованием культур органов кожи спустя 24 часа после воздействия облучения интенсивностью 5 или 10 Гр была резко увеличена экспрессия провоспалительных молекул клеточной адгезии ICAM-1, E-селектина и VCAM-1, которые, как известно, опосредуют адгезию лейкоцитов и участвуют в атерогенезе [9].

Непосредственное повреждение эндотелиоцитов

При воздействии интенсивного радиоактивного излучения на клетки наиболее вероятной мишенью для радиолиза является H_2O, как самая распространенная молекула в клетке. Образующийся из нее гидроксильный радикал (OH) приводит к повреждению ДНК и других макромолекул [10]

(рис. 2). Генотоксический стресс при этом ведет к последствиям, эквивалентным естественному старению клеток, что сопровождается снижением антиоксидантного потенциала и еще большей активации окислительного стресса [11]. Интересно, что индукция клеточного старения эндотелиоцитов считается важным механизмом подавления опухолей, поскольку она останавливает рост генетически поврежденных клеток с критически укороченными теломерами или стойким повреждением ДНК, а также препятствует ангиогенезу [12]. Исследования на клеточных культурах показали, что облучение (2-10 Гр) дозозависимо индуцирует апоптоз эндотелиоцитов, причем критический уровень радиации зависит от цитокинового микроокружения [9].

Морфологические исследования тканей, подвергшихся воздействию радиации, демонстрируют, что через 2 месяца после воздействия ионизирующего излучения происходит постепенное снижение плотности капилляров, которое сохраняется в течение нескольких недель. Фокальной потере целостности капилляров предшествует повышенная пролиферация эндотелия [13]. Кроме того, имеются данные о протромботических эффектах излучения, которые могут быть причиной повышенной адгезии тромбоцитов и образования тромбов, наблюдаемых в облученных капиллярах и артериях [14, 15].

Ионизирующее излучение увеличивает экспрессию гена iNOS и содержание нитритов. Наряду с этим происходит уменьшение концентрации L-аргинина [16]. Поскольку индуцибельная форма NO-синтазы обладает очень высокой активностью, происходит быстрое истощение запасов L-аргинина, а образующийся оксид азота взаимодействует с АФК, усиливая нитрозативный стресс (рис. 2).

Увеличение производства свободных радикалов наряду со снижением активности eNOS в поврежденных эндотелиальных клетках приводит к снижению концентрации NO с дальнейшим нарушением вазорегулирующей, антитромботической и противовоспалительной функции эндотелия [12, 17, 18] (рис. 2). Наряду с инициацией свободнорадикального окисления происходит активация различных внутриклеточных агентов с проапоптической направленностью (сфингомиелиназа, ALK5, ATM, CHK2, DSBs, mTOR, NFκB, протеинкиназы p38, p16, p53 и др.). Значимость данных молекул в развитии радиационных поражений подтверждают сведения о снижении цитотоксического действия ионизирующего излучения при их генетическом или фармакологическом блокировании [12, 19].

Важно отметить, что именно облучение в средних и высоких дозах запускает указанные выше повреждающие каскады в эндотелиальных клетках, в то время как однократное низкодозовое облучение (до 3 Гр у грызунов) способно повысить антиоксидантный потенциал, противовоспалительную активность клеток и экспрессию eNOS [20].

Возможности фармакологической коррекции

Исходя из патогенетических основ процессов, происходящих при экспозиции радиоактивным излучением, могут быть предложены несколько принципиальных подходов фармакологического воздействия.

1. Статины. Благодаря своим плейотропным эффектам, включающим антиоксидантное, проти-

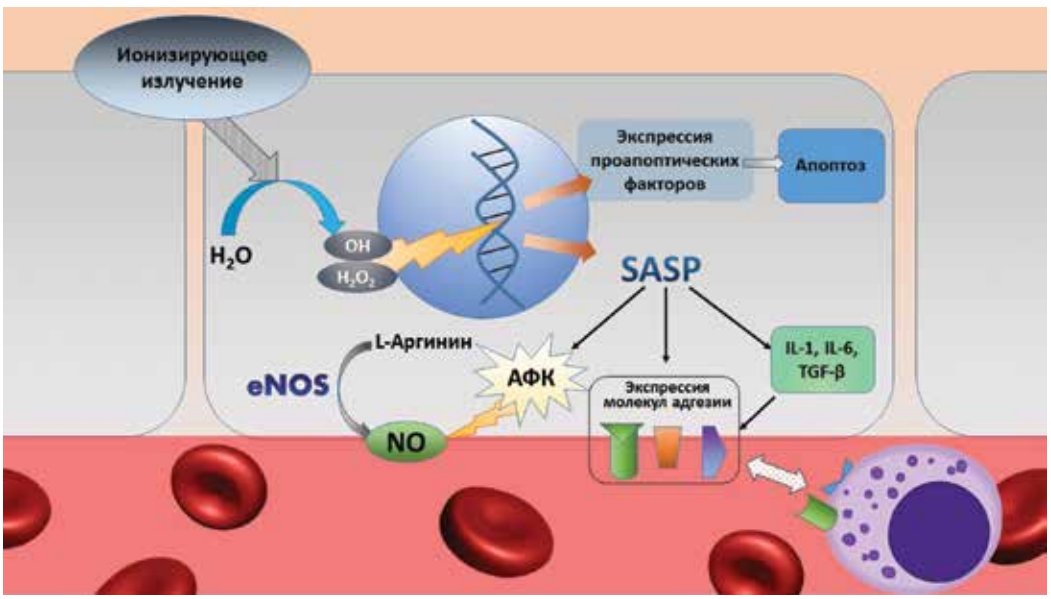


Рис. 2. Схематическая иллюстрация повреждения эндотелия при воздействии ионизирующего излучения.
eNOS – эндотелиальная NO-синтаза; АФК – активные формы кислорода; IL-1 – интерлейкин-1; IL-6 – интерлейкин-6; TGF-β – трансформирующий фактор роста-β.

Fig. 2. Schematic illustration of the endothelium damage when exposed to ionizing radiation.
eNOS – endothelial NO-sintaza; АФК – reactive oxygen species; IL-1 – interleukin-1; IL-6 – interleukin-6; TGF-β – transforming growth factor-β.

вовоспалительное и антиапоптическое действие, а также доказанной эффективностью в отношении коррекции и профилактики эндотелиальной дисфункции [21], статины могут быть рекомендованы в качестве фармакологических агентов, эффективных при данной патологии. Негиполипидемические эффекты ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы объясняются тем, что они препятствуют синтезу фарнезилпирофосфата и геранилгеранилпирофосфата. Данные молекулы активируют ГТФ-азы Ras, Rho и Rac1, повышенная активность которых индуцирует апоптоз, воспаление, окислительный стресс и другие нежелательные последствия, приводящие к гибели клеток. В контексте данной темы особенно важно, что посредством данных ферментов работают индуцируемые облучением проапоптические киназы p21 и p53 [21]. Благодаря антиоксидантному действию статины могут снижать генотоксический стресс, тем самым препятствуя или замедляя SASP, а их гиполипидемическая активность способна потенцировать указанные выше эффекты.

2. Антиоксиданты. Учитывая критическую роль оксидативного и нитрозативного стресса при действии ионизирующего излучения, представляется целесообразным рассмотреть препараты с антиоксидантной направленностью в качестве эндотелиопротекторов при радиационном поражении. Было показано, что трансгенные животные с гиперэкспрессией антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы 2 демонстрируют высокую устойчивость к ионизирующему облучению, что проявляется в снижении апоптоза, воспалительной инфильтрации органов и продукции провоспалительных цитокинов [23, 24]. Запускаемые ионизирующим излучением оксидативный и нитрозативный стресс и их роль в формировании эндотелиальной дисфункции являются прямой предпосылкой для применения антиоксидантных средств при радиационно-индуцируемых поражениях. К препаратам этой группы могут быть отнесены рексод (супероксиддисмутаза), производные 3-оксипиридина, ацетилцистеин, флавоноиды, карнозин, ион Скулачева (SkQ).

3. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Ренин-ангиотензиновая система является одним из важных участников радиационно-индуцированных поражений. Эндотелиопротективные эффекты ингибиторов АПФ были многократно доказаны в клинических и экспериментальных исследованиях [25, 26]. Каптоприл, сульфгидрил-содержащий аналог пролина, является конкурентным ингибитором протеазы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и снижает системное кровяное давление, блокируя как активацию вазоконстриктора ангиотензина II, так и инактивацию вазодилататора брадикинина. Хотя каптоприл предназначен для лечения гипертонии и сердечной недостаточности, было обнаружено, что он также эффективен в отношении почечной дисфункции при экспериментальном воздействии высокодозового облучения [27, 28]. Его радиопротекторная активность была исследована в отношении легких, почек, мозга, кожи, а также системы гемопоэза [29-31]. Ингибиторы АПФ продемонстрировали высокую эффективность в терапии таких экспериментальных патологий как радиационно-индуцированная легочная эндотелиальная дисфункция, радиационный пневмонит и фиброз [32, 33]. Профилактическое введение каптоприла приводило к снижению системного артериального давления, улучшению функции почек после воздействия радиации в эксперименте [28, 34] и уменьшению хронической почечной недостаточности у пациентов после лучевой терапии [35]. Каптоприл и периндоприл оказались эффективны при коррекции радиационно-индуцированного гемопоэтического синдрома, нормализуя уровень эритроцитов, ретикулоцитов, лейкоцитов и тромбоцитов [29, 36]. Механизм снижения лучевой травмы, вызванной каптоприлом, не установлен, но отчасти его связывают с тем, что помимо классических мишеней АПФ разрушает молекулу AcSDKP. Данный тетрапептид обладает широкой биологической активностью, которая включает эндотелиопротективное действие и стимуляцию ангиогенеза [37]. Наконец, каптоприл оказывает непосредственное цитопротекторное действие в экспериментах in vivo уменьшая степень апоптоза и воспаления, а также влияя на жизненный цикл клеток после воздействия радиации [38, 39].

4. Эритропоэтин. Рекомбинантный эритропоэтин (EPO) был одобрен FDA в качестве лекарственного средства для лечения анемии. Однако его универсальная цитопротекторная активность была доказана во многих экспериментальных моделях, включая ишемию почти всех органов и механические травмы. Показано, что EPO не только регулирует физиологический контур кроветворения, выделяясь почками в системный кровоток, но также выполняет разнообразные функции в других органах и тканях, которые продуцируют данный гликопротеид и рецепторы к нему [40, 41]. Открытие EPO и его рецепторов в нервной и сосудистой системах привлекло интерес к изучению его эффективности в отношении самых различных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и сердечная недостаточность [42, 43]. Дальнейший поиск выявил возможность продукции EPO некоторыми другими органами, включая эндотелий [44].

Современная фармакология располагает несколькими принципиально отличающимися друг от друга поколениями ЛС на основе эритропоэтина. Путем модификации углеводных остатков были предприняты попытки снизить влияние на гематокрит и артериальное давление, а также добиться улучшения фармакокинетики препаратов. Итогом послужило создание нескольких принципиально новых соединений, обладающих высокой цитопротекторной активностью [45, 46, 47], одна-

Таблица / Table

Гипотетическая активность статинов, антиоксидантов, ингибиторов АПФ, препаратов эритропоэтина, серосодержащих соединений, мелатонина и эстрогенов при коррекции радиационно-индуцированной эндотелиальной дисфункции

Hypothetical activity of statins, antioxidants, ACE inhibitors, such drugs as erythropoietin, sulphur compounds, melatonin, and estrogen in the correction of radiation-induced Endothelial dysfunction

Препарат	Прямое радиопротекторное действие	Эндотелиопротективное действие	Цитопротекторное действие
Статины	0	+++	+
Антиоксиданты	+	+	+
Ингибиторы АПФ	++	++	0
Препараты эритропоэтина	0	++	++
Серосодержащие соединения	++	0	+
Мелатонин	+	+	0
Эстрогены	+	++	+

Примечание: +++ − высокая активность; ++ − средняя активность; + − низкая активность; 0 – активность отсутствует или нет сведений.

ко выявить радиопротекторную активность можно только экспериментальным путем. Показано, что ЕРО может приводить к повышению жизнеспособности клеток при окислительном стрессе через рекрутинг клеток-предшественников [48, 49], а также за счет повышения устойчивости к гипоксии и подавления активности проапоптических факторов.

Таким образом, фармакологическая активность эритропоэтина позволяет рассматривать его как агент, обладающий потенциальным эндотелиопротективным действием при радиационно-индуцированной дисфункции эндотелия.

5. Сероазотосодержащие соединения. Цистамин относится к группе аминотиолов. Радиопротекторная активность обусловлена его способностью связывать свободные радикалы и придавать устойчивость к ионизирующему излучению некоторым макромолекулам. В настоящее время применяется в медицинской практике для профилактики и лечения радио-ассоциированных поражений. Кроме того, цистамин блокирует специфические энзимы – трансглютаминазы, которые катализируют образование ε-N- (γ-глутамил) -лизильных сшивок между белками [50, 51]. Важной особенностью в контексте данной темы является антикоагулянтная активность цистамина, которая обусловлена его влиянием на пространственную структуру факторов свертывания (в частности фактора VIIIa) [52, 53].

Другие препараты данной группы, такие как цистофос, амифостин за счет восстановительных свойств способны влиять на редокс-потенциал, восстанавливать активность глутатиона и препятствовать разрушению белков. Кроме того, они инактивируют образующиеся жирокислотные радикалы на стадии образования гидроперекисей, чем блокируют цепные реакции патологических каскадов клеточной гибели и существенно снижают концентрацию радиотоксинов.

6. Мелатонин. Производное триптофана мелатонин наиболее широко известен как эндогенный регулятор циркадианных ритмов. Тем не менее, за последние годы было показано наличие у мелатонина большого количества плейотропных эффектов, проявляющихся антиоксидантной, онкосупрессорной, противовоспалительной, иммунорегуляторной и метаботропной активностью [54, 55, 56]. В настоящее время накоплена широкая доказательная база, подтверждающая как радиотак и эндотелиопротекторную направленность в действии мелатонина [57, 58, 59].

7. Эстрогены. За счет наличия анаболических свойств эстрогены улучшают восстановление клеток при различного рода повреждениях. Эстрогены опосредуют повышение резистентности фосфолипидов мембран к процессам свободно-радикального окисления и повышают антиоксидантную активность в целом. Собственная цитопротекторная и эндотелиопротекторная активность дополняют их эффективность при радиационно-индуцированной эндотелиальной дисфункции [60].

В таблице дана гипотетическая оценка активности рассмотренных лекарственных средств в отношении их радио- эндотелио- и цитопротекторного действия (таблица).

Заключение

В настоящий момент, научный и технический прогресс привели к широкому распространению различного рода источников радиации. Атомные электростанции и подводные лодки, освоение космоса и верхних слоев атмосферы, рентгено-

логические методы диагностики – все это может служить причиной экспозиции ионизирующим излучением. Однако, самой распространенной причиной радиационных поражений является лучевая терапия опухолей, поскольку увеличение общей продолжительности жизни населения привело к росту числа онкологических заболеваний. В то же время совершенствование методов диагностики и лечения новообразований привело к увеличению выживаемости таких пациентов. Поэтому приобретают все большую актуальность отдаленные осложнения лучевой терапии, среди которых кардиоваскулярные занимают лидирующую позицию. К сожалению, наши знания о радиационно-индуцированных поражениях сосудистой стенки в настоящий момент фрагментарны и недостаточны, однако они позволяют найти некоторые потенциально эффективные молекулы для фармакологического воздействия, среди которых наиболее перспективными являются статины, антиоксиданты, ингибиторы АПФ и препараты эритропоэтина.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Azizova T., Grigoryeva E., Haylock R., Pikulina M., Moseeva M. Ischaemic heart disease incidence and mortality in an extended cohort of Mayak workers first employed in 1948–1982. *The British Journal of Radiology*. 2015; 88(1054): 20150169. DOI: 10.1259/bjr.20150169.

2. Moseeva M., Azizova T., Grigoryeva E., Haylock R. Risks of circulatory diseases among Mayak PA workers with radiation doses estimated using the improved Mayak Worker Dosimetry System 2008. *Radiation and Environmental Biophysics.* 2014; 53: 469-477. DOI: 10.1007/s00411-014-0517-x.

3. Adams M., Hardenbergh P., Constine L., Lipshultz S. Radiation-associated cardiovascular disease. *Critical Reviews In Oncology Hematology*. 2003; 45(1): 55-75.

4. Little M., Tawn E., Tzoulaki I. A systematic review of epidemiological associations between low and moderate doses of ionizing radiation and late cardiovascular effects, and their possible mechanisms. *Journal of Radiation Research.* 2008; 169: 99-109. DOI: 10.1667/RR1070.1.

5. Gimbrone M., García-Cardeña G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circulation Research.* 2016; 118: 620-636. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.

6. Kumarathasan P., Vincent R., Blais E., Saravanamuthu A., Gupta P., Wyatt H., Mitchel R., Hannan M., Trivedi A., Whitman S. Cardiovascular changes in atherosclerotic ApoE-deficient mice exposed to Co60 (γ) radiation. *PLoS One*. 2013; 8(6): e65486. DOI: 10.1371/journal.pone.0065486.

7. Rom O., Reznick A. The stress reaction: a historical perspective. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2016; 905: 1-4. DOI: 10.1007/5584_2015_195.

8. Coppe J., Patil C., Rodier F. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor. *PLoS Biology.* 2016; 6: 2853-68. DOI: 10.1371/journal.pbio.0060301.

9. Heckmann M., Douwes K., Peter R., Degitz K. Vascular activation of adhesion molecule mRNA and cell surface expression by ionizing radiation. *Experimental Cell Research.* 1998; 238(1): 148-54. DOI: 10.1006/excr.1997.3826.

10. Adams G., Jameson D. Time effects in molecular radiation biology. *Radiation and Environmental Biophysics*. 1980; 17(2): 95-11310.

11. Childs B., Durik M., Baker D., van Deursen J. Cellular senescence in aging and age-related disease: From mechanisms to therapy. *Nature Medicine.* 2015; 21:1424-1435. DOI: 10.1038/nm.4000.

12. Wang Y., Boerma M., Zhou D. Ionizing radiation-induced endothelial cell senescence and cardiovascular diseases. *Journal of Radiation Research.* 2016; 186(2): 153-161. DOI: 10.1667/RR14445.1.

13. Schultz-Hector S., Balz K. Radiation-induced loss of endothelial alkaline phosphatase activity and development of myocardial degeneration. An ultrastructural study. Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology. 1994; 71(2): 252-260.

14. Vieira D., Gloaguen C., Kereselidze D., Manens L., Tack K., Ebrahimian T. Gamma Low-Dose-Rate Ionizing Radiation Stimulates Adaptive Functional and Molecular Response in Human Aortic Endothelial Cells in a Threshold-, Dose-, and Dose Rate-Dependent Manner. Dose Response 2018; 16(1): 1559325818755238. DOI: 10.1177/1559325818755238.

15. Langley R., Bump E., Quartuccio S., Medeiros D., Braunhut S. Radiation-induced apoptosis in microvascular endothelial cells. The British Journal of Cancer 1997; 75: 666.

16. Zhong G., Chen F., Bu D., Wang S., Pang Y., Tang C. Cobalt-60 gamma radiation increased the nitric oxide generation in cultured rat vascular smooth muscle cells. Life Science Journal 2004; 74(25): 3055-3063. DOI: 10.1016/j.lfs.2003.08.049.

17. Donato A., Morgan R., Walker A., Lesniewski L. Cellular and molecular biology of aging endothelial cells. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2015; 89: 122-35. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.01.021.

18. Higashi Y., Kihara Y., Noma K. Endothelial dysfunction and hypertension in aging. *Hypertension Research*. 2012; 35:1039-47. DOI: 10.1038/hr.2012.138.

19. Beausejour C., Krtolica A., Galimi F., Narita M., Lowe S., Yaswen P. Reversal of human cellular senescence: roles of the p53 and p16 pathways. EMBO Journal 2003; 22:4212-22. DOI: 10.1093/emboj/cdg417.

20. Leach J., Black S., Schmidt-Ullrich R., Aikkelsen R. Activation of constitutive nitric-oxide synthase activity is an early signaling event induced by ionizing radiation. Journal of Biological Chemistry 2002; 277(18): 15400-15406. DOI: 10.1074/jbc.M110309200.

21. Oesterle A., Laufs U., Liao J.K. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. *Circulation Research*. 2017; 120: 229-43. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308537.

22. Di Micco R., Fumagalli M., Cicalese A., Piccinin S., Gasparini P., Luise C., Schurra C., Garre M., Nuciforo P., Bensimon A., Maestro R., Pelicci P., d'Adda di Fagagna F. Oncogene-induced senescence is a DNA damage response triggered by DNA hyper-replication. *Nature* 2006; 444: 638-642. DOI: 10.1038/nature05327.

23. Epperly M., Gretton J., DeFilippi S., Greenberger J., Sikora C., Liggitt D., Koe, G., Greenberger J. Modulation of radiation-induced cytokine elevation associated with esophagitis and esophageal stricture by manganese superoxide dismutase-plasmid/liposome (SOD2-PL) gene therapy. *Journal of Radiation Research.* 2001; 155:2-14.

24. Epperly M., Kagan V., Sikora C., Gretton J., Defilippi S., Bar-Sagi D. Manganese superoxide dismutase-plasmid/liposome

(MnSOD-PL) administration protects mice from esophagitis associated with fractionated radiation. *International Journal of Cancer*. 2001; 96(4): 221-31.

25. Pitt B. Effects of ACE inhibitors on endothelial dysfunction: unanswered questions and implications for further investigation and therapy. Cardiovasc Drugs Ther. 1996; 10(4): 469-73.

26. Patarroyo Aponte M.M., Francis G.S. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists in atherosclerosis prevention. Curr Cardiol Rep. 2012; 14(4): 433-442.

27. Robbins M., Diz D. Pathogenic role of the renin-angiotensin system in modulating radiation-induced late effects. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.* 2006; 64(1): 6-1210. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.08.033.

28. Robbins M., Hopewell J. Physiological factors effecting renal radiation tolerance: a guide to the treatment of late effects. *The British Journal of Cancer*. 1986; 7: 265-7.

29. Davis T., Landauer M., Mog S., Barshishat-Kupper M., Zins S., Amare M. Timing of captopril administration determines radiation protection or radiation sensitization in a murine model of total body irradiation. *Experimental Hematology.* 2010; 38(4): 270-81. DOI: 10.1016/j.exphem.2011.02.006.

30. Kma L., Gao F., Fish B., Moulder J., Jacobs E., Medhora M. Angiotensin converting enzyme inhibitors mitigate collagen synthesis induced by a single dose of radiation to the whole thorax. *Journal of Radiation Research.* 2012; 53(1):10-7.

31. Medhora M., Gao F., Jacobs E., Moulder J. Radiation damage to the lung: mitigation by angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. *Respirology*. 2012; 17(1): 66-71. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2011.02092.x.

32. Ward W., Kim Y., Molteni A., Solliday N. Radiation-induced pulmonary endothelial dysfunction in rats: modification by an inhibitor of angiotensin converting enzyme. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.* 1988; 15(1): 135-40.

33. Ward W., Molteni A., Ts'ao C., Hinz J. The effect of captopril on benign and malignant reactions in irradiated rat skin. *The British Journal of Radiology.* 1990; 63(749): 349-54. DOI: 10.1259/0007-1285-63-749-349.

34. Cohen E., Fish B., Moulder J. Treatment of radiation nephropathy with ACE inhibitors. *Journal of Radiation Research.* 1992; 132(3): 346-50.

35. Cohen E., Irving A., Drobyski W., Klein J., Passweg J., Talano J. Captopril to mitigate chronic renal failure after hematopoietic stem cell transplantation: a randomized controlled trial. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.* 2008; 70(5): 1546-51. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.08.041.

36. Charrier S., Michaud A., Badaoui S., Giroux S., Ezan E., Sainteny F. Inhibition of angiotensin I-converting enzyme induces radioprotection by preserving murine hematopoietic short-term reconstituting cells. *Blood*. 2004; 104(4): 978-85. DOI: 10.1182/blood-2003-11-3828.

37. Hu P., Li B., Zhang W., Li Y., Li G., Jiang X. AcSDKP regulates cell proliferation through the PI3KCA/Akt signaling pathway. *PLoS ONE.* 2013; 8(11): e79321. DOI: 10.1371/journal.pone.0079321.

38. Chisi J., Briscoe C., Ezan E., Genet R., Riches A., Wdzieczak-Bakala J. Captopril inhibits in vitro and in vivo the proliferation of primitive haematopoietic cells induced into cell cycle by cytotoxic drug administration or irradiation but has no effect on myeloid leukaemia cell proliferation. *British Journal of Haematology*. 2000; 109(3): 563-70.

39. Day R., Davis T., Barshishat-Kupper M., McCart E., Tipton A., Landauer M. Enhanced hematopoietic protection from radiation by the combination of genistein and captopril. *International Journal of Pharmacology.* 2013; 15(2): 348-56. DOI: 10.1016/j.intimp.2012.12.029.

40. Moon C., Krawczyk M., Paik D., Coleman T., Brines M., Juhaszova M. Erythropoietin, modified to not stimulate red blood cell production, retains its cardioprotective properties. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2006; 316: 999-1005. DOI: 10.1124/jpet.105.094854.

41. Um M., Gross A., Lodish H. A "Classical" homodimeric erythropoietin receptor is essential for the antiapoptotic effects of erythropoietin on differentiated neuroblastoma SH-SY5Y and pheochromocytoma PC-12 cells. *Cellular Signalling.* 2007; 19: 634-45. DOI: 10.1016/j.cellsig.2006.08.014.

42. Assaraf M., Diaz Z., Liberman A., Miller W., Jr., Arvanitakis Z., Li Y. Brain erythropoietin receptor expression in Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology.* 2007; 66: 389-98. DOI: 10.1097/nen.0b013e3180517b28.

43. Palazzuoli A., Silverberg D., Iovine F., Capobianco S., Giannotti G., Calabro A. Erythropoietin improves anemia exercise tolerance and renal function and reduces B-type natriuretic peptide and hospitalization in patients with heart failure and anemia. *American Heart Journal.* 2006; 152:1096-15. DOI: 10.1016/j.ahj.2006.08.005.

44. Anagnostou A., Lee E., Kessimian N., Levinson R., Steiner M. Erythropoietin has a mitogenic and positive chemotactic effect on endothelial cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1990; 87: 5978-82.

45. Catlin D., Breidbach A., Elliott S., Glaspy J. Comparison of the isoelectric focusing patterns of darbepoetin alfa, recombinant human erythropoietin, and endogenous erythropoietin from human urine. *Clinical Chemistry*. 2002; 48: 2057-9.

46. Shabelnikova A.S. Correction of ischemic damage to the retina on application of pharmacological preconditioning of recombinant erythropoietin. *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. 2016; 2(2): 67-90.

47. Denisiuk T.A. Pharmacotherapeutic strategies for endothelial dysfunction correction with use of statines in syndrome of systemic inflammatory response. *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology.* 2017; 3(4): 35-77. DOI: 10.18413/2313-8971-2017-3-4-35-77.

48. Brunner S., Winogradow J., Huber B., Zaruba M.M., Fischer R., David R. Erythropoietin administration after myocardial infarction in mice attenuates ischemic cardiomyopathy associated with enhanced homing of bone marrow-derived progenitor cells via the CXCR-4/SDF-1 axis. *FASEB Journal*. 2009; 23: 351-61. DOI: 10.1096/fj.08-109462.

49. Lin J., Chen Y., Chiang H., Ma M. Hypoxic preconditioning protects rat hearts against ischaemia-reperfusion injury: role of erythropoietin on progenitor cell mobilization. *The Journal of Physiology*. 2008; 586: 5757-69. DOI: 10.1113/jphysiol.2008.160887.

50. Ribeiro M., Silva A., Rodrigues J., Naia L., Rego A. Oxidizing effects of exogenous stressors in Huntington's disease knock-in striatal cells-protective effect of cystamine and creatine. *Toxicological Sciences.* 2013; 136: 487-499. DOI 10.1093/toxsci/kft199.

51. Borrell-Pages M., Canals J., Cordelieres F., Parker J., Pine-

da J., Grange G. Cystamine and cysteamine increase brain levels of BDNF in Huntington disease via HSJ1b and transglutaminase. *The Journal of Clinical Investigation.* 2006; 116: 1410-1424. DOI 10.1172/JCI27607.

52. Aleman M., Holle L., Stember K., Devette C., Monroe D., Wolberg A. Cystamine preparations exhibit anticoagulant activity. PLoS One. 2015; 10(4): e0124448. DOI 10.1371/journal.pone.0124448.

53. Lee F., Sun C., Sung P., Chen K., Chua S., Sheu J., Chung S., Chai H., Chen Y., Huang T., Huang C., Li Y., Luo C., Yip H. Daily melatonin protects the endothelial lineage and functional integrity against the aging process, oxidative stress, and toxic environment and restores blood flow in critical limb ischemia area in mice. *Journal of Pineal Research.* 2018; 127: 201-1440. DOI 10.1111/jpi.12489.

54. Carrillo-Vico A, Lardone P. J, Alvarez-Sánchez N, Rodríguez-Rodríguez A, Guerrero J. Melatonin: buffering the immune system. *International Journal of Molecular Sciences.* 2013; 14: 8638-8683. DOI 10.3390/ijms14048638.

55. Baker J., Kimpinski K. Role of melatonin in blood pressure regulation: An adjunct anti-hypertensive agent. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2018; 10: 1440-1681. DOI 10.1111/1440-1681.12942.

56. Leach J., Van Tuyle G., Lin P., Schmidt-Ullrich R., Mikkelsen R. Ionizing radiation-induced, mitochondria-dependent generation of reactive oxygen/nitrogen. *Cancer Research.* 2001; 61(10): 3894-3901.

57. Mihandoost E., Shirazi A. Can melatonin help us in radiation oncology treatments? *Biomed Res Int.* 2014: 578137. DOI 10.1155/2014/578137.

58. Khan S., Adhikari J., Rizvi M., Chaudhury N. Radioprotective potential of melatonin against Co γ-ray-induced testicular injury in male C57BL/6 mice. *Journal of Biomedical Science.* 2015; 22: 1-15. DOI 10.1186/s12929-015-0156-9.

59. Ma Z., Yang Y., Fan C., Han J., Wang D., Di S. Melatonin as a potential anticarcinogen for non-small-cell lung cancer. *Oncotarget.* 2016; 7(29): 46768-46784. DOI 10.18632/oncotarget.8776.

60. Chakrabarti S., Morton J.S., Davidge S.T. Mechanisms of estrogen effects on the endothelium: an overview. Can J Cardiol. 2014; 30(7): 705-12. DOI 10.1016/j.cjca.2013.08.006.

Поступила / Received 20.06.2018
Принята в печать / Accepted 12.08.2018

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

Контактная информация: *Сароян Карен Ванушович; тел.: +7 (910) 325-84-96; e-mail: saroyan_1981@mail.ru; Россия, Курск, 305021, ул. Школьная, д. 48А, кв. 88.*

Corresponding author: *Karen V. Saroyan; tel.: +7 (910) 325-84-96; e-mail: saroyan_1981@mail.ru; 48A-88, Shkol'naya str., Kursk, Russia, 305021.*

УДК 61(091):617-089

В. А. АВАКИМЯН

ГЕОРГИЙ НИКОЛАЕВИЧ ЛУКЬЯНОВ – ОРГАНИЗАТОР СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ НА КУБАНИ

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

АННОТАЦИЯ

В статье показана роль Г.Н. Лукьянова в организации специализированной хирургической помощи на Кубани, в подготовке научных и педагогических кадров, в обучении студентов.

Ключевые слова: Лукьянов Г.Н. организатор хирургической службы

Для цитирования: Авакимян В.А. Георгий Николаевич Лукьянов − организатор специализированной хирургической помощи на Кубани. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2018; 25(4): 132-134. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-132-134

For citation: Avakimyan V.A. Georgiy Nikolaevich Lukyanov, the organizer of specialized surgical care in Kuban. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2018; 25(4): 132-134. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-132-134

V. A. AVAKIMYAN

GEORGIY NIKOLAEVICH LUKYANOV, THE ORGANIZER OF SPECIALIZED SURGICAL CARE IN KUBAN

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 shows the role of Lukyanov G. N. in providing specialized surgical care in Kuban as well as in the preparation of scientific and pedagogical staff and in teaching students.

Keywords: Lukyanov G.N., the organizer of surgical services

Георгий Николаевич Лукьянов родился 22 ноября 1887 года в г. Путивле Курской губернии в семье учителя церковно-приходской школы. В 1913 году Г.Н. Лукьянов с отличием окончил медицинский факультет Варшавского университета и начал работать врачом в земской больнице Курской губернии. В 1914 году он – помощник прозектора Варшавского университета. В этом же году, в связи с началом первой мировой войны, был призван в ряды действующей армии и служил дивизионным врачом перевязочного отряда. В 1915 году Г.Н. Лукьянов возвращается в Варшавский университет, который к этому времени был эвакуирован в г. Ростов-на-Дону и стал называться Северо-Кавказский университет. Георгий Николаевич становится помощником прозектора, а затем и прозектором на кафедре топографической анатомии, руководимой профессором С.Н. Ящинским. После защиты в 1923 году докторской диссертации на тему “Ампутация конечностей” был утвержден приват-доцентом. В 1926 году Георгий Николаевич

В центре в 1-ом ряду Г.Н. Лукьянов

избирается по конкурсу заведующим кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии Кубанского государственного медицинского института, которой руководил в течение 8 лет. И в эти, и в последующие годы вокруг Г.Н. Лукьянова группировалась талантливая молодежь. Он умел отметить лучших среди других и привлечь их к научной и преподавательской деятельности. В то время у него на кафедре работали ассистентами В.И. Юргилевич, П.А. Кессель, И.А. Агеенко, В.К. Красовитов. Последние двое стали впоследствии известными профессорами и отличными хирургами, многие годы заведовали кафедрой факультетской хирургии и кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии.

В 1934 году Георгий Николаевич Лукьянов избирается на должность заведующего кафедрой госпитальной хирургии Кубанского государственного медицинского института имени Красной Армии. С приходом Георгия Николаевича на кафедру значительно оживилась хирургическая и научная работа. Его интересовали все разделы хирургии. Будучи широко образованным человеком, прекрасно зная анатомию и владея безупречно хирургической техникой, Георгий Николаевич одинаково успешно оперировал на органах пищеварения и мочевыделения, на гепатобилианой системе и легких, мягких тканях и костях. В состав клинки входили общехирургическое отделение на 80 коек и ортопедо-травматологическое отделение на 30 коек, кстати – первое на Северном Кавказе. Уже тогда Г.Н. Лукьянов разработал новый фасциопластический способ ампутации конечностей, который лег в основу его докторской диссертации. Г.Н. Лукьянов – автор раздела об ампутациях в Большой медицинской энциклопедии (1959).

В 1934 году было организовано, при большой настойчивости Г.Н. Лукьянова, отделение костно-суставного туберкулеза. Таким образом, уже тогда была начата организация специализированной помощи населению города и края.

С 1935 года в клинике по настоянию её руководителя Г.Н. Лукьянова организуется отделение неотложной хирургии с круглосуточными дежурствами врачей-хирургов и другого медицинского персонала.

В 1936 году при клинике был организован, по инициативе профессора Г.Н. Лукьянова, филиал Центрального института переливания крови, который в 1937 году стал краевой станцией перели-

Проф. М.М. Дитерихс и проф. Г.Н. Лукьянов (1-й ряд, третий справа)

вания крови. В короткий срок были организованы филиалы станции переливания крови в городах: Новороссийске, Сочи, Армавире, Майкопе, Анапе, в станицах Славянской (ныне Славянск-на-Кубани) и Отрадной. Сотрудники краевой станции переливания крови и преподаватели кафедры провели большую работу по обучению работников лечебных учреждений края по массовому определению групповой принадлежности населения края, что имело тогда большое оборонное значение.

Особенно хочется отметить запоминающиеся лекции Георгия Николаевича Лукьянова. Образная речь, великолепный интеллигентный русский язык, глубокое знание предмета привлекали большую аудиторию. На лекцию приходили студенты и других курсов, практически все сотрудники отделения и кафедры, врачи-хирурги из других отделений и больниц. Приходило так много слушателей, что не всегда в аудитории можно было найти свободное место. Лекции всегда сопровождались большим иллюстративным материалом и демонстрацией больных.

Во время Великой Отечественной войны институт был эвакуирован сначала в г. Сочи, а затем и в г. Ереван, столицу Армении, а позже – в Тюмень. В городе Тюмени на базе городской больницы и одного из эвакогоспиталей была развернута госпитальная клиника, которой по-прежнему руководил профессор Г.Н. Лукьянов, являясь одновременно консультантом ряда эвакогоспиталей.

С возвращением в Краснодар из эвакуации в ноябре 1943 года Г.Н. Лукьянов с удвоенной энергией принялся за прерванную войной работу по созданию специализированной помощи населению города и края. В 1944 году при клинике, в отдельном здании, было создано отделение восстановительной хирургии для лечения инвалидов Великой Отечественной войны, которое через три года было передано госпиталю для инвалидов ВОВ.

Георгий Николаевич Лукьянов много внимания уделял совершенствованию хирургической техники при выполнении различных оперативных пособий. Отметим только некоторые из них: 1) Способы оперативной фиксации позвоночника при туберкулезе и их клиническое значение // Сов. мед. на Северном Кавказе. 1925. № 11-12. С. 16-18; 2) К методике нефропексии // Тр. 1-го съезда хир. Сев. Кавказа. 1926. С. 166-171; 3) По поводу операции межлопаточно-грудной резекции // Новый хир. арх. 1938. № 5. С. 93-101; 4) К технике операции тотальной эзофагопластики // Вест. хир. 1941. №1-2. С. 53-55; 5) О переливании крови. Краснодар. 1941. 30 с.; 6) Ампутация БМЭ. 2-е изд. Т.1. С. 1007-1022; 7) Оперативное лечение кишечных свищей // Тр. Кубанского мединститута. 1957. Т. 15(28). С. 183-185.

Из учеников Г.Н. Лукьянова 5 человек стали докторами медицинских наук, которые затем возглавили различные хирургические кафедры. Георгием Николаевичем были подготовлены научные кадры для создания специализированных хирургических отделений, курсов и кафедр.

В 1968 году в феврале месяце Георгий Николаевич Лукьянов в возрасте 82 лет умер от рака желудка.

За выдающиеся заслуги в развитии хирургии и хирургической науки, за большой вклад в организацию специализированной хирургической помощи и подготовку научных и педагогических кадров Георгий Николаевич Лукьянов был награжден высшим орденом СССР – орденом Ленина, ему было присвоено высокое звание Заслуженный деятель науки РСФСР.

Поступила / Received 13.06.2018
Принята в печать / Accepted 25.07.2018

Автор заявили об отсутствии конфликта интересов / The author declare no conflict of interest

Контактная информация: *Авакимян Владимир Андреевич; тел.: (918) 497-06-07; e-mail: Avakimyansv@mail.ru; Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4.*

Corresponding author: *Vladimir A. Avakimyan; tel.: (918) 497-06-07; e-mail: Avakimyansv@mail.ru; 4, Sedina str., Krasnodar, Russia, 350063.*

ГЕННАДИЙ ФЕОДОСЬЕВИЧ КОРОТЬКО

(к 90-летию со дня рождения)

14 декабря 2018 г. исполняется 90 лет Геннадию Феодосьевичу Коротько – одному из ведущих физиологов нашей страны. Свой путь в физиологию он начал 17-летним студентом первого курса, работая одновременно препаратором кафедры нормальной физиологии Ташкентского медицинского института. Его учителями и наставниками были заведующие этой кафедрой профессор Н.В. Данилов, а затем академик АН УзССР А.Ю. Юнусов. По окончании института Г.Ф. Коротько продолжил работу на кафедре. С этого времени (1949 г.) он не прерывал связи с физиологией в качестве преподавателя медицинских вузов до конца 2009 г. В 1954 г. защитил кандидатскую диссертацию, посвященную физиологии желудка в жарком климате.

В 1956 г. Геннадия Феодосьевича направляют в Андижан для организации и заведования кафедрой нормальной физиологии вновь организованного медицинского института. Этой кафедрой он заведовал до конца апреля 1992 г., т. е. 36 лет.

В 1959 г. в возрасте 31 года Г.Ф. Коротько защитил докторскую диссертацию, также посвященную физиологии пищеварения в жарком климате, в 1961 г. получил звание профессора.

Возглавляемая юбиляром кафедра явилась учебным и научным подразделением, на ее базе выполнялись научные исследования сотрудников кафедры, студентов-кружковцев, экспериментальные фрагменты исследований клиницистов. На базе кафедры была организована ЦНИЛ института.

На молодого физиолога обратили внимание и содействовали ему в работе ведущие физиологи страны – академик К.М. Быков, профессора И.Т. Курцин, Г.К. Шлыгин, А.В. Соловьев, позже началось многолетнее сотрудничество с академиком А.М. Уголевым. Андижанские физиологи поддерживали творческие связи со многими научными и вузовскими коллективами страны, неоднократно Андижанский мединститут избирался местом проведения солидных научных мероприятий. Г.Ф. Коротько в тот период состоял членом ряда проблемных комиссий АН и АМН СССР, редакционных советов журналов, Большой медицинской энциклопедии. В течение нескольких лет он возглавлял проблемную комиссию «Пищеварение» научного совета РАН «Физиологические науки», готовил научные и педагогические кадры. Ранним научным направлением школы Г.Ф. Коротько были экспериментальные исследования пищеварения в жарком климате. Позже изучалась экзо- и эндосекреция ферментов пищеварительными железами. Еще одно направление – исследование

механизмов пищеварительных функций. На основе результатов уникальных экспериментов было создано новое представление о топографии желудочного пищеварения, его конвейерной организации, что нашло подтверждение в клинических условиях.

В 1992 г. Г.Ф. Коротько был переведен в Краснодар на должность заместителя директора по науке организованного В.И. Оноприевым Российского центра функциональной хирургической гастроэнтерологии (РЦФХГ) с исполнением в порядке совмещения обязанностей профессора кафедры нормальной физиологии Кубанской госмедакадемии. В эти годы ведутся интенсивные экспериментальные работы, но основное внимание сосредоточено на клинико-физиологических исследованиях, совместных работах с клиницистами – гастроэнтерологами и хирургами. Особое место отводится клинико-диагностическим исследованиям, внедрению в практику физиологически обоснованных методов функциональной диагностики и коррекции пищеварительных функций. На посту заместителя директора по науке РЦФХГ Геннадий Феодосьевич много сделал для физиологического обоснования нового научного направления – функциональной хирургической гастроэнтерологии.

Многочисленные работы Г.Ф. Коротько и его учеников посвящены исследованию экзосекреторной деятельности поджелудочной железы в норме и при патологии. В этой области зарегестрирована

как открытие теория модульной функциональной организации секреции данного органа.

Большая серия работ направлена на исследование функциональной организации желудочного пищеварения, эвакуаторной деятельности гастродуоденального комплекса как биотехнологического системного результата деятельности пищеварительного тракта. Предложен и внедрен в клинико-диагностическую практику неинвазивный метод характеристики дифференцированности эвакуаторного процесса.

За период работы Геннадия Феодосьевича на посту заместителя директора по научной работе РЦФХГ появилось несколько десятков защищенных патентами хирургических наработок, открытий, касавшихся новых медико-биологических закономерностей в деятельности системы пищеварения, ее пищеварительных желез (слюнных, желудочных, поджелудочной), которые были внедрены в лечебную практику. Велика была монографическая продуктивность Центра. Диссертации защитили многие талантливые ученые, впоследствии возглавившие солидные учреждения: Анатолий Николаевич Курзанов, Михаил Леонидович Рогаль, Сергей Эдуардович Восканян, Владимир Моисеевич Дурлештер и другие. Основные физиологические направления, разрабатывавшиеся в Андижане, были продолжены и явились предметом многих патентов, признанных открытий, большого числа монографий и других публикаций, широко известных в стране и за рубежом. Особенно много появилось разработок в изучении панкреатической секреции в норме и при хирургической патологии, в физиологическом обосновании методов ее коррекции. Работами профессора Коротько и его учеников установлена функциональная неэквипотенциальность регионов секреторного аппарата поджелудочной железы, их управление сенсорами дуоденальной слизистой. Показаны адаптация секреции ферментов к ферментному и нутриентному составу дуоденального химуса, ее нарушение при патологии дуоденопанкреатического комплекса, требующее трансформации работы всего пищеварительного конвейера. Было продемонстрировано, что широко применяемая энзимотерапия препаратами панкреатина не только компенсирует тонкокишечную мальдигестию из-за секреторной недостаточности поджелудочной железы, но и снижает ее секрецию, улучшает дренаж протоковой системы железы, открывает клапаны протоков, оказывает профилактическое и лечебное действие при панкреатитах.

Приоритетны экспериментальные данные Г.Ф. Коротько и его учеников о сигнальных свойствах экзо- и эндосекретируемых пищеварительными железами ферментов, их рециркуляции и рекреции. Секреторная деятельность пищеварительных и непищеварительных желез – одна из проблем, которая разрабатывается этой школой многие годы. Результаты работ существенно расширили представления о происхождении гидролитических ферментов в составе секретов и нашли применение в клинико-диагностической практике.

С 2009 г. Г.Ф. Коротько – научный консультант в краевой клинической больнице №2 Краснодара. В этой должности юбиляр издал несколько монографий, в этом числе совместно с С.Э. Восканяном по экспериментально-клинической панкреатологии (2017 год, 42,6 печ. листов), физиологии пищеварения детского возраста, гидролазам грудного молока и лактации, лекции по физиологии пищеварения для гастроэнтерологов. Совместно с перинатологами и неонатологами выполнена работа, признанная открытием, по количественной характеристике стартового дигестивного потенциала новорожденных детей при нормальной и недоношенной беременности. Это стало логическим продолжением совместных исследований с гинекологами и педиатрами в Узбекистане и участием в разработке научной медико-социальной проблемы России.

Г.Ф. Коротько подготовил 66 кандидатов и 14 докторов наук, является автором более 620 печатных работ, в том числе 25 монографий, автором и соавтором восьми вузовских учебников и руководств, соредактором трех недавних изданий учебника «Физиология человека» для медвузов, десятка патентов, двух научных открытий, участником многих международных и национальных форумов.

Г.Ф. Коротько – яркий вузовский лектор, создатель оригинальных иллюстраций к учебным материалам, докладам, руководствам и др. Его 60-летняя педагогическая деятельность в медицинских вузах отмечена благодарным признанием слушателей, высокой оценкой специалистов на научных форумах.

Геннадий Феодосьевич – Заслуженный деятель науки Узбекистана и Кубани, Лауреат премии Правительства России, имеет государственные награды за многолетний творческий труд педагога и ученого, участника Великой Отечественной войны. Несомненные заслуги ученого и педагога у Г.Ф. Коротько сочетаются со скромностью, интеллигентностью, строгой моралью, требовательностью к себе и сотрудникам. Желаем юбиляру доброго здоровья и дальнейших творческих успехов.

Администрация Кубанского государственного медицинского университета
Администрация краевой клинической больницы № 2,
ученики и коллеги

КУРЗАНОВ АНАТОЛИЙ НИКОЛАЕВИЧ

(к 70-летию со дня рождения)

В сентябре 2018 года исполняется 70 лет со дня рождения профессора кафедры клинической фармакологии и функциональной диагностики, а также профессора кафедры фундаментальной и клинической биохимии Кубанского государственного медицинского университета, отличника здравоохранения Российской Федерации, академика Российской академии естествознания и Международной академии наук, доктора медицинских наук, профессора Анатолия Николаевича Курзанова. Свой путь в науке А.Н. Курзанов начал в Андижанском государственном медицинском институте, обучаясь в аспирантуре на кафедре нормальной физиологии. В последующие годы он работал ассистентом, старшим научным сотрудником ЦНИЛ, заведующим ЦНИЛ того же вуза. Под руководством профессора Коротько Геннадия Феодосьевича в 1978 году защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационном совете при Кубанском государственном медицинском институте им. Красной Армии на тему «Происхождение амилазы и липазы в составе желчи и роль печени в поддержании относительного постоянства их уровня в периферической крови», а в 2001 году — докторскую диссертацию на тему «Роль энкефалинов в пептидергической и холинергической регуляции гастродуоденопанкреатического комплекса» в том же диссертационном совете. В 1987 году в порядке служебного перевода принят на должность зав отделом хирургической гастроэнтерологии ЦНИЛ Кубанского медицинского института. С 1993 года работал исполнительным директором Российского центра функциональной хирургической гастроэнтерологии, с 2000 года заместителем директора по науке, а с 2002 г. по 2008 г. одновременно работал проректором по научной работе Кубанского государственного медицинского университета. С 2007 по 2011 г. заведовал кафедрой функциональной диагностики и клинической физиологии ФПК и ППС этого же вуза. Профессор А.Н. Курзанов имеет широкое общественное признание как ученый, педагог, организатор научной деятельности. Он – автор более 350 опубликованных научных работ, в том числе 3 монографий, а также 8 учебных пособий. Основное научное направление – исследование роли нейропептидов в регуляции висцеральных функций, в контроле морфо-функционального статуса пищеварительной системы, экспериментальное моделирование и экспериментальная терапия патологии органов пищеварения, теоретические и прикладные аспекты функциональной диагностики. Под руководством А.Н. Курзанова подготовлено 5 кандидатов наук, завершается подготовка докторской диссертации. А.Н. Курзанов лауреат премии Ленинского комсомола в области науки и техники, член Всероссийского научного физиологического общества им. И.П. Павлова, Американского научного общества хирургов пищеварительной системы, Международного научного общества по изучению кишечно-мозговых пептидов, Международной федерации клинической химии. В качестве ответственного организатора принимал участие в подготовке и проведении Всероссиского съезда хирургов, ряда Всесоюзных и Всероссийских конференций и симпозиумов по физиологии и патологии органов пищеварения, принимал участие с докладами в международных научных форумах. Он является председателем Кубанского регионального отделения международной ассоциации ученых, преподавателей и специалистов (Российской академии естествознания). Профессор А.Н. Курзанов принимает активное участие в деятельности Кубанского государственного медицинского университета, являясь членом Ученого Совета университета, заместителем председателя диссертационного совета Д208.038.01 и членом диссертационного совета Д208.038.02 при ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, а также в качестве эксперта Центральной аттестационной комиссии, независимого этического комитета,проблемной комиссии, методической комиссии Кубанского

госмедуниверситета,члена редколлегии журнала «Кубанский научный медицинский вестник». Анатолий Николаевич Курзанов инициатор создания и главный редактор журнала «Современные проблемы науки и образования», который занимает 1 место в Российском сегменте научных журналов по версии Google Scholar и член редакционных коллегий ряда рецензируемых научных журналов, включенных в базы ВИНИТИ и РИНЦ. За высокие трудовые достижения А.Н. Курзанов награжден нагрудным знаком «Отличник здравоохранения Российской Федерации», почетными грамотами Министерства здравоохранения Российской Федерации, почетной грамотой ЦК профсоюза работников просвещения, высшей школы и научных учреждений, почетной грамотой администрации Краснодарского края, юбилейной медалью Кубанского госмедуниверситета, серебряной медалью «За выдающийся вклад в развитие Кубани». Научные достижения и общественная деятельность отмечены орденом Александра Великого «За научные победы и свершения», орденом «Primus inter pares» (первый среди равных), Почетным званием «Заслуженный деятель науки и образования РАЕ», медалью имени А. Нобеля, медалью имени Н.И. Вавилова.

Редколлегия журнала, коллектив Кубанского государственного медицинского университета, коллеги, ученики сердечно поздравляют Курзанова Анатолия Николаевича с юбилеем и искренне желают ему здоровья, сил, энергии и удачи для успешного достижения жизненных целей, реализации творческих планов и новых успехов в научной, педагогической и общественной деятельности

Журнал
«Кубанский научный медицинский вестник»
2018 том 25 № 4

Journal
«Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik»
2018 volume 25 № 4

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	В. Покровский
Технический редактор	Л. Демская
Компьютерная верстка	И. Ландсман

Подписано в печать 20.08.2018.
Формат 60x90 $^{1}/_{8}$. Бумага офсетная. Печать офсетная.
Объем 17,5 усл. печ. л. Тираж 500.
Свободная цена.

Отпечатано с оригинал-макета
в типографии ООО Полиграфическое объединение «Плехановец»,
г. Краснодар, ул. Челюскина, д. 12.