



# ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

Издается с 2002 года

Выходит 4 раза в год

Локальное электронное издание, распространяется на CD-ROM

**№ 3 (55), 2017**

ISSN-2220-7880

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КИРОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

Издается с марта 2002 года

Выходит 4 раза в год

Локальное электронное издание, распространяется на CD-ROM

№ 3(55), 2017

© ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, 2017

Главный редактор

Заместитель главного редактора

Заместитель главного редактора

Ответственный секретарь

д.м.н., профессор **И.В. Шешунов**

д.м.н., доцент Н.К. Мазина

д.м.н., профессор М.П. Разин

к.б.н. Л.К. Ковалева

**Редакционная коллегия:** В.А. Бахтин, д.м.н., профессор; А.Л. Бондаренко, д.м.н., профессор; В.А. Вязников, д.м.н., профессор; С.А. Дворянский, д.м.н., профессор; М.В. Злоказова, д.м.н., профессор; Я.Ю. Иллек, д.м.н., профессор; А.Г. Кисличко, д.м.н., профессор; С.В. Кошкин, д.м.н., профессор; В.А. Кудрявцев, к.ф.-м.н., доцент; С.А. Куковякин, д.м.н., профессор; Б.Ф. Немцов, д.м.н., профессор; Б.А. Петров, д.м.н., профессор; О.В. Соловьев, д.м.н., профессор; А.П. Спицин, д.м.н., профессор; П.И. Цапок, д.м.н., профессор.

**Редакционный совет:** Т.Г. Абдуллин, д.м.н., профессор, (Россия); В.П. Адашкевич, д.м.н., профессор, (Белоруссия); Д. Бани, д.м.н., профессор, (Италия); Г.А. Зайцева, д.м.н., профессор, (Россия); А.Е. Колосов, д.м.н., профессор, (Россия); А.Е. Мальцев, д.м.н., профессор, (Россия); В.Н. Олисова, д.м.н., профессор, (Россия); И.О. Походенько-Чудакова, д.м.н., профессор, (Белоруссия); И.Г. Романенко, д.м.н., профессор, (Россия); П. Романьоли, д.м.н., профессор, (Италия); Т. Ружичка, д.м.н., профессор, (Германия); А.В. Успенский, чл.-корр. РАН, (Россия); А.Д. Чупров, д.м.н., профессор, (Россия); А.К. Шадманов, д.м.н., профессор, (Узбекистан).

#### Редакция журнала:

Заведующий редакцией

Переводчики

Технический редактор

Е.И. Рыкова

Т.Б. Агалакова, к. фил. н., доцент

Н.В. Огородникова

О.М. Садыкова

**Учредитель:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. (ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России).

Журнал зарегистрирован в Министерстве РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Рег. № ПИ 77-12440 от 19.04.2002 г.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования: [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru).

Индекс издания в объединенном каталоге «Пресса России» 70579

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

В журнале «Вятский медицинский вестник» публикуются научные обзоры, статьи проблемного и научно-практического характера, результаты оригинальных исследований, отражающие достижения в современной медицинской науке. Материалы, публикуемые в журнале, предназначены для широкого круга читателей: преподавателей и студентов медицинских учебных заведений, научных работников медико-биологического профиля, практикующих врачей, руководителей и организаторов здравоохранения. Журнал рекомендован для читателей старше 16 лет.

Авторы несут ответственность за достоверность публикуемых материалов. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

**Адрес редакции, издателя:** 610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112.

Тел.: (8332) 37-45-80; 37-57-16; 32-24-49. Факс: (8332) 64-07-34

**Электронная почта:** [kgmu\\_vmv\\_redakcia@mail.ru](mailto:kgmu_vmv_redakcia@mail.ru); [kf39@kirovgma.ru](mailto:kf39@kirovgma.ru)

**Интернет-страница издания:** <http://www.kirovgma.ru/press/vmv/>

С правилами для авторов журнала «Вятский медицинский вестник» можно ознакомиться на сайте: [www.kirovgma.ru](http://www.kirovgma.ru) по ссылке: <http://www.kirovgma.ru/science/publication/vmv/>

**Объем данных:** 4.5 МБ

**Комплектация:** 1 CD

**Дата подписания к использованию:** 25.09.2017.

**Тираж:** 150

#### Минимальные системные требования:

- операционная система Microsoft Windows 98/NT/2000/XP/Vista/7/8
- процессор Intel Pentium 133 МГц и выше (или совместимый аналог)
- 64 МБ оперативной памяти
- CD-ROM - устройство
- Adobe Acrobat Reader 6.0 и выше

Editor-in-chief  
Deputy chief editor  
Deputy chief editor  
Executive editor

I.V. Sheshunov, MD, DMSci, professor  
N.K. Mazina, MD, DMSci, associate professor  
M.P. Razin, MD, DMSci, professor  
L.K. Kovaleva, PhD in Biological Sciences

**Editorial team:**

V.A. Bakhtin, MD, DMSci, professor; A.L. Bondarenko, MD, DMSci, professor; V.A. Vyaznikov, MD, DMSci, professor; S.A. Dvoryanskiy, MD, DMSci, professor; M.V. Zlokazova, MD, DMSci, professor; Ya.Yu. Illek, MD, DMSci, professor; A.G. Kislichko, MD, DMSci, professor; S.V. Koshkin, MD, DMSci, professor; V.A. Kudryavtsev, PhD in Physics, associate professor; S.A. Kukovyakin, MD, DMSci, professor; B.F. Nemtsov, MD, DMSci, professor; B.A. Petrov, MD, DMSci, professor; O.V. Solovyev, MD, DMSci, professor; A.P. Spitsin, MD, DMSci, professor; P.I. Tsapok, MD, DMSci, professor.

**Editorial board:** T.G. Abdullin, MD, DMSci, professor (Russia); V.P. Adaskevich, MD, DMSci, professor (Belarus); D. Bani, professor (Italy); G.A. Zaitseva, MD, DMSci, professor (Russia); A.E. Kolosov, MD, DMSci, professor (Russia); A.E. Maltsev, MD, DMSci, professor (Russia); V.N. Olisova, MD, DMSci, professor, (Russia); I.O. Pohodenko-Chudakova, MD, DMSci, professor (Belarus); I.G. Romanenko, MD, DMSci, professor, (Russia); P. Romagnoli, MD, DMSci, professor (Italy); T. Ruzichka, MD, DMSci, professor (Germany); A.V. Uspenskiy correspondent member of RAS (Russia); A.D. Chuprov, MD, DMSci, professor (Russia); A.K. Shadmanov, MD, DMSci, professor (Uzbekistan).

**Newsletter staff:**

Managing editor  
Translators

E.I. Rykova  
T.B. Agalakova, PhD in Philological Sciences, associate professor  
N.V. Ogorodnikova  
O.M. Sadykova

Editor

**Founder:** Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kirov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (FSBEI HE Kirov SMU MOH Russia)

The newsletter is registered by the Russian Federation Ministry for the Media. Registry № III 77-12440 from 19. 04. 2002.

The newsletter is included in Russian scientific citation index: [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru).

Publication index in unit catalogue "Russian Press": 70579

The journal is included to the list of the leading scientific journals and periodicals approved by Higher Certification Panel for publishing main scientific results of dissertations for PhD degree.

Authors are responsible for the accuracy of the published materials. Editorial opinion may not coincide with the views of the authors.

**Postal address of Publisher and Editorial office:** 610027, 112, K. Marx Street, Kirov.

Tel.: (8332) 37-45-80, 37-57-16, 32-24-49.

Fax: (8332) 64-07-34

**E-mail:** [kgmu\\_vmv\\_redakcia@mail.ru](mailto:kgmu_vmv_redakcia@mail.ru); [kf39@kirovgma.ru](mailto:kf39@kirovgma.ru)

Web version of the newsletter: <http://www.kirovgma.ru/press/vmv/>

The rules of publication for the Medical newsletter of Vyatka magazine's authors are available at website [www.kirovgma.ru](http://www.kirovgma.ru) by <http://www.kirovgma.ru/science/publication/vmv/>

**System requirements:**

- Microsoft Windows 98/NT/2000/XP/Vista/7/8
- Intel Pentium 133 or above
- 64 Mb RAM
- CD-ROM drive
- Adobe Acrobat Reader 6.0 or above

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА</b> .....	<b>4</b>
Аксельров М.А., Чернышев А.К., Разин М.П., Емельянова В.А., Аксельров А.М. ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И ГАДЖЕТЫ В УРГЕНТНОЙ ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ: УЖЕ РЕАЛЬНОСТЬ.....	4
Новиков В.И., Власов А.А. ПРИМЕНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ ИММУНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ МЕЛАНОМ .....	7
Приходько М.Н., Андреев К.В., Симонова Ж.Г. ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ОБЩИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ ПРИ СОЧЕТАНИИ С ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ .....	15
Синайская М.А., Курочкина О.Н. ФАКТОРЫ РИСКА ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА С УЧЕТОМ ГЕНДЕРНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ .....	19
<b>ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА</b> .....	<b>28</b>
Бажина И.И., Кошкин С.В., Зайцева Г.А. ХАРАКТЕР ИЗМЕНЕНИЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С КРАСНЫМ ПЛОСКИМ ЛИШАЕМ.....	28
Иллек Я.Ю., Зайцева Г.А., Галанина А.В., Суслова Е.В., Леушина Н.П., Мищенко И.Ю., Тарасова Е.Ю., Федяева Е.А. СОСТОЯНИЕ ПРОТИВОМИКРОБНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА .....	31
Майлян Э.А. АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА SP1 ГЕНА COL1A1 С РАЗВИТИЕМ ОСТЕОПОРОЗА У ЖЕНЩИН С РАЗЛИЧНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ ПОСТМЕНОПАУЗЫ .....	35
Мартусевич А.К., Карузин К.А., Самойлов А.С., Ковалева Л.К. ИССЛЕДОВАНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ КРИСТАЛЛОГЕННОЙ АКТИВНОСТИ СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ СПОРТСМЕНОВ.....	41
Метелев И.С., Соловьев О.В., Онучина Е.Л., Кононов С.К. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИЗМЕНЕНИЙ ЭКГ И УРОВНЯ ТРОПОНИНА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕКМЕНТА ST И ОСТРОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ .....	45
Тюнина А.В., Мотовилова Т.М., Клементе Апумайта Х.М., Никишов Н.Н., Гагаева Ю.А. ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ МЕДИЦИНСКОГО АБОРТА У БОЛЬНЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫМ ВАГИНОЗОМ. ВОЗМОЖНОСТИ ОЗОНОТЕРАПИИ .....	51
<b>ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ЭКОЛОГИЯ И ГИГИЕНА ЧЕЛОВЕКА</b> .....	<b>57</b>
Коробейникова Е.Р., Шкатова Е.Ю. СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ПРИЗЫВНИКОВ С ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫМИ ЭРОЗИЯМИ.....	57
Кропачева О.С., Мухачева Е.А., Шипицына В.В., Чаганова Е.В., Леушина О.В. ОПТИМИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ МЕДИЦИНСКИМИ СЕСТРАМИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ОТДЕЛЕНИИ ЦРБ .....	62
Семакина Н.В., Злоказова М.В. КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ И НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТАРШИХ ДОШКОЛЬНИКОВ С РАССТРОЙСТВОМ ЭКСПРЕССИВНОЙ РЕЧИ.....	66
<b>ОБЗОРЫ</b> .....	<b>73</b>
Мазина Н.К., Мазин П.В. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ .....	73
Разин М.П., Кулыгина Е.С., Лукаш Ю.В., Смирнов А.В., Мищенко И.Ю. ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ВТОРИЧНОГО ПИЕЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ .....	78
<b>СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ</b> .....	<b>89</b>
Зыков В.В., Хлыбова С.В., Мальцев А.Е. СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ОЦЕНКА СЛУЧАЯ ВНУТРИУТРОБНОЙ ГИБЕЛИ ПЛОДОВ ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ.....	89
Орлов А.М., Пахомов К.А., Воротченко Ю.М., Пахомова И.П. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НЕЙРОГЕННОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ КАК ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА.....	93
<b>СТОМАТОЛОГИЯ</b> .....	<b>96</b>
Жулев Е.Н., Ершов П.Э., Ершова О.А. ТОПОГРАФИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ГОЛОВОК НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У ПАЦИЕНТОВ С МЫШЕЧНО-СУСТАВНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА И АНОМАЛИЯМИ ПРИКУСА .....	96
Казарина Л.Н., Сметанина О.А., Гордеев А.С., Красникова О.В. ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА ГИНГИВИТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА ИНФРАКРАСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ ПОЛОСТИ РТА .....	99
Полещук О.Ю., Романенко И.Г., Калалдзе К.Н., Громова С.Н. ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ НА СОСТОЯНИЕ ГИГИЕНЫ ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ КАТАРАЛЬНЫМ ГИНГИВИТОМ НА ФОНЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ.....	102
Походенко-Чудакова И.О. НОВЫЙ СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ТРАВМАТИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ВЕТВЕЙ ЛИЦЕВОГО НЕРВА .....	107
<b>Некролог – ПАМЯТИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА</b> .....	<b>113</b>

## CONTENTS

<b>CLINICAL MEDICINE</b> .....	<b>4</b>
Akselrov M.A., Chernyshev A.K., Razin M.P., Emelyanova V.A., Akselrov A.M. IT AND GADGETS IN EMERGENCE PEDIATRIC SURGERY: IS REALITY .....	4
Novikov V.I., Vlasov A.A. IMMUNOTHERAPY METHODS IN TREATING MELANOMAS.....	7
Prikhodko M.N., Andreev K.V., Simonova Zh.G. EVALUATION OF COMMON CAROTID STATUS IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA AND GASTRODUODENAL PATHOLOGY .....	15
Sinayskaya M.A., Kurochkina O.N. MORTALITY RISK FACTORS FOR ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN ASSOCIATION WITH GENDER.....	19
<b>EXPERIMENTAL MEDICINE AND CLINICAL DIAGNOSIS</b> .....	<b>28</b>
Bazhina I.I., Koshkin S.V., Zaitseva G.A. CHARACTER OF CHANGES OF IMMUNOLOGICAL INDICATORS IN PATIENTS WITH LICHEN PLANUS .....	28
Illek Y.Yu., Zaytseva G.A., Galanina A.V., Suslova E.V., Leushina N.P., Mishchenko I.Yu., Tarasova E.Yu., Fedyaeva E.A. THE STATUS OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN OF DIFFERENT AGE.....	31
Maylyan E.A. ASSOCIATION BETWEEN COL1A1 GENE SP1 POLYMORPHISM AND OSTEOPOROSIS DEVELOPMENT IN WOMEN WITH VARIOUS DURATION OF MENOPAUSE.....	35
Martusevich A.K., Karuzin K.A., Samoilov A.S., Kovaleva L.K. STUDY OF SPECIALTIES OF CRYSTALLOGENIC ACTIVITY OF BLOOD SERUM IN SPORTSMAN.....	41
Metlev I.S., Solov'ev O.V., Onuchina E.L., Kononov S.K. DIAGNOSTIC EFFICACY OF ECG CHANGES AND TROPONIN LEVEL IN PREDICTING OF CORONARY ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH NON-ST ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME AND ACUTE ATRIAL FIBRILLATION.....	45
Tyunina A.V., Motovilova T.M., Klemente Apumajta H.M., Nikishov N.N., Gagaeva Yu.A. PREVENTION FOR COMPLICATIONS OF MEDICAL ABORTION IN PATIENTS WITH BACTERIAL VAGINOSIS. OZONE THERAPY CAPABILITIES.....	51
<b>PUBLIC HEALTH AND PUBLIC HEALTH ORGANIZATION, HUMAN ECOLOGY AND HYGIENE</b> .....	<b>57</b>
Korobeinikova E.R., Shkatova E.Yu. STATE OF HEALTH OF ARMY RECRUITS DIAGNOSED WITH GASTRODUODENAL EROSIONS .....	57
Kropacheva O.S., Mukhacheva E.A., Shipitsyna V.V., Chaganova E.V., Leushina O.V. OPTIMIZATION OF EMERGENCY PROCEDURES TO PATIENTS WITH PAIN SYNDROME BY MEDICAL NURSES IN THE SURGICAL UNIT OF CDH .....	62
Semakina N.V., Zlokazova M.V. CLINICAL PSYCHOPATHOLOGICAL AND NEUROPSYCHOLOGICAL MANIFESTATIONS IN SENIOR PRESCHOOLERS HAVING EXPRESSIVE SPEECH DISORDERS .....	66
<b>REVIEWS</b> .....	<b>73</b>
Mazina N.K., Mazin P.V. MODERN APPROACHES TO PROBLEMS OF VIRAL HEPATITIS TREATMENT .....	73
Razin M.P., Kulygina E.S., Lukash Yu.V., Smirnov A.V., Mishchenko I.Yu. EVOLUTION OF VIEWS ON MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND TREATMENT OF SECONDARY PYELONEPHRITIS IN CHILDREN .....	78
<b>CLINICAL CASE</b> .....	<b>89</b>
Zykov V.V., Hlybova S.V., Maltsev A.E. FORENSIC MEDICAL EVALUATION OF THE CASE OF INTRAUTERINE FETAL DEMISE AT MULTIFETATION .....	89
Orlov A.M., Pakhomov K.A., Vorotchenko Yu.M., Pakhomova I.P. A CLINICAL CASE OF NEUROGENIC BLADDER AS A COMPLICATION OF DIABETES.....	93
<b>DENTISTRY</b> .....	<b>96</b>
Zhulev E.N., Ershov P.E., Ershova O.A. HEADS OF TOPOGRAPHIC ANATOMY OF THE MANDIBLE IN PATIENTS WITH MUSCLE-ARTICULAR DYSFUNCTION OF THE TEMPOROMANDIBULAR JOINT AND MALOCCLUSIONS .....	96
Kazarina L.N., Smetanina O.A., Gordetsov A.S., Krasnicova O.V. DIAGNOSTICS AND PREVENTION OF GINGIVITIS USING INFRARED SPECTROSCOPY OF BIOLOGICAL FLUIDS OF THE ORAL CAVITY .....	99
Polishchuk O.Yu., Romanenko I.G., Kaladze K.N., Gromova S.N. THE INFLUENCE OF COMPLEX SANATORIUM TREATMENT ON THE STATE OF ORAL HEALTH IN CHILDREN WITH CHRONIC CATARRHAL GINGIVITIS ON THE BACKGROUND OF BRONCHIAL ASTHMA.....	102
Pokhodenko-Chudakova I.O. A NEW METHOD TO TREAT TRAUMATIC INJURIES OF PERIPHERAL BRANCHES IN FACIAL NERVES .....	107
<b>In Memory of the Editor-in-Chief</b> .....	<b>113</b>

## ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И ГАДЖЕТЫ В УРГЕНТНОЙ ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ: УЖЕ РЕАЛЬНОСТЬ

<sup>1,4</sup>Аксельров М.А., <sup>2</sup>Чернышев А.К., <sup>3</sup>Разин М.П., <sup>4</sup>Емельянова В.А., <sup>1</sup>Аксельров А.М.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, Тюмень, Россия (625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54), e-mail: akselerov@mail.ru

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск, Россия (644029, г. Омск, ул. Ленина, 12), e-mail: dr-chak@mail.ru

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: mprazin@yandex.ru

<sup>4</sup>ГБУЗ ТО Областная клиническая больница № 2, Тюмень, Россия (625039, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 75), e-mail: oria@yandex.ru

**Разработана комплексная информационная система оценки тяжести состояния пациента. Система апробирована при определении показаний к оперативным вмешательствам у 211 пациентов с хирургическими заболеваниями, требующими экстренной резекции участка кишки. Положительным моментом разработанной системы является то, что полученные данные могут поступать не только на стационарное рабочее место дежурного врача, но и передаваться по «сети» на любые другие компьютерно-информационные устройства, такие как планшет, смартфон, «умные часы», в «облако» и др., и быть дистанционно оценены руководителем подразделения. Объективная оценка тяжести состояния пациента и выбор наиболее оптимального варианта окончания операции позволили снизить общее количество осложнений на 20,2% (P<0,01).**

Ключевые слова: дети, резекция кишки, оценка тяжести состояния, информационные технологии.

## IT AND GADGETS IN EMERGENCE PEDIATRIC SURGERY: IS REALITY

<sup>1,4</sup>Aksel'rov M.A., <sup>2</sup>Chernyshev A.K., <sup>3</sup>Razin M.P., <sup>4</sup>Emelyanova V.A., <sup>1</sup>Aksel'rov A.M.

<sup>1</sup>Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia (625023, Tyumen, Odesskaya Street, 54), e-mail: akselerov@mail.ru

<sup>2</sup>Omsk State Medical University, Omsk, Russia (644029, Omsk, Lenin Street, 12), e-mail: dr-chak@mail.ru

<sup>3</sup>Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: mprazin@yandex.ru

<sup>4</sup>Regional Clinical Hospital № 2, Tyumen, Russia (625039, Tyumen, Mel'nikayte Street, 75), e-mail: oria@yandex.ru

**The complex information system to evaluate the severity of a condition of the patient is developed. The system is approved in determining indications for surgery in 211 patients with surgical diseases requiring the emergency resection of a gut. The positive moment of developed technology is that the data can be used not only on the station workplace but also be transmitted by the network on other computer devices such as tablet, Smartphone, «smart watches», «cloud», etc., and can be evaluated remotely by head of department. Objective assessment of severity of a condition of the patient and choice of the most optimal option for the end of the operation made it possible to reduce the number of complications by 20,2% (P<0,01).**

Key words: children, gut resection, assessment of severity of the patient's condition, IT.

Пороки развития, воспалительные заболевания и травматические повреждения органов брюшной полости являются частым видом хирургической патологии у детей. Для оптимальной коррекции выявленной патологии не существует единства взглядов на характер и объем оперативного вмешательства, одним из компонентов которого является вынужденная резекция участка кишки [2, 6]. Межкишечный анастомоз при несоответствии диаметра приводящего и отводящего отрезков кишок у новорожденных, а также в условиях перитонита практически всегда подвержен риску его несостоятельности. Послеоперационный парез, внутрикишечная гипертензия, проницаемость токсинов и вирулентной микробной флоры в области шовной полосы анастомоза, а также высокая эндогенная интоксикация в сочетании

с гемодинамическими нарушениями препятствуют нормальному заживлению ушитой кишечной раны [7]. Летальность при неотложной резекции кишки у детей остается на уровне 11–32% и не имеет тенденции к снижению, что оставляет открытым вопрос о тактике хирурга в экстренных ситуациях [5, 9–11].

Разработано много шкал оценки состояния детей. Эти шкалы хоть и помогают определить уровень нарушения сознания, гемодинамики, метаболизма, выраженность интоксикации, но зачастую их клиническое применение остается проблематичным, т.к. они не дают комплексной оценки состояния ребенка [4, 8, 12]. В связи с этим разработана информационная система, позволяющей давать интегральную оценку тяжести состояния пациента и обоснованно определить показания для формирования временных искус-

ственных кишечных свищей после резекции участка кишки, является актуальной и востребованной практическим здравоохранением.

Цель работы – улучшить результаты лечения детей, перенесших экстренную резекцию участка кишки.

### Материал и методы

Разработана комплексная информационная система оценки тяжести состояния пациента для выбора оптимального окончания операции после вынужденной резекции участка кишки [1, 3].

После поступления пациента в стационар хирургом приемного покоя проводится первичный осмотр пациента, выполняются обследования (УЗИ, рентгенография, КТ, МРТ, общий и биохимический анализ крови, мочи). Объем обследований в приемном отделении зависит от тяжести состояния ребенка. В критических ситуациях больной сразу же госпитализируется в отделение интенсивной терапии, где начинается предоперационная подготовка параллельно проводимым диагностическим мероприятиям. Пока проводится предоперационная подготовка, лечащий врач приступает к занесению данных в разработанную базу данных компьютеризированного рабочего места. Основные показатели, которые необходимо ввести на этом этапе, разбиты на три группы (подсистемы). Первая – клинические данные и результаты лабораторных методов исследования, вторая – расчет и результат показателей степени риска оперативного вмешательства, третья – результаты инструментальных методов исследования.

Подсистема ввода данных лабораторных методов исследования сообщена с блоком оценки выраженности системной воспалительной реакции пациента и включает блоки оценки уровня интоксикации и бактериологических исследований.

Подсистема ввода показателей степени риска сообщена с блоком комплексного определения группы риска, включает в себя оценку общего состояния больного перед операцией, оценку метаболических нарушений и оценку сердечно-сосудистой и легочной недостаточности.

Подсистема ввода данных инструментальных методов исследования сообщена с блоком определения состояния брюшной полости и включает показатель внутрибрюшного давления, состояние приводящей и отводящей кишки по данным ирригографии и фиброэндоскопического исследования, если они проводились.

Во время оперативного вмешательства свободным врачом (дискрайбером) со слов оперирующего хирурга заполняется четвертая подсистема, отражающая интраоперационное состояние больного, подсистема сообщена с блоком оценки прогноза лечения и включает данные о распространенности перитонита, визуальных изменениях стенки кишки, уровне и протяженности поражения кишечника, а также о наличии сочетанных пороков развития и/или сопутствующих заболеваниях пациента.

Выходы блоков оценки выраженности системной воспалительной реакции пациента, комплексного определения группы риска, оценки прогноза лечения и определения состояния брюшной полости соединены с соответствующими входами с блоком интегральной оценки тяжести состояния пациента, выход которого сообщен с устройством ввода-вывода информации компьютеризированного рабочего места врача.

Для успешного лечения детей, у которых на

этапах лечения требуется резекция участка кишки, осуществляется интегральная оценка совокупности дооперационных, интраоперационных и послеоперационных данных. Обработанные и обобщенные данные поступают в блок интегральной оценки состояния пациента и, в соответствии с разработанной программой для ЭВМ, осуществляется выбор схемы операции после резекции участка кишки. Рекомендации по выбору схемы операции поступают на экран монитора компьютеризированного рабочего места врача.

Положительным моментом разработанной системы является то, что полученные данные могут поступать не только на стационарное рабочее место дежурного врача, но и передаваться по «сети» на любые другие компьютерно-информационные устройства: планшет, смартфон, «умные часы», в «облако» и др. Это позволяет руководителям подразделения, даже находясь вне стационара, владеть до- и интраоперационной ситуацией, а дежурному врачу согласовывать с ними свои тактические действия, осуществляя выбор объема и способа лечения пациента коллегиально.

Все цифровые данные были обработаны при помощи программы СТАТИСТИКА. Определяли среднее значение по совокупности –  $M$  и стандартное отклонение –  $s$  ( $M \pm s$ ). Учитывая, что большинство распределений являлись не гауссовскими, мы определяли медиану –  $A$ , 25% квантиль –  $L$  и 75% квантиль –  $H$ . Анализ полученных результатов проводился путем расчета непараметрических критериев: точного двустороннего критерия Фишера и критерия  $\chi^2$ , сравнение между группами осуществляли при помощи определения Т-критерия Манна-Уитни. Статистически значимым считали результат, если вероятность отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии различий не превышала 5% ( $P < 0,05$ ).

### Результаты и их обсуждение

Разработанная компьютеризированная многофакторная оценочная система апробирована отдельными блоками при определении показаний к оперативным вмешательствам и выбора объема операции у 211 пациентов с хирургическими заболеваниями (прогрессирующий некротизирующий энтероколит новорожденных, различные варианты врожденной и приобретенной кишечной непроходимости, острые воспалительные заболевания кишечника, осложненные перитонитом, травма кишки). В качестве группы сравнения были использованы результаты оперативной коррекции аналогичной патологии у 228 детей, которым компьютерная оценка состояния не проводилась. Группы были равнозначны.

Сравнив течение послеоперационного периода в группах, нами выявлено, что при использовании интегральной оценки состояния с объективным выбором способа завершения операции снижается количество осложнений: при низкой врожденной кишечной непроходимости и прогрессирующем некротизирующем энтероколите 3а и 3б степени – более чем в 2 раза ( $P=0,710$  и  $P=0,108$  соответственно); при декомпенсированной форме болезни Гиршпрунга и аноректальных аномалиях – более чем в 4 раза ( $P=0,143$  и  $P < 0,01$  соответственно); при травме и воспалительных заболеваниях кишки, осложненных перитонитом, – в 1,5 раза ( $P=0,430$ ).

### Заключение

Проведенный анализ результатов исследования показал, что залогом успешного лечения детей, у ко-



торых на этапах лечения требуется резекция участка кишки, является комплексная оценка совокупности дооперационных, интраоперационных и послеоперационных данных.

Компьютеризированная многофакторная информационная система оценки тяжести состояния пациента имеет значительное преимущество перед аналогичными системами, так как она проста и удобна в применении. Не требуя сложных математических расчетов она, благодаря разработанной компьютерной программе, позволяет быстро и в то же время объективно оценивать тяжесть состояния пациента на этапе хирургической коррекции и выбирать наиболее оптимальный способ окончания операции после резекции участка кишки. Несмотря на то, что система опробована нами не целиком, а пока лишь блоками, тем не менее даже это позволило нам снизить общее количество осложнений после экстренных операций с резекцией участка кишки на 20,2% ( $P < 0,01$ ).

### Список литературы

1. Аксельров М.А., Алексеенко С.С., Чернышев А.К. «Информационная система оценки тяжести состояния пациента с кишечной непроходимостью». Полезная модель RU 125059 С2. Опубликовано 10.12.13, бюл. № 34.
2. Аксельров М.А., Иванов В.В., Сергиенко Т.В. Выбор хирургической тактики при неотложной резекции кишки в условиях перитонита у детей // Медицинская наука и образование Урала. 2010. Т. 11. № 2 (62). С. 7–8.
3. Аксельров М.А., Чернышев А.К. «Способ выбора оперативного вмешательства при кишечной непроходимости у новорожденных». Патент на изобретение RU 2535464 С2. Опубликовано 10.12.14, бюл. № 34.
4. Александрович Ю.С., Гордеев В.И. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний. Санкт-Петербург, изд-во ЭЛБИ-СПб, 2010, 248 с.
5. Иванов В.В., Аксельров В.М., Аксельров М.А. Концевая энтеростомия приводящей кишкой с межкишечным анастомозом у детей. Детская хирургия. 1999. № 6. С. 8.
6. Иванов В.В., Аксельров М.А., Аксельров В.М. Роль энтеростомы при резекции кишки в условиях перитонита. Детская хирургия. 2008. № 2. С. 31–32.
7. Иванов В.В., Аксельров М.А., Аксельров В.М., Чевжик В.П., Олха А.А., Корабельников А.П., Корабельников Ю.А. Выбор способа операции у новорожденных с низкой кишечной непроходимостью. Детская хирургия. 2003. № 2. С. 1–5.
8. Красовская Т.В. Оптимизация диагностических и лечебных программ в хирургии новорожденных: автореф. дис. докт. мед. наук. М., 1991. 48 с.
9. Попов Ф.Б., Немилова Т.К., Караваева С.А. Энтеростомия в неотложной абдоминальной хирургии новорожденных // Детская хирургия. 2004. № 5. С. 20–23.
10. Цап Н.А., Аболина Т.Б., Кузнецов Н.Н., Новоселова О.В., Чудаков В.Б., Бобковская Е.Е., Вершинина Г.А. Хирургическое лечение и прогнозирование послеоперационного периода у новорожденных с некротическим энтероколитом // Детская хирургия. 2004. № 2. С. 13–15.
11. Цуман В.Г., Машков А.Е., Пыхтеев Д.А., Щербина В.И., Семилев Э.А., Наливкин А.Е., Плаксица Г.В. Превентивные кишечные стомы при резекции

кишки в условиях перитонита и сроки их закрытия // Детская хирургия. 2004. № 1. С. 4–7.

12. Bojan M., Gerelli S., Gioanni S., Pouard P., Vouhé P. Comparative study of the Aristotle Comprehensive Complexity and the Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery scores // Ann Thorac Surg. 2011. Sep; 92(3): 949–56.

### References

1. Aksel'rov M.A., Alekseenko S.S., Chernyshev A.K. «Informatsionnaya sistema otsenki tyazhesti sostoyaniya patsienta s kischechnoy neprokhodimost'yu». [Information system for assessment of the severity of the patient with intestinal obstruction.] Useful model RU 125059 S2. Published 10.12.13, bull. No. 34.
2. Aksel'rov M.A., Ivanov V.V., Sergienko T.V. Choice of surgical tactics in case of urgent resection of intestine under condition of peritonitis in children *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*, 2010, vol. 11, no. 2 (62), pp. 7–8.
3. Aksel'rov M.A., Chernyshev A.K. «Sposob vybora operativnogo vmeshatel'stva pri kischechnoy neprokhodimosti u novorozhdennykh» [Method of choosing surgery for intestinal obstruction in the newborn]. Patent for invention RU 2535464 S2. Published 10.12.14, bull. No. 34.
4. Aleksandrovich Yu.S., Gordeev V.I. *Otsenochnyye i prognosticheskiye shkaly v meditsine kriticheskikh sostoyaniy* [Evaluative and predictive medicine of critical states]. Saint Petersburg: ELBI-SPb, 2010, 248 p.
5. Ivanov V.V., Aksel'rov V.M., Aksel'rov M.A. Enterostomy leading end of the intestine with intestinal anastomosis in children. *Detskaya khirurgiya*. 1999, no. 6, p. 8.
6. Ivanov V.V., Aksel'rov M.A., Aksel'rov V.M. Role enterostomy resection of intestine under condition of peritonitis. *Detskaya khirurgiya*. 2008, no. 2, pp. 31–32.
7. Ivanov V.V., Aksel'rov M.A., Aksel'rov V.M., Chevzhik V.P., Ol'kha A.A., Korabel'nikov A.P., Korabel'nikov Yu.A. The choice of the method of surgery in infants with low intestinal obstruction. *Detskaya khirurgiya*. 2003, no. 2, pp. 1–5.
8. Krasovskaya T.V. *Optimizatsiya diagnosticheskikh i lechebnykh programm v khirurgii novorozhdennykh* [Optimization of diagnostic and treatment programs in neonatal surgery] (PhD Thesis). Moscow, 1991, 48 p.
9. Popov F.B., Nemilova T.K., Karavaeva S.A. Enterostomy in emergency abdominal neonatal surgery. *Detskaya khirurgiya*. 2004, no. 5, pp. 20–23.
10. Tsap N.A., Aboлина T.B., Kuznetsov N.N., Novoselova O.V., Chudakov V.B., Bobkovskaya E.E., Vershinina G.A. Surgical treatment and prognosis of the postoperative period in newborns with necrotizing enterocolitis. *Detskaya khirurgiya*. 2004, no. 2, pp. 13–15.
11. Tsuman V.G., Mashkov A.E., Pykhteev D.A., Shcherbina V.I., Semilov E.A., Nalivkin A.E., Plaksina G.V. Preventive intestinal stoma at resection of intestine under condition of peritonitis and the date of closing. *Detskaya khirurgiya*. 2004, no. 1, pp. 4–7.
12. Bojan M., Gerelli S., Gioanni S., Pouard P., Vouhé P. Comparative study of the Aristotle Comprehensive Complexity and the Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery scores. *Ann Thorac Surg*. 2011. Sep; 92(3): 949–56.

## ПРИМЕНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ ИММУНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ МЕЛАНОМ

Новиков В.И., Власов А.А.

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия (113534, г. Москва, Каширское шоссе, 24),  
e-mail: novikov@atvd-team.ru

Использование различных способов иммунотерапии у больных с меланомами в послеоперационном периоде (даже в некоторых случаях после ухода от традиционной терапии с помощью химиопрепаратов или лучевой терапии, не приведших к положительным сдвигам в течение заболевания) приводит к позитивным результатам. Отмечалось удлинение срока ремиссии основного заболевания, практически не изменялся такой показатель как «качество жизни», более того – в некоторых случаях отмечалась регрессия роста метастатических очагов в различных органах (легкие, печень). Проведение мониторинга показателей иммунитета, в соответствии с которыми разрабатывались индивидуальные схемы коррекции выявленных нарушений, убедительно доказывает, что иммунная система играет немаловажную роль в патогенезе заболеваний данного типа и, что особенно важно, нормально функционирующая иммунная система способна обеспечить адекватную защиту против реэскалации опухолевого роста. Основной показатель – выживаемость больных в течение 5-летнего периода – по результатам наших наблюдений в течение 5 лет существенно превышает показатели, которые в настоящее время отражены в публикуемой научной прессе.

Однако, как показали наши наблюдения, в случае меланом рецидивы заболевания могут возникать и в более отдаленные сроки после первичного выявления опухоли – 7–17 лет. Причем гистологическая картина рецидивных клеток была той же, что и первичного очага. Тем не менее, мы считаем целесообразным применение индивидуальной патогенетической иммунотерапии в комплексном лечении меланом в более отдаленные сроки, не ограничиваясь «классическими» пятилетними наблюдениями.

Ключевые слова: меланома, иммунотерапия, иммунный статус, интерфероновый статус, качество жизни, выживаемость.

## IMMUNOTHERAPY METHODS IN TREATING MELANOMAS

Novikov V.I., Vlasov A.A.

National Research Center «The Institute of Immunology», Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow, Russia (113534, Moscow, Kashirskoe Highway, 24), e-mail: novikov@atvd-team.ru

The use of various immunotherapy methods in treating patients with melanoma in the postoperative period (in some cases even avoiding the traditional treatment with chemotherapy or radiotherapy that have not produced any improvements in the condition) leads to positive results. Some lengthening of the remission period in the underlying disease was observed; such an indicator as «quality of life» didn't change. Moreover, in some cases regression in the growth of metastatic foci was revealed in various organs (lungs, liver). Monitoring immunity indicators in association with which specific schemes were developed to correct violations in each patient, convincingly demonstrated that the immune system played an important part in pathogenesis of such diseases. Besides, and this is the most essential conclusion, a properly functioning immune system is able to provide adequate protection against recurrent tumor growth.

The main index, survival rate of patients within 5 years as observation has shown for 5 years is substantially higher than those currently discussed in scientific publications.

However, our experience shows, melanoma recurrences may occur within more remote terms after the initial detection of the tumor – 7–17 years. As a matter of fact, the histologic background of the cells was the same as in the primary tumor. Nevertheless, we consider it appropriate to apply individual pathogenic immunotherapy in complex treatment for melanoma within longer terms, avoiding limitation to the «classical» five-year-long observations alone.

Key words: melanoma, immunotherapy, immune status, interferon status, quality of life, survival.

### Введение

Меланома – злокачественная опухоль, развивающаяся из меланоцитов – пигментных клеток, продуцирующих меланины. Наряду с плоскоклеточным и базальноклеточным раком кожи относится к злокачественным опухолям кожи. Преимущественно локализуется в коже, реже – сетчатке глаза, слизистых оболочках (полость рта, носа, влагалище, прямая кишка). Это одна из наиболее опасных злокачествен-

ных опухолей человека, часто рецидивирующая и метастазирующая лимфогенным и гематогенным путем почти во все органы. Особенностью является слабая ответная реакция организма или её отсутствие, из-за чего меланома зачастую стремительно прогрессирует. Клетки опухоли, распространяясь по лимфатическим сосудам, образуют первые метастазы в регионарных лимфатических узлах. Гематогенным путем (по кровеносным сосудам) происходит метастазирование в печень, легкие, кости, головной мозг.

Основной метод лечения начальной меланомы – хирургическое удаление. Как для первичной опухоли, так и для лечения рецидивов выполняется футлярно-фасциальное иссечение опухоли. Опухоль удаляют вместе с прилежащим участком внешне не измененной кожи – в зависимости от стадии на расстоянии от 1 см до 2–3 см. При поражении лимфоузлов проводится их резекция. Стандартными методами послеоперационного лечения метастазирующей меланомы считаются полихимиотерапия, иммунотерапия и лучевая терапия. Иммунотерапия является одним из основных способов лечения этих патологий. Применяются: интерферон-альфа (IFN-А, 2В), интерлейкин-2 (IL-2) и гранулоцитарно-макрофагальный колониястимулирующий фактор (GM-CSF). Исследование, выполненное Восточной кооперативной онкологической группой (ECOG), показало, что применение интерферона-альфа-2b в максимально переносимых дозах обеспечивает значительное удлинение безрецидивного периода и общей выживаемости по сравнению с отсутствием адъювантной терапии. Применение таргетных иммунных препаратов – моноклональных антител – одно из новых направлений иммунотерапии опухолей данного типа. Назначая пациентам с меланомой на III и IV стадиях препараты для иммунотерапии – ипилимумаб (ipilimumab) и ниволумаб (nivolumab), удалось в 58% случаев достичь уменьшения опухоли более чем на треть, в остальных – на год остановить рост меланомы. Результаты исследования были представлены на ежегодном съезде Американского общества клинической онкологии в 2015 году. (Иммунотерапия – начало «новой эры» в лечении рака.) Кроме того, до сих пор применяются: 1) Лучевая терапия – суммарная очаговая доза – 4000–4500 рад. Оптимальная суммарная доза – 10000 рад. (разные протоколы отличаются); 2) Регионарная и системная химиотерапия применяется при генерализации процесса: дакарбазин (DTIC), кармустин (BCNU), ломустин (CCNU), цисплатин, тамоксифен, циклофосфан и др. В стадии исследования находится генная терапия меланомы, направленная на внедрение супрессоров опухоли p53 гена, p16INK4a, инактивация сигнального онкогенного пути – ras, – с-тус и т.д. В доклинической стадии находятся исследования под руководством Михаила Никифорова из Онкологического института в Росвелл Парк (Roswell Park Cancer Institute), которые показывают, что фермент гуанозинмонофосфат-синтаза (GMPS) способен запускать рост меланомы и может стать мишенью для новых лекарственных препаратов против неё. («Scientists uncover new pharmaceutical strategy for treating melanoma». May 6, 2015). На данный момент изучена роль GMPS в развитии и метастазировании меланомы. Этот фермент может быть заблокирован при помощи давно известного антибиотика ангустицина А (angustmycin A), известного также под названием декоинин (decoyinine). Оказалось, что в образцах метастазов меланомы повышен уровень GMPS. Предполагается, что ангустицинин А имеет потенциал в качестве средства для таргетной терапии опухолей, при которых имеется мутация гена NRASQ61R или BRAFV600E. Очередные клинические исследования проходит новый препарат Кейтруда, который в прошлом году был одобрен FDA для лечения метастатического рака легких. («Кейтруда» – теперь и для лечения рака легких. www.isrmedportal.ru).

Известно, что отсутствие реакции на терапевтическое воздействия в значительной степени обусловлены нарушением работы иммунологических механизмов организма. В настоящее время иммунный статус исследуется с помощью панели моноклональных антител (МКА) к дифференцировочным антигенам иммунокомпетентных клеток и ряда тестов, определяющих их функциональную активность. Оцениваются нарушения в изменении количественного состава иммунорегуляторных клеток, нарушение соотношения субпопуляций лимфоцитов, изменения их активности и уменьшение количества и снижение функциональной активности естественных киллеров. Особый интерес в качестве показателей прогноза представляют антигены CD50 (ICAM-3) и CD95 (Fas/APO-1). Кроме того, наличие опухолевого роста значительно увеличивает число минорных супрессорных популяций и снижает потенциал цитотоксических лимфоцитов [3, 5, 7].

*Задачами иммунотерапии в онкологии в отношении любого типа опухолей являются:*

1. «Базисная» иммунотерапия опухолей с целью получения непосредственного противоопухолевого эффекта.
2. Снижение побочных эффектов традиционной противоопухолевой терапии: лечение миелосупрессии, иммуносупрессии, коррекция общетоксического действия, антиоксидантный эффект.
3. Профилактика рецидивов опухоли.
4. Профилактика и лечение сопутствующих инфекционных осложнений.

*К современным методам биотерапии, используемым в онкологии в настоящее время, относятся [2, 3]:*

1. Активная иммунотерапия с применением клеточных (аутологических и аллогенных) и не клеточных (ганглиозиды, белки теплового шока, ДНК, рекомбинантные пептиды) вакцин.
2. Пассивная иммунотерапия: клеточная (LAK, TIL, терапия сенсibilизированными лимфоцитами, дендритными и стволовыми клетками, миело-минитрансплантация), цитокинотерапия (IL-2, 4, 10, 12; TNF).
3. Химиоиммунотерапия.
4. Генотерапия, то есть введение в клетку различных генов (апоптоза, интерлейкинов, костимулирующих молекул B7, молекул HLA) или применение антисенсорных олигонуклеотидов.
5. Блокада иммуносупрессивных факторов (блокаторы VEGF, антитела к IL6).

Необходимость применения в онкологии иммуномодуляторов (ИМ), которые в определенных дозах восстанавливают функции иммунной системы, т.е. приводят измененные показатели к норме, связана не только с патогенетическими особенностями заболеваний, но и с методами их лечения с помощью химио- и лучевой терапии [3, 5, 8, 9, 14, 15]. Также и любые оперативные вмешательства индуцируют или усугубляют вторичную иммунную недостаточность.

Иммунологические исследования показали, что в связи с особой сложностью функционирования иммунной системы при опухолевом росте большое значение имеют оценка исходного состояния иммунного статуса и его постоянный мониторинг в процессе лече-

ния, а также необходимость максимально полного учета иммунологических параметров [2, 3, 5, 11, 12, 16].

В настоящее время свыше четырех десятков препаратов, обладающих иммуномодулирующими свойствами, разрешены к применению в России, это, в основном, цитокины, препараты тимуса и синтетические препараты, некоторые таргетные иммуностропные препараты. Широко внедрены в клиническую практику а, b, и g-интерфероны – низкомолекулярные белки глобулиновой природы, обладающие противовирусным, антипролиферативным и иммуномодулирующим (по типу цитокинов) действиями [1, 3, 4, 6, 13, 18]. Сведения об их положительном эффекте при использовании лечения меланом относятся к 1995 году [17, 18, 19, 20].

В представленной ниже работе отражены результаты наших многолетних наблюдений за больными с меланомами, которые после оперативного вмешательства были пролечены с помощью различных иммунотерапевтических подходов: а) иммунокоррекция с применением иммуностропных препаратов, включая различные цитокины; б) использование аутологичного иммуномодулятора (АИМ), получение которого описано в нашем патенте («Способ лечения злокачественных новообразований челюстно-лицевой области» № 1775909 от 25.03.1993); в) комплексная иммунотерапия, включающая использование иммунокоррекции и таргетных препаратов.

## Материал и методы

Оценку эффективности действия иммуномодуляторов определяли с помощью мониторинга иммунологических показателей (количественные показатели содержания в венозной крови различных субпопуляций лимфоцитов – CD3, CD4, CD8, ИРИ, CD16, CD56, CD25, HLA-DR, оценивали пролиферативную активность лимфоцитов, как спонтанную, так и индуцированную, фагоцитоз (фагоцитарный индекс), и функциональную активность клеток – способность к продукции альфа- и гамма-интерферонов (интерфероновый статус). (CD3-зрелые Т-лимфоциты, CD4 – субпопуляция Т-лимфоцитов, в том числе хелперов; CD8 – субпопуляция Т-лимфоцитов-супрессоров, субпопуляция NK-клеток; CD16, CD56 – субпопуляции NK-клеток; HLA-Dr – активированные Т-лимфоциты, В-лимфоциты; CD25 – активированные Т-лимфоциты, регуляторные клетки).

Содержание субпопуляций лимфоцитов и относительное количество моноцитов определяли методом проточной цитофлюорометрии, используя соответствующие моноклональные антитела («Сорбент»). Мононуклеарные клетки выделяли и культивировали по стандартным условиям. Пролиферативную активность тестировали по включению Н-тимидина.

Параллельно эффект оценивается с помощью инструментальных методов – ультразвукового (УЗИ) и компьютерного (КТ) обследований. При этом используются общепринятые для соответствующих медицинских учреждений и подразделений оборудование и реактивы.

Предлагаемый метод иммунокоррекции (цитокинотерапии), проявивший довольно высокую эффективность в терапии злокачественных новообразований, заключается в том, что курс иммунокоррекции проводят после оперативного вмешательства на фоне проведения множественных малоэффективных курсов химиотерапии, лучевой терапии или без таковых.

Введение ИЛ-2 (ронколейкин) проводилось различными способами: с помощью небулайзера – компрессионного ингаляционного прибора или подкожно. Для этого используется следующий режим введения. Курсовая доза иммуномодулятора составляет 10–20 мг (зависит от степени поражения клеточного звена иммунитета и сопутствующих заболеваний). ИЛ-2 вводится также в дозе 0,5–1 мг через день подкожно, дробно – в несколько точек. При этом эффективность действия оценивается: 1) с помощью мониторинга иммунологических показателей; 2) инструментальными методами исследования – УЗИ и КТ.

Ингарон – (гамма-интерферон) вводится п/к или в/м по 500 000 МЕ. Суммарная доза от 10 до 20 млн. МЕ  
Реальдирон – (альфа-интерферон) по 3 млн. МЕ в/м. Суммарная доза до 60 млн. МЕ.

Виферон – свечи альфа-интерферона по 3 млн. МЕ (ректально), курс по показаниям в течение года с перерывами до месяца.

Миелопид – инъекционная форма (в/м) по 3 мкг до 10 инъекций на курс.

Имунофан – по 50 мкг / флакон до 10 инъекций в/м на курс.

Фитомикс-40 – курс 1–1,5 месяца по инструкции.

АИМ (АИМ) – аутологичный иммуномодулятор выделяли после кратковременной инкубации (18–20 ч) мононуклеарных клеток венозной крови с клетками (тканями) опухоли, выделенными при оперативном вмешательстве, в определенных пропорциях в соответствии с условиями, описанными в патенте РФ № 1775909. АИМ вводили пациентам на 10–14-й день после операции подкожно, дробно в 7–8 точек – ежедневно в разные конечности, чередуя их. Курс состоял из 8–10 процедур. Через 1–1,5 мес. курс повторяли. По сути дела, АИМ являлся аутовакцинным препаратом, так как в ранее проведенных работах было установлено, что активным началом препарата является трехкомпонентный комплекс, в который входят и детерминанты опухолевых антигенов [9].

### *Показания к применению иммунокоррекции иммуномодуляторами.*

На основании проведенных исследований определены следующие показания к цитокинотерапии:

1. Злокачественные меланомы различной этиологии и генеза, относящиеся по международной классификации к TNM.

2. Формирование глубокой иммунодепрессии, выражающейся в снижении количественных показателей клеточного звена иммунитета:

- снижение общего числа лейкоцитов (лимфоцитов) – лейко- и лимфопения;

- уменьшение числа CD3, CD4, CD8 – субпопуляций;

- снижение иммунорегуляторного индекса (ИРИ) менее 1,0;

- снижение показателей фагоцитоза и фагоцитарного индекса;

- снижение продукции альфа- и гамма-интерферонов;

3. В случае бесперспективности и опасности использования традиционных способов лечения злокачественного процесса (радио-, химио- или антибиотикотерапии).

Препаратами, обеспечивающими восстановле-

ние нарушенных показателей клеточного иммунитета (CD4, CD8, ИРИ, CD16, CD25, CD56), являлись ронколейкин или имунофан, в зависимости от степени нарушения. Фагоцитоз восстанавливали с помощью имунофана, миелопида и ингарона. Интерфероновый статус при нарушении продукции альфа-интерферона восстанавливали применением в разных дозах реальдирона, виферона, фитомикса-40, также в зависимости от глубины повреждения, продукцию гамма-интерферона восстанавливали введением ингарона.

*Противопоказания к применению иммунокоррекции.*

1. Терминальное состояние больного с явлениями выраженной декомпенсации жизненно важных органов и систем (4 стадия полиорганной недостаточности по шкале SOFA).
2. Некупированный инфекционно-токсический шок.
3. Аллергические реакции на компоненты препаратов (примеси дрожжевых антигенов).
4. Индивидуальная непереносимость препарата.
5. Отсутствие позитивной динамики после проведения первого курса иммунокорректирующей терапии.

Важно отметить, что позитивным эффектом можно считать факт отсутствия роста уже имеющихся опухолевых очагов, оцениваемых по КТ (стабилизация процесса). В данных случаях требовалось проведение повторных курсов иммунокоррекции иммуномодуляторами для эскалации положительного эффекта.

*Методология клинических испытаний*

Основной метод лечения начальной меланомы – хирургическое удаление. Как для первичной опухоли, так и для лечения рецидивов выполняется футлярно-фасциальное иссечение опухоли. Опухоль удаляют вместе с прилежащим участком внешне неизменной кожи – в зависимости от стадии на расстоянии от 1 см до 2–3 см. Вместе с опухолью удаляют подкожную клетчатку до апоневроза или фасции подлежащей мышце с последующей пластикой. Удаление самой фасции – спорный момент и не признается некоторыми авторами. При поражении лимфоузлов проводится их резекция.

Клеточный состав меланомы не влияет на клиническое течение опухолевого процесса, однако такие признаки, как митотический индекс, уровень инвазии в дерму, изъязвление и некоторые другие, имеют прогностическое значение. Глубина инвазии меланомы остается лучшим прогностическим показателем. На этом основан расчет пятилетней выживаемости больных с этим новообразованием. Немаловажную роль играют также возраст и пол больного (женщины имеют лучший прогноз), локализация опухоли, поражение лимфатических узлов, а также наличие опухолевых генов супрессоров (CDKN2A, CDK4) и пролиферативных маркеров (PCNA, Ki-67). При последующем терапевтическом лечении меланом традиционными способами (химиотерапия и/или облучение) и наблюдении за пациентами в течение 5 лет в Википедии представлены следующие показатели выживаемости (табл. 1)

Таблица 1

**5-летняя выживаемость больных с меланомами в зависимости от стадии развития первоначальной опухоли**

Стадии Clark	Выживаемость	Стадии AJCC (*)	Стадии Breslow	Выживаемость
Уровень I	100%–98%	IA (локализованная)	0,00–0,75 mm	96%–98%
Уровень II	96%–72%	IB (локализованная)	0,76–1,5 mm	87%
Уровень III	90%–46%	IIA (локализованная)	1,5–2,49 mm	75%
Уровень IV	67%–31%	IIB (локализованная)	2,5–3,99 mm	66%
Уровень V	48%–12%	III (метастазы в регион. л.у)	> 4,00 mm	66%
.	.	IV (отдаленные метастазы)		8–10%

(\*) – AJCC – American Joint Committee on Cancer; 45%, если 1 лимфоузел, и 20%, если 2 лимфоузла поражены метастазом.

Понятно, что сравнительный анализ был бы нагляднее, если провести сравнение терапевтических методов лечения на более поздних стадиях первичной опухоли (III, IV и по Кларку уровень 4 и 5). В связи с этим мы провели выборку результатов наших наблюдений за пациентами, имеющими именно такие диагнозы первоначального заболевания, и представляем их в данной работе.

Статистическая обработка данных: количественные показатели представлены средней арифметической и стандартной ошибкой среднего ( $M \pm m$ ). Сравнение выборочных количественных средних выполняли с помощью критерия Стьюдента для независимых выборок. В качестве критического уровня статистической значимости различий изучаемых показателей ( $p$ ) бралась величина уровня  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования**

Оценку эффективности действия различных методов иммунотерапии в комплексном лечении проводили в трех группах больных меланомами.

группа I: в группе 5-летнего наблюдения было 12 пациентов с диагнозом: меланома по Бреслоу III или IV, по Кларку уровень 4 или 5. Пациенты были прооперированы с последующим проведением курсов АИМ (аутологичного иммуномодулятора). Терапия проводилась в послеоперационном периоде путем ежедневного дробного введения препарата, начиная с 7–14-го дня после операции. Всего проводилось 5–7 инъекций с интервалом 1–1,5 мес. По результатам наших наблюдений за пациентами данной группы 5-летняя выживаемость составила 83%. Причем некоторые больные этой группы прожили без рецидивов уже 7, 12 и 17 лет.

Приведем один пример из историй болезни пациентов данной группы.

Б-ной Р. В Московском областном онкологическом диспансере (г. Балашиха) перед операцией был поставлен диагноз: меланома по Кларку уровень 4. Был прооперирован с удалением подозрительных лимфатических узлов, и из ткани опухоли и венозной крови пациента приготовлен препарат АИМ. Гистология, проведенная после операции, подтвердила

первоначальный диагноз. АИМ вводили в послеоперационном периоде, начиная с 10 дня после резекции, подкожно, дробно по 0,2–0,3 мл на точку в разные конечности. Инъекции препарата осуществляли ежедневно, в течение 8 дней чередуя конечности (руки – предплечье, ноги – бедренная поверхность). Через 1 мес. процедуру повторили. Послеоперационный период протекал без осложнений, в течение 17 лет рецидивов не наблюдалось. Именно в этот период больной подвергся сильнейшему психологическому и физическому стрессу. В результате произошло молниеносное распространение опухолевого рецидива в обоих легких, который по своим характеристикам (ширина распространения, пророст в бронхи и т.д.) являлся неоперабельным. Было принято решение на основании результатов иммунного и интерфероновом статусу подключить все необходимые иммуномодуляторы (интерфероны, интерлейкины, индукторы интерферонов, вспомогательные средства) для восстановления нарушенных показателей. Несмотря на неблагоприятный прогноз, данный больному в хирургическом отделении больницы, он прожил еще в течение 1,5 лет в полном благополучии и погиб от остро развившегося крупозного воспаления легких. При этом КТ и УЗИ показывали практически полное отсутствие активности опухолевых очагов. Следует заметить, что гистологическая картина взятого на биопсию материала показала полную идентичность опухолевых клеток первоначальной опухоли.

Рецидивы опухолей у других больных через 7 и 12 лет, которые возникли в результате механической травмы, также полностью соответствовали по гистологии первоначальной опухоли, выявленной у этих пациентов.

Вторую группу пациентов, которых мы включили в данное обследование, составили больные в возрасте 27–68 лет, которые после оперативного вмешательства обратились за иммунологической поддержкой. Общее количество таких пациентов составило 26 человек. После оценки параметров иммунного и интерфероновом статусу им были рекомендованы препараты, восстанавливающие нарушенные показатели иммунитета. В некоторых случаях в качестве дополнительного к иммуностропным препаратам использовали фитомикс-40 (у 6 пациентов). После курса проведенной иммунотерапии анализ иммунных показателей контролировался и при необходимости повторялся. Следует заметить, что назначения подбирались индивидуально с учетом тех изменений, которые выявлялись у каждого конкретного пациента (Новиков В.И., Власов А.А., 2016). Количество проведенных курсов иммунокоррекции было индивидуально и составило от 2-х до 6-ти. Выживаемость в данной группе после 5-летних наблюдений составила 88%. Все полученные результаты приведены в сводной таблице 2.

Третью группу пациентов составили 16 человек в возрасте от 17 до 67 лет с диагнозом: меланома по Бреслоу III или IV, по Кларку уровень 4 или 5, которым после удаления первичной опухоли и выявленных пораженных метастазами лимфатических узлов проводили облучение или химиотерапию (или сочетанное использование названных способов лечения). Учитывая отрицательную динамику состояния опухолевого процесса – т.е. его активный рост и продолжение дальнейшего метастазирования, а также отказ от дальнейшего проведения радио- и химио-

терапии, больные обратились за иммунологической поддержкой. После оценки параметров иммунного и интерфероновом статусу им были рекомендованы препараты, восстанавливающие нарушенные показатели иммунитета. В данной группе у 5 больных в качестве дополнительного средства использовался фитомикс-40. После курса проведенной иммунотерапии анализ иммунных показателей контролировался, и при необходимости курс лечения повторялся. Как и в предыдущем случае, количество проведенных курсов, а также схема лечения были индивидуальны и зависели от особенностей показателей активности иммунной системы пациента. Результаты проведенных наблюдений приведены в таблице 2. Следует отметить, что у больных всех групп лекарственные препараты, применяемые для иммунокоррекции, не вызывали особых побочных эффектов, за исключением небольшой кратковременной гипертермии, и никак не влияли на качество жизни пациентов. Средний показатель выживаемости в этой группе больных составил 70%. В отдельных случаях с помощью иммунокоррекции удавалось полностью затормозить распространение опухолевого процесса и даже остановить рост метастазов в отдаленных от первичного очага органах (например, в легких). В некоторых случаях эти попытки не увенчались успехом. Приведем пример из истории болезни пациентки данной группы.

Б-ная Б. 37 лет. После первичного удаления опухоли в области спины получила 2 курса химиотерапии дакарбазином и цисплатином. В течение 4–5 мес. после проведения курсов химиотерапии у этой пациентки появились 6 очагов метастатического поражения легких до 3 см в диаметре. После оценки параметров иммунного и интерфероновом статусу ей были рекомендованы препараты, восстанавливающие нарушенные показатели иммунитета, в тех количествах и по той схеме, как того требовали измененные показатели. Это были ронколейкин, реальдирон (впоследствии перешли на виферон), миелопид, имунофан, ингарон, амиксин. После курса проведенной иммунотерапии анализ иммунных показателей контролировался, и при необходимости курс лечения повторялся. Препараты в каждом случае подбирались с учетом показателей анализов иммунного и интерфероновом статусу. Ронколейкин – препарат, имеющий тропность к легочной ткани, в схеме иммунокорректоров являлся ведущим препаратом. Через 5–6 мес. после начала лечения очаги метастазов стали уменьшаться. Это было подтверждено инструментальными методами – УЗИ и КТ. Через 2 года эти очаги полностью перестали включать меченый препарат, склерозировались. Каждую весну и осень больная (время депрессивных состояний иммунитета даже у здоровых людей) проверяет показатели иммунного и интерфероновом статусу и при необходимости получает необходимые рекомендации по иммунокоррекции. После первичного удаления опухоли прошло 11 лет. Пока никаких рецидивов не наблюдалось.

Четвертую группу больных составили 4 пациента – 2 мужчины (17 и 28 лет) и 2 женщины (36 и 54 года), у которых ни один из приведенных выше методов (радио-, химиотерапия) и последующая иммунотерапия, выполненная на основании вышеизложенных принципов, не сформировали состояния стойкой ремиссии. Наблюдалось только временное, на 4–6 мес., улучшение состояния, ка-

залось бы формирование ремиссии, после которого появлялись новые очаги активности опухолевого процесса. Эти пациенты, выделенные нами в особую группу, при гистохимическом исследовании полученных на операции опухолевых клеток имели мутацию BRAF и сравнительно высокий индекс пролиферации Ki-67 – более 67–80%. Причем проведенная химиотерапия у 2 больных еще более увеличила этот индекс, указывающий на агрессивность опухоли. В Российском онкологическом центре им. Н.Н. Блохина в это время формировались группы для клинических исследований таких препаратов, как зельбораф и кейтруда (таргетные препараты, специфичные при метастазах меланомы в

легкие). Пациенты были информированы и включены в группу исследования и наблюдения. К настоящему моменту – срок наблюдения 5 лет, лишь 1 женщина в возрасте 41 год (в начале лечения – 36 лет) находится на постоянном применении кейтруды и иммунокорректирующих препаратов в состоянии нестабильной ремиссии. Следует отметить, что кейтруда, к сожалению, имеет свое отрицательное воздействие на показатели иммунитета. Остальные пациенты погибли. Таким образом, выживаемость в этой группе составила всего 25%. Ниже приведена сводная таблица 2, в которой отражены результаты наших наблюдений и сравнительный анализ с показателями, приведенными в Википедии 2016 г.

Таблица 2

**Сравнительный анализ эффективности различных способов иммунотерапии при послеоперационном лечении меланом в стадии IV–V по Кларку и/или III–IV по Бреслоу**

Способы лечения после оперативного вмешательства	Число пролеченных пациентов	5-летняя выживаемость, в %
Радио- химиотерапия. Опухоли по Кларку IV–V стадии и/или по Бреслоу III–IV стадии	(по Википедии) –	67–12 45–10
Аутологичный иммуномодулятор (АИМ) (1 группа)	12	83
Иммунокоррекция (2 группа)	26	88
Химиотерапия, облучение с последующей иммунокоррекцией (3 группа)	16	62,5
Химиотерапия, с последующей иммунокоррекцией + таргетные препараты (4 группа)	4	25

### Обсуждение результатов

В настоящее время все известные иммунологические подходы лечения опухолей можно условно разделить на 3 основные группы: 1) применение вакцинных препаратов, в состав которых входят как бесклеточные, так и клеточные компоненты: активная иммунизация опухолевыми антигенами: а) пассивное введение различного типа антител (моноклональных, антиидиотипических); б) иммунотерапия с помощью введения больным собственных лимфоцитов или их продуктов, противоопухолевый потенциал которых усиливают с помощью различных воздействий *in vitro*.

К сожалению, клинические испытания этих подходов все еще носят эпизодический характер, и их реализация по-прежнему затруднена в связи с техническими проблемами, токсичностью используемых комплексов, их не всегда достаточной эффективностью и другими, пока еще не до конца решенными проблемами.

Все вышеизложенное не оставляет сомнений в том, что иммунная система находится в центре всех предпринимаемых в настоящее время попыток улучшить эффективность противоопухолевой терапии, а задача активировать противоопухолевый потенциал иммунной системы является наиболее важной в современной онкологии.

2) иммунокоррекция, целью которой является восстановление нарушенных показателей иммунитета. Иммунная система каждого человека по-своему реагирует на появление опухолевых очагов (возможно, снижение резистентности организма в определенные периоды и приводит к формированию очага опухоли). Имеющиеся в настоящее время методы диагностики позволяют определить нарушения не только в количественном составе клеток иммунитета

и его субпопуляций, но и оценить его качественную работу – по интерфероновому статусу. Известные и вновь появляющиеся лекарственные препараты направленного действия на определенные звенья иммунитета позволяют скорректировать эти показатели.

3) таргетная терапия – новое направление, которое в настоящее время активно развивается, является большое число новых лекарственных препаратов, представляющих собой моноклональные антитела как против антигенов известных типов опухолей, так и против отдельных белков и ферментов, секретируемых опухолевыми клетками. К этому разряду относятся кейтруда и зельбораф, проходящие клинические испытания в российских клиниках. Некоторые из препаратов уже давно и успешно используются в онкологической практике при различных типах опухолей – авастин, мабтера и т.д.

У большинства больных с меланомами как до, так и после оперативного вмешательства, вследствие последующей радио- и химиотерапии, отмечается существенное нарушение показателей клеточного иммунитета, проявляющееся в снижении общего числа лейкоцитов, лимфоцитов, количества Т-клеток и иммунорегуляторного индекса, а также способности к продукции альфа- и гамма-интерферонов. Аналогичные результаты были получены при наблюдении за больными с опухолями молочной железы [10]. Практически все закономерности восстановления нарушенных показателей, арсенал использования лекарственных препаратов и алгоритмы их введения совпадали, в связи с чем конкретные результаты нами не приведены – отсылаем читателей к упомянутой работе.

В представленной работе изложены те основные иммунотерапевтические подходы, которые относятся к описанным группам. Понятно, что материал анализа был бы нагляднее, если провести сравнение эффек-

тивности иммунотерапевтических методов лечения на более поздних стадиях первичной опухоли (III, IV по Бреслоу и по Кларку уровень 4 и 5). В связи с этим мы провели выборку результатов наших наблюдений за пациентами (их историй болезни), имеющими именно такие диагнозы первоначального заболевания, и представили их в таблице 2. Как можно видеть из таблицы, 5-летняя выживаемость пациентов 1 и 2 групп была достаточно высокой (83 и 88% соответственно). Оказалось, что использование аутологичного препарата (АИМ), являющегося, по сути дела, аутологичным вакцинным препаратом [9, 10], и методов иммунокоррекции с помощью интерлейкина-2, интерферонов, индукторов интерферона и дополнительных препаратов (фитомикс-40, миелопид и др.) практически равнозначно. У больных, которым после резекции опухоли проводили химиотерапию (как правило в состав комплекса препаратов, использующихся для химиотерапии входили дакарбазин, циклофосфан или его производные, в отдельных случаях фторурацил или его таблетированная форма – кселода), и обратившихся за иммунологической поддержкой вследствие усиления агрессивности опухолевого процесса (увеличение маркера Ki 67) и появления новых метастатических очагов эффект от проводимой иммунокоррекции не всегда был однозначен. Так, средняя 5-летняя выживаемость пациентов этой группы (группа 3) составила лишь 62,5%, причем у некоторых больных рецидивы заболевания возникали неоднократно. Можно предположить, что послеоперационная радио- или химиотерапия у больных с меланомами не всегда полезна и может даже в отдельных случаях приводить к увеличению агрессивности опухоли. Более того, 5-летнее безрецидивное течение заболевания при выявлении и удалении опухоли на I стадии (данные не представлены) наблюдалось более чем у 95% наших пациентов (более 100 чел.) в случае использования в послеоперационном периоде методов иммунокоррекции. Как показали наблюдения, рецидивы меланомы могут возникать и в более отдаленные сроки – после классических 5 лет.

Неэффективность всех перечисленных методов: иммунотерапии, химиотерапии и радиотерапии выявилась при наличии у больных меланоматами мутации гена BRAF. Несмотря на неоднократные попытки восстановления показателей иммунного и интерферонового статуса, удавалось добиться непродолжительной относительной ремиссии состояния заболевания. Через достаточно короткое время (4–6 мес.) процесс вновь активизировался. Перевод больных помимо иммунокоррекции на таргетные препараты (зелбораф и кейтруда) также не приводили в основном к формированию длительной ремиссии. Из 4 больных лишь 1 женщина уже более 5 лет живет в состоянии постоянных всплесков активности заболевания с непродолжительным состоянием ремиссии, практически постоянно принимая курсы названных препаратов. Возможно, выявленная мутация данного гена в опухолевых клетках является фактором, определяющим неблагоприятный прогноз течения данного заболевания.

Полученные результаты свидетельствуют, что иммунотерапия у больных с меланомами, проводимая после резекции опухоли, оказывает положительный эффект на заболевание. Меланому можно рассматривать как обычное хроническое заболевание со своими обострениями и ремиссиями. Для того что-

бы предотвратить очередной рецидив заболевания, необходимо следить за показателями иммунитета и при необходимости корректировать их с помощью различных лекарственных препаратов направленного действия. Для этих целей подходят различные методы (вакцинопрофилактика, иммунокоррекция, таргетные препараты) иммунотерапии.

## Выводы

1. Постоянная индивидуальная коррекция иммунитета с помощью иммунотропных препаратов (интерлейкина-2, интерферонов, индукторов интерферонов и дополнительных лекарственных препаратов, таких как миелопид, имунофан, фитомикс-40), способствовала восстановлению нарушенных показателей иммунитета у больных с меланомами после операции, что коррелировало с удлинением ремиссии и улучшением качества жизни пациентов.

2. Индивидуальная коррекция иммунитета с помощью аутологичного иммуномодулятора (АИМ) (аутологичный вакцинный препарат) сопровождалась удлинением ремиссии и улучшением качества жизни пациентов.

3. Индивидуальная иммунокоррекция нарушенных показателей неоперабельных пациентов в случае полной неэффективности и отмены химиотерапевтических препаратов или радиотерапии способствовала восстановлению нарушенных показателей иммунитета, что также сопровождалось удлинением ремиссии и улучшению качества жизни больных меланомами. Однако процент 5-летней выживаемости был существенно ниже, чем в группах пациентов с послеоперационной иммунотерапией различными способами (без химио- и радиотерапии).

4. Разработанные нами методы иммунотерапии в комплексном лечении опухолей меланом в послеоперационном периоде с помощью комбинированного использования лекарственных препаратов (направленной иммунокоррекции) способствуют не только восстановлению нарушенных показателей, но и коррелируют с улучшением качества жизни, увеличением безрецидивного периода основного заболевания и выживаемостью. Считаема целесообразным применение индивидуальной патогенетической иммунокоррекции в комплексном лечении меланом.

## Список литературы

1. Артамонова Е.В., Короткова О.В., Заботина Т.Н. с соавт. / Результаты применения полиоксидония у больных раком молочной железы. // Российский биотерапевтический журнал. 2005. Том 4, № 1. С. 96–97.
2. Барышников А.Ю. Биотерапия опухолей: неудачи и перспективы // Маммология. 2007; 1: 13–6.
3. Кадагидзе З.Г. Современные подходы к иммунотерапии опухолей // Новости прикладной иммунологии и аллергологии. 2001. № 5. С. 12–15.
4. Коробкова Л.И., Вельшер Л.З., Германов А.Б. с соавт. / Роль иммуномодулятора галавит в онкологической и хирургической практике // Российский биотерапевтический журнал. 2004. Том 3. № 3. С. 87–92.
5. Короткова О.В., Заботина Т.Н., Скотаренко Л.В., Воронников И.К., Кадагидзе З.Г. Субпопуляции лимфоцитов в периферической крови больных раком молочной железы // Российский биотерапевтический журнал. 2011, № 3, С. 95–98.
6. Лебедев В.В. Имунофан – синтетический пеп-



тидный препарат нового поколения: иммунологические и патогенетические аспекты клинического применения // Иммунология. 1999. № 1. С. 25–30.

7. Лetyagin B.П., Tupitsyn N.Н., Artamonova E.В. Варианты иммунофенотипа рака молочной железы и их значение для прогноза // Материалы VII Российского онкологического конгресса, 25–27 ноября 2003 г. С. 18–21.

8. Молчанов О.Е., Попова И.А., Козлов В.К., Карелин М.И. Современные тенденции иммунотерапии злокачественных новообразований. СПб, изд-во С.-Петерб. ун-та. 2001, 85 с.

9. Новиков В.И., Власов А.А., Карандашов В.И., Сидорович И.Г. Препараты, методы и схемы иммунотерапии опухолей. М.: «Медицина». 2006. 150 с.

10. Новиков В.И., Власов А.А. Применение иммунокоррекции в лечении опухолей молочных желез // Вятский медицинский вестник. 2016. № 3(51). С. 8–14.

11. Петров Р.В. Иммунология. М: «Медицина». 1987. 186 с.

12. Пинегин Б.В., Хаитов Р.М. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения // Клиническая медицина. 1996. № 8. С. 7–12.

13. Применение иммуномодулятора полиоксидония в онкологии: Сборник статей. М., 2005. 56 с.

14. Савкина О.И., Бaryshnikov A.Ю. Липосомы в направленной доставке противоопухолевых препаратов // Рос. биотерапевт. журнал. 2008; 7 (4): 80–5.

15. Семглазов В.Ф. Современные стандарты лечения рака молочной железы // По материалам X конференции по раку молочной железы в Сан-Галлене, 2007. XI Росс. онколог. конгресс. 20–22 ноября 2007 г. г. Москва. С. 16–20.

16. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о механизме действия полиоксидония // Иммунология. 2005. Т. 26, № 4. С. 197.

17. Хайленко В.А., Гарькавцева Р.Ф., Комов Д.В., Керимов Р.А. с соавт. Возможности снижения смертности от рака молочной железы. Возможности современной онкологии в диагностике и лечении злокачественных заболеваний. / Под ред. проф. В.В. Брюзгина. Москва, 2003 г. С. 158–159.

18. Шардаков В.И. Применение дерината в лечении онкологических больных // Российский биотерапевт. журнал. 2006. Том 5, № 1. С. 7.

19. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 296 с.

20. Rosenberg S.A. Principle and application of biological therapy in cancer: principle and practice of oncology, edit. V.T. De Vitta et. al. 1993, ch. 17 p. 570–575.

## References

1. Artamonova E.V., Korotkova O.V., Zabolina T.N. et al. Results of application of polyoxidonium in patients with breast cancer. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal*. 2005, vol. 4, no. 1, pp. 96–97.

2. Baryshnikov A.Yu. Biotherapy of tumors: failures and prospects. *Mammologiya*. 2007; 1: 13–6.

3. Kadagidze Z.G. Modern approaches to immunotherapy of tumors. *Novosti prikladnoy immunologii i allergologii*. 2001, no. 5, pp. 12–15.

4. Korobkova L.I., Vel'sher L.Z., Germanov A.B. et al. Role of immunomodulator Galavit in oncological and

surgical practice. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal*. 2004, vol. 3, no. 3, pp. 87–92.

5. Korotkova O.V., Zabolina T.N., Skotarenko L.V., Vorotnikov I.K., Kadagidze Z.G. Lymphocyte Subpopulations in peripheral blood of patients with breast cancer. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal*. 2011, no. 3, pp. 95–98.

6. Lebedev V.V. Imunofan in cancer – synthetic peptide drug of the new generation immunological and pathogenetic aspects of clinical use. *Immunologiya*. 1999, no. 1, pp. 25–30.

7. Letyagin V.P., Tupitsyn N.N., Artamonova E.V. *Varianty immunofenotipa raka molochnoy zhelezy i ikh znachenie dlya prognoza*. [Versions of the immunophenotype of breast cancer and their implications for forecasting]. Proc. of the VII Congress of the Russian cancer, 25–27 November 2003, pp. 18–21.

8. Molchanov O.E., Popova I.A., Kozlov V.K., Karelin M.I. *Sovremennye tendentsii immunoterapii zlokachestvennykh novoobrazovaniy* [Modern trends in immunotherapy of malignant tumors]. St-Petersburg: publishing house of St-Petersburg State University. 2001, 85 p.

9. Novikov V.I., Vlasov A.A., Karandashov V.I., Sidorovich I.G. *Preparaty, metody i skhemy immunoterapii opakholey* [Drugs, methods and schemes of immunotherapy of tumors]. Moscow: Medicine, 2006, 150 p.

10. Novikov V.I., Vlasov A.A. Use of immunomodulation in the treatment of breast tumors. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*. 2016, no. 3(51), pp. 8–14.

11. Petrov R.V. *Immunologiya* [Immunology]. Moscow: Medicine, 1987, 186 p.

12. Pinegin B.V., Khaitov R.M. Immune modulators, and some aspects of their clinical application. *Klinicheskaya meditsina*. 1996, no. 8, pp. 7–12.

13. *Primenenie immunomodulyatora polioksidoniya v onkologii* [The use of the immunomodulator polyoxidonium in Oncology]: collection of articles. Moscow, 2005, 56 p.

14. Savkina O.I., Baryshnikov A.Yu. Liposomes in the targeted delivery of anticancer drugs. *Ros. bioterapevt. zhurnal*. 2008; 7 (4): 80–5.

15. Semglazov V.F. *Sovremennye standarty lecheniya raka molochnoy zhelezy* [Modern standards of treatment of breast cancer]. Proc. of X conference on breast cancer in St-Gallen, 2007. XI Ross. oncologist. congress. 20–22 November 2007. Moscow, pp. 16–20.

16. Khaitov R.M., Pinegin B.V. Modern views on the mechanism of action of polyoxidonium. *Immunologiya*. 2005, vol. 26, no. 4, pp. 197.

17. Khaylenko V.A., Gar'kavtseva R.F., Komov D.V., Kerimov R.A. et al. Possibility of reducing mortality from breast cancer. Possibilities of modern oncology in the diagnosis and treatment of malignant diseases. V.V. Bryuzgin (ed). Moscow, 2003, pp.158–159.

18. Shardakov V.I. *Primenenie derinata v lechenii onkologicheskikh bol'nykh* // Rossiyskiy bioterapevt. zhurnal. 2006. Tom 5, № 1. S. 7.

19. Yarilin A.A. *Immunologiya* [Immunology]. Moscow: GEOTAR-Media, 2010, 296 p.

20. Rosenberg S.A. Principle and application of biological therapy in cancer : principle and practice of oncology, edit. V.T. De Vitta et. al. 1993, ch. 17 p. 570–575.

## ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ОБЩИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ ПРИ СОЧЕТАНИИ С ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

<sup>1,2</sup>Приходько М.Н., <sup>1,2</sup>Андреев К.В., <sup>1</sup>Симонова Ж.Г.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: pm.150291@yandex.ru

<sup>2</sup>Кировская областная клиническая больница, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. Воровского, 42), e-mail: kokb@mail.ru

**Цель исследования** – изучение особенностей состояния общих сонных артерий у больных стабильной стенокардией в зависимости от варианта и наличия гастроудоденальной патологии (ГДП).

Обследованы 82 больных стабильной стенокардией I–III ФК. Больные были разделены на три группы в зависимости от наличия и варианта ГДП: I группа (n=30) – больные с сочетанием хронического гастрита, II группа (n=30) – больные с сочетанием язвенной болезни, III (контрольная) группа (n=22) – больные без сочетания с ГДП. Все пациенты получали медикаментозную терапию в соответствии со стандартами и порядком ведения больных ИБС. Оценивали: индекс массы тела (ИМТ), табачную зависимость, липидный профиль, состояние артериальной стенки общей сонной артерии (ОСА). Установлено, что больные стабильной стенокардией при сочетании с ГДП имеют худшие изменения комплекса интима медиа (ТИМ) ОСА, менее благоприятное течение сердечно-сосудистого заболевания, что проявляется более высоким функциональным классом стабильной стенокардии, развитием постинфарктного кардиосклероза, и в итоге ухудшает прогноз жизни.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, гастроудоденальная патология, толщина комплекса интима-медиа, атеросклероз.

## EVALUATION OF COMMON CAROTID STATUS IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA AND GASTRODUODENAL PATHOLOGY

<sup>1,2</sup>Prikhodko M.N., <sup>1,2</sup>Andreev K.V., <sup>1</sup>Simonova Zh.G.

<sup>1</sup>Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: pm.150291@yandex.ru

<sup>2</sup>Kirov Regional Teaching Hospital, Kirov, Russia (610027, Kirov, Vorovskiy Street, 42), e-mail: kokb@mail.ru

**The aim of the research** is to study some features of common carotid arteries (CCA) status in patients with stable angina depending on the type and existence of gastroduodenal pathology (GDP).

82 patients with stable angina (I-III class CCS) have been examined. The patients were divided into three groups depending on the existence and type of GDP: group I (n=30) included the patients with co-existing chronic gastritis, group II (n=30) included the patients with a co-existing peptic ulcer, group III (control) (n=22) – the patients without any GDP. All the patients received drug therapy according to the standards and order of treatment of ischemic heart disease. The options that were estimated included: body weight index (BWI), tobacco addiction, lipide profile, CCA intima-media thickness. It has been established that the patients with stable angina with co-existing GDP have more serious changes of CCA intima-media thickness and a worse course of a cardiovascular disease that is shown by a higher functional class of stable angina, development of postinfarction cardiosclerosis, and, as a result, worsens life forecast.

**Key words:** coronary heart disease, gastroduodenal pathology, thickness of intima-media, atherosclerosis.

Кардиоваскулярная и гастроудоденальная патологии (ГДП) являются наиболее распространенными среди взрослого населения в экономически развитых странах. В России распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) составила 13,5% всего населения (среди мужчин – 14,3%, среди женщин – 13,0%) (Росстат, 2013). У 60% больных ИБС имеется сочетание с ГДП [7]. По данным ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения», в 2013 г. абсолютное число больных хроническим гастритом составило 707 366, причем распространенность данного заболевания среди взрослого населения составила 433 644. Гастроудоденальная патология сопровождается как локальным, так и системным воспали-

тельным ответом, что приводит к прогрессированию атеросклероза и, в свою очередь, развитию, утяжелению и прогрессированию ИБС [4, 5]. В патогенез атеросклеротического процесса вместе с эндотелиальной дисфункцией, артериальной гипертензией, нарушением метаболизма липидов, окислительным стрессом, аутоиммунным воспалением весомую роль вносит хроническая инфекция *H. pylori* [4]. Важно оценивать атеросклероз на ранних, бессимптомных стадиях заболевания. В качестве скринингового, доступного и относительно не дорогого метода для выявления ранних изменений все шире используется метод ультразвукового исследования (УЗИ) сонных артерий, который является методом выбора для оценки атеросклероза по первичной профилактике [3, 8].

Состояние общих сонных артерий отражает масштаб атеросклеротического процесса у больных ИБС [10]. Изучение особенностей состояния общих сонных артерий при сочетании ИБС и гастродуоденальной патологии представляет несомненный интерес для практической медицины.

Целью исследования явилось изучение особенностей состояния общих сонных артерий у больных стабильной стенокардией в зависимости от варианта и наличия гастродуоденальной патологии.

### Материал и методы

В исследование последовательно были включены 82 больных стабильной стенокардией, проходивших плановое стационарное лечение в отделении кардиологии КОГБУЗ «Кировская ОКБ». Диагноз ИБС был выставлен в соответствии с алгоритмом диагностического поиска (руководство ESC, 2013) с учетом клинической картины, на основании оценки неинвазивных тестов, а также с учетом показаний и противопоказаний для верификации степени тяжести и решения дальнейшей тактики ведения пациентов, на основании результатов коронароангиографии (КАГ). В плановом порядке при наличии показаний и согласия выполнялась фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФГДС). Всем пациентам выполнено исследование показателей клинического и биохимического анализа крови, выполнены ВЭМ, коронароангиография (КАГ), суточная запись ЭКГ по Холтеру, суточное мониторирование АД, ЭХОКС на аппарате ACUSON 128XP-10C. Измерение толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) общей сонной артерии (ОСА) проводили методом ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) в зоне ее бифуркации по задней стенке на 2 см проксимальнее бифуркации [2]. Оценка ТИМ ОСА основывалась на данных национальных рекомендаций: признаки ремоделирования (гипертрофии) ее стенки по увеличению ТИМ > 0,9 мм, а ТИМ > 1,3 мм, или локальное утолщение на 0,5 мм или на 50% относительно соседних участков в области бифуркации или внутренней сонной артерии, расценивались как признак ее атеросклеротического поражения [2]. Критерии включения: 1) установленный диагноз стабильной стенокардии I – III ФК, ХСН I, II А (по ОССН, 2010); 2) возраст от 35 до 70 лет; 3) согласие пациента на участие в исследовании. В исследование не включались больные с сердечной недостаточностью IIБ ст. (ОССН, 2001), почечной и печеночной недостаточностью, сахарным диабетом, заболеваниями щитовидной железы, с нестабильной стенокардией, стенокардией IV ФК, ИМ давностью менее 1 года, с нарушениями ритма сердца, грыжей пищеводного отверстия диафрагмы. В качестве базисной терапии больные получали: бисопролол, статины, периндоприл и ацетилсалициловую кислоту. Фактический материал, полученный

при проведении исследований, обработан методом вариационной статистики с вычислением средних величин (M), среднего квадратического отклонения (s), ошибки средней (m). Сравнение качественных переменных проводилось с использованием критерия  $\chi^2$ . За статистически значимый принимался уровень достоверности при  $p < 0,05$  (по t-критерию Стьюдента и U-критерию Манна-Уитни). Зависимость между признаками оценивалась при помощи коэффициента парной корреляции (r), его ошибки (mr) и уровня значимости различий (по t-критерию Стьюдента). Уровень значимости принят равным  $p < 0,05$ . Корреляционная зависимость считалась сильной при  $|r| > 0,7$ , средней в случае, если модуль значения парной корреляции лежал в пределах 0,3–0,7. При нахождении величины корреляции, меньшей по модальному значению 0,3, она принималась за слабую. Статистическая обработка выполнялась в электронных таблицах Microsoft Excel 2007 и SPSS 11.0.

### Результаты исследования

В процессе исследования больные стабильной стенокардией I – III ФК (n=82) были разделены на три группы в зависимости от наличия и варианта ГДП. В I группу (n=30) включены больные стабильной стенокардией с сочетанием хронического гастрита (ХГ). II группу (n=30) составили больные стабильной стенокардией с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК). III группу (контрольную) (n=22) составили больные стабильной стенокардией без ГДП. I, II и III группы оказались сопоставимы по возрасту и полу. ИМТ у больных I и II групп оказался сопоставим, а у больных III (контрольной) группы ИМТ установлен наименьшим –  $27,9 \pm 1,3$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ). Распространенность табачной зависимости более значимой оказалась среди больных III группы и составила, соответственно, 50% ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). Больных стабильной стенокардией I ФК было выявлено больше в III группе – 27,3% ( $p < 0,05$ ). Больные стабильной стенокардией II ФК выявлены в большей степени в I группе в сравнении со II и III группами соответственно (56,7 против 46,7%,  $p < 0,05$ ; 56,7 против 31,8%,  $p < 0,05$ ). В то же время количество больных стабильной стенокардией III ФК во II и III группах оказалось сопоставимым. Число больных стабильной стенокардией III ФК обнаружено наименьшим в I группе – 30% ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). И напротив, частота ПИКС обнаружена в большей степени именно среди больных I группы по сравнению с больными II и III групп соответственно (56,7 против 43,3%,  $p < 0,05$ ; 56,7 против 40,9%,  $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Таким образом, среди больных стабильной стенокардией при сочетании с ГДП (I и II группы) установлено преобладание стенокардии более тяжелых функциональных классов в сравнении с больными стабильной стенокардией без сочетания с ГДП.

Таблица 1

### Клиническая характеристика больных стабильной стенокардией при сочетании с гастродуоденальной патологией

Показатели	I группа (n=30)	II группа (n=30)	III группа (n=22)
Мужчины	22 (73,3%)	22 (73,3%)	16 (72,7%)
Женщины	8 (26,7%)	8 (26,7%)	6 (27,3%)
Возраст, годы (M±s)	57,1±1,7	55,1±1,6	56,1±1,3
Индекс массы тела (M±s), кг/м <sup>2</sup>	29±0,9 <sup>^</sup>	29,9±0,8 <sup>#</sup>	27,9±1,3 <sup>^, #</sup>

Стенокардия напряжения I ФК	4(13,3%) <sup>^</sup>	4(13,3%)#	6(27,3%) <sup>^,#</sup>
Стенокардия напряжения II ФК	17(56,7%)* <sup>^</sup>	14(46,7%)*	7(31,8%) <sup>^</sup>
Стенокардия напряжения III ФК	9(30%)* <sup>^</sup>	12(40%)*	9(40,9%) <sup>^</sup>
Наличие ПИКС в анамнезе	17(56,7%)* <sup>^</sup>	13(43,3%)*	9(40,9%) <sup>^</sup>
Табачная зависимость	14(43%) <sup>^</sup>	11(36,7%)#	11(50%) <sup>^,#</sup>
Отягощенный анамнез по ССЗ	22(73,3%) <sup>^</sup>	22(73,3%)#	18(81,8%) <sup>^,#</sup>

Примечание: \* – достоверность различий между показателями I и II группы больных ( $p < 0,05$ ); # – достоверность различий между показателями II и III группы больных ( $p < 0,05$ ); ^ – достоверность различий между показателями I и III группы больных ( $p < 0,05$ ).

При изучении липидного профиля выявлено, что среди исследуемых групп уровень ЛПВП, ЛПНП, ТГ и холестерина был сопоставим и не достигал целевого значения при данном заболевании (табл. 2).

Таблица 2

**Клинико-лабораторная характеристика больных стабильной стенокардией при сочетании с гастродуоденальной патологией (M±m)**

Показатели	I группа (n=30)	II группа (n=30)	III группа (n=22)
ЛПВП, ммоль/л	1,2±0,06	1,1±0,05	1,3±0,1
ЛПНП, ммоль/л	3,0±0,3	2,8±0,2	2,8±0,3
Триглицериды, ммоль/л	1,6±0,1	2,2±0,5	1,3±0,2
Холестерин, ммоль/л	4,7±0,3	4,8±0,3	4,7±0,4

Примечание: \* – достоверность различий между показателями I и II группы больных ( $p < 0,05$ ).

При изучении состояния общей сонной артерии (ОСА) наибольшее число больных с ТИМ менее 0,9 мм выявлено во II группе в сравнении с больными I и III групп соответственно (70 против 53,4%,  $p < 0,05$ ; 70 против 59,1%,  $p < 0,05$ ). При более глубокой оценке ТИМ уровня менее 0,9 мм у больных выявлены следующие особенности: ТИМ до 0,6 мм обнаружена в большей степени среди больных контрольной группы – 13,6%, ТИМ от 0,6 до 0,7 мм с большей частотой встречалась у больных I группы – 26,7%, ТИМ от 0,7 до 0,8 мм наиболее выраженной оказалась среди больных II группы – 36,6%. Также среди больных II группы чаще встречался показатель ТИМ от 0,8 до 0,9 мм – 20%. Поражение ОСА в виде ТИМ более 0,9 мм или наличия атеросклеротических бляшек в большей мере было установлено

в I группе по сравнению с больными II, III групп соответственно (46,6 против 30%,  $p < 0,05$ ; 46,6 против 40,1%,  $p < 0,05$ ) (табл. 3). Наибольшее число больных с наличием атеросклеротических бляшек установлено у больных I и II групп (при сочетании с гастродуоденальной патологией) в сравнении с больными III (контрольной) группы (30 против 22,7%,  $p < 0,05$ ) (табл. 3).

Так, более значимое поражение ОСА (выраженная степень ТИМ и значительная распространенность атеросклеротических бляшек) выявлено среди больных стабильной стенокардией при сочетании с гастродуоденальной патологией, независимо от варианта поражения гастродуоденальной зоны, по сравнению с больными стабильной стенокардией без сочетания с ГДП.

Таблица 3

**Показатели толщины интима-медиа общей сонной артерии у больных стабильной стенокардией с сочетанием гастродуоденальной патологии**

Показатель ТИМ	I группа (ИБС с ХГ) (n=30)	II группа (ИБС с ЯБДПК) (n=30)	III группа (контрольная группа) (n=22)
ТИМ до 0,6 мм	1(3,3%)	2(6,7%)	3(13,6%)
ТИМ 0,6–0,7 мм	8(26,7%)* <sup>^</sup>	2(6,7%)*	3(13,6%) <sup>^</sup>
ТИМ 0,7–0,8 мм	5(16,7%)*	11(36,6%)#*	4(18,3%)#
ТИМ 0,8–0,9 мм	2(6,7%)*	6(20%)#*	3(13,6%)#
ТИМ менее 0,9 мм	16(53,4%)*	21(70%)#*	13(59,1) <sup>^</sup> #
ТИМ более 0,9 мм или наличие атеросклеротических бляшек	14(46,6%)*	9(30%)#*	9(40,1%)#
Наличие атеросклеротических бляшек	9(30%) <sup>^</sup>	9(30%)#	5(22,7%) <sup>^,#</sup>

Примечание: \* – достоверность различий между показателями I и II группы больных ( $p < 0,05$ ); # – достоверность различий между показателями II и III группы больных ( $p < 0,05$ ); ^ – достоверность различий между показателями I и III группы больных ( $p < 0,05$ ).

## Обсуждение результатов

При сочетании кардиоваскулярной и гастродуоденальной патологии задействовано много связанных и модифицирующих факторов. Согласно полученным нами данным, больные стабильной стенокардией с сопутствующей ГДП, независимо от варианта, имели более значимый индекс массы тела по сравнению с больными стабильной стенокардией без сочетания с ГДП. В литературе имеются результаты исследования 112 больных с сочетанием язвенной болезни, которое продемонстрировало более выраженное представительство факторов риска атеросклероза (в том числе избыточной массы тела и ожирения) у больных с данной коморбидностью [6]. Результаты исследования 102 больных ишемической болезнью сердца, среди которых 53 с острым коронарным синдромом, продемонстрировали, что нестабильное течение ишемической болезни сердца ассоциировано с прогрессированием инфекции *Helicobacter pylori* [4]. Данные еще одного исследования показали, что у больных стабильной стенокардией с сочетанием ГДП, независимо от варианта ГДП, чаще имелся перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе. К тому же, была отмечена более высокая степень сердечно-сосудистого риска по результатам коронароангиографии [5]. Согласно результатам нашего исследования, при анализе показателей ТИМ общей сонной артерии худшие параметры обнаружены среди больных стабильной стенокардией с сочетанием ГДП, что можно интерпретировать как более значимую выраженность атеросклеротического процесса у данной группы больных. Также именно в этой группе больных выявлено большее число больных с перенесенным в анамнезе инфарктом миокарда. При этом полученные нами данные согласуются с уже имеющимися сведениями. Так, в проспективном исследовании CLAS (Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study), длившемся 8,8 года, была продемонстрирована взаимосвязь относительного риска инфаркта миокарда или коронарной смерти. То есть если риск при прогрессировании ТИМ < 0,011 мм/год принять за единицу, то при прогрессировании ТИМ 0,011–0,017 мм/год риск увеличивается в 1,6 раза, 0,018–0,033 мм/год – в 2,3 раза, а при скорости увеличения ТИМ > 0,034 мм/год – в 2,8 раза [10]. А результаты Роттердамского исследования показали, что увеличение ТИМ в диапазоне нормальных значений (от 0,75 до 0,91 мм) сопровождалось увеличением относительного риска развития первого инсульта в 4,8 раза, и также риска развития первого инфаркта миокарда, независимо от классических факторов риска [9]. Полученные результаты исследований продемонстрировали связь параметра ТИМ с повышением содержания в плазме липидов, курением, повышением систолического артериального давления, выраженностью атеросклероза аорты и коронарных артерий [1]. Так, результаты нашего исследования лишь подтверждают более выраженный масштаб атеросклеротического процесса у больных стабильной стенокардией при сочетании с ГДП, что, в итоге, снижает качество и продолжительность жизни у пациентов и опасно своими последствиями и сердечно-сосудистыми осложнениями.

## Заключение

1. У больных стабильной стенокардией при сочетании с гастродуоденальной патологией, независимо от варианта, имеется менее благоприятное

течение кардиоваскулярного заболевания, что проявляется более высоким функциональным классом стабильной стенокардии, развитием постинфарктного кардиосклероза, и в итоге, ухудшением прогноза жизни больных в сравнении с больными стабильной стенокардией без сочетания с гастродуоденальной патологией.

2. Больные стабильной стенокардией при сочетании с гастродуоденальной патологией, независимо от варианта, имеют более значимое поражение общей сонной артерии в сравнении с больными стабильной стенокардией без сопутствующей гастродуоденальной патологии.

## Список литературы

1. Атьков О.Ю. Ультразвуковое исследование сердца и сосудов. Москва: ЭКСМО, 2015. 454 с.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии. 2010. № 3. С. 34.
3. Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д., Основные результаты исследования ELSA. // Качественная клиническая практика. 2002. № 4. С. 23–33.
4. Павлов О.Н. Морфологические особенности хронического гастродуоденита у больных ишемической болезнью сердца // Медицинский альманах. 2012. № 1. С. 68–71.
5. Приходько М.Н., Андреев К.В., Симонова Ж.Г. Оценка клинико-функциональных параметров у больных стабильной стенокардией с сопутствующей гастродуоденальной патологией // Вятский медицинский вестник. 2016. № 2. С. 23–26.
6. Симонова Ж.Г., Мартусевич А.К., Тарловская Е.И. Клинико-патогенетические аспекты течения ишемической болезни сердца в сочетании с язвенной болезнью // Терапевтический архив. 2014. № 1. С. 33–36.
7. Смирнова Л.Е. К проблеме коморбидности язвенно-эрозивных поражений гастродуоденальной зоны и артериальной гипертензии // Клиническая медицина. 2003. № 3. С. 9–15.
8. Bond G., Wilmoth S.K., Enevold G.L. et al. Detection and monitoring of asymptomatic atherosclerosis in clinical trials. *Am J Med* 1989; 86 (Suppl 4A): 33–36.
9. Bots M.L., Hoes A.W., Koudstaal P.J. et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. The Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96: 1432–1437.
10. Hodis H.N., Mack W.J., Dunn M. et al. Intermediate Density Lipoproteins and Progression of Carotid Arterial Wall Intima-Media Thickness. *Circulation* 1997; 95: 2022–2026.

## References

1. At'kov O.Yu. *Ul'trazvukovoe issledovanie serdtsa i sosudov* [Ultrasound examination of heart and vessels]. Moscow: EKSMO, 2015. 454 p.
2. Diagnostics and treatment of an arterial hypertension. Russian recommendations (fourth revision). *System hypertension*. 2010, no. 3, p. 34.
3. Kotovskaya Yu.V., Kobalava Zh.D. Main results of the research ELSA. *High-quality clinical practice*. 2002. no. 4, pp 23–33.
4. Pavlov O.N. Morphological features of a chronic gastroduodenitis at patients with coronary heart disease. *The Medical almanac*. 2012. no. 1, pp. 68–71.

5. Prikhodko M.N., Andreev K.V., Simonova Z.G. Assessment of kliniko-functional parameters at patients with stable angina with the accompanying gastroduodenal pathology. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik – The medical Newsletter of Vyatka*. 2016, no. 2, pp. 23–26.
6. Simonova Z.G., Martusevich A.K., Tarlovskaya E.I. Kliniko-patogenetichesky aspects of a course of coronary heart disease in combination with an ulcer disease. *Therapeutic archive*. 2014, no. 1, pp. 33–36.
7. Smirnova L.E. To a problem of a komorbidity of ulcer and erosive defeat of a gastroduodenal zone and an arterial hypertension. *Clinical medicine*. 2003. no. 3, pp. 9–15.
8. Bond G., Wilmoth S.K., Enevold G.L. et al. Detection and monitoring of asymptomatic atherosclerosis in clinical trials. *Am J Med*. 1989; 86 (Suppl 4A): 33–36.
9. Bots M.L., Hoes A.W., Koudstaal P.J. et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. The Rotterdam Study. *Circulation*. 1997; 96: 1432–1437.
10. Hodis H.N., Mack W.J., Dunn M. et al. Intermediate Density Lipoproteins and Progression of Carotid Arterial Wall Intima-Media Thickness. *Circulation*. 1997; 95: 2022–2026.

УДК 616.127-005.8

## ФАКТОРЫ РИСКА ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА С УЧЕТОМ ГЕНДЕРНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ

<sup>1</sup>Синайская М.А., <sup>2,3</sup>Курочкина О.Н.

<sup>1</sup>ГБУЗ РК Центральная поликлиника, Сыктывкар, Россия (167000, г. Сыктывкар, ул. Бабушкина, 25), e-mail: sinayskaya@rambler.ru

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Коми филиал Кировского государственного медицинского университета Минздрава России, Сыктывкар, Россия (167000, г. Сыктывкар, ул. Бабушкина, 11), e-mail: olga\_kgma@mail.ru

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО Сыктывкарский государственный университет имени Питирима Сорокина, Сыктывкар, Россия (167001, г. Сыктывкар, Октябрьский пр-т, 55), e-mail: olga\_kgma@mail.ru

**Цель:** выявить факторы риска летального исхода у больных острым инфарктом миокарда с учетом гендерных особенностей.

В ходе ретроспективного исследования изучены 1744 истории болезней пациентов с установленным диагнозом «острый инфаркт миокарда» (992 (56,88%) мужчины и 752 (43,12%) женщины, средний возраст мужчин составил 61,12±12,3 лет, женщин – 70,82±10,03 лет). Для выявления факторов, связанных с развитием летального исхода, выполнялся пошаговый многофакторный анализ методом логистической регрессии.

В результате проведенного ретроспективного исследования определены факторы, независимо связанные со смертельным исходом во время пребывания в стационаре (для пациентов мужского пола – возраст старше 61 года, класс тяжести Killip>II, желудочковые нарушения ритма, сахарный диабет в анамнезе, фракция выброса левого желудочка ≤ 44%, уровень СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; для пациентов женского пола – возраст старше 72 лет, класс тяжести Killip>II, желудочковые нарушения ритма, гипертоническая болезнь в анамнезе (отрицательная связь), среднее артериальное давление при поступлении ≤ 93 мм рт.ст., уровень СКФ ≤ 46 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Эти факторы объединены в шкалу оценки риска летального исхода инфаркта миокарда.

Выявлены независимые прогностические факторы риска летального исхода отдельно для пациентов мужского и женского пола. В выборке, на которой шкала была создана, она дала результаты, сопоставимые с полученными при применении шкалы GRACE и РЕКОРД.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, мужчины, женщины, факторы риска.

## MORTALITY RISK FACTORS FOR ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN ASSOCIATION WITH GENDER

<sup>1</sup>Sinayskaya M.A., <sup>2,3</sup>Kurochkin O.N.

<sup>1</sup>Central Polyclinic of Syktyvkar, Syktyvkar, Russia (167000, Syktyvkar, Babushkin Street, 25), e-mail: sinayskaya@rambler.ru

<sup>2</sup>Komi Branch of Kirov State Medical University, Syktyvkar, Russia (167000, Syktyvkar, Babushkin Street, 11), e-mail: olga\_kgma@mail.ru

<sup>3</sup>Pitirim Sorokin Syktyvkar State University, Syktyvkar, Russia (167001, Syktyvkar, Oktyabrsky avenue, 55), e-mail: olga\_kgma@mail.ru

**The aim of the article is to identify gender-associated risk factors for mortality in patients with acute myocardial infarction.**

In the retrospective study 1744 patient records were examined. They had been diagnosed with «acute myocardial infarction» (992 (56,88%) men and 752 (43,12%) women. The average age of men was 61,12 ± 12,3 years, that of women – 70,82 ± 10,03 years). To identify factors associated with lethality stepwise multivariate analysis by means of logistic regression was carried out.

**As a result of the retrospective study certain factors indirectly associated with lethality during hospital stay were revealed (for male patients – age over 61, class of gravity Killip > II, ventricular arrhythmias, diabetes, a history of left ventricular ejection fraction  $\leq 44\%$ , the level of GFR  $\leq 60$  mL / min / 1,73 m<sup>2</sup>, for female patients – age over 72 years, Killip class of gravity > II, ventricular arrhythmias, hypertension history (negative correlation), mean arterial blood pressure at hospital admission  $\leq 93$  mmHg, the level of GFR  $\leq 46$  mL / min / 1,73 m<sup>2</sup>). These factors are combined in an assessment scale for fatal myocardial infarction risk.**

**Independent prognostic risk factors for mortality in MI patients, male and female separately, were revealed. The sample which was used to create the scale, gave results comparable with those obtained when using GRACE scale and RECORD scale.**

Key words: acute myocardial infarction, men, women, risk factors.

## Введение

Болезни системы кровообращения и ишемическая болезнь сердца (ИБС), в частности, являются основной причиной смерти в Российской Федерации и во многих других странах мира [8, 10, 19]. Эпидемиологические исследования показали, что в структуре женской смертности на первом месте, как и у мужчин, стоят сердечно-сосудистые заболевания, в том числе ИБС и инфаркт миокарда [2, 6]. Благодаря проводимому лечению в динамике отмечается тенденция к снижению смертности от ИБС. Так на 2005 г. она составила 435,9 на 100000 человек населения и 369,2 на 100000 человек населения в 2013 г. Число женщин, умирающих от ИМ каждый год, продолжает повышаться от 36,9 на 100000 населения в 2005 году до 40,0 на 100000 населения в 2013 году [1, 3].

Острый коронарный синдром (ОКС), в том числе острый инфаркт миокарда, требует от врача быстрой оценки риска развития неблагоприятных событий для определения дальнейшей тактики ведения пациента. Атипичное проявление ИБС среди женщин является причиной недостаточной и несвоевременной диагностики ИМ и неадекватной оценки риска летального исхода, что отрицательно сказывается на качестве оказания им первой помощи [4, 5, 7].

Для оценки риска существует ряд прогностических шкал – TIMI для ОКС с подъемами и без подъемов сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) [11, 15, 16], шкала GRACE, созданная по результатам одного из крупнейших регистров ОКС – международного регистра GRACE [13, 14, 18]. Существует шкала РЕКОРД, созданная на основании данных, полученных в Российском регистре ОКС РЕКОРД [9].

При этом существующие шкалы не учитывают половой принадлежности пациентов с ОКС, что может сказываться на их прогностической точности.

На основании вышеизложенного становится актуальным изучение клинического течения и исходов ИМ среди пациентов мужского и женского пола и выявление факторов риска летального исхода с позиций гендерных особенностей.

Цель: выявить факторы риска летального исхода у больных острым инфарктом миокарда с учетом гендерных особенностей.

Задачи:

1. Изучить структуру, течение и исходы острого инфаркта миокарда у больных мужского и женского пола.
2. Определить факторы риска летального исхода острого инфаркта миокарда среди пациентов мужского и женского пола.
3. Разработать прогностическую шкалу для оценки риска смертельного исхода острого инфаркта миокарда с учетом гендерных особенностей.

## Материал и методы

В ретроспективное исследование включены истории болезней пациентов с установленным диагнозом ИМ, госпитализированных в Коми республиканский кардиологический диспансер в период с 2003 по 2014 год. Критериями включения были: критерии инфаркта миокарда (повышение тропонинов и/или МВ-КФК, характерная клиническая картина, типичные изменения на ЭКГ), заключительный клинический диагноз в истории болезни – инфаркт миокарда, дата инфаркта – с 2003 по 2014 год включительно. Критерии исключения: нестабильная стенокардия, госпитализация позднее 7 дней от начала развития ИМ. Истории болезней выбраны методом случайного бесповторного отбора. В базу данных включена информация о возрасте, поле, времени от появления болевого синдрома до госпитализации, результаты клинического осмотра при поступлении, лабораторных и функциональных исследований, сведения о сопутствующих заболеваниях, осложнениях и исходах инфаркта миокарда.

В ходе исследования проанализировано 1744 истории болезни пациентов с ИМ, в том числе мужчин – 992 (56,88%) и 752 (43,12%) женщин, средний возраст мужчин составил  $61,12 \pm 12,3$  лет, женщин –  $70,82 \pm 10,03$  лет.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяли по формуле MDRD:  $СКФ (мл/мин/1,73 м^2) = 186 * \text{креатинин сыворотки крови (мг/дл)}^{-1,154} * \text{возраст}^{-0,203} * 0,742$  (для женщин). Стадия хронической болезни почек в соответствии с классификацией K/DOQI 2002 [17]. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле Devereux:  $ММЛЖ = 1,04 * ((МЖП + 3СЛЖ + КДР)^3 - КДР^3) - 13,6$  [12]. Определяли индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. Относительную толщину стенок миокарда (ОТС) – по формуле  $ОТС = (3СЛЖ + МЖП) / КДР$ .

Оценка риска летального исхода пациентов с острым инфарктом миокарда проводилась по шкале GRACE, включающей клинические характеристики (возраст, частота сердечных сокращений, систолическое давление, степень сердечной недостаточности по классификации Killip), наличие остановки сердца на момент поступления пациента, оценку изменений на электрокардиограмме, биохимические маркеры (кардиоспецифические ферменты, уровень креатинина сыворотки); и по шкале РЕКОРД, включающей класс Killip  $\geq II$ , подъем сегмента ST на исходной электрокардиограмме  $\geq 1$  мм, систолическое артериальное давление при поступлении  $\leq 100$  мм рт.ст., уровень гемоглобина при поступлении  $< 110$  г/л, возраст 65 лет и старше, сахарный диабет в анамнезе [9, 18].

Создание базы данных и обработка результатов

проводились при помощи программы Microsoft Excel 2010 года. Статистическая обработка проводилась при помощи программы Biostat, XLstat 2012, SPSS 17.0.

Для проверки вариационных рядов на нормальность распределения применяли тест Колмогорова-Смирнова. Количественные данные представлены как среднее арифметическое (M) ± стандартное отклонение (SD) в случае нормального распределения, сравнение которых проводили по парному и непарному t-критерию Стьюдента. При других распределениях данные представлены как медиана (Md) и квартили (Q), сравнение которых осуществлялось с использованием непараметрических критериев Вилкоксона и Манна-Уитни. Корреляционный анализ количественных признаков выполнен по Пирсону с расчетом коэффициента корреляции (r). Дискретные величины представлены в виде частот (процент наблюдений к общему числу обследованных). Для оценки различий дискретных величин использован критерий Пирсона  $\chi^2$  с введением поправки на непрерывность (по Йетсу), z-критерия. Результаты рассматривались как статистически значимые при  $p < 0,05$ , как имеющие тенденцию при  $p < 0,1$ .

Для оценки связи независимых факторов с зависимой бинарной переменной выполнялся пошаго-

вый многофакторный анализ методом логистической регрессии. При этом летальный исход в госпитальный период был использован в качестве зависимой переменной, все остальные анамнестические, клинические, лабораторные и функциональные переменные использовались в качестве предикторов. Уровень значимости для включения (исключения) предикторов в уравнение регрессии задавался таким, чтобы достигнутый уровень значимости  $\chi^2$  ( $P > \text{Chi-Square}$ ) для каждого предиктора по окончании пошаговой процедуры не превышал 10%. Относительный вклад отдельных предикторов выражался величиной статистики Вальда  $\chi^2$  (Wald Chi-Square), а также величиной стандартизованного коэффициента регрессии (Standardized Estimate).

Для оценки качества модели логистической регрессии использовался ROC-анализ. Прогностическую силу модели определяли по величине площади под кривой ROC – показателю AUC, в соответствии с экспертной шкалой: интервал AUC 0,9–1,0 – качество модели отличное, 0,8–0,9 – очень хорошее, 0,7–0,8 – хорошее, 0,6–0,7 – среднее, 0,5–0,6 – неудовлетворительное.

### Результаты и их обсуждение

Клиническая характеристика больных ИМ, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Таблица 1

**Клиническая характеристика больных ИМ, включенных в исследование (n=1744)**

Показатель	Мужчины (n=992)	Женщины (n=752)	P
Средний возраст, лет	61,12±12,3	70,82±10,03	0,000
Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, n (%)	632 (63,71)	446 (59,31)	0,068
Инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, n (%)	360 (36,29)	306 (40,69)	
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	309 (31,15)	258 (34,31)	0,179
Ишемическая болезнь сердца в анамнезе, n (%)	626 (63,1)	568 (75,53)	0,000
Сахарный диабет в анамнезе, n (%)	120 (12,1)	256 (34,04)	0,000
Дислипидемия в анамнезе, n (%)	466 (46,88)	410 (54,52)	0,002
Нарушение жирового обмена, n (%)	136 (13,71)	130 (17,29)	0,046
Гипертоническая болезнь в анамнезе, n (%)	714 (71,98)	668 (88,83)	0,000
Инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе, n (%)	133 (13,41)	143 (19,02)	0,002
Класс Killip	1,66±1,1	2,0±1,2	0,000
Время до госпитализации, ч.	4 (2;15)	4,5 (2;13)	n/з
ЧСС, уд/мин	77 (66;90)	80 (67,2;98)	0,0318
Среднее АД, мм рт.ст.	101,7 (86,7;113,3)	103,3 (86,7;116,7)	0,0365
Глюкоза, ммоль/л	6,2 (5,2;7,95)	7,7 (5,9;11,2)	0,000
Холестерин, ммоль/л	4,9 (4;5,7)	5,6 (4,6;6,5)	0,000
Гемоглобин, г/л	137 (126;147)	126 (114;135)	0,000
СКФ MDRD, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	73 (58,6;89,5)	57,4 (44,4;72,8)	0,000
Фракция выброса левого желудочка, n (%)	50 (42;60)	50 (40;60)	n/з
Рецидив ИМ, n (%)	65 (6,55)	60 (7,98)	n/з
Острая левожелудочковая недостаточность, n (%)	218 (21,98)	247 (32,85)	0,000
Ранняя постинфарктная стенокардия, n (%)	298 (30,04)	273 (36,3)	0,008
Госпитальная летальность, n (%)	141 (14,21)	154 (20,48)	0,000

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений, АД – артериальное давление, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ИМ – инфаркт миокарда, n/з – не значимо



Женщины с ИМ старше мужчин на 9 лет. Среди сопутствующих заболеваний женщины чаще, чем мужчины, имели сахарный диабет, гипертоническую болезнь, ишемическую болезнь сердца, дислипидемию, нарушение жирового обмена. У женщин реже, чем у мужчин, регистрировалась элевация сегмента ST.

При поступлении женщины, по сравнению с мужчинами, имели более высокие показатели глюкозы и холестерина крови и более низкие значения гемоглобина, СКФ. Клинически у женщин острый период инфаркта миокарда характеризовался более тяжелым течением: чаще отмечались острая левожелудочковая недостаточность, ранняя постинфарктная стенокардия, госпитальная летальность была почти в 1,5 раза выше, чем у мужчин.

Далее для выявления факторов летального исхода за период пребывания пациентов в стационаре

был проведен пошаговый многофакторный анализ методом логистической регрессии.

Для оценки связи различных факторов со смертельным исходом во время пребывания больных в стационаре проведен однофакторный анализ методом логистической регрессии. При этом в качестве зависимой бинарной переменной был использован летальный исход в стационаре. Анамнестические, лабораторные, функциональные показатели поочередно использовались в качестве независимых предикторов (независимые переменные). При этом в ходе однофакторного анализа оценивалась прогностическая значимость одного фактора изолированно от остальных, то есть не учитывалось влияние других факторов.

Факторы, ассоциировавшиеся с летальным исходом в стационаре у больных инфарктом миокарда мужского и женского пола, представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Факторы, ассоциировавшиеся с летальным исходом в стационаре у больных инфарктом миокарда мужского и женского пола**

	Факторы	Отношение рисков	95% доверительный интервал	p
Мужчины (n=992)	Возраст	1,08	1,061-1,1	<0,0001
	ПИКС	2,631	1,829-3,786	<0,0001
	Класс Killip	5,621	4,46-7,085	<0,0001
	Желудочковые нарушения ритма	10,319	6,471-16,454	<0,0001
	СД в анамнезе	1,684	1,038-2,732	0,035
	Среднее АД	0,966	0,958-0,973	<0,0001
	ФВ ЛЖ	0,93	0,911-0,95	<0,0001
	Уровень креатинина крови	3,765	2,623-5,404	<0,0001
	СКФ	0,957	0,948-0,967	<0,0001
Женщины (n=752)	Уровень глюкозы крови	1,226	1,156-1,301	<0,0001
	Возраст	1,068	1,046-1,091	<0,0001
	Класс Killip	7,835	5,736-10,704	<0,0001
	Желудочковые нарушения ритма	20,161	10,329-39,351	<0,0001
	ГБ в анамнезе	0,342	0,212-0,553	<0,0001
	Среднее АД	0,957	0,948-0,966	<0,0001
	ФВ ЛЖ	0,941	0,922-0,96	<0,0001
	Уровень креатинина крови	3,442	2,291-5,17	<0,0001
	СКФ	0,956	0,944-0,968	<0,0001
Гемоглобин	0,966	0,955-0,978	<0,0001	

*Примечание: ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, СД – сахарный диабет, АД – артериальное давление, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ГБ – гипертоническая болезнь.*

Для количественных переменных, показавших высокую прогностическую значимость, определялась «точка разделения» – пороговое значение показателя, разделяющее значения, ассоциирующиеся с высоким и низким уровнем летального исхода. Оптимальный порог для каждого показателя определялся с использованием метода ROC-анализа: выбиралось значение, продемонстрировавшее равные значения чувствительности и специфичности в предсказующем значении модели. Установлены «точки разделения»: для пациентов мужского пола: возраст старше 61 года, класс Killip > II, среднее АД при поступлении ≤ 92 мм рт.ст., фракция выброса левого желудочка ≤ 44%, скорость клубочковой фильтрации ≤ 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, уровень креатинина крови >1,3 мг/дл, уровень глюкозы крови > 6,25 ммоль/л; для пациентов женского пола: возраст старше 72 лет,

класс Killip > II, среднее АД при поступлении ≤ 92 мм рт.ст., фракция выброса левого желудочка ≤ 42%, скорость клубочковой фильтрации ≤ 46 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, уровень креатинина крови >1,2 мг/дл, уровень гемоглобина крови ≤ 114 г/л.

Для выявления наиболее значимых предикторов госпитальной летальности использовался пошаговый многофакторный анализ методом логистической регрессии, который учитывает весь комплекс взаимодействий различных факторов и установленных пороговых значений количественных показателей. В итоге выделены наиболее значимые факторы летального исхода среди пациентов мужского и женского пола.

Наиболее сильные предикторы летального исхода в стационаре у больных инфарктом миокарда мужского и женского пола представлены в таблице 3.

**Наиболее сильные предикторы летального исхода в стационаре  
у больных инфарктом миокарда мужского и женского пола**

	Факторы	Отношение рисков	95% доверительный интервал	p
Мужчины (n=992)	Возраст > 61 года	5,374	3,477-8,306	0,01
	Класс Killip > II	50,499	29,784-85,622	<0,0001
	Желудочковые нарушения ритма	10,319	6,471-16,454	<0,0001
	СД в анамнезе	1,684	1,038-2,732	0,011
	ФВ ЛЖ ≤ 44%	4,323	2,643-7,068	0,004
	СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	6,022	3,961-9,156	<0,013
Женщины (n=752)	Возраст >72 лет	3,28	2,236-4,813	<0,0001
	Класс Killip > II	45,888	25,492-82,602	<0,0001
	Желудочковые нарушения ритма	20,161	10,329-39,351	<0,0001
	ГБ в анамнезе	0,342	0,212-0,553	0,008
	Среднее АД ≤ 93 мм рт.ст	6,347	4,271-9,432	0,018
	СКФ ≤ 46 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	5,437	3,536-8,36	0,003

*Примечание: СД – сахарный диабет, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ГБ – гипертоническая болезнь, АД – артериальное давление.*

У больных инфарктом миокарда мужского пола наиболее сильная связь со смертельным исходом заболевания установлена у показателей: возраст старше 61 года, класс тяжести Killip > II, желудочковые нарушения ритма, сахарный диабет в анамнезе, фракция выброса левого желудочка ≤ 44%, уровень СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

У больных инфарктом миокарда женского пола определены наиболее значимые факторы летального исхода в стационаре: возраст старше 72 лет, класс тяжести Killip > II, желудочковые нарушения ритма, гипертоническая болезнь в анамнезе (отрицательная связь), среднее артериальное давление при поступлении ≤ 93 мм рт.ст., уровень СКФ ≤ 46 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

В ходе проведенного исследования выявлены следующие различия в факторах риска летального исхода в стационаре среди пациентов мужского и женского пола.

В связи с более поздним развитием атеросклероза у женщин пороговое значение возраста пациентов женского пола на 11 лет превышает значение для пациентов мужского пола.

Известно, что артериальная гипертензия (АГ) является фактором риска инфаркта миокарда и других сосудистых катастроф. По результатам проведенного исследования, больные инфарктом миокарда с сопутствующей гипертонической болезнью, по сравнению с больными ИМ без гипертонической болезни, чаще были женского пола (51,5% и 20,3%, p<0,001) и более старшего возраста (66,8±11,1 и 61,7±13,6 лет, p<0,001), у них чаще имелись такие сопутствующие заболевания, как хроническая форма ИБС (стенокардия напряжения) (78,8% и 64,9%, p<0,001), сахарный диабет (24,7% и 9,6%, p<0,001). Больные ИМ с ГБ имели ниже уровень СКФ, по сравнению с пациентами без сопутствующей ГБ ((70,3 (53,1; 86,5) и 74,1 (59,8; 92,3), p<0,01, соответственно). В то же время в группе больных ИМ с сопутствующей ГБ, по сравнению с больными ИМ без ГБ, реже регистрировался класс Killip IV (7,3% и 14,2%, p<0,001), реже формировался инфаркт миокарда с зубцом Q (при ИМпСТ – 59,8% и 61,7%, при ИМбпСТ – 13,0% и 27,3%; p<0,05), соответственно; госпитальная летальность составила 9%, у больных ИМ без ГБ – 22,8% (p<0,001). По данным эхокардиографии у больных ИМ с сопутствующей

ГБ, по сравнению с больными ИМ без ГБ, установлен более высокий индекс массы миокарда левого желудочка (160,1 (135,7; 194,3) и 146,3 (114,7; 179,8), p<0,001), более высокая относительная толщина стенок левого желудочка (0,42 (0,37; 0,48) и 0,4 (0,36; 0,46), p<0,001), чаще наблюдался концентрический тип ремоделирования левого желудочка (39% и 29,7%, p<0,001). Таким образом, миокард у больных артериальной гипертензией оказывается подготовленным к внезапному возрастанию нагрузки и при развитии ИМ отвечает быстрым притоком своей массы, что способствует сохранению высокой фракции выброса ЛЖ, уменьшению глубины поражения сердечной мышцы. Возможно, защитная роль сопутствующей ГБ обусловлена наличием концентрической гипертрофии левого желудочка у пациентов данной группы. Несмотря на то, что пациенты с сопутствующей АГ имели более высокие показатели среднего АД при поступлении, по сравнению с пациентами без АГ (106,7 (93,3; 120) и 96,7 (83,3; 106,7); p<0,001), ГБ показала отрицательную связь с летальным исходом среди пациентов женского пола.

Среди пациентов мужского пола гипертоническая болезнь встречалась реже, по сравнению с пациентами женского, поэтому данный фактор не показал свою связь (отрицательную) с летальным исходом среди мужчин.

Сопутствующий сахарный диабет у больных инфарктом миокарда в однофакторном анализе ассоциировался с высоким риском летального исхода, в то время как при включении этого показателя в многофакторный анализ эта связь оказалась незначимой для больных ИМ женского пола, в результате чего СД не вошел в окончательную модель для этой группы пациентов.

Для количественной оценки модели каждому выявленному предиктору был присвоен вес, равный 1 баллу: 0 баллов означало отсутствие любого из выявленных независимых прогностических факторов, 1 балл – наличие хотя бы одного фактора, 2 балла – наличие двух факторов и т.д. до 6 баллов (в случае если у больного были все 6 прогностических факторов). Балльная оценка прогностических факторов риска госпитальной летальности больных инфарктом миокарда мужского и женского пола представлена в таблице 4.

**Балльная оценка прогностических факторов госпитальной летальности больных инфарктом миокарда мужского и женского пола**

Пол	Факторы	Баллы
Мужчины (n=992)	Возраст > 61 года	1 балл
	Класс Killip > II	1 балл
	СД в анамнезе	1 балл
	ФВ ЛЖ ≤ 44%	1 балл
	Желудочковые нарушения ритма	1 балл
	СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	1 балл
Женщины (n=752)	Возраст > 72 лет	1 балл
	Класс Killip > II	1 балл
	Среднее АД ≤ 92 мм рт.ст	1 балл
	Отсутствие ГБ в анамнезе	1 балл
	СКФ ≤ 46 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	1 балл
	Желудочковые нарушения ритма	1 балл

Примечание: СД – сахарный диабет, АД – артериальное давление, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

В результате получена 7-балльная шкала оценки риска летального исхода больных инфарктом миокарда мужского и женского пола.

Связь оценок по разработанной прогностической шкале с частотой смертельных исходов за период пребывания в стационаре представлена на рисунке 1.

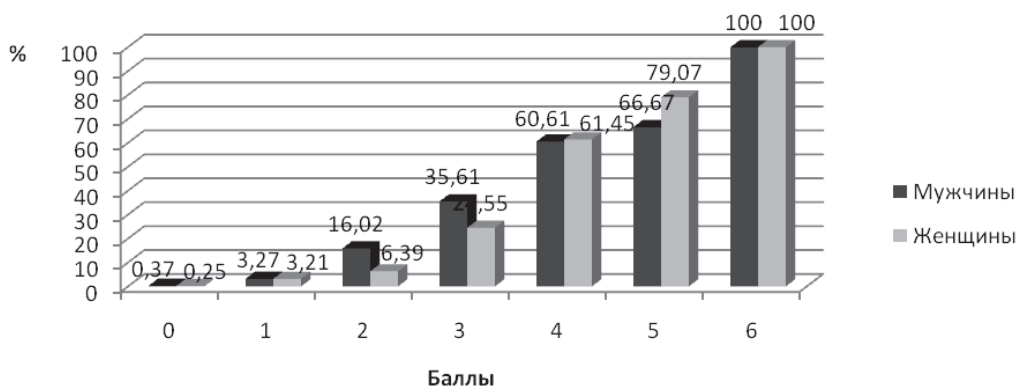


Рис. 1. Связь оценок по разработанной прогностической шкале с частотой смертельных исходов за период пребывания в стационаре

С увеличением количества баллов достоверно увеличивалась вероятность летального исхода (для пациентов мужского пола  $r=0,978$ ,  $p=0,000$ ; для пациентов женского пола  $r=0,962$ ,  $p=0,000$ ).

Для практического использования предложенной шкалы было определено значение, разделяющее больных на категории низкого и высокого риска. Для этого построена характеристическая кривая (ROC-кривая), позволяющая сравнить прогностическую

точность нескольких факторов, оценив площадь под кривой, которая тем больше, чем выше прогностическая точность. В ходе проведения ROC-анализа в качестве зависимой переменной был летальный исход, независимой переменной – число баллов прогностической модели у каждого больного.

На рисунках 2–3 представлены ROC-кривые для предложенных моделей оценки риска смерти больного ИМ мужского и женского пола.

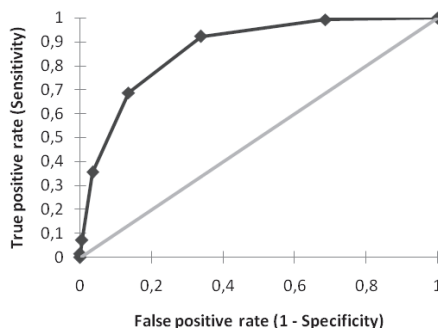


Рис. 2. ROC-кривая для предложенной шкалы оценки госпитальной смертности больных инфарктом миокарда мужского пола

Кривая шкалы не пересекает диагональ абсолютной неинформативности теста, а большая площадь

под кривой ( $AUC=0,868$ ,  $p<0,0001$ ) свидетельствует о высокой прогностической значимости шкалы.

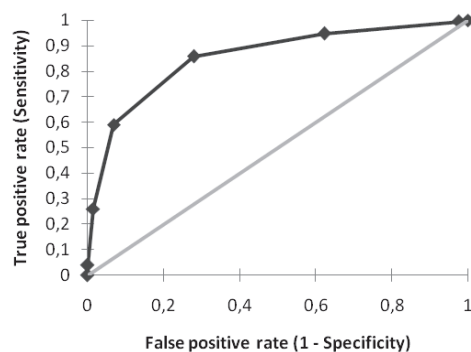


Рис.3. ROC-кривая для предложенной шкалы оценки госпитальной смертности больных инфарктом миокарда женского пола

Площадь под кривой-ROC для прогностической шкалы оценки риска летального исхода среди пациентов женского пола составила  $0,855$ ;  $p<0,0001$ , что так же свидетельствует о верном выборе пограничного значения суммы баллов прогностической

модели и высокой прогностической значимости шкалы.

В таблице 5 представлены прогностические чувствительность и специфичность оценки по предложенной шкале оценки риска смерти.

Таблица 5

#### Прогностические чувствительность и специфичность оценки по предложенной шкале оценки риска смерти

Баллы	Чувствительность, %		Специфичность, %	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
0	100	100	0	0
1	99,3	99,4	31,4	2,5
2	<b>92,2</b>	94,8	<b>66,2</b>	37,8
3	68,8	<b>85,7</b>	86,5	<b>72,1</b>
4	35,5	59,1	96,5	93,1
5	7,1	26,0	99,5	98,5
6	1,4	3,9	100	100,

Для оценки 2 балла для мужчин и 3 балла для женщин чувствительность и специфичность превысили 50%, что является обязательным требованием к прогностическому тесту. Поэтому разделительным уровнем для шкалы оценки риска летального исхода в стационаре среди пациентов мужского пола было выбрано значение 2 балла, среди пациентов женского пола – 3 балла. Соответственно, больные инфарктом миокарда мужского пола, которые имели как мини-

мум 2, и больные женского пола, имеющие 3 балла из 6 показателей шкалы, были отнесены к категории высокого риска.

С использованием ROC-анализа проводилось сравнение прогностического значения предложенной шкалы со шкалами «GRACE» и «РЕКОРД».

На рисунке 4 представлены характеристические ROC-кривые для сравниваемых моделей.

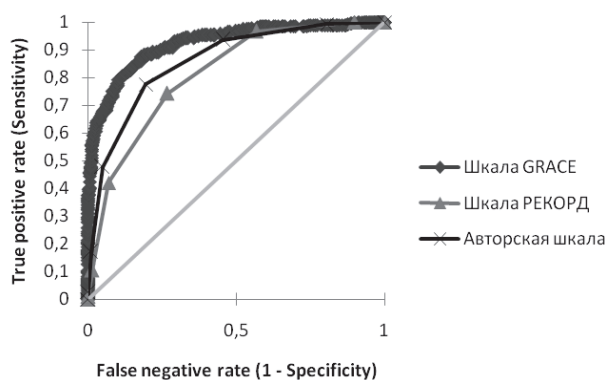


Рис. 4. ROC-кривые для сравниваемых моделей оценки риска летального исхода больных острым инфарктом миокарда

Площадь под кривой предложенной шкалы составляет 0,860, площадь под кривой шкалы «РЕКОРД» – 0,815 и под кривой шкалы «GRACE» – 0,924.

### Заключение

У большинства женщин инфаркт миокарда развился в пожилом возрасте. К этому времени женщины имели более широкий, по сравнению с мужчинами, спектр сопутствующих заболеваний, включающий сахарный диабет, дислипидемию, гипертоническую болезнь, и более высокие показатели сахара и холестерина в крови, и сниженную скорость клубочковой фильтрации при поступлении. Учитывая более тяжелый соматический статус, у женщин закономерно чаще встречалось осложненное течение инфаркта миокарда с более высоким уровнем госпитальной летальности.

В результате проведенного пошагового анализа методом логистической регрессии были выявлены независимые прогностические факторы риска летального исхода отдельно для пациентов мужского и женского пола. Предложена модель прогнозирования смерти за период пребывания в стационаре. ROC-кривые указывают на то, что точность предложенной нами прогностической шкалы не уступает точности моделям «GRACE» и «РЕКОРД». Величина площадей под кривыми сопоставима. Это позволяет сделать вывод, что предсказывающая способность предложенной прогностической модели в условиях клинической практики сопоставима со шкалами «РЕКОРД» и «GRACE».

Указанные модели выбраны по той причине, что они одинаково подходят для оценки прогноза как у больных ИМпST, так и у больных ИМбпST, и имеют набор параметров, определяемых в реальной клинической практике.

### Список литературы

1. Барбараш О.Л., Васильева О.А., Тавлужева Е.В. Гендерные особенности применения реперфузионной терапии у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // Кардиоваск. терапия и профилактика. 2010. № 8. С. 12–16.
2. Браунвальд Е. Болезни сердца по Браунвальду: руководство по сердечно-сосудистой медицине / под ред. П. Либби и др.; пер. с англ., под общ. ред. Р.Г. Оганова: в 4 т. М.: Логосфера, 2013. 2756 с.
3. Дианов М.А., Никитина С.Ю. Здравоохранение в России. 2015. Статистический сборник [Электронный ресурс] // Росстат. М., 2015. URL: [http://www.gks.ru/free\\_doc/doc\\_2015/zdrav15.pdf](http://www.gks.ru/free_doc/doc_2015/zdrav15.pdf). (дата обращения: 11.12.2016.)
4. Курочкина О.Н., Спаский А.А., Хохлов А.Л. Течение инфаркта миокарда с позиции гендерных различий: результаты ретроспективного исследования // Проблемы женского здоровья. 2012. № 3. С. 18–23.
5. Лошакова О. Ишемическая болезнь сердца у женщин: некоторые клинико-морфологические особенности, факторы риска и прогноз // Врач. 2011. № 1. С. 67–70.
6. Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Калинина А.М. Новый способ оценки индивидуального сердечно-сосудистого риска для населения России // Кардиология. 2008. № 5. С. 87–92.
7. Семакина А.В., Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г. Клинико-анамнестические и лабораторно-инструментальные характеристики инфаркта миокарда и ранний постгоспитальный прогноз заболевания у

мужчин и женщин // Проблемы женского здоровья. 2010. № 2. С. 12–21.

8. Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» // Российский кардиологический журнал. 2012. № 5. С. 6–10.

9. Эрлих А.Д. Шкала для ранней оценки риска смерти и развития инфаркта миокарда в период пребывания в стационаре больных с острыми коронарными синдромами (на основе данных регистра РЕКОРД) // Кардиология. 2010. № 10. С. 11–16.

10. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Острый коронарный синдром в клинической практике: отличия в степени риска, лечении и исходах у мужчин и женщин (по результатам регистра РЕКОРД) // Кардиоваск. терапия и профилактика. 2011. Т. 10, № 8. С. 45–51.

11. Antman E.M., Anbe D.T., Armstrong P.W. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction) // J. Amer. Coll. Cardiol. 2004. Vol. 44. P. 1–211.

12. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: Anatomic validation of the method // Circulation. 1977. Vol. 55. P. 613–618.

13. Fox K.A., Eagle K.A., Gore J.M. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009 – GRACE; GRACE and GRACE 2 Investigators // Heart. 2010. Vol. 96, № 14. P. 1095–1101.

14. Granger C.B., Goldberg R.J., Dabbous O. Predictors of hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events // Arch. Intern. Med. 2003. Vol. 163. P. 2345–2353.

15. Morrow D.A., Antman E.M., Charlesworth A. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy // Circulation. 2000. Vol. 102 (17). P. 2031–2037.

16. Morrow D.A., Antman E.M., Giugliano R.P. A simple risk index for rapid initial triage of patients with ST-elevation myocardial infarction: an InTIME II substudy // Lancet. 2001. Vol. 358. P. 1571–1575.

17. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. // Am. J. Kidney Dis. 2002. Vol. 39, № 1. P. 1–226.

18. The GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. // Am. Heart. J. 2001. Vol. 141. P. 190–199.

19. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [Electronic resource] // WHO. 2016. Access mode: [www.whocc.no/atcddd](http://www.whocc.no/atcddd).

### References

1. Barbarash O.L., Vasil'eva O.A., Tavlueva E.V. Gender peculiarities of application of reperfusion therapy in patients with myocardial infarction with ST-segment

- elevation. *Kardiovask. terapiya i profilaktika*. 2010, no 8, pp. 12–16.
2. Braunval'd E. *Bolezni serdtsa po Braunval'du: rukovodstvo po serdechno-sosudistoy meditsine* [Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine]. P. Libbi et al (eds); transl. from English, R.G. Oganov (ed); in four volumes. Moscow: Logosfera, 2013. 2756 p.
  3. Dianov M.A., Nikitina S.Yu. *Zdravookhranenie v Rossii*. 2015. *Statisticheskii sbornik* [Public Health in Russia. 2015. Statistical compendium]. Rosstat. Moscow, 2015. Available at: URL: [http://www.gks.ru/free\\_doc/doc\\_2015/zdrav15.pdf](http://www.gks.ru/free_doc/doc_2015/zdrav15.pdf). (accessed 11.12.2016.)
  4. Kurochkina O.N., Spasskiy A.A., Khokhlov A.L. The course of myocardial infarction from the position of gender differences: the results of a retrospective study. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*. 2012, no. 3, pp. 18–23.
  5. Loshakova O. Coronary artery disease in women: some clinical and morphological features, risk factors and prognosis. *Vrach*. 2011, no. 1, pp. 67–70.
  6. Oganov R.G., Shal'nova S.A., Kalinina A.M. New method of evaluation of individual cardiovascular risk for the population of Russia. *Kardiologiya*. 2008, no. 5, pp. 87–92.
  7. Semakina A.V., Saygitov R.T., Glezer M.G. Clinical, anamnestic, laboratory and instrumental characteristics of myocardial infarction and early post-hospital prognosis in men and women. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*. 2010, no. 2, pp. 12–21.
  8. Shal'nova S.A., Konradi A.O., Karpov Yu.A. Analysis of mortality from cardiovascular diseases in 12 regions of the Russian Federation involved in the study «Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia». *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2012, no. 5, pp. 6–10.
  9. Erlikh A.D. Scale for early assessment of risk of death and myocardial infarction during the period of hospital stay of patients with acute coronary syndromes (based on the register data RECORD). *Kardiologiya*. 2010, no. 10, pp. 11–16.
  10. Erlikh A.D., Gratsianskiy N.A. Acute coronary syndrome in clinical practice: differences in risk, treatment and outcomes in men and women (results register RECORD). *Kardiovask. terapiya i profilaktika*. 2011, vol. 10, no. 8, pp. 45–51.
  11. Antman E.M., Anbe D.T., Armstrong P.W. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction). *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2004. Vol. 44, pp. 1–211.
  12. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: Anatomic validation of the method. *Circulation*. 1977. Vol. 55, pp. 613–618.
  13. Fox K.A., Eagle K.A., Gore J.M. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009 – GRACE; GRACE and GRACE 2 Investigators. *Heart*. 2010. Vol. 96, no. 14, pp. 1095–1101.
  14. Granger C.B., Goldberg R.J., Dabbous O. Predictors of hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch. Intern. Med.* 2003. Vol. 163, pp. 2345–2353.
  15. Morrow D.A., Antman E.M., Charlesworth A. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation*. 2000. Vol. 102 (17), pp. 2031–2037.
  16. Morrow D.A., Antman E.M., Giugliano R.P. A simple risk index for rapid initial triage of patients with ST-elevation myocardial infarction: an InTIME II substudy. *Lancet*. 2001. Vol. 358, pp. 1571–1575.
  17. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am. J. Kidney Dis.* 2002. Vol. 39, no. 1, pp. 1–226.
  18. The GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am. Heart. J.* 2001. Vol. 141, pp. 190–199.
  19. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. WHO. 2016. Access mode: [www.whocc.no/atcddd](http://www.whocc.no/atcddd).

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 616.516:612.017.20

## ХАРАКТЕР ИЗМЕНЕНИЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С КРАСНЫМ ПЛОСКИМ ЛИШАЕМ

*И.И. Бажина<sup>1</sup>, С.В. Кошкин<sup>1</sup>, Г.А. Зайцева<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: koshkin\_sergeri@mail.ru

<sup>2</sup>ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России», Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. Красноармейская, 72), e-mail: immunlab@yandex.ru

**В статье представлены данные о характере изменений иммунологических показателей у пациентов с красным плоским лишаем. Полученные результаты свидетельствуют о дисфункции иммунитета, которая проявляется в напряженной работе отдельных компонентов иммунной системы и в недостаточности некоторых ее параметров (достоверное снижение абсолютного количества лимфоцитов, процента фагоцитирующих нейтрофилов, повышение НСТ-теста, IgM, что объясняет выраженность воспалительного процесса.**

Ключевые слова: красный плоский лишай, иммунологические показатели, дисфункция иммунитета.

## CHARACTER OF CHANGES OF IMMUNOLOGICAL INDICATORS IN PATIENTS WITH LICHEN PLANUS

*<sup>1</sup>Bazhina I.I., <sup>1</sup>Koshkin S.V., <sup>2</sup>Zaitseva G.A.*

<sup>1</sup>Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: koshkin\_sergeri@mail.ru

<sup>2</sup>Kirov Scientific Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Kirov, Russia (610027, Kirov, Krasnoarmeyskaya Street, 72), e-mail: immunlab@yandex.ru

**The article presents information on the character of changes in immunological parameters in patients with Lichen planus. The obtained results testify to immunity dysfunction, which is manifested in the intensive work of individual components of the immune system and in the insufficiency of some of its parameters (significant decrease in the absolute number of lymphocytes, percentage of phagocytic neutrophils, increase in the NCT test, IgM, which explains the severity of the inflammatory process.**

Key words: lichen planus, immunological parameters, immunity dysfunction.

### Введение

Красный плоский лишай (КПЛ) относится к числу важных проблем клинической дерматологии, что связано с наличием тяжело протекающих форм заболевания, хроническим течением, возможной опухолевой трансформацией очагов поражения, трудностями диагностики атипичных клинических форм дерматоза, недостаточным эффектом от применяемой терапии [1]. В общей структуре заболеваемости среди населения КПЛ составляет 0,1–2%, а среди болезней слизистой оболочки полости рта до 30–35% [2]. В настоящее время этиология и патогенез КПЛ остаются мало выясненными, а лечение заболевания представляет определенные трудности. Согласно данным последних публикаций отечественных и зарубежных авторов, КПЛ принято рассматривать как мультифакторное заболевание, в патогенезе которого участвуют различные нейроэндокринные, иммунные, интоксикационные и метаболические процессы. Красный плоский лишай часто сочетается с различными сопутствующими соматическими заболеваниями, описываются случаи лихеноидного поражения пищевода, желудка, кишечника, мочевого пузыря, матки, что позволяет говорить о системности патологического процесса [3].

В связи с ухудшением экологической обстановки и возрастанием антигенной нагрузки на организм человека, приводящей не только к функциональным, но и структурным нарушениям, изменения, происходящие в иммунной системе при КПЛ, представляют особый интерес. В результате выполненных исследований удалось выявить закономерность развития лихеноидно-тканевой реакции при КПЛ, в основе которой лежат нарушения иммунитета, характеризующиеся, главным образом, как гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ) [4].

Поскольку основой КПЛ является иммунное воспаление, коррекция иммунитета у этих больных приобретает особое значение. Получены данные о наследственной предрасположенности к красному плоскому лишаю. Описаны семьдесят случаев семейного заболевания этим дерматозом, отмечено, что в основном заболевают родственники во втором и третьем поколениях. Выявили различную частоту встречаемости антигенов гистосовместимости системы HLA при отдельных клинических формах КПЛ. У больных при распространенных формах дерматоза при эрозивно-язвенной и веррукозной разновидностях чаще определялись антигены HLA: A3, B5, B8, B35. Также наблюдалось увеличение частоты гаплотипа HLA-A3, B35 и антигена B7 [10–12].

Считается, что триггерами КПЛ являются вирусы (вирус гепатита С, передающийся парентерально, вирус герпеса человека 6 типа, вирус герпеса человека 7 типа, вирус простого герпеса, вирус варицелла зостер), вакцинации (гепатит В), бактерии (*Helicobacter pylori*), стоматологические материалы (амальгама, ртуть, медь, золото), лекарства (каптоприл, эналаприл, лабеталол, метилдопа, пропранолол, хлорохин, гидрохлорохин, хинакрин, хлоротиазид, гидрохлортиазид, соли золота, пеницилламин, хинидин), аутоиммунные заболевания (5). Тяжелая форма заболевания, так называемый «вульвовагинит-десневой синдром» при КПЛ, как предполагается, связан с аллелями HLA класса II (HLA-DQB1) [6, 7, 8, 9, 13, 14].

Таким образом, имеются лишь единичные, посвященные названным вопросам работы, что требует дальнейшего изучения.

### Материал и методы

Наблюдали 10 пациентов в возрасте от 36 до 76 лет. Давность заболевания – от 1 до 10 лет. Группу сравнения для оценки иммунологических показателей составили 300 здоровых доноров (табл. 1).

Взятие крови для исследования показателей иммунологической реактивности проводили в одинаковых условиях в одно и то же время суток.

Подсчет количества CD3, CD4, CD8, CD20 лимфоцитов в периферической крови осуществляли в реакции непрямой иммунофлюоресценции, уровень иммуноглобулинов классов G, A, M выявляли методом радиальной иммунофузии по G. Mancini, используя моноспецифические сыворотки. Фагоцитарную активность нейтрофилов оценивали, используя в качестве фагоцитируемого объекта инертные частицы латекса размером 0,8 м по методу С.Г. Потаповой, подсчитывая при этом процент фагоцитирующих нейтрофилов (ФАН) и фагоцитарный индекс (ФИ), т.е. среднее количество частиц латекса, поглощаемых одним фагоцитом. О состоянии кислородзависимого метаболизма нейтрофилов судили по результатам спонтанного НСТ-теста. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) определяли методом осаждения полиэтиленгликолем (табл. 1).

Статистический анализ полученных результатов исследований проводили с помощью персонального компьютера с использованием пакета прикладных программ для «Microsoft-Excel», версия 11.0 для Windows xp, программы «Biostat», применяя методы общей статистики (M – средняя арифметическая величина, mх – средняя ошибка средней, процентное распределение), сравнения двух величин по t-тесту Стьюдента.

Таблица 1

**Иммунологические показатели у больных красным плоским лишаем**

Показатели	Контрольная группа (n=300)	Больные (n=10)	t	p
Le, 10 <sup>9</sup> /л	6,1±0,1	6,63±0,72	0,73	>0,05
Лимфоциты, %	30,9±1,76	34,9±3,57	1	>0,05
(Т-лимфоциты) CD3 <sup>+</sup> , %	64,1±1,25	73,2±3,61	2,38	<0,05
(Т-лимфоциты) CD3 <sup>+</sup> , абс.	1,04±0,074	1,65±0,24	2,42	<0,05
(В-лимфоциты) CD20 <sup>+</sup> , %	9,9±0,77	15,0±3,0	1,65	>0,05
(В-лимфоциты) CD20 <sup>+</sup> , абс.	0,17±0,02	0,39±0,11	1,97	>0,05
HLA-DR <sup>+</sup> , %	19,5±1,06	20±2,37	0,19	>0,05
HLA-DR <sup>+</sup> , абс.	0,33±0,023	0,47±0,10	1,34	>0,05
НК-клетки (CD16 <sup>+</sup> ), %	18,2±1,95	10,9±2,32	2,41	<0,05
CD16 <sup>+</sup> , абс.	0,37±0,050	0,26±0,07	1,28	>0,05
CD4 <sup>+</sup> , %	53,5±1,4	46,0±3,2	2,15	<0,05
CD4 <sup>+</sup> , абс.	0,62±0,042	0,73±0,09	1,11	>0,05
CD8 <sup>+</sup> , %	28,7±0,98	26±2,0	1,21	>0,05
CD8 <sup>+</sup> , абс.	0,34±0,0028	0,44±0,08	1,25	>0,05
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1,8±0,08	1,93±0,27	0,46	>0,05
ФАН, %	79,0±1,3	59,0±4,1	4,65	<0,001
ФИ	8,0±0,2	8,5±0,4	1,12	>0,05
НСТ, %	12,2±1,2	18,9±2,62	2,32	<0,05
IgG, г/л	11,0±0,15	12,1±0,97	1,12	>0,05
IgA, г/л	2,2±0,04	2,6±0,4	1,0	>0,05
IgM, г/л	1,6±0,04	0,9±0,2	3,43	<0,001

### Результаты и их обсуждение

Анализ полученных данных позволил констатировать достоверное снижение абсолютного количества CD16<sup>+</sup> лимфоцитов (p<0,05), абсолютного и относительного количества CD3<sup>+</sup> лимфоцитов (p<0,05), относительного количества CD4<sup>+</sup> клеток (p<0,05), процента фагоцитирующих нейтрофилов (<0,001) в группе больных. В то же время отмечено повышение значений следующих показателей: показателя НСТ-теста (<0,05) и IgM (p<0,001) в сыворотке крови.

### Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о дисфункции иммунитета, которая проявляется в напряженной работе отдельных компонентов иммунной системы и в недостаточности некоторых ее параметров. Совокупность этих показателей характеризует развитие воспалительного процесса у больных с красным плоским лишаем.

Пациенты нуждаются в систематическом иммунологическом мониторинге, что позволит предотвра-



тить хронизацию патологического процесса и более качественно провести реабилитационные мероприятия.

### Список литературы

1. *Машкиллеисон А.Л., Скрипкин Ю.К.* Патогенетические особенности комплексного лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта. М: 1998. 18 с.
2. Oral lichen planus in patients with chronic liver diseases // *Infection*. 2003; (6): 383–386.
3. *Ломоносов К.М.* Красный плоский лишай // *Лечащий врач*. 2003; (9): 35–39.
4. *Потекаев Н.С.* и соавт. Этиология и патогенез красного плоского лишая // *Вестник дерматологии и венерологии*; 1977 (11): 59–62.
5. *Дерматовенерология, 2010.* (Клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов) [под ред. Кубановой А.А.] М: ДЭКС-ПРЕСС. 2010; 428.
6. *Nico M.M., Fernandes J.D., Lourenço S.V.* Oral lichen planus // *An Bras Dermatol*. 2011; 86(4): 633–41.
7. *Гаджимурадов М.Н., Гунашева А.А.* Атипичные формы красного плоского лишая: клинические проявления, дифференциальная диагностика и лечение // *Клиническая дерматология и венерология*. 2009; (3): 80–85.
8. *Федотова К.Ю., Жукова О.В., Круглова Л.С., Птацинский Р.И.* Красный плоский лишай: этиология, патогенез, клинические формы, гистологическая картина и основные принципы лечения // *Клиническая дерматология и венерология*. 2014; (6): 9–19.
9. *Гараева З.Ш., Юсупова Л.А., Мавлютова Г.И.* и др. Красный плоский лишай. Современные аспекты дифференциальной диагностики // *Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции «Казанские дерматологические чтения: синтез науки и практики»*. 2015: 17–23.
10. *Бутов Ю.С., Васенова В.Ю., Анисимова Т.В.* Лихены // *Клиническая дерматовенерология*. 2009; 2: 184–205.
11. *Юсупова Л.А.* Красный плоский лишай. Сборник научных статей и тезисов научно-практической конференции «Инфекции, передаваемые половым путем, и репродуктивное здоровье населения // *Современные методы диагностики и лечения дерматозов*. 2015: 109–116.
12. *Cevasco N.C., Bergfeld W.F., Remzi B.K., de Knott H.R.* A case-series of 29 patients with lichen planopilaris: the Cleveland Clinic Foundation experience on evaluation, diagnosis, and treatment // *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57 (1): 47–53.
13. *Городилова Е.А., Гилева О.С., Кошкин С.В., Халявина И.Н.* Междисциплинарные подходы к комплексному лечению больных с распространенным красным плоским лишаем кожи и слизистой оболочки рта, роль патогенетического лечения // *Вятский медицинский вестник*. 2016; (4): 20–26.
14. *Городилова Е.А., Гилева О.С., Кошкин С.В., Халявина И.Н., Либик Т.В.* Профилактика травматических повреждений слизистой полости рта и пародонта при протетическом лечении пациентов с кожно-слизистым дерматозом // *Актуальные проблемы*

стоматологии. Сборник научных статей Всероссийской научно-практической конференции, Казань, 2017: 113–118.

### References

1. *Mashkilleison A. L., Skripkin U.K.* Pathogenetic features of complex treatment of erosive-ulcerative form of red flat lichen mucosa of oral cavity. Moscow, 1998, 18 p.
2. Oral lichen planus in patients with chronic liver diseases. *Infection*. 2003; (6): 383–386.
3. *Lomonosov K.M.* Lichen planus. *Lechashii vrach*. 2003; (9): 35–39.
4. *Potekaev N.S. et al.* Etiology and pathogenesis of lichen ruber planus. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 1977 (11): 59–62.
5. *Kubanova A.A. (ed).* *Dermatovenerology 2010. Clinical guidelines. Clinical recommendation* (Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists). Moscow: DEKS-PRESS. 2010; 428 p.
6. *Nico M.M., Fernandes J.D., Lourenço S.V.* Oral lichen planus. *An Bras Dermatol* 2011; 86(4): 633–41.
7. *Gadgimuradov M.N., Gunasheva A.A.* Atypical forms of lichen ruber planus: clinical manifestations, differential diagnosis and treatment. *Clinical dermatology and venereology*. 2009; (3): 80–85.
8. *Fedotova K.U., Zhukova O.V., Kruglova L.S., Ptaschinskiy R.I.* Lichen ruber planus: etiology, pathogenesis, clinical forms, histological picture and the main principles of treatment. *Clinical dermatology and venereology*. 2014; (6): 9–19.
9. *Garaeva Z.Sh., Yusupova L.A., Mavlyutova G.I. et al.* Lichen ruber planus. *Collection of materials of the All-Russian Scientific and Practical Conference «Kazan Dermatological Readings: Synthesis of Science and Practice»*. 2015: 17–23.
10. *Butov U.S., Vasenova V.U., Anisimova T.V.* Lichens. *Clinical dermatology and venereology*. 2009; 2: 184–205.
11. *Usupova L.A.* Lichen ruber planus. *Collection of scientific articles and abstracts of the scientific and practical conference «Sexually Transmitted Infections and Reproductive Health of the Population. Modern methods of diagnosis and treatment of dermatoses»*. 2015: 109–116.
12. *Cevasco N.C., Bergfeld W.F., Remzi B.K., de Knott H.R.* A case-series of 29 patients with lichen planopilaris: the Cleveland Clinic Foundation experience on evaluation, diagnosis, and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57 (1): 47–53.
13. *Gorodilova E.A., Gileva O.S., Koshkin S.V., Halyavina I.N.* Interdisciplinary approaches of complex treatment of patients with common lichen ruber planus of skin and mucous membrane of the mouth, the role of pathogenetic treatment. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*. 2016; (4): 20–26.
14. *Gorodilova E.A., Gileva O.S., Koshkin S.V., Halyavina I.N., Libik T.V.* Prevention of traumatic lesions of the oral mucosa and periodontium in the treatment of patients with skin-mucous dermatosis. *Actual problems of stomatology. A collection of scientific articles of the All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation*. Kazan. 2017: 113–118.

## СОСТОЯНИЕ ПРОТИВОМИКРОБНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

<sup>1</sup>Иллек Я.Ю., <sup>2</sup>Зайцева Г.А., <sup>1</sup>Галанина А.В., <sup>1</sup>Суслова Е.В., <sup>1</sup>Леушина Н.П., <sup>1</sup>Мищенко И.Ю., <sup>1</sup>Тарасова Е.Ю., <sup>1</sup>Федяева Е.А.

<sup>1</sup>Кафедра педиатрии ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России

<sup>2</sup>Лаборатория иммуногематологии ФГУ «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» Росмедтехнологий

**В работе приведены данные, полученные при исследовании результатов посевов соскоба кожи на микрофлору, содержания анти-альфа-стафилолизина в сыворотке крови, показателей фагоцитоза, экспрессии толл-подобных рецепторов на лейкоцитарных клетках при среднетяжелом течении атопического дерматита у детей разного возраста в периодах обострения заболевания и полной клинической ремиссии. Установлено, что в периоде обострения заболевания у пациентов обнаруживалась колонизация кожных покровов стафилококками, повышение содержания анти-альфа-стафилолизина в сыворотке крови, изменения показателей фагоцитоза при отсутствии признаков активности толл-подобных рецепторов. При наступлении полной клинической ремиссии у них сохранялись изменения показателей противомикробного иммунитета, хотя они были выражены в меньшей степени, нежели в периоде обострения заболевания; наряду с этим у пациентов в периоде клинической ремиссии появлялись признаки активации толл-подобных рецепторов. Результаты исследований свидетельствуют о целесообразности включения в комплексное лечение детей разного возраста, страдающих атопическим дерматитом, лечебных мероприятий, направленных на коррекцию нарушений неспецифической противомикробной резистентности.**

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, неспецифическая противомикробная резистентность.

## THE STATUS OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN OF DIFFERENT AGE

<sup>1</sup>Illek Y.Yu., <sup>2</sup>Zaytseva G.A., <sup>1</sup>Galanina A.V., <sup>1</sup>Suslova E.V., <sup>1</sup>Leushina N.P., <sup>1</sup>Mishchenko I.Yu., <sup>1</sup>Tarasova E.Yu., <sup>1</sup>Fedyayeva E.A.

<sup>1</sup>Department of Pediatrics of the Kirov State Medical University

<sup>2</sup>Laboratory of immunohematology of the Kirov research Institute of Hematology and blood transfusion

**Presents data obtained in the study of crops of a scraping of the skin, the content of anti-alpha-staphylolysin in blood serum, phagocytosis, expression of toll-like receptors on leucocytes in moderate atopic dermatitis in children of different age in periods of exacerbation and clinical remission. It is established that during exacerbation of the disease patients were found to have their skin colonized with *S. aureus*, elevated levels of anti-alpha-staphylolysin in blood serum, changes in rates of phagocytosis in the absence of signs of activity of toll-like receptors. Upon the occurrence of a complete clinical remission and continued changes in the indices of antibacterial immunity, although they were expressed to a lesser extent than in the period of exacerbation of the disease; however, patients in period of remission of clinical symptoms activation of toll-like receptors. The results of the study indicate the need for the inclusion in the complex treatment of children of different age suffering from atopic dermatitis, therapeutic interventions aimed at correction of disorders of nonspecific antimicrobial resistance.**

Key words: children, atopic dermatitis, nonspecific antimicrobial resistance.

### Введение

Известно, что у детей с атопическим дерматитом часто развиваются другие аллергопатии, у них отмечается склонность к инфекционным заболеваниям и вторичному инфицированию кожи [1, 2]. У большинства больных атопическим дерматитом обнаруживается колонизация кожных покровов стафилококками, которые способны вызывать обострения заболевания и поддерживать хроническое течение аллергического воспаления кожи посредством секреции ряда токсинов-суперантигенов, стимулирующих Т-лимфоциты и макрофаги, синтез провоспалительных цитокинов [4, 5]. В этой связи представляют интерес данные, полученные нами при исследовании

показателей, характеризующих состояние неспецифической противомикробной резистентности при атопическом дерматите у детей разного возраста.

### Материал и методы

Под наблюдением находилось 65 больных с младенческой стадией атопического дерматита (возраст пациентов от 8 месяцев до 2 лет), 67 больных с детской стадией атопического дерматита (возраст пациентов 5–10 лет) и 62 больных с подростковой стадией атопического дерматита (возраст пациентов 12–15 лет); у всех наблюдаемых детей отмечался распространенный атопический дерматит со среднетяжелым течением.

У больных atopическим дерматитом (АтД) проводили посевы соскоба с пораженных участков кожи на микрофлору, исследовали содержание анти-альфа-стафилолизина (А-а-СЛ) в сыворотке крови, показатели фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН), фагоцитарного индекса (ФМИ) и теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) в цитоплазме нейтрофилов, экспрессию толл-подобных рецепторов-2 (Toll-like receptor-2, TLR-2) и толл-подобных рецепторов-6 (Toll-like receptor-6, TLR-6) на лейкоцитарных клетках. Результаты исследований у пациентов с разными возрастными стадиями atopического дерматита сравнивали с данными, полученными у 80, 83 и 118 практически здоровых детей соответствующего возраста.

Посевы соскоба с участков пораженной кожи и идентификацию стафилококка у больных atopическим дерматитом проводили на желточно-солевом агаре, руководствуясь Методическими указаниями Министерства здравоохранения СССР (приказ № 535 от 22.04.1985 г.) по применению унифицированных микробиологических (бактериологических) методов исследования в клинично-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений. Содержание анти-альфа-стафилолизина в сыворотке крови у больных atopическим дерматитом определяли в реакции нейтрализации с использованием стафилококкового альфа-токсина, образца стандартного анти-альфа-стафилолизина и эритроцитов кролика (Резепов Ф.Ф. с соавт., 1984); результаты выражали в МЕ/мл. Фагоцитарную активность нейтрофилов у больных atopическим дерматитом оценивали, используя в качестве фагоцитируемого объекта частицы латекса размером 1,1 мкм («Sigma», США), по методу Потаповой С.Г. с соавт., 1977); результаты выражали в процентах. Фагоцитарный индекс рассчитывали как среднее количество частиц латекса, поглощенное одним нейтрофилом. Вместе с тем у больных atopическим дерматитом оценивали спонтанный НСТ-тест, подсчитывая количество клеток, образующих гранулы нерастворимого диформаза (Петров Р.В. с соавт., 1992); результаты выражали в процентах. Исследование толл-подобных рецепторов-2 и толл-подобных рецепторов-6 у больных atopическим дерматитом проводили на проточном цитофлуориметре «Eric XI» («Beckmann Coulter Inc.», США). При этом оценивали показатели экспрессии маркеров CD282 и CD286, изготовленных в ЗАО «Био-Хим-Мак Диагностика» (г. Москва), на лимфоцитах, моноцитах и нейтрофилах; результаты выражали в процентах и пл., у.е.

Результаты, полученные при исследовании параметров неспецифической противомикробной резистентности у пациентов с младенческой, детской и подростковой стадиями распространенного среднетяжелого atopического дерматита, обрабатывали методом вариационной статистики [3]. При этом определяли среднюю арифметическую величину (M), затем по специальным формулам рассчитывали среднее квадратическое отклонение (d) и среднюю квадратическую ошибку (m). Для определения достоверности различий в сравниваемых группах определяли величину t по специальной формуле, а затем коэффициент достоверности различий (p) с использованием таблицы Стьюдента-Фишера [3]. Обработку цифрового материала осуществляли в персональном компьютере в приложении Microsoft Office Excel

Мас 2011. Результаты специальных исследований, выполненных в группах наблюдаемых больных atopическим дерматитом, сравнивали между собой и с результатами этих исследований у практически здоровых детей.

### Результаты и их обсуждение

При посевах соскоба с пораженных участков кожи на желточно-солевой агар у 69% наблюдаемых детей со младенческой стадией atopического дерматита со среднетяжелым течением в периоде обострения заболевания была выявлена колонизация кожных покровов стафилококком. При этом у пациентов особенно часто высевался золотистый стафилококк (44%), реже высевался эпидермальный стафилококк (27%) и сапрофитный стафилококк (19%) или микробная ассоциация золотистый стафилококк + сапрофитный стафилококк (10%). У больных с детской стадией atopического дерматита со среднетяжелым течением в периоде обострения заболевания колонизация кожных покровов стафилококками обнаруживалась в 95% случаев. Особенно часто у этих пациентов высевался золотистый стафилококк (72%), гораздо реже у них высевались микробные ассоциации золотистый стафилококк + эпидермальный стафилококк (17%) и золотистый стафилококк + сапрофитный стафилококк (11%). При подростковой стадии atopического дерматита со среднетяжелым течением в периоде обострения заболевания колонизация кожных покровов стафилококками выявлялась тоже в 95% случаев. Особенно часто у этих пациентов высевался золотистый стафилококк (49%), реже – эпидермальный стафилококк (31%) и сапрофитный стафилококк (16%), еще реже – микробная ассоциация сапрофитный стафилококк + эпидермальный стафилококк (4%).

Показатели неспецифической противомикробной резистентности у детей с разными возрастными стадиями среднетяжелого atopического дерматита представлены в таблицах 1, 2 и 3.

Как следует из материала, приведенного в таблице 1, у пациентов с младенческой стадией atopического дерматита в периоде обострения заболевания констатировалось повышение содержания анти-альфа-стафилолизина в сыворотке крови, снижение показателя фагоцитарной активности нейтрофилов, значений фагоцитарного индекса и НСТ-теста. У пациентов с детской стадией atopического дерматита в периоде обострения заболевания (табл. 2) регистрировалось значительное повышение содержания анти-альфа-стафилолизина в сыворотке крови, повышение показателя фагоцитарной активности нейтрофилов при понижении значений фагоцитарного индекса и НСТ-теста, а у пациентов с подростковой стадией atopического дерматита (табл. 3) – резко выраженное повышение содержания анти-альфа-стафилолизина в сыворотке крови, снижение значений фагоцитарного индекса и НСТ-теста при отсутствии достоверных изменений показателя фагоцитарной активности нейтрофилов. Следует отметить, что у пациентов с младенческой, детской и подростковой стадиями atopического дерматита в периоде обострения заболевания не выявлялось существенных изменений экспрессии толл-подобных рецепторов-2 и толл-подобных рецепторов-6 на лимфоцитах, моноцитах и нейтрофилах (табл. 1, 2, 3), что указывает на отсутствие функциональной активности паттерн-распознающих рецепторов.

В периоде полной клинической ремиссии у детей с atopическим дерматитом тоже выявлялись изменения содержания анти-альфа-стафилолизина в сыворотке крови и параметров фагоцитоза, хотя эти сдвиги были менее выраженными, нежели в периоде обострения заболевания. Так, у пациентов с младенческой стадией atopического дерматита в периоде клинической ремиссии (табл. 1) отмечалось повышение содержания анти-альфа-стафилолизина

в сыворотке крови, снижение показателя фагоцитарной активности нейтрофилов, снижение значений фагоцитарного индекса и НСТ-теста. У пациентов с детской стадией atopического дерматита в периоде клинической ремиссии (табл. 2) констатировалось повышение содержания анти-альфа-стафилолизина в сыворотке крови, повышение показателя фагоцитарной активности нейтрофилов, понижение значений НСТ-теста при отсутствии достоверных

Таблица 1

**Содержание анти-альфа-стафилолизина в сыворотке крови, показатели фагоцитоза и экспрессия толл-подобных рецепторов на лейкоцитарных клетках у пациентов с младенческой стадией АтД (M±m)**

Показатели	Здоровые дети, n = 80	Больные АтД, n = 65	
		период обострения	период ремиссии
А-а-СЛ, МЕ/мл	1,20±0,17	2,00±0,26*	1,73±0,21*
ФАН, %	73,40±1,66	59,02±2,93*	67,74±2,02*
ФИ	11,80±0,29	9,01±0,40*	10,28±0,60*
НСТ-тест,%	17,60±1,03	13,75±0,75*	16,47±0,62*
Экспрессия TLR-2:			
на лимфоцитах, %	0,11±0,01	0,12±0,02	0,24±0,09
на лимфоцитах, пл., у.е.	1,64±0,06	1,75±0,17	3,01±0,28*
на моноцитах, %	34,14±2,41	35,13±2,37	54,14±2,90*
на моноцитах, пл., у.е.	1,43±0,03	1,40±0,05	1,49±0,11
на нейтрофилах, %	0,25±0,02	0,34±0,08	1,19±0,15*
на нейтрофилах, пл., у.е.	1,96±0,15	2,21±0,14	2,05±0,15
Экспрессия TLR-6:			
на лимфоцитах, %	0,15±0,01	0,16±0,02	0,14±0,02
на лимфоцитах, пл., у.е.	2,37±0,07	2,27±0,18	2,71±0,21
на моноцитах, %	0,19±0,03	0,25±0,04	0,36±0,05*
на моноцитах, пл., у.е.	2,32±0,06	2,23±0,20	2,85±0,34*
на нейтрофилах, %	0,18±0,08	0,17±0,02	0,36±0,04*
на нейтрофилах, пл., у.е.	1,73±0,08	1,87±0,17	2,78±0,26*

Примечание: «\*» –  $p < 0,05-0,001$  по сравнению с показателями у практически здоровых детей.

Таблица 2

**Содержание анти-альфа-стафилолизина в сыворотке крови, показатели фагоцитоза и экспрессия толл-подобных рецепторов на лейкоцитарных клетках у пациентов с детской стадией АтД (M±m)**

Показатели	Здоровые дети, n = 83	Больные АтД, n = 67	
		период обострения	период ремиссии
А-а-СЛ, МЕ/мл	1,20±0,17	2,48±0,30*	2,01±0,27*
ФАН, %	66,70±1,11	75,95±3,50*	72,90±2,10*
ФИ	10,80±0,17	8,09±3,50*	9,64±0,34*
НСТ-тест%	17,70±0,69	15,01±0,56*	15,26±0,94*
Экспрессия TLR-2:			
на лимфоцитах, %	0,24±0,09	0,16±0,08	0,17±0,07
на лимфоцитах, пл., у.е.	1,36±0,13	1,94±0,32	2,51±0,30*
на моноцитах, %	18,65±3,15	31,61±4,47	37,39±3,18*
на моноцитах, пл., у.е.	1,24±0,05	1,28±0,08	1,32±0,09
на нейтрофилах, %	0,07±0,01	0,17±0,07	0,49±0,12*
на нейтрофилах, пл., у.е.	2,02±0,18	2,40±0,20	2,02±0,16
Экспрессия TLR-6:			
на лимфоцитах, %	0,03±0,01	0,05±0,02	0,06±0,02
на лимфоцитах, пл., у.е.	3,42±0,40	2,96±0,24	2,79±0,46
на моноцитах, %	0,18±0,02	0,15±0,04	0,20±0,04
на моноцитах, пл., у.е.	1,51±0,17	2,18±0,42	2,49±0,41
на нейтрофилах, %	0,05±0,01	0,11±0,03	0,22±0,03*
на нейтрофилах, пл., у.е.	1,73±0,13	2,12±0,26	2,55±0,13*

Примечание: «\*» –  $p < 0,05-0,001$  по сравнению с показателями у практически здоровых детей.

**Содержание анти-альфа-стафилолизина в сыворотке крови, показатели фагоцитоза и экспрессия толл-подобных рецепторов на лейкоцитарных клетках у пациентов с подростковой стадией АтД (M±m)**

Показатели	Здоровые дети, n = 118	Больные АтД, n = 62	
		период обострения	период ремиссии
А-а-СЛ, МЕ/мл	1,20±0,17	4,91±0,38*	2,59±0,45*
ФАН, %	72,90±1,51	68,81±1,44	74,12±1,77
ФИ	10,50±0,21	9,04±0,34*	10,26±0,38
НСТ-тест, %	22,00±0,80	16,55±1,18*	19,47±1,44
Экспрессия TLR-2:			
на лимфоцитах, %	0,27±0,12	0,19±0,10	0,19±0,07
на лимфоцитах, пл., у.е.	1,39±0,16	1,57±0,35	2,54±0,33*
на моноцитах, %	28,68±3,18	31,65±4,50	37,42±3,21
на моноцитах, пл., у.е.	1,27±0,08	1,30±0,12	1,39±0,12
на нейтрофилах, %	0,10±0,02	0,20±0,10	0,52±0,15*
на нейтрофилах, пл., у.е.	2,05±0,21	2,43±0,21	2,05±0,19
Экспрессия TLR-6:			
на лимфоцитах, %	0,06±0,01	0,18±0,02	0,09±0,02
на лимфоцитах, пл., у.е.	3,45±0,43	2,99±0,27	2,82±0,48
на моноцитах, %	0,21±0,05	0,18±0,07	0,23±0,07
на моноцитах, пл., у.е.	1,54±0,20	2,16±0,45	2,52±0,44*
на нейтрофилах, %	0,08±0,01	0,14±0,03	0,25±0,06*
на нейтрофилах, пл., у.е.	1,76±0,16	2,15±0,29	2,58±0,21*

*Примечание: «\*» – p<0,05-0,001 по сравнению с показателями у практически здоровых детей.*

изменений значений фагоцитарного индекса, а у пациентов с подростковой стадией атопического дерматита (табл. 3) – значительное повышение содержания анти-альфа-стафилолизина в сыворотке крови при отсутствии существенных изменений показателя фагоцитарной активности нейтрофилов, значений фагоцитарного индекса и НСТ-теста.

У пациентов с младенческой стадией атопического дерматита в периоде клинической ремиссии (табл. 1) регистрировалось увеличение относительного количества моноцитов и нейтрофилов, экспрессирующих толл-подобные рецепторы-2, повышение плотности экспрессии толл-подобных рецепторов-2 на лимфоцитах, увеличение относительного количества моноцитов и нейтрофилов, экспрессирующих толл-подобные рецепторы-6, повышение плотности экспрессии толл-подобных рецепторов-6 на моноцитах и нейтрофилах. У пациентов с детской стадией атопического дерматита в периоде клинической ремиссии (табл. 2) отмечалось повышение плотности экспрессии толл-подобных рецепторов-2 на лимфоцитах, увеличение относительного количества моноцитов и нейтрофилов, экспрессирующих толл-подобные рецепторы-2, увеличение относительного количества нейтрофилов, экспрессирующих толл-подобные рецепторы-6 и повышение плотности экспрессии толл-подобных рецепторов-6 на нейтрофилах. У пациентов с подростковой стадией атопического дерматита в периоде клинической ремиссии (табл. 3) регистрировалось повышение плотности экспрессии толл-подобных рецепторов-2 на лимфоцитах и увеличение относительного количества нейтрофилов, экспрессирующих толл-подобные рецепторы-2, повышение плотности экспрессии толл-подобных рецепторов-6 на моноцитах и нейтрофилов, увеличение относительного количества нейтрофилов, экспрессирующих толл-подобные рецепторы-6.

### Заключение

Таким образом, у пациентов со среднетяжелым течением младенческой, детской и подростковой стадий атопического дерматита в периоде обострения заболевания отмечаются выраженные нарушения противомикробной резистентности, что нашло отражение в значительном повышении содержания анти-альфа-стафилолизина в сыворотке крови, изменениях параметров фагоцитарной активности нейтрофилов, фагоцитарного индекса и НСТ-теста, отсутствии признаков функциональной активности паттерн-распознающих рецепторов, играющих ключевую роль в обнаружении патогенных микроорганизмов и становлении механизмов неспецифического противомикробного иммунитета. При наступлении полной клинической ремиссии у пациентов с младенческой, детской и подростковой стадиями атопического дерматита сохранялись повышенное содержание анти-альфа-стафилолизина в сыворотке крови и сдвиги показателей фагоцитоза, хотя они были выражены в меньшей степени, нежели в периоде обострения заболевания. Вместе с тем у наблюдаемых групп детей с атопическим дерматитом в периоде клинической ремиссии констатировалось небольшое повышение экспрессии толл-подобных рецепторов-2 и толл-подобных рецепторов-6 на лейкоцитарных клетках, что является признаком их функциональной активности. Роль инфекции в развитии обострений аллергического воспаления кожи и хронизации процесса дает основание полагать, что включение в комплексное лечение детей с разными возрастными стадиями атопического дерматита лечебных мероприятий, направленных на коррекцию неспецифического противомикробного иммунитета, будет оказывать положительное влияние на течение заболевания.

## Список литературы

1. Балаболкин И.И. Патогенез аллергических болезней у детей. В кн.: Детская аллергология / Под ред. Баранова А.А., Балаболкина И.И. Москва, 2006. С. 69–104.
2. Иллек Я.Ю., Зайцева Г.А., Галанина А.В. Атопический дерматит у детей раннего возраста. Киров, 2007. 124 с.
3. Мерков А.М., Поляков Л.Е. Санитарная статистика. Ленинград, 1974. 362 с.
4. Lin Y.T., Hwang Y.W., Tsay M.J. Comparizon of serum IgE antibodies to sthapylococcal enterotoxins between atopich children with and without atopich dermatitis// *Allergy*. 2000. vol. 55. N7. p. 641–646.
5. Matsui K., Nisnikawa A., Suto H. Comparative study of Staphylococcus aureus isolated from lesional and non-lesional skin of without atopich dermatitis patients // *Microbiol. Immunol.* 2000. vol. 44(11). p. 945–947.

## References

1. Balabolkin I.I. Pathogenesis of allergic diseases in children. In the book: Children's Allergy. *Detskaya allergologiya*. Baranov A.A., Balabolkin I.I. (eds). Moscow, 2006, pp. 69–104.
2. Illek Ya. Yu., Zaytseva G. A., Galanina A.V. *Atopic dermatitis in children of early age* [Atopic dermatitis in children of early age]. Kirov, 2007, 124 p.
3. Merkov A.M., Polyakov L.E. *Sanitarnaya statistika* [Sanitary statistics].Leningrad, 1974, 362 p.
4. Lin Y.T., Hwang Y.W., Tsay M.J. Comparizon of serum IgE antibodies to sthapylococcal enterotoxins between atopich children with and without atopich dermatitis. *Allergy*. 2000. vol. 55. N 7. pp. 641–646.
5. Matsui K., Nisnikawa A., Suto H. Comparative study of Staphylococcus aureus isolated from lesional and non-lesional skin of without atopich dermatitis patients. *Microbiol. Immunol.* 2000. vol. 44(11). p. 945–947.

УДК 618.173:616.71-007.234+615.356:575

## АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА SP1 ГЕНА COL1A1 С РАЗВИТИЕМ ОСТЕОПОРОЗА У ЖЕНЩИН С РАЗЛИЧНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ ПОСТМЕНОПАУЗЫ

Майлян Э.А.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк (283003, г. Донецк, проспект Ильича, 16), e-mail: mea095@yandex.ru

В работе исследована ассоциация генотипов и аллелей полиморфизма 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] гена COL1A1 с остеопенией и остеопорозом на уровне поясничных позвонков L1-L4 у женщин в зависимости от длительности постменопаузы. Обследовано 483 женщины в постменопаузу. Остеоденситометрия выполнялась методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Полиморфизм 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] гена COL1A1 исследовался методом ПЦР в режиме реального времени. Установлено, что у женщин в постменопаузальный период генетическими предикторами остеопоротических изменений в области поясничных позвонков L1-L4 являются наличие генотипа GT (P=0,001) или аллеля T (P<0,001) полиморфизма 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] гена COL1A1. Защитным же эффектом обладают генотип GG (P<0,001) и аллель G (P<0,001) вышеуказанного полиморфизма. Влияние изученного генетического фактора на риск развития остеопороза и остеопении было подтверждено в большинстве выделенных групп женщин в зависимости от длительности постменопаузы (6–10 лет, 11–15 лет и более 15 лет). Среди обследованных лиц, у которых срок постменопаузального периода не превышал 5 лет, роли полиморфизма Sp1 гена COL1A1 установлено не было (P>0,05). Полученные данные могут быть использованы для разработки критериев выявления женщин с повышенным риском развития в постменопаузальный период остеопороза поясничных позвонков L1-L4 и повышения эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: ген COL1A1, полиморфизм Sp1, женщины, постменопауза, остеопороз.

## ASSOCIATION BETWEEN COL1A1 GENE SP1 POLYMORPHISM AND OSTEOPOROSIS DEVELOPMENT IN WOMEN WITH VARIOUS DURATION OF MENOPAUSE

Maylyan E.A.

Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk (283003, Donetsk, Illich Ave., 16), e-mail: mea095@yandex.ru

Association between genotypes and alleles of COL1A1 gene 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] polymorphism and L1-L4 lumbar vertebrae osteopenia and osteoporosis depending on menopause duration in women is investigated. 483 post-menopausal women have been examined. Dual-energy X-ray absorptiometry method was used for densitometry indexes providing. Real-time PCR was used to determine 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] polymorphism of COL1A1 gene. It has been established that existence of GT genotype (P=0,001) or T allele (P<0,001) of COL1A1 gene 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] polymorphism in women during postmenopausal period are the genetic predictors of L1-L4 lumbar vertebrae osteoporotic changes. GG genotype (P<0,001) and

**G allele ( $P < 0,001$ ) of above-stated polymorphism have protective effect. Influence of the studied genetic factor on osteoporosis and osteopenia development was confirmed in most of the women depending on menopause duration (6-10 years, 11-15 years and more than 15 years). The role of COL1A1 gene Sp1 polymorphism wasn't stated ( $P > 0,05$ ) among the women with menopause duration less than 5 years. The obtained data can be used for development of criteria to detect predisposition to L1-L4 lumbar vertebrae osteoporosis development in postmenopausal women and to increase medical-preventive activities effectiveness.**

Key words: COL1A1 gene, Sp1 polymorphism, women, postmenopause, osteoporosis.

## Введение

Остеопороз – распространенное прогрессирующее заболевание скелета, характеризующееся низкой минеральной плотностью и нарушением микроархитектоники костной ткани, вследствие чего повышается восприимчивость к переломам. Заболевание является одной из основных причин ухудшения качества жизни женщин в постменопаузальном периоде [12]. Остеопороз относится к полигенным заболеваниям и риск его развития определяется воздействием комплекса факторов. Среди предикторов патологии выделяют дефицит эстрогенов, витамина D и кальция, гиподинамию, табакокурение, злоупотребление алкоголем и кофе, иммунные нарушения [3, 5, 6]. Вероятность заболевания также повышается с возрастом. Результат влияния на костную систему вышеуказанных факторов существенно зависит от генетического компонента [16]. Учитывая ведущую роль генетической составляющей в этиопатогенезе остеопороза, были выполнены соответствующие исследования, позволившие определить перечень генов-кандидатов, мутации в которых оказывают влияние на риск развития остеопороза [2, 4, 16].

Одним из таких генов-кандидатов является ген COL1A1, который кодирует I-альфа цепь коллагена I типа. Мутации данного гена могут влиять на структурно-функциональные характеристики самого распространенного протеина костного матрикса и способствовать развитию остеопороза. Одним из однонуклеотидных полиморфизмов в этом гене является rs1800012, который представляет собой замену нуклеотидов гуанина на тимин (G/T) в сайте связывания с транскрипционным фактором Sp1 в первом интроне гена COL1A1.

Выполненные в различных странах исследования демонстрируют противоречивость полученных результатов о значении полиморфизма Sp1 гена COL1A1 в развитии постменопаузального остеопороза [9, 11, 14]. Одной из причин разногласий результатов может быть несопоставимость в работах различных авторов обследованных групп женщин по длительности постменопаузы. При этом влияние сроков после наступления менопаузы на ассоциации полиморфизмов гена COL1A1 с остеопорозом не изучалось.

Цель работы – изучить ассоциации генотипов и аллелей полиморфизма 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] гена COL1A1 с остеопенией и остеопорозом на уровне поясничных позвонков L1-L4 у женщин в зависимости от длительности постменопаузы.

## Материал и методы

Выполнено обследование 483 женщин в постменопаузу в возрасте от 38 до 87 лет ( $61,0 \pm 0,50$  лет). Длительность постменопаузы составила  $12,0 \pm 0,49$  лет (от 1 до 40 лет). При отборе пациентов в исследование критериями исключения являлись прием заместительной гормональной и антиостеопоротической

терапии, глюкокортикостероидных препаратов, наличие овариоэктомии, эндокринных и метаболических расстройств, гематологических заболеваний, неопластических состояний, хронических заболеваний почек и печени, аутоиммунной патологии, системных заболеваний соединительной ткани, хронических воспалительных заболеваний. Анализ полученных в исследовании результатов осуществлялся как в общей группе, так и среди женщин с различной длительностью постменопаузы – до 6 лет, 6–10 лет, 11–15 лет и более 15 лет.

Минеральная плотность костной ткани в зоне поясничных позвонков L1-L4 исследовалась методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии при помощи денситометров «Discovery W QDR Series X-Ray Bone Densitometer» (HOLOGIC Inc., США) и «Prodigy» (GE Medical Systems LUNAR, США). Исходя из установленных значений T-критерия, выделялись здоровые женщины, а также лица с остеопенией и остеопорозом поясничного отдела позвоночника. Нормальными считались показатели T-критерия до -1 стандартных отклонений от пиковой костной массы. Более низкие значения T-критерия соответствовали остеопении (ниже -1 до -2,5 стандартных отклонений) и остеопорозу (-2,5 стандартных отклонений и ниже).

Выделение ДНК и детекцию полиморфизма 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] гена COL1A1 осуществляли с помощью соответствующих наборов производства «ДНК-Технология» (Москва, РФ) методом ПЦР в режиме реального времени. Учет реакции производился на амплификаторе детектирующем ДТ-96 («ДНК-Технология», Москва, РФ).

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программ «MedStat» и «STATISTICA for Windows 6.0» (StatSoft, Inc.). Достоверность различий в распределении генотипов и аллелей между группами оценивалась при помощи  $\chi^2$  (таблицы сопряженности  $k \times m$ ) и методом углового преобразования Фишера с учетом поправки Йейтса. Соответствие распределения данных закону Hardy-Weinberg [15] оценивали с помощью критерия  $\chi^2$ . Степень ассоциации генотипа и аллелей с остеопенией и остеопорозом рассчитывали по величине отношения шансов (OR) с учетом 95% доверительного интервала (95% CI). Статистически значимыми отличия считались при  $P < 0,05$ .

## Результаты исследования

Анализ результатов молекулярно-генетического тестирования показал, что аллели G и T полиморфизма 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] гена COL1A1 регистрировались в общей группе обследованных женщин с частотой 0,82 и 0,18 соответственно. Распределение генотипов вышеуказанного полиморфизма (табл.1) соответствовало равновесию Hardy-Weinberg как в общей группе ( $P = 0,84$ ), так и во всех выделенных подгруппах женщин с различной длительностью постменопаузы ( $P > 0,05$ ).

**Соответствие закону Hardy-Weinberg распределения генотипов полиморфизма 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] гена COL1A1 у обследованных женщин с различной длительностью постменопаузы**

Генотипы полиморфизма 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] гена COL1A1	Установленные частоты генотипов		Ожидаемые частоты генотипов		P
	n	%	n	%	
В общей группе женщин в постменопаузу (n=483)					
GG	324	67,1	324,7	67,2	0,84
GT	144	29,8	142,7	29,5	
TT	15	3,1	15,6	3,3	
В группе женщин с длительностью постменопаузы до 6 лет (n=107)					
GG	77	72,0	75,7	70,8	0,35
GT	26	24,3	28,6	26,7	
TT	4	3,7	2,7	2,5	
В группе женщин с длительностью постменопаузы 6–10 лет (n=110)					
GG	63	57,3	66,5	60,4	0,06
GT	45	40,9	38,1	34,6	
TT	2	1,8	5,4	5	
В группе женщин с длительностью постменопаузы 11–15 лет (n=100)					
GG	71	71,0	70,6	70,6	0,74
GT	26	26,0	26,9	26,9	
TT	3	3,0	2,5	2,5	
В группе женщин с длительностью постменопаузы более 15 лет (n=166)					
GG	113	68,1	112,2	67,6	0,69
GT	47	28,3	48,5	29,2	
TT	6	3,6	5,3	3,2	

Изучение частот регистрации генотипов и аллелей полиморфизма Sp1 гена COL1A1 среди женщин общей группы в зависимости от состояния поясничных позвонков позволило выявить существенные различия в распределении генотипов (P=0,001) и аллелей (P<0,001) между здоровыми лицами, больными с остеопорозом и остеопенией (табл. 2). При этом установлено, что остеопоротические изменения поясничных позвонков L1-L4 имели ассоциации с генотипами GG и GT, а также с аллелями G и T полиморфизма Sp1 гена COL1A1. В объединенной группе

женщин с остеопорозом и остеопенией на уровне поясничных позвонков по сравнению со здоровыми лицами значительно реже регистрировались генотип GG (OR=0,43; 95% CI 0,28-0,65; P<0,001) и аллель G (OR=0,46; 95% CI 0,32-0,67; P<0,001). В то же время у них была повышена выявляемость генотипа GT (OR=2,06; 95% CI 1,35-3,16; P=0,001) и аллеля T (OR=2,17; 95% CI 1,49-3,14; P<0,001), а также несколько не достигающая статистической значимости тенденция к увеличению частоты генотипа TT (OR=4,21; 95% CI 0,94-18,90; P=0,077).

Таблица 2

**Частота генотипов и аллелей полиморфизма 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] гена COL1A1 в постменопаузальный период у здоровых женщин и у женщин с остеопенией и остеопорозом на уровне поясничных позвонков L1-L4**

Генотипы и аллели	Частота генотипов и аллелей полиморфизма 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] гена COL1A1 среди женщин:			P (χ <sup>2</sup> )
	с остеопорозом	с остеопенией	здоровых	
GG, n (%)	73 (58,4)	106 (61,6)	145 (77,9)	0,001 (17,86)
GT, n (%)	47 (37,6)	58 (33,7)	39 (21,0)	
TT, n (%)	5 (4,0)	8 (4,7)	2 (1,1)	
G, n (%)	193 (77,2)	270 (78,5)	329 (88,4)	<0,001 (17,22)
T, n (%)	57 (22,8)	74 (21,5)	43 (11,6)	

На следующем этапе обработки полученных результатов было выполнено изучение частот регистрации генотипов и аллелей полиморфизма Sp1 гена COL1A1 среди здоровых женщин и пациенток с остеопорозом и остеопенией в зависимости от длительности постменопаузального периода. Проведенный статистический анализ не

выявил существенного влияния изученного полиморфизма на патологию поясничных позвонков в группе женщин с длительностью постменопаузы до 6 лет (табл. 3). С развитием остеопороза и остеопенией не было установлено связей ни генотипов (P=0,55), ни аллелей (P=0,22) полиморфизма Sp1 гена COL1A1.



**Частота генотипов и аллелей полиморфизма 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] гена COL1A1 у здоровых женщин и у женщин с остеопенией и остеопорозом на уровне поясничных позвонков L1-L4 с длительностью постменопаузы до 6 лет и 6–10 лет**

Генотипы и аллели	Частота генотипов и аллелей полиморфизма 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] гена COL1A1 среди женщин:			P ( $\chi^2$ )
	с остеопорозом	с остеопенией	здоровых	
с длительностью постменопаузы до 6 лет (n=107)				
GG, n (%)	12 (70,6)	24 (63,1)	41 (78,9)	0,55 (3,04)
GT, n (%)	4 (23,5)	12 (31,6)	10 (19,2)	
TT, n (%)	1 (5,9)	2 (5,3)	1 (1,9)	
G, n (%)	28 (82,4)	60 (78,9)	92 (88,5)	0,22 (3,07)
T, n (%)	6 (17,6)	16 (21,1)	12 (11,5)	
с длительностью постменопаузы 6–10 лет (n=110)				
GG, n (%)	9 (34,6)	21 (58,3)	33 (68,8)	0,013 (12,66)
GT, n (%)	17 (65,4)	13 (36,1)	15 (31,2)	
TT, n (%)	0 (0,0)	2 (5,6)	0 (0,0)	
G, n (%)	35 (67,3)	55 (76,4)	81 (84,4)	0,055 (5,79)
T, n (%)	17 (32,7)	17 (23,6)	15 (15,6)	

Среди обследованных лиц с более длительным периодом постменопаузы (6–10 лет), в отличие от предыдущей группы, уже была обнаружена ассоциация степени остеопоротических изменений позвонков L1-L4 с генотипами вышеуказанного полиморфизма (P=0,013), а также близкая к достоверной значимости – с аллелями (P=0,055). Статистический анализ показал, что данные различия были обусловлены значительным снижением частоты выявления генотипа GG (OR=0,24; 95% CI 0,09-0,66; P=0,011) и аллеля G (OR=0,38; 95% CI 0,17-0,85; P=0,033) среди больных остеопорозом по сравнению со здоровыми лицами. Кроме того, наличие остеопороза сочеталось с повышенной регистрацией генотипа GT (OR=4,16; 95% CI 1,51-

11,44; P=0,011) и аллеля T (OR=2,62; 95% CI 1,18-5,84; P=0,033).

При длительности постменопаузы 11–15 лет (табл. 4) также обнаружены изменения в распределении среди здоровых женщин и пациентов с остеопорозом и остеопенией генотипов полиморфизма Sp1 гена COL1A1 (P=0,049), тогда как различий в частотах аллелей установлено не было (P=0,13). Наряду с вышеизложенным необходимо указать, что были выявлены близкие к достоверным тенденции к снижению среди женщин с остеопорозом и остеопенией обладателей генотипа GG (OR=0,33; 95% CI 0,10-1,07; P=0,098) и аллеля G (OR=0,34; 95% CI 0,11-1,01; P=0,072), а также к повышению носителей аллеля T (OR=2,97; 95% CI 0,99-8,90; P=0,072).

**Частота генотипов и аллелей полиморфизма 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] гена COL1A1 у здоровых женщин и у женщин с остеопенией и остеопорозом на уровне поясничных позвонков L1-L4 с длительностью постменопаузы 11–15 лет и более 15 лет**

Генотипы и аллели	Частота генотипов и аллелей полиморфизма 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] гена COL1A1 среди женщин:			P ( $\chi^2$ )
	с остеопорозом	с остеопенией	здоровых	
с длительностью постменопаузы 11–15 лет (n=100)				
GG, n (%)	28 (70,0)	20 (60,6)	23 (85,2)	0,049 (9,54)
GT, n (%)	9 (22,5)	13 (39,4)	4 (14,8)	
TT, n (%)	3 (7,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	
G, n (%)	65 (81,3)	53 (80,3)	50 (92,6)	0,13 (4,09)
T, n (%)	15 (18,7)	13 (19,7)	4 (7,4)	
с длительностью постменопаузы более 15 лет (n=166)				
GG, n (%)	24 (57,1)	41 (63,1)	48 (81,4)	0,050 (9,47)
GT, n (%)	17 (40,5)	20 (30,8)	10 (16,9)	
TT, n (%)	1 (2,4)	4 (6,1)	1 (1,7)	
G, n (%)	65 (77,4)	102 (78,5)	106 (89,8)	0,026 (7,28)
T, n (%)	19 (22,6)	28 (21,5)	12 (10,2)	

Статистический анализ частот регистрации генетических маркеров в зависимости от результатов денситометрии поясничных позвонков L1-L4 среди женщин, имеющих наибольшую длительность постменопаузы (более 15 лет), показал неравномерность распределения аллелей G и T (P=0,026) и близкие к

достоверности изменения частот генотипов GG, GT и TT (P=0,05). Парные сравнения между группами лиц с остеопорозом, остеопенией и здоровых женщин позволили установить ряд ассоциаций. Гомозигота GG значительно реже по сравнению с контрольной группой выявлялась среди пациентов как с остеопо-

розом (OR=0,31; 95% CI 0,13-0,75; P=0,017), так и с остеопенией (OR=0,39; 95% CI 0,17-0,90; P=0,040). Аналогично при остеопорозе и остеопении была снижена частота аллеля G (OR=0,39; 95% CI 0,18-0,85; P=0,029 и OR=0,41; 95% CI 0,20-0,86; P=0,024 соответственно), а аллеля T – повышена (OR=2,58; 95% CI 1,18-5,67; P=0,029 и OR=2,43; 95% CI 1,17-5,03; P=0,024 соответственно). Кроме того, женщины с остеопорозом в зоне поясничных позвонков L1-L4 в отличие от здоровых лиц имели повышенную частоту гетерозиготного генотипа GT (OR=3,33; 95% CI 1,33-8,34; P=0,018).

### Обсуждение результатов

Остеопороз является системным поражением костной ткани, которое сопровождается повышением хрупкости костей скелета и увеличением риска переломов. В структуре заболеваемости по показателям социально-экономической и медицинской значимости остеопороз является ведущей патологией костно-мышечной системы. Причем подавляющее большинство случаев заболевания и связанных с ним случаев низкоэнергетических переломов приходится на женщин в постменопаузальный период.

В решении проблемы остеопороза важное место отводится предупреждению и ранней диагностике заболевания для своевременного и эффективного проведения лечебно-профилактических мероприятий. Учитывая полигенную природу заболевания и ведущую роль генетической составляющей в этиопатогенезе остеопороза [16], в достижении вышеуказанных целей приобретают научную и практическую значимость молекулярно-генетические методы исследования [4]. Их использование в научных исследованиях дает возможность выявлять гены-кандидаты, мутации в которых влияют на риск остеопороза, и совершенствовать наши знания об этиопатогенезе патологии, а в практической деятельности – может позволить повысить эффективность выявления пациентов группы риска по развитию заболевания и индивидуализировать применение профилактических и лечебных средств с учетом генетических факторов.

Одним из генов-кандидатов остеопороза является ген COL1A1, среди мутаций в котором интерес вызывает полиморфизм 1546 (6252) G>T (Sp1 S>s, rs1800012). Следует отметить, что установленная в нашей работе частота генотипов полиморфизма Sp1 гена COL1A1 соответствует закону Hardy-Weinberg и существенно не отличается от данных, полученных другими авторами. В нашем исследовании у здоровых женщин и лиц с остеопоротическими изменениями в поясничном отделе позвоночника частота генотипов GG, GT и TT определялась в пределах соответственно 58,4-77,9%, 21,0-37,6% и 1,1-4,7%. Наиболее близкие к нашим результатам были выявлены показатели в Польше. Среди польских женщин постменопаузального возраста (n=311) удельный вес обладателей генотипов SS (GG), Ss (GT) и ss (TT) составил соответственно 65,6%, 31,2% и 3,2% [9]. Существенно не отличались от наших и данные, полученные при обследовании женщин в Турции и Китае. Так, среди 254 турецких женщин постменопаузального возраста частота регистрации генотипа SS составила 53,94%, гетерозиготы Ss – 41,73%, а минорной гомозиготы ss – 4,33% [13]. В Китае 69,5% женщин в постменопаузе (n=367) являлись носителями генотипа GG, а 26,4% и 4,1% соответственно имели генотипы GT и TT [17].

Установленные нами ассоциации генотипов и аллелей полиморфизма Sp1 гена COL1A1 с остеопенией и остеопорозом поясничных позвонков L1-L4 согласуются с результатами других исследований [1, 7, 8, 10, 11, 13, 17]. Большинство выполненных к настоящему времени работ демонстрируют защитную роль генотипа GG и аллеля G, а также связи генотипов GT, TT, аллеля T с низкими показателями минеральной плотности костной ткани и/или повышенным риском развития заболевания, возникновения переломов.

Наряду с вышеизложенным необходимо указать, что в некоторых исследованиях аналогичной роли полиморфизма Sp1 гена COL1A1 установлено не было [9, 11, 14]. Конечно же, данные несоответствия в полученных результатах могут быть связаны с различиями в расовой и этнической принадлежности обследованных лиц, недостаточным количеством наблюдений. Несомненно, роль вышеуказанного полиморфизма гена COL1A1 в костной патологии может быть нивелирована действием других мутаций данного гена или иных генов-кандидатов, ведь остеопороз является полигенным заболеванием. Помимо взаимовлияния различных генов, на конечный результат исследований могли оказать воздействие и другие факторы, к которым относят особенности гормонального баланса и иммунного статуса женщин, степень ультрафиолетового облучения и потребления кальция, экологические условия проживания и работы, уровень двигательной активности и физической нагрузки, возраст и т.д. [2, 3, 5, 6].

В нашем исследовании мы получили доказательство того, что связь полиморфизма Sp1 гена COL1A1 с остеопоротическими изменениями поясничных позвонков может зависеть и от длительности постменопаузального периода. В большинстве выделенных групп женщин с различной длительностью постменопаузы (6–10 лет, 11–15 лет и более 15 лет) нами была подтверждена роль изучаемого полиморфизма в развитии остеопороза и остеопении. Исключение составили лишь те женщины, которые были обследованы в первые годы после наступления постменопаузы (до 6 лет). Это свидетельствует, по всей видимости, о том, что роль полиморфизма Sp1 гена COL1A1 в костной патологии начинает проявлять себя в более поздние сроки. И это необходимо учитывать при выполнении научных исследований и статистической обработке полученных результатов. Кроме того, полученные данные могут иметь практическое значение и могут быть использованы при разработке критериев для выявления женщин с повышенным риском развития остеопороза в постменопаузальном возрасте.

### Заключение

Таким образом, у женщин в постменопаузальный период генетическими предикторами остеопоротических изменений в области поясничных позвонков L1-L4 являются наличие генотипа GT (P=0,001) или аллеля T (P<0,001) полиморфизма 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] гена COL1A1. Защитным же эффектом обладают генотип GG (P<0,001) и аллель G (P<0,001) вышеуказанного полиморфизма. Выявленные в общей группе женщин ассоциации между риском развития остеопороза и остеопении поясничных позвонков и полиморфизмом Sp1 гена COL1A1 в большинстве случаев нашли подтверждение и среди выделенных

подгрупп обследованных лиц с длительностью постменопаузы 6–10, 11–15 и более 15 лет. Среди женщин, у которых срок постменопаузального периода не превышал 5 лет, роли полиморфизма 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] гена COL1A1 установлено не было. Полученные данные могут быть использованы для выявления предрасположенности к развитию остеопороза у женщин в постменопаузу и повышения эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

### Список литературы

1. Зяблицев С.В., Ларин О.С., Зяблицев Д.С., Чернобривцев П.А. Визначення ролі поліморфізму Sp1 (rs1800012) гена COL1A1 при постменопаузальному остеопорозі // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2016. № 1. С. 47–52.
2. Майлян Э.А. Мультифакторность этиопатогенеза остеопороза и роль генов канонического WNT-сигнального пути // Остеопороз и остеопатии. 2015. № 2. С. 15–19.
3. Майлян Э.А. Современные представления об этиологии и патогенезе постменопаузального остеопороза // Проблемы остеологии. 2015. № 2. С. 3–11.
4. Майлян Э.А., Майлян Д.Э. Основы молекулярной генетики и генетические факторы риска заболеваний женщин // Медицинский вестник Юга России. 2016. № 1. С. 33–40.
5. Поворозник В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. Иммунологические аспекты постменопаузального остеопороза // Боль. Суставы. Позвоночник. 2013. № 3. С. 21–26.
6. Поворозник В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. Регуляция эстрогенами ремоделирования костной ткани // Репродуктивная эндокринология. 2014. № 1. С. 14–18.
7. Хусаинова Р.И., Селезнева Л.И., Валиев Р.Р., Хуснутдинова Э.К. Изучение молекулярно-генетических основ развития постменопаузального остеопороза в Волго-Уральском регионе // Медицинская генетика. 2009. № 5. С. 12–19.
8. Dehghan M., Pourahmad-Jaktaji R. Sp1 binding site polymorphism of a collagen gene (rs 1800012) in women aged 45 and over and its association with bone density // Turkish Journal of Medical Sciences. 2015. Vol.45, № 3. P. 644–650.
9. Dytfeld J., Marcinkowska M., Drwęska-Matelska N., Michalak M., Horst-Sikorska W., Słomski R. Association analysis of the COL1A1 polymorphism with bone mineral density and prevalent fractures in Polish postmenopausal women with osteoporosis // Archives of Medical Science. 2016. Vol. 12, № 2. P. 288–294.
10. Falcón-Ramírez E., Hidalgo-Bravo A., Barredo-Prieto B. A., Pineda-Gómez E., Valdés-Flores M. Association of the COL1A1 gene polymorphisms in Mexican postmenopausal women with fracture or with low bone mineral density at the hip // Aging Clinical And Experimental Research. 2016. Vol. 28, № 3. P. 567–571.
11. Jin H., Evangelou E., Ioannidis J. P., Ralston S. H. Polymorphisms in the 5' flank of COL1A1 gene and osteoporosis: meta-analysis of published studies // Osteoporosis international. 2011. Vol. 22, № 3. P. 911–921.
12. Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.-Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // Osteoporosis international. 2013. Vol. 24, № 1. P. 23–57.
13. Kurt-Sirin O., Yilmaz-Aydogan H., Uyar M.,

Seyhan M.F., Isbir T., Can A. Combined effects of collagen type I alpha1 (COL1A1) Sp1 polymorphism and osteoporosis risk factors on bone mineral density in Turkish postmenopausal women // Gene. 2014. Vol. 540, № 2. P. 226–231.

14. Majchrzycki M., Bartkowiak-Wieczorek J., Wolski H., Drews K., Bogacz A., Czerny B., Zagrodnik-Ulan E., Seremak-Mrozikiewicz A. Polymorphisms of collagen 1A1 (COL1A1) gene and their relation to bone mineral density in postmenopausal women // Ginekologia Polska. 2015. Vol. 86, № 12. P. 907–914.

15. Rodriguez S., Gaunt T.R., Day I.N. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies // American Journal of Epidemiology. 2009. Vol. 169, № 4. P.505–514.

16. Urano T., Inoue S. Genetics of osteoporosis // Biochemical and Biophysical Research Communications. 2014. Vol. 452, № 2. P. 287–293.

17. Zhang L.Q., Liu H., Huang X.F. Relation of JAGGED 1 and collagen type 1 alpha 1 polymorphisms with bone mineral density in Chinese postmenopausal women // International Journal of Clinical and Experimental Pathology. 2014. Vol. 7, № 10. P. 7142–7147.

### References

1. Ziablitsev S.V., Larin A.S., Ziablitsev D.S., Chernobrivtsev P.A. Role of polymorphism of SP1 (rs1800012) COL1A1 gene in postmenopausal osteoporosis. *Klinichna endokrinologiya ta endokrinna khirurgiya – Clinical endocrinology and endocrine surgery*. 2016, no. 1, pp. 47–52.
2. Maylyan E.A. Multifactorial nature of osteoporosis etiopathogenesis and role of canonic of WNT-signaling pathway genes. *Osteoporoz i osteopatii*. 2015, no. 2, pp. 15–19.
3. Maylyan E.A. The modern ideas about the postmenopausal osteoporosis etiology and pathogenesis. *Problemy osteologii*. 2015, no. 2, pp. 3–11.
4. Maylyan E.A., Maylyan D.E. Molecular genetics fundamentals and women diseases genetic risk factors. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii*. 2016, no. 1, pp. 33–40.
5. Povoroznyuk V.V., Reznichenko N.A., Maylyan E.A. Immunological aspects of postmenopausal osteoporosis. *Bol'. Sustavy. Pozvonochnik*. 2013, no. 3, pp. 21–26.
6. Povoroznyuk V.V., Reznichenko N.A., Maylyan E.A. Regulation of estrogen bone remodeling. *Reproduktivnaya endokrinologiya*. 2014, no. 1, pp. 14–18.
7. Khusainova R.I., Selezneva L.I., Valiev R.R., Khusnutdinova E.K. Analysis of molecular genetic basis of postmenopausal osteoporosis in Volga-Ural region of Russia. *Meditsinskaya genetika*. 2009, no. 5, pp. 12–19.
8. Dehghan M., Pourahmad-Jaktaji R. Sp1 binding site polymorphism of a collagen gene (rs 1800012) in women aged 45 and over and its association with bone density. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2015, vol. 45, no. 3, pp. 644–650.
9. Dytfeld J., Marcinkowska M., Drwęska-Matelska N., Michalak M., Horst-Sikorska W., Słomski R. Association analysis of the COL1A1 polymorphism with bone mineral density and prevalent fractures in Polish postmenopausal women with osteoporosis. *Archives of Medical Science*. 2016, vol. 12, no. 2. pp. 288–294.
10. Falcón-Ramírez E., Hidalgo-Bravo A., Barredo-Prieto B. A., Pineda-Gómez E., Valdés-Flores M. Association of the COL1A1 gene polymorphisms in Mexican postmenopausal women with fracture or with

low bone mineral density at the hip. *Aging Clinical And Experimental Research*. 2016, vol. 28, no. 3. pp. 567–571.

11. Jin H., Evangelou E., Ioannidis J. P., Ralston S. H. Polymorphisms in the 5' flank of COL1A1 gene and osteoporosis: meta-analysis of published studies. *Osteoporosis international*. 2011, vol. 22, no 3. pp. 911–921.

12. Kanis J. A., McCloskey E. V., Johansson H., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.-Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis international*. 2013, vol. 24, no. 1. pp. 23–57.

13. Kurt-Sirin O., Yilmaz-Aydogan H., Uyar M., Seyhan M. F., Isbir T., Can A. Combined effects of collagen type I alpha 1 (COL1A1) Sp1 polymorphism and osteoporosis risk factors on bone mineral density in Turkish postmenopausal women. *Gene*. 2014, vol. 540, no 2. pp. 226–231.

14. Majchrzycki M., Bartkowiak-Wieczorek J., Wolski H., Drews K., Bogacz A., Czerny B., Zagrodnik-Ulan E., Seremak-Mrozikiewicz A. Polymorphisms of collagen 1A1 (COL1A1) gene and their relation to bone mineral density in postmenopausal women. *Ginekologia Polska*. 2015, vol. 86, no. 12. pp. 907–914.

15. Rodriguez S., Gaunt T. R., Day I. N. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies. *American Journal of Epidemiology*. 2009, vol. 169, no. 4. pp.505–514.

16. Urano T., Inoue S. Genetics of osteoporosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2014, vol. 452, no. 2. pp. 287–293.

17. Zhang L. Q., Liu H., Huang X. F. Relation of JAGGED 1 and collagen type 1 alpha 1 polymorphisms with bone mineral density in Chinese postmenopausal women. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2014, vol. 7, no. 10. pp. 7142–7147.

УДК 577.1 : 612.015.347

## ИССЛЕДОВАНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ КРИСТАЛЛОГЕННОЙ АКТИВНОСТИ СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ СПОРТСМЕНОВ

<sup>1,2</sup>Мартусевич А.К., <sup>3</sup>Карузин К.А., <sup>3</sup>Самойлов А.С., <sup>2</sup>Ковалева Л.К.

<sup>1</sup>ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия (603155, г. Нижний Новгород, Верхневолжская наб., 18), e-mail: cryst-mart@yandex.ru

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, Киров, Россия (610021, г. Киров, ул. К. Маркса, 112)

<sup>3</sup>ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия (123098, г. Москва, ул. Маршала Новикова, 23)

Целью исследования служило изучение влияния курса персонализированной метаболической поддержки на характер дегидратационной структуризации сыворотки крови квалифицированных спортсменов. В исследование было включено 262 спортсмена, имеющих разряд по циклическим видам спорта, а также 35 практически здоровых людей, не занимающихся регулярными физическими тренировками. Для проведения исследования у всех обследуемых лиц однократно получали образцы крови с последующим выделением из нее сыворотки крови. Для последней оценивали кристаллогенную активность методом классической кристаллоскопии. Изучение особенностей реализации кристаллогенных свойств сыворотки крови спортсменов позволило верифицировать негативные сдвиги, инициированные интенсивными регулярными физическими тренировками.

Ключевые слова: спортсмены, метаболизм, сыворотка крови, кристаллогенные свойства, биокристалломика.

## STUDY OF SPECIALTIES OF CRYSTALLOGENIC ACTIVITY OF BLOOD SERUM IN SPORTSMAN

<sup>1,2</sup>Martusevich A.K., <sup>3</sup>Karuzin K.A., <sup>3</sup>Samoilov A.S., <sup>2</sup>Kovaleva L.K.

<sup>1</sup>Privolzhsky Federal Medical Research Centre, Nizhny Novgorod, Russia (603950, Russia, Nizhny Novgorod, Verhne-Volzhskaya Emb., 18), e-mail: cryst-mart@yandex.ru

<sup>2</sup>Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610021, Russia, Kirov, Karl Marx Street, 112)

<sup>3</sup>Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan, Moscow, Russia (123098, Moscow, Marshal Novikov Street, 23)

The aim of the study was to study the effect of personalized metabolic support on the character of structurization of dehydrated blood serum of skilled athletes. The study included 262 athletes having the category for cyclic sports, as well as 35 healthy people, not involved in regular physical training. To conduct the study we received the blood samples (with followed serum separation) in all the studied persons. We evaluated crystallogenic activity of blood serum with method of classic crystalloscopy. The study of the peculiarities of crystallogenic properties of blood serum of the athletes allowed us to verify the negative shifts initiated by intense regular physical training, comparable in direction with the biochemical response of blood on this exposure.

Key words: sportsmen, metabolism, blood serum, crystallogenic properties, biocrystalloemics.

## Введение

Известно, что интенсивные физические тренировки и высокая соревновательная активность, характерные для спортсменов высокой квалификации, способствуют возникновению у последних различной дисрегуляторной патологии [1–3]. Это проявляется в формировании сдвигов функционального состояния сердечно-сосудистой системы и параметров метаболизма клеток и тканей [1, 4–6]. Эта тенденция в полной мере относится и окислительному метаболизму, обеспечивая в ряде случаев формирование окислительного стресса различной степени тяжести [1, 7–11]. В наших предшествующих исследованиях также были получены доказательства нарушения баланса про- и антиоксидантных систем крови у квалифицированных (профессиональных) спортсменов, заключавшиеся в выраженном нарастании интенсивности липопероксидации плазмы крови на фоне угнетения антиоксидантного потенциала последней [12, 13]. Это детерминирует необходимость направленной коррекции указанных метаболических сдвигов организма спортсменов.

В настоящее время в качестве информативного индикатора физико-химических свойств биологических субстратов организма человека рассматриваются методы новой биомедицинской науки – биокристалломики [14, 15]. Они позволяют опосредованно оценивать как текущее состояние метаболизма, так и его динамику [14–21].

Цель исследования: изучение влияния курса персонализированной метаболической поддержки на характер дегидратационной структуризации сыворотки крови квалифицированных спортсменов.

## Материалы и методы

В исследование было включено 262 спортсмена, имеющих разряд по циклическим видам спорта, а также 35 практически здоровых людей, не занимающихся регулярными физическими тренировками. Для проведения исследования у всех обследуемых лиц, подписавших информированное согласие на участие в нем, однократно получали образцы крови (2 мл). У спортсменов тестирование осуществляли в тренировочный период.

Получение образцов крови у спортсменов проводили до начала забега и сразу по его завершении. Из образцов крови выделяли плазму путем центрифугирования по стандартной методике. Затем приготавливали микропрепараты по технологии классической кристаллоскопии [14, 15]. Описание результатов дегидратационной структуризации биологической жидкости осуществляли с использованием собственной системы полуколичественных параметров. Основными визуальными показателями, оцениваемыми в балльной шкале, служили кристаллизуемость (отражает количественную сторону кристаллизации – плотность кристаллических элементов в фации), индекс структурности (характеризует сложность структуропостроения), степень деструкции фации (представляет собой индикатор качественной стороны процесса – правильности образования структур) и выраженность краевой зоны микропрепарата [14].

Полученные данные были обработаны статистически в программном пакете Statistica 6.1 for Windows. Нормальность распределения значений параметров оценивали с использованием критерия Шапиро-Уилка. С учетом характера распределения

признака для оценки статистической значимости различий применяли Н-критерий Краскала-Уоллеса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

## Результаты исследования

Для сыворотки крови спортсменов и нетренированных людей нами изучена кристаллогенная активность, интегрально отражающая физико-химические свойства биологической жидкости и ее компонентный состав. Установлено, что по всем основным визуальным показателям в фациях сыворотки крови имеют место сдвиги по отношению к здоровым людям, не занимающимся регулярными физическими тренировками.

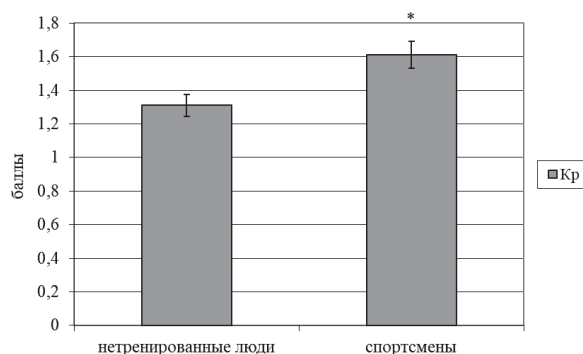


Рис. 1. Уровень кристаллизуемости в фациях сыворотки крови спортсменов и лиц, не занимающихся спортом (\* – статистическая значимость различий  $p < 0,05$ )

Так, по кристаллизуемости, являющейся количественной характеристикой результата дегидратационной структуризации биосреды и демонстрирующей ее активность, показана отчетливая тенденция к нарастанию (в 1,22 раза;  $p < 0,05$ ) по сравнению с нетренированными испытуемыми (рис. 1). Это может быть обусловлено появлением в плазме крови спортсменов значительных количеств недоокисленных продуктов свободнорадикальных процессов [1, 9, 11, 12]. Присутствие в биологической жидкости подобных соединений, способных выступать в качестве центров кристаллизации, и обеспечивает условия для формирования органо-минеральных агрегатов [15], описываемых при визуальной оценке как кристаллические элементы [14].

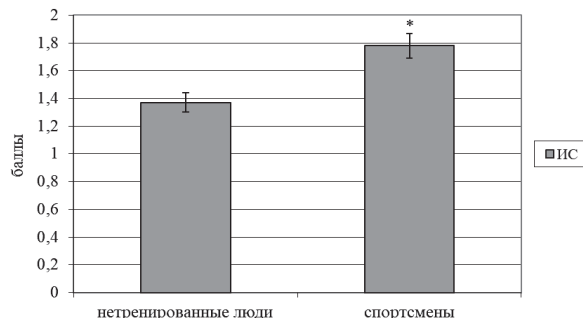


Рис. 2. Индекс структурности в фациях сыворотки крови спортсменов и лиц, не занимающихся спортом (\* – статистическая значимость различий  $p < 0,05$ )

Высказанную гипотезу подтверждает и динамика визуаметрического критерия, характеризующего качественную сторону кристаллогенеза, – индекса структурности, который позволяет учесть сложность структуропостроения элементов дегидратированного образца сыворотки крови (рис. 2).

Этот показатель у профессиональных спортсменов также обнаруживается на более высоких значениях по сравнению с нетренированными испытуемыми (в 1,3 раза;  $p < 0,05$ ). Данные изменения указывают на то, что адаптивные метаболические перестройки, возникающие в процессе длительных интенсивных физических тренировок, приводят не только к количественной стимуляции кристаллогенной активности биологической жидкости, так и к усложнению формируемых структур. Это свидетельствует о достаточно глубоких сдвигах физико-химических свойств биосубстрата [15].

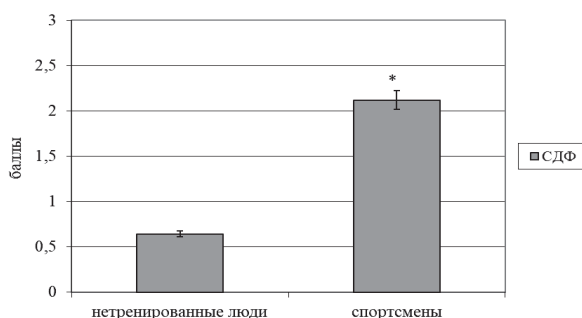


Рис. 3. Степень деструкции фаций сыворотки крови спортсменов и лиц, не занимающихся спортом (\* – статистическая значимость различий  $p < 0,05$ )

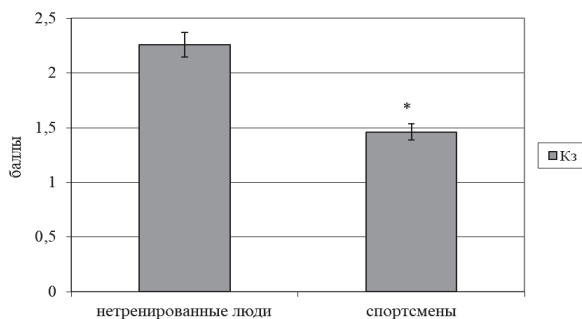


Рис. 4. Выраженность краевой белковой зоны дегидратированных микропрепаратов сыворотки крови спортсменов и лиц, не занимающихся спортом (\* – статистическая значимость различий  $p < 0,05$ )

Особый интерес представляет оценка степени деструкции фаций – основной критерий «правильности» кристаллогенеза, рассматриваемый в настоящее время как показатель степени дизадаптивности изменений кристаллогенных свойств биологических жидкостей [14–16, 19]. Установлено, что у нетренированных людей в высушенных образцах сыворотки крови регистрировали лишь умеренные признаки деструкции элементов фации, тогда как у большинства квалифицированных спортсменов наблюдали субтотальное разрушение кристаллических структур микропрепарата (рис. 3). Это нашло отражение в уровне степени деструкции фации, составляющем у нетренированных и натренированных людей  $0,64 \pm 0,14$  и

$2,12 \pm 0,36$  баллов соответственно ( $p < 0,05$ ), что косвенно указывает на патологический характер сдвигов кристаллогенеза у спортсменов, индуцированных интенсивными регулярными физическими тренировками (метаболическая дизадаптация [1, 6, 9, 12]).

Обратную тенденцию наблюдали в отношении выраженности краевой зоны микропрепаратов сыворотки крови (рис. 4). По данному параметру у квалифицированных спортсменов отмечали более низкий уровень, что характеризует сужение краевого пояса фаций у этой группы исследуемых лиц. Согласно известным молекулярным механизмам структурообразования в высыхающих каплях биологических жидкостей [15, 18–20], в рассматриваемой части образца концентрируются белковые макромолекулы, сохранившие структуру, физико-химические свойства и конформацию, т.е. нативные. На этом основании можно предположить уменьшение количества нативных белков при интенсивных физических тренировках, что соответствует и сведениям литературы [21]. Это обусловлено тем обстоятельством, что при возникновении сдвигов окислительного метаболизма происходит не только стимуляция процессов липопероксидации в плазме крови и мембранах ее форменных элементов, но и окислительная модификация белков [11, 21], приводящая, в свою очередь, к потере последними функциональных свойств и физико-химических характеристик.

### Заключение

В целом изучение особенностей реализации кристаллогенных свойств сыворотки крови спортсменов, наряду с результатами оценки модификации окислительного метаболизма биологической жидкости, верифицировало негативные сдвиги, инициированные интенсивными регулярными физическими тренировками, сопоставимые по направленности с биохимическим ответом крови на данное воздействие.

### Список литературы

1. Волков Н.И., Несен Э.Н., Осипенко А.А. Биохимия мышечной деятельности. М., 2010. 503 с.
2. Гилев Г.А., Кулиненко О.С., Савостьянов М.В. Фармакологическая поддержка тренировочного процесса спортсменов. М.: МГИУ, 2007. 224 с.
3. Кулиненко Д.О., Кулиненко О.С. Справочник фармакологии спорта. М.: Советский спорт, 2012. 464 с.
4. Белоцерковский З.Б. Эргометрические и кардиологические критерии физической работоспособности у спортсменов. М.: Советский спорт, 2005. 312 с.
5. Бондарчук А.П. Периодизация спортивной тренировки. Киев: Олимпийская литература, 2005. 304 с.
6. Дидур М.Д. Возможности применения метаболических в практике спортивной медицины и физической реабилитации на примере препарата Элькар. СПб., 2007. 32 с.
7. Волков Н.И., Олейников В.И. Эргогенные эффекты спортивного питания. М.: Изд-во «Спорт», 2016. 183 с.
8. Кукес В.Т., Городецкий В.В. Спортивная фармакология. Достижения, проблемы, перспективы // Спортивная медицина: наука и практика. 2011. № 1. С. 12–15.

9. Макарова Г.А. Фармакологическое сопровождение спортивной деятельности. М.: Советский спорт, 2013. 232 с.

10. Казимирко В.К., Мальцев В.И., Бутылин В.Ю., Горобец Н.И. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия. К.: Морион, 2004. 160 с.

11. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты. М.: Наука, 2001. 340 с.

12. Мартусевич А.К., Карузин К.А. Влияние индивидуализированного витаминно-минерального комплекса на некоторые параметры работоспособности и окислительного метаболизма крови спортсменов // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т. 22, № 4. С. 127–132.

13. Мартусевич А.К., Карузин К.А. Оксидативный стресс и его роль в формировании дизадаптации и патологии // Биорадикалы и антиоксиданты. 2015. Т. 2, № 2. С. 5–18.

14. Мартусевич А.К. Биокристалломика в молекулярной медицине / Под ред. В.Л. Эмануэля. СПб.: Издательство СПбГМУ; Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2011. 112 с.

15. Мартусевич А.К., Камакин Н.Ф., Симонова Ж.Г. Молекулярные механизмы структурообразования в высыхающих каплях биологических субстратов // Вятский медицинский вестник. 2011. № 2. С. 32–38.

16. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А., Якушина Г.Н. Тезиографические исследования крови и их практические возможности // Вестник новых медицинских технологий. 2004. Т. 11, № 1–2. С. 23–25.

17. Максимов С.А. Морфология твердой фазы биологических жидкостей как метод диагностики в медицине // Буллетень сибирской медицины. 2007. № 4. С. 80–85.

18. Рapis Е.Г. Самоорганизация и супермолекулярная химия пленки белка от нано- до макромасштаба // Журнал технической физики. 2004. Т. 74, Вып. 4. С. 117–122.

19. Тарасевич Ю.Ю. Механизмы и модели дегидратационной самоорганизации биологических жидкостей // Успехи физических наук. 2004. Т. 174, № 7. С. 779–790.

20. Шатохина С.Н., Самбулов В.И. Структуры неклоточных тканей организма и их значение в оториноларингологии // Альманах клинической медицины. 2016. Т. 44, № 7. С. 857–865.

21. Калинин Л.А., Стаценко Е.А., Пономарева А.Г. с соавт. Окислительный стресс при занятиях физической культурой: методы диагностики и коррекции антиоксидантного статуса // Вестник спортивной науки. 2014. № 2. С. 31–35.

## References

1. Volkov N.I., Nesen Ye.N., Osipenko, A.A. *Biohimiya myshechnoy deyatel'nosti* [Biochemistry of muscular activity]. Moscow, 2010, 503 p.

2. Gilev G.A., Kulinenkov O.S., Savost'yanov M.V. *Farmakologicheskaya podderzhka trenirovochnogo protsessa sportsmenov* [Pharmacological support of sportsman training process]. Moscow: MGIU, 2007, 224 p.

3. Kulinenkov D.O., Kulinenkov O.S. *Spravochnik farmakologii sporta* [Guidelines on sport pharmacology]. Moscow: Sovetskiy sport, 2012, 464 p.

4. Belotserkovsky Z.B. *Jergometricheskie i kardiologicheskie kriterii fizicheskoy rabotosposobnosti u sportsmenov* [Ergometric and cardiological criterions

of physical working capacity in sportsman]. Moscow: Sovetskiy sport, 2005, 312 p.

5. Bondarchuk, A.P. *Periodizatsiya sportivnoy trenirovki* [Periodization of sport training]. Kiev: Olimpiyskaya literatura, 2005, 304 p.

6. Didur, M.D. *Vozmozhnosti primeniya metabolikov v praktike sportivnoy meditsiny i fizicheskoy reabilitatsii na primere preparata Jel'kar* [Possibilities of metabolics use in practice of sport medicine and physical rehabilitation on the example of Elkar]. St-Petersburg, 2007, 32 p.

7. Volkov N.I., Oleynikov V.I. *Jergogennye jeffekty sportivnogo pitaniya* [Ergogenic effects of sport nutrition]. Moscow: Sport, 2016, 183 p.

8. Kukes V.T., Gorodetskiy V.V. *Sportivnaya meditsina: nauka i praktika*, 2011, no. 1, p. 12–15.

9. Makarova G.A. *Farmakologicheskoe soprovozhdenie sportivnoy dyatel'nosti* [Pharmacological support of sport activity]. Moscow: Sovetskiy sport, 2013, 232 p.

10. Kazimirko V.K., Mal'tsev V.I., Butylin V.Yu., Gorobets N.I. *Svobodnoradikal'noe okislenie i antioksidantnaya terapiya* [Free radical oxidation and antioxidant therapy]. K.: Morion, 2004, 160 p.

11. Zenkov N.K., Lankin V.Z., Men'shchikova E.B. *Okislitel'nyy stress. Biohimicheskie i patofiziologicheskie aspekty* [Oxidative stress. Biochemical and pathophysiological aspects]. Moscow: Nauka, 2001, 340 p.

12. Martusevich A.K., Karuzin K.A. Influence of individual vitamin and mineral complex on some parameters of physical capacity and blood oxidative metabolism in sportman. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2015, vol. 22, no. 4, p. 127–132.

13. Martusevich A.K., Karuzin K.A. Oxidative stress and its role in the formation of disadaptation and pathology. *Bioradikaly i antioksidanty*. 2015, vol. 2, no. 2, p. 5–18.

14. Martusevich A.K. *Biokristallomika v molekulyarnoy medicine* [Biocrystallochemistry in molecular medicine]. St-Petersburg: Izdatel'stvo SPbGMU; Tver': Triada, 2011, 112 p.

15. Martusevich A.K., Kamakin N.F., Simonova Zh.G. Molecular mechanisms of structurizing in dried dports of biological substrates. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*, 2011, no. 2, p. 32–38.

16. Kidalov V.N., Khadartsev A.A., Yakushina G.N. Teziographic studied of the blood and its practice possibilities. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*, 2004, vol. 11, no. 1–2, p. 23–25.

17. Maksimov S.A. Morphology of solid phase of biological fluids as diagnostic method in medicine. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*, 2007, no. 4, p. 80–85.

18. Rapis E.G. Self-organization and supramolecular chemistry of protein layer from nano- to macro-scale. *Zhurnal tekhnicheskoy fiziki*, 2004, vol. 74, iss. 4, p. 117–122.

19. Tarasevich Yu.Yu. Mechanisms and models of dehydrated self-organization of biological fluids. *Uspekhi fizicheskikh nauk*, 2004, vol. 174, no. 7, p. 779–790.

20. Shatokhina S.N., Sambulov V.I. Structures of some organism tissues and its value in otorhinolaryngology. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*, 2016, vol. 44, no. 7, p. 857–865.

21. Kalinkin L.A., Statsenko E.A., Ponomareva A.G. at al. Oxidative stress at physical training: methods of diagnostics and correction of antioxidant status. *Vestnik sportivnoy nauki*, 2014, no. 2, p. 31–35.

## ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИЗМЕНЕНИЙ ЭКГ И УРОВНЯ ТРОПОНИНА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST И ОСТРОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Метелев И.С., Соловьев О.В., Онучина Е.Л., Кононов С.К.

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: rybanalim@rambler.ru

**Цели исследования:** оценить параметры диагностической эффективности изменений ЭКГ и уровня тропонина при прогнозировании коронарного атеросклероза у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСБПСТ) и острой фибрилляцией предсердий (ФП).

Обследовано 236 пациентов в возрасте 61±10 лет, из них 127 мужчин и 109 женщин, поступивших в стационар с ОКСБПСТ за период 6 месяцев 2016 г. Все больные разделены на 2 группы в зависимости от наличия эпизода острой ФП в момент поступления: 1 группа 77 человек – ОКСБПСТ с ФП; 2 группа 159 человек – ОКСБПСТ без ФП. Оценивались клинико-anamnestические сведения, уровень тропонина, данные ЭКГ и результаты коронарной ангиографии.

Значимое стенозирование коронарных артерий выявлено у 38% пациентов группы ОКСБПСТ с ФП, у 81% в группе без ФП. Депрессия ST одинаково часто встречалась в обеих группах (61% и 49%), ишемические изменения Т чаще выявлялись в группе без ФП (30% и 54%). Значимый коронарный атеросклероз обнаружен при наличии депрессии ST в 38% у пациентов с ФП и 87% – без ФП, при наличии изменений волны Т – в 48% и 88% соответственно. Независимо от повышения уровня тропонина значимое стенозирование коронарных артерий чаще выявлялось у пациентов с ОКСБПСТ без ФП.

При ОКСБПСТ на фоне острой ФП реже выявлялось значимое стенозирование коронарных артерий, чем у пациентов без ФП. Диагностическая эффективность изменений ЭКГ и уровня тропонина при прогнозировании коронарного атеросклероза при ОКСБПСТ на фоне острой ФП ниже, чем при ОКСБПСТ без ФП.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром без подъема сегмента ST.

## DIAGNOSTIC EFFICACY OF ECG CHANGES AND TROPONIN LEVEL IN PREDICTING OF CORONARY ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH NON-ST ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME AND ACUTE ATRIAL FIBRILLATION

Metelev I.S., Solov'ev O.V., Onuchina E.L., Kononov S.K.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610998, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: rybanalim@rambler.ru

**Purpose:** the aim of the study was to evaluate diagnostic efficacy of ECG changes and troponin level in predicting of coronary atherosclerosis in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTACS) and acute atrial fibrillation (AF).

We examined 236 patients aged 56-68 years, 127 men and 109 women, who admitted to the coronary care unit with NSTEMI for period of 6 months in 2016. Patients were divided into two groups. The first group included patients with acute AF, whose sinus rhythm was restored by DC cardioversion at admission. The second group included patients without AF. Evaluation of patients included general clinical investigations, troponin level, ECG and coronary angiography.

Significant coronary atherosclerosis was found in 38% of NSTEMI patients with AF and in 81% in the group without AF. Presence of ST depression was equally common in both groups (61% and 49%). T wave changes were detected more frequently in patients without AF (30% and 54%). Significant coronary atherosclerosis was found in presence of ST depression in 38% of patients with AF and in 87% of patients without AF, in the presence of T wave changes – in 48% and 88% respectively. Independently of troponin level significant coronary atherosclerosis was detected more frequently in NSTEMI patients without AF.

NSTEMI patients with acute AF have lower rate of significant coronary atherosclerosis. Diagnostic efficacy of ECG changes and troponin level in predicting of coronary atherosclerosis is lower in NSTEMI patients with acute atrial fibrillation than in those who does not have atrial fibrillation.

**Key words:** atrial fibrillation, ischemic heart disease, non-ST elevation acute coronary syndrome.

### Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является частой находкой у пациентов с острым коронарным синдро-

мом без стойкого подъема сегмента ST (ОКСБПСТ). По данным литературы [13], встречаемость этого нарушения ритма сердца при ОКСБПСТ варьируется от



2% до 21%. Известно, что ФП увеличивает риски усугубления ишемии, развития сердечной недостаточности и тромбоэмболических осложнений. Это нарушение ритма сердца, осложняющее острый коронарный синдром (ОКС), ассоциировано с увеличенной госпитальной и долгосрочной смертностью. В зависимости от продолжительности ФП, частоты сокращения желудочков, гемодинамического и функционального статусов пациента требуются разные терапевтические подходы, от контроля частоты сокращения желудочков до неотложной электрической кардиоверсии (ЭКВ). Классическими проявлениями ОКСБПСТ на ЭКГ являются депрессия сегмента ST и ишемические изменения волны T [5]. Очевидная депрессия сегмента ST встречается при выраженной тахикардии [2], например, при ФП с быстрым ответом желудочков, что может быть проявлением вторичной ишемии миокарда, как у пациентов с предшествующим стенозом коронарных артерий, так и в его отсутствие [1]. Особые диагностические трудности могут возникать вследствие того, что у пациентов с ФП с высокой частотой сокращения желудочков может иметь место как повышение уровня сердечного тропонина, так и дискомфорт в грудной клетке [11]. По данным зарубежных авторов, у 9,2% пациентов с ФП повышен уровень высокочувствительного тропонина I (выше 99 перцентилля), и значение может быть выше при острым развитии ФП. Динамика сердечного тропонина при ФП с быстрым ответом желудочков может быть аналогичной динамике у пациентов с инфарктом миокарда [10]. Цель исследования – оценить параметры диагностической эффективности изменений ЭКГ при прогнозировании коронарного атеросклероза у пациентов с ОКСБПСТ на фоне эпизода острой ФП.

## Материал и методы

Исследование проводили на базе отделения неотложной кардиологии первичного сосудистого центра КОГБУЗ «Кировская городская клиническая больница № 1». Обследовано 236 пациентов в возрасте  $61 \pm 10$  лет, из них 127 мужчин и 109 женщин, госпитализированных с ОКСБПСТ за период 6 месяцев 2016 г. Больные разделены на 2 группы в зависимости от наличия эпизода острой ФП в момент поступления: 1 группа 77 человек – ОКСБПСТ с острой ФП, из них 45 женщин и 32 мужчины; 2 группа 159 человек – ОКСБПСТ без ФП, из них 64 женщины и 95 мужчин.

Критерии исключения: перманентная форма ФП, атриовентрикулярные блокады 2 и 3 степени, блокада левой ножки пучка Гиса, наличие дополнительных пучков проведения, гемодинамически значимые врожденные или приобретенные пороки сердца, нарушение функции щитовидной железы, тяжелая обструктивная патология бронхов, онкологические заболевания, аутоиммунные или системные воспалительные болезни, тяжелая печеночная или почечная недостаточность.

Диагностика и лечение ОКС проводились в соответствии с клиническими рекомендациями Европейского общества кардиологов 2015 г.

Всем больным зарегистрирована электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях при поступлении, а также пациентам с ФП после восстановления синусного ритма. Оценивались признаки ишемии миокарда – девиация сегмента ST и волны T. Ишемической считалась нисходящая или горизонтальная депрессия сегмента ST  $\geq -0,1$  mV. Ишемическими изменениями волны T считались ее уплощение

(амплитуда от +0,1 до -0,1 mV) или инвертирование (амплитуда  $\geq -0,1$  mV).

Пациентам с острой ФП выполнялась ЭКВ с помощью дефибриллятора Nihon Kohden TEC-5531K (Япония). Эффективной считалась ЭКВ при сохранении синусного ритма в течение 24 часов. После ее проведения назначалась антиаритмическая терапия бета-адреноблокаторами.

Согласно протоколу ведения пациентов с ОКСБПСТ всем больным выполнена трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) по стандартной методике из типичных доступов на аппарате «Vivid-3pro» (США).

Осуществлялся перевод в региональный сосудистый центр КОГБУЗ КОКБ с целью проведения коронарной ангиографии (КАГ) и решения вопроса о необходимости хирургической реваскуляризации миокарда. Исследование проводилось на аппаратах Philips Allura 2000 и GE Innova 3100 IQ (США). Значимым стенозированием коронарных артерий считалось наличие стеноза  $\geq 50\%$  хотя бы одной крупной коронарной артерии (передняя нисходящая, правая или огибающая).

Анализировали клинико-anamnestические данные. Оценивали наличие классических факторов риска атеросклероза. Острый инфаркт миокарда диагностировался при повышении уровня тропонина. Значимое повышение уровня тропонина T крови определяли при поступлении и через сутки иммунохимическим методом тест-полосками TROPTSENSITIVE фирмы «ROCHE» (Швейцария).

Полученные результаты подвергнуты статистической обработке с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Оценку межгрупповых различий по качественным признакам оценивали с помощью отношения шансов. Различие между количественными признаками оценивалось с помощью критерия Манна-Уитни. Различия между группами считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Исследуемые группы различались по возрасту ( $p=0,001$ ), среди пациентов с ОКСБПСТ на фоне острой ФП преобладали женщины, в группе без ФП – мужчины ( $p=0,001$ ). Распространенность острого инфаркта миокарда была выше у пациентов без ФП – 21% ( $n=16$ ) и 52% ( $n=82$ ) в первой и второй группах соответственно ( $p=0,001$ ).

Группы не различались по частоте перенесенных инфарктов миокарда ( $p=0,05$ ) и инсультов ( $p=0,1$ ), а также по наличию диагностированной ранее стенокардии напряжения ( $p=0,07$ ), проведенным в прошлом операциям реваскуляризации миокарда ( $p=0,8$ ). Среди пациентов с ФП чаще встречалась сердечная недостаточность 2 и более функционального класса по NYHA ( $p=0,001$ ).

Распространенность курения, ожирения, артериальной гипертензии, болезни периферических артерий, сахарного диабета 2 типа не отличалась в исследуемых группах. У большинства пациентов в обеих группах имелась дислипидемия, однако у пациентов с ФП она выявлялась реже. Уровни общего холестерина ( $p=0,002$ ) и липопротеидов низкой плотности ( $p=0,003$ ) имели большее значение в группе пациентов без ФП (табл. 1).

Хронической болезнью почек чаще страдали

пациенты с ОКСБПСТ на фоне ФП (43% и 28% соответственно,  $p=0,03$ ). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕР1 составила 68 [56;

82] и 78 [62; 96] мл/мин в первой и второй группах соответственно ( $p=0,001$ ).

Таблица 1

**Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ОКСБПСТ**

Показатель	ОКСБПСТ с ФП n=77	ОКСБПСТ без ФП n=159	p
НС ОИМ, абс.(%)	61 (79) 16 (21)	77 (48) 82 (52)	0,001 0,001
Пол, абс.(%) Мужчины Женщины	32 (42) 45 (58)	95 (60) 64 (40)	0,01 0,01
Возраст, лет Me (Q1; Q3)	66 (59; 71)	60 (54; 67)	0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	29,0 [25,4; 32,8]	28,9 [25,1; 32,1]	0,7
Ожирение, абс.(%)	36 (47)	67 (42)	0,6
Анамнез стенокардии, абс.(%)	40 (52)	61 (38)	0,07
Перенесенный инфаркт миокарда, абс.(%)	15 (19)	52 (33)	0,05
Перенесенная реваскуляризация миокарда, абс.(%)	9 (12)	22 (14)	0,8
Анамнез СН 2 ФК и выше, абс.(%)	27 (35)	21 (13)	0,001
Артериальная гипертензия, абс.(%)	75 (97)	155 (97)	0,7
БПА, абс.(%)	12 (16)	22 (14)	0,9
Перенесенный инсульт, абс.(%)	8 (10)	7 (4)	0,1
Курение, абс.(%)	15 (19)	46 (29)	0,2
Сахарный диабет, абс.(%)	17 (22)	33 (21)	0,9
ХБП, абс.(%)	33 (43)	44 (28)	0,03
СКФ по СКД-ЕР1 мл/мин, Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	68 [56; 82]	78 [62; 96]	0,001
ДЛП, абс.(%)	71 (92)	157 (99)	0,03
ОХС ммоль/л, Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	5,0 [4,3; 5,9]	5,5 [4,8; 6,3]	0,002
ЛПНП ммоль/л, Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	2,8 [2,3; 3,7]	3,4 [2,8; 4,1]	0,003
ЛПВП ммоль/л, Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	1,2 [1,1; 1,6]	1,2 [1,0; 1,5]	0,5
ТГ ммоль/л, Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	1,3 [0,9; 1,7]	1,4 [0,9; 2,1]	0,07

Сокращения: ОКСБПСТ – острый коронарный синдром без подъема ST, НС – нестабильная стенокардия, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ФП – фибрилляция предсердий, ИМТ – индекс массы тела, СН – сердечная недостаточность, ДЛП – дислипидемия, БПА – болезнь периферических артерий, ХБП – хроническая болезнь почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ОХС – общий холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ТГ – триглицериды.

Значимое стенозирование коронарных артерий ФП, как при нестабильной стенокардии, так и при чаще выявлялось в группе пациентов с ОКСБПСТ без острым инфаркте миокарда (табл. 2).

Таблица 2

**Значимый коронарный атеросклероз у пациентов с ОКСБПСТ**

НС и ФП, n=61	НС без ФП, n=77	
19 (31)	52 (68)	p=0,001
ИМБПСТ и ФП, n=16	ИМБПСТ без ФП, n=82	
10 (63)	77 (94)	p=0,001
ОКСБПСТ и ФП, n=77	ОКСБПСТ, n=159	
29 (38)	129 (81)	p=0,001

Примечания: значения представлены в виде абс.(%). Сокращения: НС – нестабильная стенокардия, ФП – фибрилляция предсердий, ИМБПСТ – инфаркт миокарда без подъема ST, ОКСБПСТ – острый коронарный синдром без подъема ST.

При анализе ЭКГ ишемическая депрессия сегмента ST одинаково часто встречалась у пациентов с ОКСБПСТ на фоне эпизода острой ФП, в 61% (n=47), и у пациентов ОКСБПСТ без ФП, в 49% (n=78), (p=0,1). После восстановления синусного ритма ЭКВ пациентам с острой ФП депрессия ST сохранялась лишь у 21% (n=16), что достоверно отличалось от этого показателя в группе без ФП, 49% (n=78), (p=0,001). Ишемические изменения волны Т чаще наблюдались у пациентов без ФП, в 54% (n=86) против 30% (n=23) группы с ФП (p=0,001). После проведения ЭКВ пациентам первой группы ишемические изменения волны Т сохранялись у 22% (n=17) в сравнении с 54% (n=86) группы без ФП (p=0,001). При сравнении ЭКГ у пациентов в группе ОКСБПСТ на фоне острой ФП до и после проведения ЭКВ ишемическая депрессия сегмента ST наблюдалась в 61% (n=47) и 21% (n=16) (p=0,001), ишемические изменения волны Т – в 30% (n=23) и 22% (n=17) (p=0,4) соответственно.

Значимое стенозирование коронарных артерий у пациентов с наличием ишемической депрессии сегмента ST встречалось в 38% (n=18) в группе ОКСБПСТ на фоне острой ФП и в 87% (n=68) в группе ОКСБПСТ без ФП (p=0,001). После восстановления синусного ритма ЭКВ в группе пациентов с ОКСБПСТ и ФП, у которых сохранялась ишемическая депрессия сегмента ST, значимое стенозирование коронарных артерий выявлено в 50% (n=8), что достоверно отличалось от этого показателя в группе без ФП – 87% (n=68) (p=0,001). Значимое стенозирование коронарных артерий в группе пациентов ОКСБПСТ и ФП с наличием ишемической депрессии сегмента ST на фоне ФП и сохранением ее после ЭКВ наблюдалось в 38% (n=18) и 50% (n=8) соответственно (p=0,6).

Значимое стенозирование коронарных артерий у пациентов с наличием ишемических изменений волны Т встречалось в 48% (n=11) в группе ОКСБПСТ на фоне острой ФП и в 88% (n=76) в группе ОКСБПСТ без ФП (p=0,001). После восстановления синусного ритма ЭКВ в группе пациентов с ОКСБПСТ и ФП, у которых сохранялись ишемические изменения волны Т, значимое стенозирование коронарных артерий выявлено в 47% (n=8) по сравнению с этим показателем

в группе пациентов ОКСБПСТ без ФП – 88% (n=76) (p=0,001). Значимое стенозирование коронарных артерий в группе пациентов ОКСБПСТ и ФП с наличием ишемических изменений волны Т на фоне ФП и сохранением их после ЭКВ наблюдалось в 48% (n=11) и 47% (n=8) соответственно (p=0,8).

Значимое стенозирование коронарных артерий у пациентов с отсутствием ишемической депрессии сегмента ST встречалось в 37% (n=11) в группе ОКСБПСТ на фоне острой ФП и в 75% (n=61) в группе ОКСБПСТ без ФП (p=0,001). После восстановления синусного ритма ЭКВ в группе пациентов с ОКСБПСТ и ФП, у которых отсутствовала ишемическая депрессия сегмента ST, значимое стенозирование коронарных артерий выявлено в 34% (n=21), что достоверно отличалось от этого показателя в группе без ФП – 75% (n=61) (p=0,001). Значимое стенозирование коронарных артерий в группе пациентов ОКСБПСТ и ФП с отсутствием ишемической депрессии сегмента ST как на фоне ФП, так и после восстановления ритма ЭКВ наблюдалось в 37% (n=11) и 34% (n=21) соответственно (p=0,9).

Значимое стенозирование коронарных артерий у пациентов без ишемических изменений волны Т встречалось в 33% (n=18) в группе ОКСБПСТ на фоне острой ФП и в 73% (n=53) в группе ОКСБПСТ без ФП (p=0,001). После восстановления синусного ритма ЭКВ в группе пациентов с ОКСБПСТ и ФП, у которых отсутствовали ишемические изменения волны Т, значимое стенозирование коронарных артерий выявлено в 35% (n=21) по сравнению с этим показателем в группе пациентов ОКСБПСТ без ФП – 73% (n=53) (p=0,001). Значимое стенозирование коронарных артерий в группе пациентов ОКСБПСТ и ФП без ишемических изменений волны Т на фоне ФП и сохранением их после ЭКВ наблюдалось в 33% (n=18) и 35% (n=21) соответственно (p=0,9).

Чувствительность, специфичность, точность и прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов ишемических изменений ЭКГ и повышения уровня тропонина, характерного для острого инфаркта миокарда, при выявлении значимого коронарного атеросклероза в группах пациентов с ОКСБПСТ представлены в таблице 3.

Таблица 3

**Параметры диагностической эффективности ишемических изменений ЭКГ и уровня тропонина при прогнозировании коронарного атеросклероза у пациентов с ОКСБПСТ на фоне острой ФП**

Показатель	Se, %	Sp, %	PVP, %	PVN, %	Ac, %
Группа ОКСБПСТ с ФП на ФП, n=77					
Депрессия ST	62,1	39,6	38,3	63,3	48,1
Изменения Т	37,9	75,0	47,8	66,7	61,0
Повышенный тропонин	34,5	87,5	62,5	68,9	67,5
Сочетание депрессии ST и изменений Т	37,9	75,0	47,8	66,7	61,0
Сочетание депрессии ST и повышенного тропонина	24,1	89,6	58,3	66,2	64,9
Сочетание изменений Т и повышенного тропонина	17,2	95,8	71,4	65,7	66,2
Сочетание всех трех показателей	17,2	95,8	71,4	65,7	66,2
Группа ОКСБПСТ с ФП на синусном ритме, n=77					
Депрессия ST	27,6	83,3	50,0	65,6	62,3
Изменения Т	27,6	81,3	47,1	65,0	61,0
Повышенный тропонин	34,5	87,5	62,5	68,9	67,5
Сочетание депрессии ST и изменений Т	27,6	83,3	50,0	65,6	62,3

Сочетание депрессии ST и повышенного тропонина	17,2	93,8	62,5	65,2	64,9
Сочетание изменений T и повышенного тропонина	17,2	91,7	55,6	64,7	63,6
Сочетание всех трех показателей	17,2	93,8	62,5	65,2	64,9
Группа ОКСБПСТ без ФП, n=159					
Депрессия ST	52,7	66,7	87,2	24,7	55,3
Изменения T	58,9	66,7	88,4	27,4	60,4
Повышенный тропонин	59,7	83,3	93,9	32,5	64,2
Сочетание депрессии ST и изменений T	46,5	76,7	89,6	25,0	52,2
Сочетание депрессии ST и повышенного тропонина	36,4	93,3	95,9	25,5	47,2
Сочетание изменений T и повышенного тропонина	40,3	90,0	94,5	26,0	49,7
Сочетание всех трех показателей	32,6	96,7	97,7	25,0	44,7

*Сокращения: ОКСБПСТ – острый коронарный синдром без подъема ST, ФП – фибрилляция предсердий, Se – чувствительность, Sp – специфичность, PVP – прогностическая ценность положительного результата, PVN – прогностическая ценность отрицательного результата, Ac – точность*

Проведенный анализ распространенности факторов риска атеросклероза выявил различия среди пациентов с ОКСБПСТ на фоне острой ФП и в группе без ФП. Пациенты с ФП ожидаемо были старше. По данным литературы [14], пожилой возраст является сильным независимым предиктором развития этого нарушения ритма сердца.

Встречаемость дислипидемии, уровни общего холестерина и атерогенных липопротеидов низкой плотности оказались выше в группе пациентов без ФП. Данные согласуются с тем, что значимый коронарный атеросклероз чаще выявлялся у пациентов этой группы (81% против 38%). Наличие прямой связи между выраженностью дислипидемии и интенсивностью развития атеросклероза давно известно и не вызывает сомнений [1].

Гендерные различия в группах можно объяснить тем, что полученные результаты являются отражением реальной клинической практики – в исследовании включены пациенты, поступившие в отделение неотложной кардиологии в течение 6 месяцев 2016 г.

Среди пациентов с ФП чаще встречалась ХБП. В настоящее время отмечается увеличение частоты ФП среди пациентов с ХБП. Известное исследование Atherosclerosis Risk in Community (ARIC) показало, что у пациентов со СКФ в различных интервалах: 60–89, 30–59 и 15–29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, соотношение риска развития ФП в пределах десятилетнего периода наблюдения составляет, соответственно: 1,3, 1,6 и 3,2 по сравнению с лицами с нормальной СКФ [7].

Также у пациентов с ФП чаще отмечалось наличие признаков сердечной недостаточности при поступлении или в анамнезе. Считается, что ФП может вносить вклад в развитие сердечной недостаточности. По данным Европейского общества кардиологов [6], у 20–30% пациентов с ФП имеется дисфункция левого желудочка.

По данным исследования TACTICS-TIMI-18, у 87% пациентов с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без подъема сегмента ST обнаруживался стеноз  $\geq 50\%$  хотя бы одной крупной коронарной артерии [9]. При оценке результатов КАГ значимый коронарный атеросклероз выявлен у 38% пациентов с ФП и у 81% пациентов без ФП. Таким образом, при ОКСБПСТ выраженная коронарная болезнь сердца встречалась более чем в 2 раза реже у пациентов с ФП.

При оценке изменений ЭКГ ишемическая депрессия сегмента ST выявлена у 61%, ишемические

изменения волны T – у 30% пациентов с ОКСБПСТ на фоне острой ФП. После восстановления синусного ритма эти изменения сохранялись лишь в 21% и 22% случаев соответственно. В группе без ФП депрессия ST наблюдалась у 49% пациентов, ишемические изменения T – у 54%, что соответствует данным литературы. При нестабильной стенокардии или инфаркте миокарда без подъема сегмента ST депрессия сегмента ST и изменения волны T встречаются в 50% случаев [8]. Выявленное в динамике от предыдущих ЭКГ отклонение ST – специфический и важный критерий ишемии миокарда и прогноза. Однако в случае развития ФП с быстрым ответом желудочков увеличение частоты сердечных сокращений и, как следствие, рост потребности миокарда в кислороде, а также укорочение диастолы и уменьшение коронарной перфузии [3], могут приводить к развитию ишемии и повреждения миокарда [4] и появлению соответствующих изменений ЭКГ [2]. По данным зарубежных авторов [12], изменения волны T чувствительны, но не столь специфичны для острой ишемии миокарда. В группе пациентов с ФП были получены обратные результаты – чувствительность и специфичность изменений волны T при прогнозировании коронарного атеросклероза составили 38% и 75% соответственно. Определить вклад атеросклероза коронарных артерий в формирование изменений ЭКГ у пациентов с ОКСБПСТ на фоне острой ФП затруднительно – проблема является малоизученной.

При сопоставлении ишемических изменений ЭКГ с результатами коронарной ангиографии у пациентов с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST на фоне острой ФП получены низкие значения чувствительности, специфичности, точности и прогностической ценности положительного и отрицательного результатов при прогнозировании значимого коронарного атеросклероза. Таким образом, результаты исследования имеют некоторые противоречия и оспариваются Европейского общества кардиологов [5]. В последних указывается, что ишемические изменения ЭКГ, и особенно их сочетание с повышенным уровнем сердечного тропонина, увеличивают вероятность инфаркта миокарда, и проведение коронарной ангиографии является оправданным. Однако в большинстве случаев у пациентов с ФП прежде всего должны быть предприняты меры по выявлению ишемии миокарда.

## Выводы

Значимое стенозирование коронарных артерий выявляется реже у пациентов с ОКСБПСТ на фоне острой ФП, как при нестабильной стенокардии, так и при остром инфаркте миокарда.

Диагностическая эффективность изменений ЭКГ и повышения уровня тропонина в прогнозировании коронарного атеросклероза при ОКСБПСТ на фоне острой ФП ниже, чем при ОКСБПСТ без ФП.

## Список литературы

1. Браунвальд Е. Болезни сердца по Браунвальду: руководство по сердечно-сосудистой медицине / Под ред. П. Либби и др.; пер. с англ., под ред. Р.Г. Оганова. Том 3. М.: Логосфера, 2013. 728 с.
2. Вагнер Г.С. Практическая электрокардиография Марриотта: Пер. с англ. СПб.: Невский Дialect, М.: Издательство БИНОМ, 2002. 480 с.
3. Лилли Л. Патопфизиология заболеваний сердечно-сосудистой системы. Пер. с англ., под ред. Д.М. Аронова. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. 598 с.
4. Третье универсальное определение инфаркта миокарда. Российский кардиологический журнал, 2013; 2(100), приложение 1.
5. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* (2016) 37, 267–315.
6. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* (2016) 37, 2893–2962.
7. Alonso A, Lopez FL, Matsushita K. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2011; 123(25): 2946-53.
8. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, et al: The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: Results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *J Am Coll Cardiol* 30:133-140, 1997.
9. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al: Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Eng J Med* 344:1879-1887, 2001.
10. Hijazi Z, Siegbahn A, Andersson U, Granger CB, Alexander JH, Atar D, Gersh BJ, Mohan P, Harjola VP, Horowitz J, Husted S, Hylek EM, Lopes RD, McMurray JJ, Wallentin L. High-sensitivity troponin I for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation* 2014;129:625–634.
11. Lippi G, Picanza A, Formentini A, Bonfanti L, Cervellin G. The concentration of troponin I is increased in patients with acute-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2014;173:579–580.
12. Savonitto S, Adrissino D, Gragner CB, et al: Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 281:707-713, 1999.
13. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J* 2009;30:1038–1045.
14. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, Newton-Cheh C, Lubitz SA, Magnani JW, Ellinor PT, Seshadri S, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2015;386:154–162.

EJ, Levy D. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2015;386:154–162.

## References

1. Braunval'd E. *Bolezni serdtsa po Braunval'du: rukovodstvo po serdechno-sosudistoy meditsine* [Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine]. P. Libbi et al (eds); transl. from English, R.G. Oganov (ed); vol.3. Moscow: Logosfera, 2013. 728 p.
2. Vagner G.S. *Prakticheskaya elektrokardiografiya Marriotta* [Marriott's practical electrocardiography]: transl. from English. St-Petersburg.: Nevskiy Dialect, Moscow: BINOM, 2002. 480 p.
3. Lilli L. *Patofiziologiya zabolevaniy serdechno-sosudistoy sistemy* [Pathophysiology of heart disease]. Transl. from English. D.M. Aronov (ed). Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy, 2003. 598 p.
4. Third universal definition of myocardial infarction. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*, 2013; 2(100), app. 1.
5. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* (2016) 37, 267–315.
6. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* (2016) 37, 2893–2962.
7. Alonso A, Lopez FL, Matsushita K. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2011; 123(25): 2946-53.
8. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, et al: The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: Results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *J Am Coll Cardiol* 30:133-140, 1997.
9. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al: Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Eng J Med* 344:1879-1887, 2001.
10. Hijazi Z, Siegbahn A, Andersson U, Granger CB, Alexander JH, Atar D, Gersh BJ, Mohan P, Harjola VP, Horowitz J, Husted S, Hylek EM, Lopes RD, McMurray JJ, Wallentin L. High-sensitivity troponin I for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation* 2014;129:625–634.
11. Lippi G, Picanza A, Formentini A, Bonfanti L, Cervellin G. The concentration of troponin I is increased in patients with acute-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2014;173:579–580.
12. Savonitto S, Adrissino D, Gragner CB, et al: Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 281:707-713, 1999.
13. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J* 2009;30:1038–1045.
14. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, Newton-Cheh C, Lubitz SA, Magnani JW, Ellinor PT, Seshadri S, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2015;386:154–162.

## ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ МЕДИЦИНСКОГО АБОРТА У БОЛЬНЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫМ ВАГИНОЗОМ. ВОЗМОЖНОСТИ ОЗОНОТЕРАПИИ

<sup>1</sup>Тюнина А.В., <sup>1</sup>Мотовилова Т.М., <sup>2</sup>Клеме́нте Апумайта Х.М., <sup>3</sup>Никишов Н.Н., <sup>1</sup>Гагаева Ю.А.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России, Нижний Новгород, Россия (603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1), e-mail: tunina.alina@mail.ru

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия (119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2/ ст.4), e-mail: khklementeapumayta@aeroflot.ru

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград, Россия (236041, г. Калининград, ул. Александра Невского, д.14), e-mail: post@kantiana.ru

**Бактериальный вагиноз является одним из факторов риска развития послеабортных осложнений, что делает актуальной эффективную подготовку данной категории больных к вмешательству. В статье представлена динамика клинической картины, некоторых иммунологических параметров вагинального секрета, биохимических показателей у пациенток с бактериальным вагинозом на фоне различных методов подготовки к медицинскому аборту. Установлено, что использование вагинальной озонотерапии способствует санации влагалища, нормализации вагинального биоценоза, корригирует местную иммунную защиту, повышая содержание в вагинальном секрете лизоцима в 2,7 раза ( $p < 0,05$ ) и секреторного IgA на 85,7% ( $p < 0,05$ ), предотвращает усиление интенсивности перекисного окисления липидов и истощение антиоксидантной защиты. Все это в совокупности способствует профилактике воспалительных осложнений медицинского аборта.**

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, озонотерапия, осложнения медицинского аборта.

## PREVENTION FOR COMPLICATIONS OF MEDICAL ABORTION IN PATIENTS WITH BACTERIAL VAGINOSIS. OZONE THERAPY CAPABILITIES

<sup>1</sup>Tyunina A.V., <sup>1</sup>Motovilova T.M., <sup>2</sup>Klemente Apumajta H.M., <sup>3</sup>Nikishov N.N., <sup>1</sup>Gagaeva Yu.A.

<sup>1</sup>Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia (603005, Nizhny Novgorod, Minin square, 10/1), e-mail: tunina.alina@mail.ru

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia (119435, Moscow, Bolshaya Pokrovskaya Street 2, Article 4) e-mail: khklementeapumayta@aeroflot.ru

<sup>3</sup>Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia (236041, Kaliningrad, A. Nevskogo Street, 14), e-mail: post@kantiana.ru

**Bacterial vaginosis is one of the risk factors for post-abortion complications, which makes effective preparation of this category of patients to the intervention relevant. The article below presents dynamics of the clinical picture, some immunological parameters of vaginal secretions, biochemical parameters in the patients with bacterial vaginosis on the background of different methods of treatment of bacterial vaginosis to prepare for surgical abortion. The use of vaginal ozone therapy contributes to rehabilitation of the vagina, normalizes vaginal biocenosis, corrects local immune protection by increasing the levels of both lysozyme and IgA in vaginal secretions, prevents the intensity of lipid peroxidation and depletion of antioxidants. All these factors contribute to prevention of inflammatory complications of surgical abortion.**

Key words: bacterial vaginosis, ozone therapy, complications of surgical abortion.

### Введение

Бактериальный вагиноз (БВ) – инфекционное заболевание, обусловленное дефицитом молочнокислых бактерий при чрезмерно высокой концентрации облигатно и факультативно анаэробных условно-патогенных микробов в отделяемом влагалища – является одной из наиболее распространенных патологий, с которыми сталкивается в своей практике акушер-гинеколог амбулаторного звена [2–4]. Не являясь классическим воспалением (отсутствуют типичные его клинико-лабораторные признаки) и характеризуясь лишь дисбиозом влагалищно-

го биотопа, БВ тем не менее может способствовать грозным воспалительным осложнениям при беременности, в послеродовом периоде, в случае выполнения инвазивных внутриматочных вмешательств [5–7].

Особую актуальность имеет эффективная терапия БВ при планируемом медицинском аборте в связи с массовым характером использования этого «метода планирования семьи» в нашей стране и мире [4, 7].

В России общепризнан двухэтапный метод лечения, разработанный в 1995 г. Е.Ф. Кирой, а именно: ликвидация возбудителей БВ на первом этапе и восстановление биоценоза влагалища на втором. Его

цель – создание оптимальных физиологических условий влагалищной среды, ее биоты, и тем самым – предотвращение рецидивов заболевания [4]. Предлагаются различные сочетанные лечебные методики, призванные повысить результативность терапии БВ [5–8].

Известны положительные эффекты озонотерапии на клинико-лабораторные показатели, течение и прогноз инфекционно-воспалительных процессов женской половой сферы [1, 3].

Целью нашего исследования было оценить эффективность комплексного лечения бактериального вагиноза с использованием медицинского озона у пациенток, планирующих прерывание беременности путем хирургического аборта.

## Материал и методы

Было обследовано 124 пациентки (средний возраст  $25,6 \pm 1,4$  лет) с диагнозом «беременность 5–6 недель, бактериальный вагиноз», планирующих прерывание беременности путем операции вакуумного аборта. В соответствии с Приказом Минздрава РФ от 07.04.2016 № 216н пациенткам предоставлялось 7 дней для обдумывания и принятия окончательного решения о прерывании беременности. В течение этого периода им назначали свечи, содержащие хлоргексидина биглюконат 16 мг по 1 суппозитории на ночь, ввиду возможности отказа от аборта. После подтверждения женщинами желания прервать беременность были выявлены пациентки, у которых, по данным повторного обследования, включающего микроскопию отделяемого влагалища, была установлена недостаточная эффективность санации влагалища. Среди них случайным образом были выбраны 80 пациенток, которым с целью профилактики послеабортного эндометрита проводили дополнительные лечебные мероприятия. Все они на первом этапе лечения получали внутрь метронидазол по 500 мг 2 раза в день курсом 7 дней с последующим назначением пробиотиков.

40 женщин (I группа) параллельно получали вагинальные инсуффляции озono-кислородной смеси). 40 пациенток II группы озонотерапию не получали.

Вагинальные инсуффляции озonoкислородной смеси включали в себя следующие этапы:

- 1) предварительная обработка влагалища дистиллированной водой для предотвращения высыхания его стенок потоком озonoкислородной смеси;
- 2) введение во влагалище зеркала Куско соответствующего номера со специальной насадкой и наконечником из поливинилхлорида, обеспечивающих циркуляцию озonoкислородной смеси.

В качестве озоногенераторной установки (озонатора) использовался серийный отечественный аппарат озонотерапии «Медозонс БМ» производства Арзамасского приборостроительного завода.

Подача озonoкислородной смеси с концентрацией озона 5000 мг/л во влагалище осуществлялась в течение 5 минут от озонатора через трубки из поливинилхлорида, отвод отработанной смеси происходил активно при помощи вакуумного насоса в специальный деструктор (резервуар каталитического разложения озона). Курс состоял из 7 процедур, проводимых ежедневно.

Данный вид озонотерапии хорошо зарекомендовал себя в профилактике воспалительных осложнений полостных гинекологических операций [1, 3].

Клиническую эффективность терапии оценивали на основании жалоб больных, результатов бактериоскопического исследования, также изучались следующие иммунологические параметры вагинального секрета: содержание трансферрина, секреторного IgA (sIgA), лизоцима. Иммунологические исследования проводили на оборудовании IMMULITE 1000 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc, США) с использованием тест-систем Diagnostic Product Corporation, ЗАО «Вектор-Бест», eBioscience (Bender MedSystems).

Оценка интенсивности свободно-радикального окисления складывалась из двух этапов, первым из которых был скрининговый метод индуцированной хемилюминесценции на биохемилуминометре БХЛ-06 по показателям I max в mv/сек., S в mv/сек., tg2á, где:

I max – максимальная интенсивность свечения – характеризует потенциальную способность биологического объекта к ПОЛ;

S – светосумма за 30 секунд – в относительной степени отражает содержание радикалов, соответствующих обрыву цепи ПОЛ, данный показатель обратно пропорционален антиоксидантной активности пробы.

tg2á – параметр, характеризующий скорость спада процессов ПОЛ, который обратно пропорционален активности АОСЗ.

Исследовали также содержание первичных молекулярных продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов (ДК) в метанол-гексановой липидной фракции (5:1) при длине волны поглощения 233 нм. Полученные результаты представлены в единицах оптической плотности на мг общих липидов (ОЛ). Количество конечных продуктов ПОЛ – полимерных флуоресцирующих оснований Шиффа (ОШ) – анализировали с помощью флуориметра при длине волны возбуждения 365 нм и длине волны эмиссии 420 нм. Полученные результаты представлены в относительных единицах на мг общих липидов (ОЛ). Содержание ОЛ в сыворотке крови определяли при помощи диагностических наборов «Lachema».

Активность антиоксидантного фермента каталазы определяли спектрофотометрически в эритроцитах по убыли перекиси водорода в среде, единицы измерения – ед./г Нв в мин., супероксиддисмутазы (СОД) – в тесте с нитросиним тетразолием, единицы измерения – Ед./г Нв в мин. Статистическую обработку материала проводили с помощью пакетов прикладных программ Statistica 6.0, Biostat, Microsoft Excel.

## Результаты и их обсуждение

Клиническое наблюдение показало, что оба метода в одинаковой степени купируют клинические проявления БВ: жалобы на ощущение жжения, дискомфорт во влагалище, обильные выделения с «рыбным» запахом, диспареунию. Микроскопическое исследование влагалищного мазка и бактериологическое исследование вагинальной микрофлоры показали, что в I и во II группах больных признаки бактериального вагиноза по окончании лечения не были выявлены ни в одном случае, однако в I группе у 100% женщин отмечался нормоценоз, во II группе нормоценоз был зафиксирован у 80% больных, а у 20% – промежуточный тип биоценоза (рис. 1).

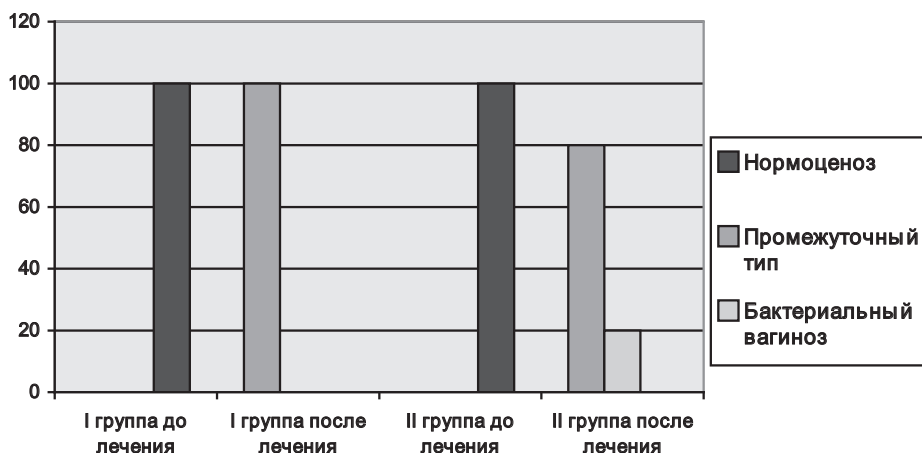


Рис. 1. Влияние медикаментозного лечения и озонотерапии (I группа), и только медикаментозного лечения (II группа) на микробиоценоз влагалища у больных бактериальным вагинозом.

Одним из факторов, определяющих биохимический состав вагинального секрета при БВ, считают трансферрин [3]. По нашим данным, уровень трансферрина составил в I группе  $148,3 \pm 12,7$  г/л, во II группе  $152,0 \pm 9,4$  г/л (рис. 2), что характерно для данной патологии и объясняется повышенной десквамацией вагинального эпителия [1]. В процессе терапии мы выяснили, что при однонаправленной динамике изменений (снижение данного показателя имело место в обеих группах) степень его была большей при условии использования озонотерапии. Так, в I группе трансферрин уменьшился до  $7,3 \pm 0,2$  г/л, т.е. в 20,3 раза ( $p < 0,05$  в обоих случаях), тогда как во II группе он достиг уровня  $18,6 \pm 1,2$  г/л. Таким образом, снижение показателя произошло только в 8,2 раза, а сам он оказался выше, чем в I группе в 2,5 раза.

Показательными были различия в динамике sIgA, одного из важнейших факторов местной иммунной защиты, в вагинальном секрете на фоне двух видов терапии. В процессе лечения в I группе больных наблюдался достоверный рост sIgA с  $0,014 \pm 0,003$  г/л до  $0,026 \pm 0,007$  г/л (рис. 3), увеличение показателя составило 85,7% ( $p < 0,05$ ), во II группе данный показатель не увеличился. Таким образом, во II группе sIgA оказался в 2,2 раза ниже по сравнению с I группой.

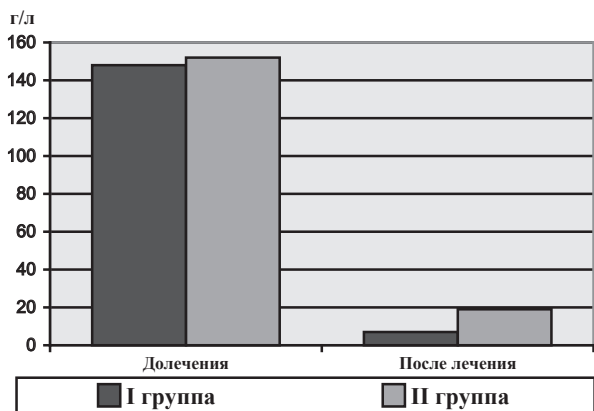


Рис. 2. Влияние медикаментозного лечения и озонотерапии (I группа), и только медикаментозного лечения (II группа) на уровень трансферрина у больных бактериальным вагинозом.

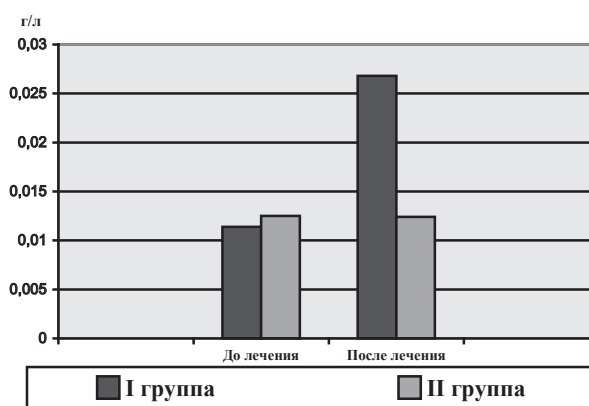


Рис. 3. Влияние медикаментозного лечения и озонотерапии (I группа), и только медикаментозного лечения (II группа) на уровень sIgA в секрете влагалища пациенток с бактериальным вагинозом.

Аналогичными были различия и в уровнях лизоцима в вагинальном секрете в зависимости от метода лечения (рис. 4). Озонотерапия способствовала росту содержания лизоцима с  $15,2 \pm 0,6$  мкг/л до  $40,0 \pm 1,5$  мкг/л, или в 2,7 раза ( $p < 0,05$ ), во II группе изменения данного показателя достоверными не были.

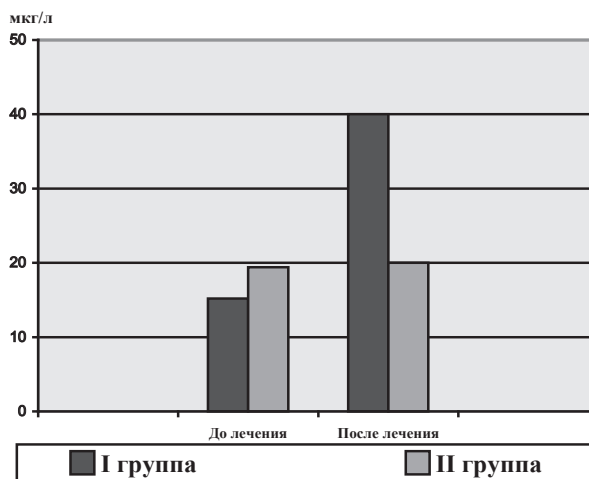


Рис. 4. Влияние медикаментозного лечения и озонотерапии (I группа), и только медикаментозного лечения (II группа) на уровень лизоцима в секрете влагалища пациенток с бактериальным вагинозом.



Наряду с иммунологическими составляющими патогенеза воспалительных осложнений, в т. ч. аборта, важную роль играют неблагоприятные сдвиги в системе «перекисное окисление липидов – антиокси-

дантная защита» [12]. Нами было установлено, что изучаемые показатели биохемиллюминетрии обеих групп женщин исходно достоверно не различались (табл. 1).

Таблица 1

**Влияние озонотерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа) на показатели биохемиллюминетрии у больных бактериальным вагинозом**

Группы пациенток	I max, mv/сек			S, mv/сек			tg2 α		
	До аборта	После аборта	Через 10 дней	До аборта	После аборта	Через 10 дней	До аборта	После аборта	Через 10 дней
I (n=40)	1,97± 0,11	2,29± 0,15	1,89± 0,12	13,94± 0,16	14,32± 0,18	14,00± 0,09	0,36± 0,04	0,41± 0,04	0,38 ± 0,02
II (n=40)	2,04± 0,09	3,72± 0,11* **	3,59 ± 0,14* **	14,28± 0,19	19,22± 0,06* **	16,19± 0,08* **	0,39± 0,05	0,72± 0,04* **	0,78± 0,07* **

\* – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) показателя по отношению к исходному.

\*\* – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) показателя II группы по отношению к показателю I группы.

Так, показатель I max, отражающий активность ПОЛ, был равен 1,97±0,11 mv/сек – в I группе, и 2,04±0,09 mv/сек во II группе ( $p > 0,05$ ). В норме изменения показателя колеблются в пределах 1,50 mv/сек – 2,0 mv/сек. Показатель S, соответственно, был 13,94±0,16 mv/сек и 14,28±0,19 mv/сек ( $p > 0,05$ ). Норматив находится в пределах от 12,5 mv/сек до 15,5 mv/сек.

Характеризующий антиоксидантную защиту показатель tg 2 альфа в I группе составлял в среднем 0,36±0,04, во II группе 0,39±0,05 ( $p > 0,05$ ), при норме от 0,28 до 0,55.

Выяснилось, что после медицинского аборта произошло существенное усиление активности липопероксидации во II группе пациенток, в то время как в I группе все исследуемые показатели оставались стабильными (табл.1).

Так, I max во II группе вышел за пределы верхней границы нормы, увеличившись в 1,82 ( $p < 0,05$ ) раза и составив в среднем 3,72±0,11 mv/сек. При анализе индивидуальных показателей выяснилось, что I max во II группе превышал норму у 80% женщин.

Уровень S во II группе увеличился до 19,22±0,06 mv/сек ( $p < 0,05$ ), т.е. в 1,32 раза ( $p < 0,05$ ) и превышал норму у 60% женщин.

Показатель tg 2 альфа также достоверно увеличился во II группе до 0,72±0,04 ( $p < 0,05$ ), т.е. в 1,84

раза, превысив норму у 40% пациенток.

Таким образом, по данным биохемиллюминетрии, хирургическое вмешательство в виде медицинского аборта вызывало резкий сбой в системе «перекисное окисление липидов – антиоксидантная система защиты». Напротив, подготовительные мероприятия с использованием озонотерапии предотвратили рост интенсивности липопероксидации – он оказался минимальным.

Анализ уровня молекулярных продуктов ПОЛ в динамике продемонстрировал аналогичные тенденции (табл. 2). Исходно содержание ДК, ТК и ОШ в плазме крови пациенток обеих групп не отличалось и не выходило за рамки нормы. Во II группе в ответ на медицинский аборт отмечался резкий рост всех показателей: ДК увеличились в 1,39 раза до 0,32 ±0,02 ед. опт. плотн./мг ОЛ ( $p < 0,05$ ); ТК – в 1,62 раза, до 0,42±0,04 ед. опт. плотн./мг ОЛ ( $p < 0,05$ ), ОШ – в 1,86 раза до 28,25±0,08 отн. ед./мг ОЛ ( $p < 0,05$ ). Превышение нормативных значений имело место у 80% женщин.

В I группе значимых изменений изучаемых параметров не отмечалось.

По истечении 10 дней во II группе сохранялись повышенные уровни молекулярных продуктов липопероксидации, а содержание ОШ дополнительно возросло, достигнув 36,13±0,12 отн. ед./мг ОЛ ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2

**Влияние озонотерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа) на показатели на уровень молекулярных продуктов ПОЛ у больных бактериальным вагинозом**

Группы пациенток	ДК, ед. опт. плотн./мг ОЛ			ТК, ед. опт. плотн./мг ОЛ			ОШ, отн. ед./мг ОЛ		
	До аборта	После аборта	Через 10 дней	До аборта	После аборта	Через 10 дней	До аборта	После аборта	Через 10 дней
I (n=40)	0,22 ±0,03	0,21 ±0,02	0,22 ±0,02	0,24 ±0,04	0,23 ±0,05	0,25 ±0,03	16,22 ±0,14	15,47 ±0,19	16,32 ±0,11
II (n=40)	0,21 ±0,03	0,32 ±0,02* **	0,35 ±0,02* **	0,26 ±0,03	0,42 ±0,04* **	0,41 ±0,05* **	15,07 ±0,06	28,25 ±0,08* **	36,13 ±0,12* **

\* – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) показателя по отношению к исходному.

\*\* – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) показателя II группы по отношению к показателю I группы.

В I группе, как и ранее, содержание продуктов ПОЛ в плазме крови не выходило за рамки нормальных значений.

Для выяснения механизмов данного эффекта исследовали в динамике активность двух ферментов, обладающих антиоксидантной активностью, – каталазы и супероксиддисмутазы.

Оказалось, что данные показатели исходно не имели отличий в группах пациенток (табл. 3).

Аналогично после медаборта наблюдался и спад активности супероксиддисмутазы до  $549,2 \pm 19,8$  Ед/г Нв в мин., т.е. в 1,25 раза ( $p < 0,05$ ).

В I группе активность каталазы через 10 дней

после операции медаборта составила  $530,2 \pm 17,3$  Ед/г Нв в мин., что не отличается от исходных значений. Во II группе данный показатель продолжал оставаться на низких цифрах  $401,5 \pm 18,3$  Ед/г Нв в мин, что меньше, чем в I группе в 1,32 раза ( $p < 0,05$ ).

Исследование, выполненное через 10 дней после медаборта, выявило у женщин I группы стабильно высокие показатели активности СОД, которые находились на уровне  $670,7 \pm 25,4$  Нв в мин., во II группе активность данного антиоксидантного фермента по-прежнему оставалась сниженной и была меньше, чем в I группе в 1,2 раза, составляя  $560,3 \pm 20,1$  Ед/г Нв в мин. ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3

**Влияние озонотерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа) на активность каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) эритроцитов у больных бактериальным вагинозом**

Группы пациенток	Каталаза, Ед/г Нв в мин.			СОД, Ед/г Нв в мин.		
	До аборта	После аборта	Через 10 дней	До аборта	После аборта	Через 10 дней
I (n=40)	$525,5 \pm 14,9$	$505,3 \pm 12,7$	$530,2 \pm 17,3$	$680,3 \pm 22,8$	$662,5 \pm 29,3$	$670,7 \pm 25,4$
II (n=40)	$519,8 \pm 10,6$	$368,8 \pm 15,9^{* **}$	$401,5 \pm 18,3^{* **}$	$691,3 \pm 18,5$	$549,2 \pm 19,8^{* **}$	$560,3 \pm 20,1^{* **}$

\*- достоверность различий ( $p < 0,05$ ) показателя по отношению к исходному.

\*\* – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) показателя II группы по отношению к показателю I группы.

После выполнения медицинского аборта активность каталазы в I группе пациенток изменилась недостоверно ( $p > 0,05$ ), в то время как во II группе она снизилась в 1,41 раза, достигнув  $368,8 \pm 15,9$  Ед/г Нв в мин. ( $p < 0,05$ ).

Данное обстоятельство, во-первых, подтверждает системный характер воздействия вагинальной озонотерапии – высокая всасывающая способность эпителия влагалища позволяет озону быстро попадать в кровоток, следствием чего и является коррекция ПОЛ-АОЗ [1]. Во-вторых, этот факт имеет значение для снижения интенсивности перекисного стресса как одного из факторов патогенеза воспалительных осложнений [8].

Таким образом, нами установлено, что под влиянием сочетания медикаментозного лечения и озонотерапии в виде вагинальных инфузий озонородной смеси наблюдается не только клиническое выздоровление, но в вагинальном секрете нормализуется микробиоценоз, корректируется местный иммунитет, усиливается антиоксидантная защита. Данные наблюдения соотносятся с литературными источниками [1, 3]. В совокупности эти механизмы имеют существенную роль в предупреждении воспалительных осложнений медицинского аборта. Оказалось, что в I группе в послеабортном периоде острый эндометрит имел место в 1 случае (2,5%), во II группе – в 4 случаях (10%).

**Заключение**

Озонотерапия улучшает результаты комплексного лечения бактериального вагиноза и способствует снижению частоты воспалительных осложнений медицинского аборта за счет улучшения микробиоценоза влагалища, местного иммунитета, повышения антиоксидантной защиты, что позволяет использовать данный метод в профилактике воспалительных осложнений вакуумного аборта у пациенток с данной патологией.

**Список литературы**

1. Гречканев Г.О. Технологии озонотерапии в акушерстве и гинекологии. Н. Новгород: Изд-во Ниж. ГМА. 2016. 384 с.
2. Дворянский С.А., Осацкая О.А., Яговкина Н.В., Юдина М.А. Бактериальный вагиноз (клинико-микробиологическая характеристика и новые подходы к терапии). Киров. 2014. 142 с.
3. Качалина Т.С., Гречканев Г.О. Озоновые технологии в акушерстве и гинекологии. Нижний Новгород, 2007. 292 с.
4. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. М.: ООО «Медицинское информационное агентство». 2012. 472 с.
5. Осацкая О.А., Яговкина Н.В., Дворянский С.А., Колеватых Е.В., Россихина Е.В. Влияние пребиотика в сочетании со стандартной терапией на качество жизни женщин с бактериальным вагинозом // Научные Вестники Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2012, Выпуск № 10, Том 18. С. 40–33.
6. Полякова. В.А., Винокурова Е.А., Карпова И.А. Процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантная активность при медицинском аборте // Российский вестник акушера-гинеколога. 2007, № 2. С. 12–13.
7. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Бактериальный вагиноз: некоторые аспекты этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения // Инфекционная патология репродуктивной системы. 2004, Т. 6, № 2. С. 62–65.
8. Юдина М.А., Гречканев Г.О., Чандра-Д'Мелло Р. Оптимизация лечения бактериального вагиноза // Медицинский альманах. 2012, № 5 (24). С. 93–95.

**References**

1. Grechkanev G.O. *Tekhnologii ozonoterapii v*

*akusherstve i ginekologii* [Technology of ozone therapy in obstetrics and gynecology]. N. Novgorod: Izd-vo Nizh. GMA, 2016, 384 p.

2. Dvoryanskiy S.A., Osatskaya O.A., Yagovkina N.V., Yudina M.A. *Bakterial'nyy vaginoz (kliniko-mikrobiologicheskaya kharakteristika i novye podkhody k terapii)* [Bacterial vaginosis (clinical and microbiological characteristics and new approaches to therapy)]. Kirov, 2014, 142 p.

3. Kachalina T.S., Grechkanev G.O. *Ozonovye tekhnologii v akusherstve i ginekologii*. [Ozone technologies in obstetrics and gynecology]. Nizhniy Novgorod, 2007, 292 p.

4. Kira E.F. *Bakterial'nyy vaginoz* [Bacterial vaginosis]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2012, 472 p.

5. Osatskaya O.A., Yagovkina N.V., Dvoryanskiy S.A., Kolevatykh E.V., Rossikhina E.V. Effect of

prebiotic in combination with standard therapy on quality of life in women with bacterial vaginosis. *Nauchnye Vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*. 2012, no. 10, vol. 18, pp. 40–33.

6. Polyakova V.A., Vinokurova E.A., Karpova I.A. Processes of lipid peroxidation and antioxidant activity in medical abortion. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2007, no. 2, pp. 12–13.

7. Tikhomirov A.L., Oleynik Ch.G. Bacterial vaginosis: some aspects of etiology, pathogenesis, clinics, diagnosis and treatment of Infectious pathology of the reproductive system. *Infektsionnaya patologiya reproduktivnoy sistemy*. 2004, vol. 6, no. 2, pp. 62–65.

8. Yudina M.A., Grechkanev G.O., Chandra-D'Mello R. Optimizing the treatment of bacterial vaginosis. *Meditsinskiy al'manakh—Medical almanac*. 2012, no. 5 (24), pp. 93–95.

# ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ЭКОЛОГИЯ И ГИГИЕНА ЧЕЛОВЕКА

УДК 616.33.342-002.446:355.253

## СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ПРИЗЫВНИКОВ С ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫМИ ЭРОЗИЯМИ

*Коробейникова Е.Р., Шкатова Е.Ю*

ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России, Ижевск, Россия (426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281), e-mail: elenarudkor@yandex.ru

Болезни органов пищеварения составляют значительную часть в структуре заболеваемости лиц призывного возраста, нередко приводя к ограничению годности призывников к службе в Вооруженных Силах РФ. В исследовании проведен анализ данных социально-гигиенического анкетирования, психологического тестирования призывников с гастродуоденальными эрозиями, изучено качество их жизни. За пятилетний период 48,6% лиц призывного возраста Удмуртской Республики, страдающих заболеваниями органов пищеварения, признаны ограниченно годными и 9,4% временно не годными или не годными к военной службе.

При эрозивных поражениях желудка и двенадцатиперстной кишки признаны ограниченно годными и не годными к воинской службе за пятилетний период 21,7% призывников.

Показано, что каждый шестой из обследованных имел отягощенную наследственность, каждый третий не соблюдал режим труда и отдыха и не придерживался рекомендаций по рациональному питанию. Курили 27,6 из 100 опрошенных, спиртные напитки употребляли 71,6 из 100 призывников. Каждый шестой призывник имел дефицит массы тела. Их психологический статус характеризовался более высоким уровнем реактивной – 27,3 балла и личностной тревожности – 40,1 балла при достоверно низких уровнях самочувствия, активности и настроения. Самые низкие значения были получены за счет шкал: общее состояние здоровья, жизнеспособность и социальное функционирование.

Таким образом, полученные данные диктуют необходимость разработки комплексных мероприятий по профилактике и своевременной реабилитации призывного контингента, имеющего хронические эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки.

Ключевые слова: гастродуоденальные эрозии, призывники, социально-гигиеническое исследование, качество жизни, психоэмоциональный статус.

## STATE OF HEALTH OF ARMY RECRUITS DIAGNOSED WITH GASTRODUODENAL EROSIONS

*Korobeinikova E.R., Shkatova E.Yu.*

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia (426034, Izhevsk, Kommunarov Street, 281), e-mail: elenarudkor@yandex.ru

Illnesses of digestive organs make up a significant part in morbidity rate in persons of military age. They quite often lead to restriction of recruit validity to serve in Armed Forces of the Russian Federation. The research involves data analysis of social and hygienic questioning and psychological testing of recruits with gastroduodenal erosions. Their life quality has been studied. For the five-year period 48,6% persons of military age in the Udmurt Republic were stated as partially suitable due to digestive diseases; 9,4% were stated as temporarily unsuitable or non-suitable for military service.

In cases of gastric and duodenal erosive lesions 21,7% of recruits are recognized restrictedly suitable and non-suitable for military service for the five-year period.

It is reported that each one out of 6 recruits in the survey had a family history of a disease, each one out of 3 didn't follow work-and-rest schedule and didn't adhere to a balanced diet. 27,6 out of 100 respondents were smokers; 71,6 out of 100 recruits consumed alcohol. Each one out of 6 had body weight deficiency. Their psychological status was characterized by high levels of reactive uneasiness (27,3 points) and personal uneasiness (40,1 points) on the background of low levels of health, activity and mood. The lowest figures came while using scales for general health status, viability and social functioning.

Thus, the obtained data explain the need for developing complex actions for prophylaxis and well-timed post-treatment rehab course for the draft persons having chronic gastroduodenal erosions.

Key words: gastroduodenal erosions, recruits, social and hygienic research, quality of life, the psychoemotional status.

## Введение

В современных условиях, в связи с использованием в Вооруженных Силах РФ сложнейшей боевой техники, предъявляются высокие требования к соматическому состоянию здоровья военнослужащих. В настоящее время отведенный год службы – относительно небольшой срок для полноценного обучения военному делу и всестороннего изучения современной техники и вооружения, что требует значительного эмоционального и физического напряжения от молодого военнослужащего.

По данным Главного центра военно-врачебной экспертизы Министерства обороны РФ, за последние десятилетия показатели годности граждан к военной службе снизились более чем на 30%. В 2013 году каждый третий призывник был освобожден от военной службы по состоянию здоровья или получил отсрочку от призыва. При обследовании призывников хронические заболевания у них были выявлены в 74,6% случаев [1]. Патология желудочно-кишечного тракта находится на третьем месте среди заболеваний, препятствующих призыву юношей на военную службу, составляя 10,8% [2]. Данная патология является лидирующей среди заболеваний внутренних органов у призывников – 45,0% [3].

В структуре возвратов из войск молодых солдат заболевания органов пищеварения являются лидирующими (29,7%), а среди военнослужащих, проходящих военную службу по контракту и имеющих хронические заболевания, составляют 32,0% [4].

Распоряжением Правительства РФ от 3 февраля 2010 г. № 134-р утверждена Концепция федеральной системы подготовки граждан к военной службе до 2020 года, основной целью которой является «создание условий для обеспечения гарантированного комплектования Вооруженных Сил Российской Федерации, других войск и воинских формирований физически и морально-психологически подготовленными гражданами». Поэтому значимыми являются не только соматические, но и социально-гигиенические и психологические характеристики призывников. Так, до призыва в Вооруженные Силы РФ у призывников отмечалась высокая распространенность вредных привычек [5]. Кроме этого неоднородность призывного контингента (по возрасту, образованию, физическому развитию, этнической принадлежности, социальным характеристикам) создает сложности с точки зрения различного уровня и характера адаптации в разных группах призывников [6].

Все вышесказанное свидетельствует о необходимости углубленного исследования состояния здоровья, медико-социальных особенностей, качества жизни и психологического статуса лиц призывного возраста.

Цель исследования: провести комплексную оценку состояния здоровья лиц призывного возраста с гастродуоденальными эрозиями.

## Материал и методы

На первом этапе проведен анализ результатов медицинского освидетельствования призывников Удмуртской Республики при призыве на военную службу в ходе военно-врачебной экспертизы с

2010 по 2015 гг. согласно Постановлению Правительства РФ от 04.07.2013 №565 «Об утверждении Положения о военно-врачебной экспертизе». Критериями оценки явились категории годности лиц призывного возраста к военной службе. На втором этапе в клинических условиях обследовано 98 призывников с патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта (с хроническим эрозивным гастритом, хроническим эрозивным дуоденитом). Помимо получения общеклинических данных, был использован ряд современных лабораторно-инструментальных исследований. В верификации диагноза применяли рентгенологические, эндоскопические, ультрасонографические исследования желудочно-кишечного тракта. Одновременно проведено социально-гигиеническое обследование методом анкетирования призывников по специально разработанной программе, включающей разделы: сведения о призывнике и его семье, условия жизни, режим дня, качество питания и др. На третьем этапе изучено качество жизни (КЖ) призывников с использованием русскоязычного аналога универсального опросника качества жизни «SF-36 Health status survey» и оценен психоэмоциональный статус по методикам: «Диагностика оперативной оценки самочувствия, активности и настроения» (А.А. Карелин, 1999) и самооценка тревожности Ч.Д. Спилберга и Ю.Л. Ханина (1981). Показатели качества жизни и психоэмоционального статуса оценивали в сравнении с 32 практически здоровыми призывниками.

В исследование были включены пациенты в возрасте 17–26 лет, средний возраст составил  $20,1 \pm 0,2$  года. Жителями города были 42,0% призывников, жителями села – 58,0%. Большинство респондентов были холосты – 88,8%, женаты – 6,1%, состояли в незарегистрированном браке – 5,1%, имели детей – 2,0%. Половина призывников являлась учащимися (54,1%): 56,0 из 100 обследованных обучались в вузах, 39,4% – в техникумах, 4,6% – в общеобразовательных школах. Остальные (27,5%) обследованные имели рабочие специальности или были безработными (8,4%). Совместили работу и учебу 19,4% опрошенных. С родителями проживали 83,7% призывников, жили самостоятельно – 13,3%, имели собственную нуклеарную семью – 2,0%.

После сбора, проверки, группировки и сводки материала проведена его статистическая обработка: вычисляли относительные (Р) и средние величины (М) с определением ошибок репрезентативности ( $\pm m$ ), достоверность разности показателей и средних величин с вычислением критерия Стьюдента (t) и определением вероятности ошибки в долях единицы (p).

## Результаты и их обсуждение

Согласно результатам медицинского освидетельствования за пять лет количество призывников с заболеваниями органов пищеварения, годных с незначительными ограничениями, увеличилось на 7,3%, уменьшилось количество ограниченно годных (на 4,9%), временно не годных (на 1,4%) и не годных к военной службе (на 0,6%) (табл. 1).

**Показатели медицинского освидетельствования призывников с заболеваниями органов пищеварения за 2010–2014 гг.**

Год	Всего призывников (абс. число)	Показатели (%)			
		Годны с незначительными ограничениями	Ограниченно годные	Временно не годные	Не годные
2010	1765	38,1	51,5	10,5	0,9
2011	1294	42,1	49,7	8,2	-
2012	1093	46,6	44,7	8,4	0,3
2013	927	38,9	51,7	9,1	0,3
2014	854	45,4	45,3	9,0	0,3

Количество лиц призывного возраста с язвенной болезнью уменьшилось с 687 до 278 человек, все признаны ограниченно годными, кроме одного призывника в 2012 г. (признан не годным к службе в Вооруженных Силах Российской Федерации).

С неязвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки, болезнями печени и желчного

пузыря, желчевыводящих путей и поджелудочной железы, согласно статье 59 Положения о военно-врачебной экспертизе (утв. постановлением Правительства РФ от 4 июля 2013 г. № 565) выявлено от 369 до 649 лиц призывного возраста (ЛПВ). Признаны ограниченно годными и не годными к службе каждый четвертый-пятый обследованный (табл. 2).

Таблица 2

**Показатели медицинского освидетельствования призывников с заболеваниями органов пищеварения, согласно статье 59 Положения о военно-врачебной экспертизе, за 2010–2014 гг.**

Год	Всего призывников (абс. число)	Показатели (%)		
		Годны с незначительными ограничениями	Ограниченно годные	Не годные
2010	649	74,1	25,9	-
2011	579	74,1	25,9	-
2012	527	82,4	17,4	0,2
2013	369	80,0	19,8	0,2
2014	411	80,7	19,3	-

При анализе анамнестических данных наследственная отягощенность была отмечена у 63,3% призывников с установленным диагнозом: «хронический эрозивный гастрит» или «хронический эрозивный дуоденит». Состояние своего здоровья оценивали как хорошее пятая часть призывников (20,4±0,9 из 100 опрошенных), удовлетворительное – 56,1±0,7, плохое – 23,5±0,9. Внимательно к своему здоровью относилась половина опрошенных (56,1±0,7). Причину своего заболевания связывали с отягощенной наследственностью 15,3±0,9 из 100 респондентов, с несоблюдением режима труда и отдыха – 22,4±0,9, диеты – 32,7±0,8, с приемом алкоголя – 4,0±0,5, с курением – 10,2±0,9, с наличием профессиональных вредностей – 4,0±0,5.

При оценке анамнестических данных болевой синдром различной степени интенсивности выявлен у 93,3,0% пациентов, при этом у 52,2 % он носил упорный характер. Диспепсические явления наблюдались у всех пациентов: тошнота – у 81,1% (при этом была частой у 21,1%), рвота – у 5,5%, изжога – у 94,4% призывников. Тошнота носила упорный характер у 54,4%, отрыжка беспокоила 83,3% призывников, метеоризм – 17,8%, снижение аппетита отмечено у 36,6 %. Симптомы кишечной диспепсии наблюдались у 42,5% пациентов, запоры – у 6,5%, диарея – у 36,0%. Снижение веса выявлено у 17,7% обследованных. Астеновегетативный синдром установлен у 80,0% призывников, при этом отмечали слабость 85,5%, 40,0% – потливость, у 18,9% – головокружение. Сопутствующая патология со стороны других органов пищеварительной системы выявлена у 23,0% призывников. При изучении анамнеза заболевания

установлено, что обострения реже 1 раза в год были у 20,0%, 1 раз в год – у 8,9%, 2 раза в год и более – у 71,1% призывников.

Вредные привычки имели большинство призывников: спиртные напитки употребляли 71,6±0,5 из 100 опрошенных, треть курили – 27,6±0,8, употребляли наркотические вещества – 6,1±0,5.

Высокую приверженность вредным привычкам мы связываем с соответствующим воспитанием в семье, так в 49,5±0,7 случаях в семьях призывников курили и регулярно употребляли алкоголь.

Оценивали свои жилищные условия как хорошие 72,0±0,5 из 100 призывников, удовлетворительные – 24,0±0,9, плохие – 4,0±0,5. Проживали в частном доме 49,0±0,7 респондентов, в однокомнатной квартире – 6,1±0,5, в двухкомнатной – 18,4±0,9, в трех и более комнатной квартире – 13,3±0,9, в комнате общежития – 3,0±0,5, снимали комнату, квартиру – 10,1±1,1 из 100 семей призывников.

Доход семей лиц призывного возраста в 39,8±0,8 из 100 случаев был ниже прожиточного минимума. Материальные трудности испытывала почти половина семей (40,8±0,8): в связи с безработицей – 5,0±0,5, с употреблением алкоголя родителями – 2,0±0,4. На наличие психологических трудностей в семьях указало 8,0±0,4 из 100 опрошенных.

Выполняли рекомендации по соблюдению режима труда и отдыха, рациональному питанию 56±0,7 из 100 респондентов. Сон у большинства (58,1±0,7) призывников составлял в среднем 7–8 часов, менее 7 часов – у 27,6±0,9 и только у 14,3±0,9 – более 8 часов. Питался менее трех раз в день каждый пятый (23,5±0,9) призывник, всегда завтракали 59,2±0,6 из

100 призывников. Не соблюдали рациональное и сбалансированное питание более половины респондентов – (59,2±0,6). Остальные опрошенные соблюдали диету периодически только в период болезни. Не имели знаний об особенностях диеты при эрозивных поражениях желудка и двенадцатиперстной кишки треть (31,6±0,8) призывников, 17,4±0,9 – не считали соблюдение диеты важным.

Свободное время респонденты в основном проводили пассивно: играли в компьютерные игры (29,6±0,8), общались в социальных сетях (23,5±0,8), посещали бары, кафе (10,2±0,9), кинотеатры (17,3±0,9), развлекательные центры (5,1±0,5). Играли в азартные игры 5,1±0,5 из 100 опрошенных. Проводили время в общении с друзьями 62,2±0,6 призывников, увлекались просмотром телепередач – 26,5±0,8. Если в XX веке наша страна была самой

читающей, то в настоящее время читал в свободное время книги только каждый восьмой из опрошенных (12,2±0,9). Регулярно занималась спортом только треть (27,6±0,9) респондентов.

При изучении качества жизни как показателя здоровья установлено, что интегральный показатель качества жизни (ИПКЖ) у ЛПВ с эрозивными поражениями был статистически достоверно ниже уровня практически здоровых призывников – 527,4±17,0 и 646,9±32,1 баллов соответственно (p<0,001).

Самые низкие показатели в обеих группах были по шкалам «общее состояние здоровья» и «жизненная активность», при этом в группе наблюдения достоверно ниже – 52,6±1,8 и 59,5±1,4 балла соответственно, чем в группе сравнения – 70,5±2,9 и 69,9±3,4 баллов (p<0,001 и p<0,01 соответственно) (рис. 1).

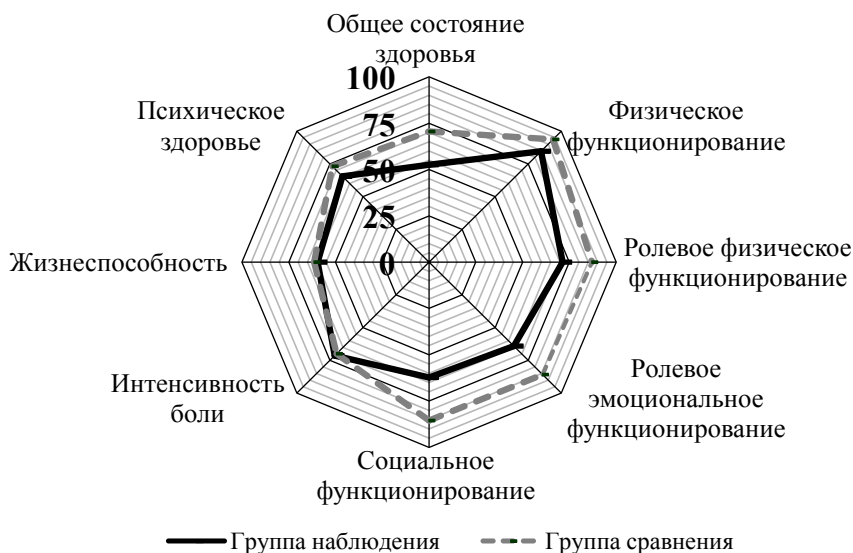


Рис. 1. Профиль качества жизни лиц призывного возраста обследуемых групп, баллы.

Выявлен низкий уровень «социального функционирования» 62,2±1,7 и 85,4±2,9 балла (p=0,001) и «ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием» 64,1±2,3 и 85,8±4,3 балла (p=0,001) соответственно.

Показатели физического и ролевого физическо-

го функционирования были наибольшими и составили 84,6±2,3 и 93,7±2,9 балла (p=0,01), ролевого ФФ – 71,3 ±2,3 и 87,0±4,3 балла (p=0,001).

Уровень психического здоровья изучен по двум методикам, позволил дать характеристику психоэмоционального статуса.

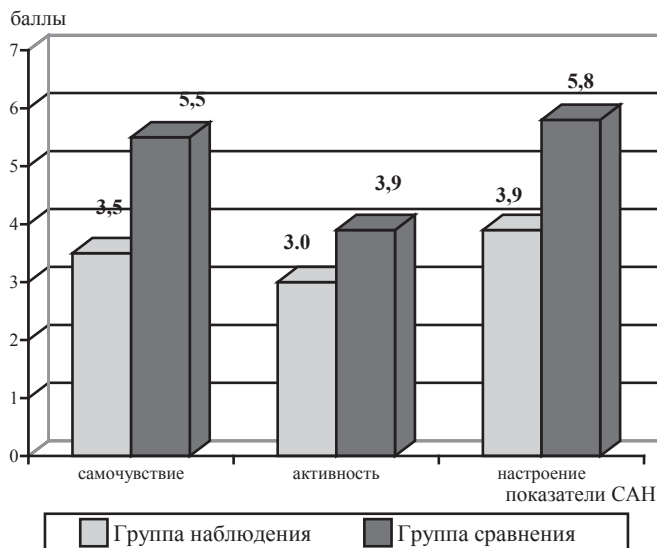


Рис. 2. Показатели самочувствия, активности, настроения у призывников наблюдаемых групп, баллы.

Показатели САН имели разницу в 0,9 балла, что свидетельствует о нестабильном эмоциональном фоне призывников, однако положительные эмоции у них преобладали – показатели настроения были наивысшими (рис. 2). Несмотря на заболевание, молодые люди имеют выраженный интерес к жизни, радуются всему новому, с интересом смотрят в будущее. Настораживает факт, что при достаточно высоких показателях ФФ у лиц группы наблюдения уровень активности минимальный среди показателей САН. При этом самочувствие и

настроение у них ниже показателей группы сравнения на 30,1 и 27,6% соответственно.

Анализ показателей тревожного компонента в структуре личности призывников и реактивности на внешние и внутренние раздражители показал, что они были достоверно выше в группе наблюдения (рис. 3). Уровень реактивной тревожности у лиц призывного возраста с гастродуоденальной патологией был на 19,0% выше, личностной тревожности – на 12,5% выше, чем у практически здоровых лиц.

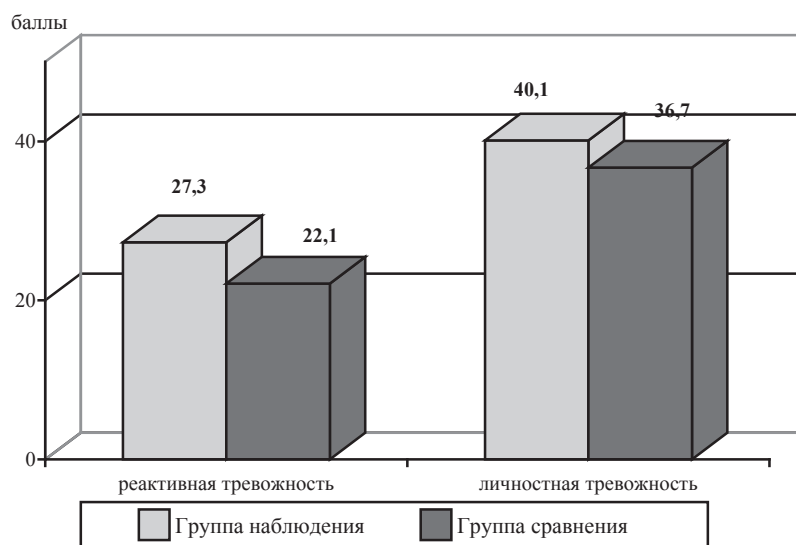


Рис. 3. Показатели реактивной и личностной тревожности у призывников наблюдаемых групп, баллы.

## Заключение

Болезни органов пищеварения составляют значительную часть в структуре заболеваний у лиц призывного возраста, наличие которых приводит к ограничению годности призывников к службе в Вооруженных Силах РФ. За пятилетний период в среднем 48,6% среди лиц призывного возраста Удмуртской Республики, страдающие заболеваниями органов пищеварения, признаны ограниченно годными и 9,4% временно не годными или не годными к военной службе.

По статье 59 Положения о военно-врачебной экспертизе «Другие болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, болезни печени, желчного пузыря, желчевыводящих путей и поджелудочной железы», куда относятся эрозивные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, признаны ограниченно годными и не годными к военной службе за пятилетний период в среднем 21,7% призывников.

Полученные данные исследования социально-гигиенического и психологического статуса призывников с эрозивным гастритом и дуоденитом позволили дать «портрет» данного контингента. Согласно ему каждый шестой из обследованных имеет отягощенную наследственность, каждый третий не соблюдает режим труда и отдыха, не придерживается рекомендаций по рациональному питанию и курит, две трети употребляют спиртные напитки. Испытывают материальные трудности 40,8% семей призывников, каждый четвертый питается менее 3-х раз в день, каждый шестой имеет дефицит массы тела. Их

психологический статус характеризуется более высоким уровнем реактивной и личностной тревожности при достоверно низких уровнях самочувствия, активности и настроения. Все это отражается на качестве жизни лиц призывного возраста, имеющих эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки, которое снижается в большей степени за счет шкал: общее состояние здоровья на 25,4%, жизнеспособность на 3,0% и социальное функционирование на 27,2%.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения комплексных освидетельствований призывников с использованием психологических опросников и анкет по оценке их качества жизни. Проводимые профилактические мероприятия среди молодежи недостаточно эффективны с точки зрения профилактики негигиенического поведения призывников, которое в конечном итоге приводит к формированию контингента, ограниченно годного к службе в Вооруженных Силах РФ.

Все вышесказанное диктует необходимость разработки комплексных мероприятий по профилактике и своевременной реабилитации призывного контингента, имеющего хронические эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки.

## Список литературы

1. Петров М.В., Завалин А.В. Социально-гигиеническая характеристика граждан, подлежащих призыву на военную службу в Кировской области // Общественное здоровье и здравоохранение. 2009. № 1. С. 7–11.



2. Сахарова И.Н., Ефремова Л.В. Здоровье призывников из разных регионов России // Известия Пензенского государственного педагогического университета им. В.Г. Белинского. 2007. № 9. С 39.

3. Галиакберова А.Р. Факторы риска, клинические особенности и пути профилактики заболеваний органов пищеварения у лиц призывного возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2009. 153 с.

4. Роговченко Г.А. Опыт диагностики, лечения и профилактики язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в амбулаторных условиях // Военно-медицинский журнал. 2006. № 2. С. 32–35.

5. Давыдова Т.Е., Перепелкина Н.Ю. Распространенность и влияние вредных привычек на состояние здоровья военнослужащих, проходящих военную службу по призыву // Сборник научных трудов «Проблемы городского здравоохранения». СПб., 2013. Выпуск 18. С. 98–100.

6. Воронин Р.М. Сравнительная оценка физического и психологического статуса различных групп лиц призывного возраста // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. 2011. № 3. С. 21–26.

#### References

1. Petrov M.V., Zavalin A.V. Socio-hygienic characteristics of citizens liable for military service

in the Kirov region. *Obshchestvennoe zdorov'e i zdravookhranenie*. 2009, no. 1, pp. 7–11.

2. Sakharova I.N., Efremova L.V. The Health of conscripts from different regions of Russia. *Izvestiya Penzenskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta im. V.G. Belinskogo*. 2007, no. 9, p. 39.

3. Galiakberova A.R. *Faktory riska, klinicheskie osobennosti i puti profilaktiki zabolevaniy organov pishchevareniya u lits prizyvnoy vozrasta* [Risk Factors, clinical features and ways of prevention of diseases of the digestive organs in persons of military age] (PhD Thesis), Chelyabinsk, 2009, 153 p.

4. Rogovchenko G.A. The Experience of diagnosis, treatment and prevention of gastric ulcer and duodenal ulcer in the outpatient setting. *Voенно-meditsinskiy zhurnal*. 2006, no. 2, pp. 32–35.

5. Davydova T.E., Perepelkina N.Yu. The prevalence and impact of harmful habits on the health of soldiers performing military service at the call of the. *Sbornik nauchnykh trudov «Problemy gorodskogo zdravookhraniya» – Collection of scientific works «Problems of urban health»*, St-Petersburg, 2013, Issue 18. pp. 98–100.

6. Voronin R.M. Comparative assessment of physical and psychological status of various groups of persons of military age. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*, Series 11. Medicine, 2011, no. 3, S. 21–26.

УДК 614.253.5:616-009.7:616-089

## ОПТИМИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ МЕДИЦИНСКИМИ СЕСТРАМИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ОТДЕЛЕНИИ ЦРБ

Кропачева О.С., Мухачева Е.А., Шипицына В.В., Чаганова Е.В., Леушина О.В.

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: oskropacheva24@gmail.com

Целью исследования явилась оптимизация оказания неотложной помощи пациентам с болевым синдромом средним медицинским персоналом в хирургическом отделении центральной районной больницы. Изучена укомплектованность сестринским персоналом КОГБУЗ «Слободская ЦРБ имени академика А.Н. Бакулева» за 2014 год и показатели деятельности хирургического отделения больницы за 2011–2014 гг. Более половины пролеченных составляли пациенты с болевым синдромом, среди которых преобладали пациенты с гнойными заболеваниями кожи и подкожной клетчатки (28,4%). Наивысший уровень боли выявлен у пациентов с желчнокаменной болезнью в фазе обострения и мочекаменной болезнью. Для оценки уровня боли пациентов использовалась аналоговая шкала боли Вонга-Бэкера. Для изучения временных затрат медицинских сестер проводился хронометраж рабочего времени. Преобладают затраты на вызов и ожидание врача 20,4% и оказание неотложной помощи 37%. Разработаны рекомендации по оптимизации оказания неотложной помощи пациентам с болевым синдромом.

Ключевые слова: оптимизация, средний медицинский персонал, медицинские сестры, болевой синдром, хирургическое отделение.

## OPTIMIZATION OF EMERGENCY PROCEDURES TO PATIENTS WITH PAIN SYNDROME BY MEDICAL NURSES IN THE SURGICAL UNIT OF CDH

Kropacheva O.S., Mukhacheva E.A., Shipitsyna V.V., Chaganova E.V., Leushina O.V.

Kirov State Medical University Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: oskropacheva24@gmail.com

The aim of this study was to optimize the provision of emergency care for patients with pain syndrome by medical nurses in the surgical department of the Central District Hospital. The staffing with medical nurses in «Slobodskaya Central District Hospital named after academician A.N. Bakulev» in 2014 was studied in association with operational indicators of the surgical department in 2011-2014. Over half of the admitted patients were treated for pain syndrome. Most of them had purulent diseases of the skin and subcutaneous tissue (28,4%). The highest level of pain was detected in patients with exacerbated gallstone disease and with nephrolithiasis. To assess the level of pain in patients Wong – Baker analogous pain scale was used. To study the time spent on medical procedures of nurses timing of their working hours was performed. The prevailing factors are the cost of the calling and waiting for the doctor to come (20,4%), emergency treatment procedures (37%). Certain recommendations on optimization of emergency procedures to patients with pain syndrome have been offered.

Key words: optimization, medical nurses, pain syndrome, surgical department.

## Введение

В настоящее время в Российской Федерации и за рубежом особое значение приобретает проблема высокой нагрузки на медицинских сестер [2, 9]. В основах европейской политики в поддержку здоровья и благополучия «Здоровье-2020» особо подчеркивается, что медицинские сестры и акушерки играют ключевую роль в поддержке мер, предпринимаемых обществом в ответ на современные вызовы в области общественного здравоохранения, связанные с ответственностью медицинского обслуживания, защитой прав людей и эволюцией потребностей в отношении здоровья [3, 9]. Для обеспечения максимального потенциала столь значительного и важного ресурса в условиях постоянного изменения потребностей в услугах и нужд в отношении здоровья необходимо адаптировать знания и умения медицинских сестер и акушерок, а также модели предоставления соответствующих услуг [1, 4, 9].

Сестринский уход в хирургии играет ведущую роль, поскольку является ценным компонентом в успешном подходе к эффективному лечению, улучшению качества жизни и поддержке пациентов с хирургической патологией и их близких [2, 4, 5]. В условиях хирургических отделений центральных районных больниц оказывается помощь пациентам с различными заболеваниями, в том числе сопровождающимися болью [6, 7]. В оказании неотложной помощи пациентам с болевым синдромом активное и непосредственное участие принимают медицинские палатные сестры. Однако до настоящего времени отсутствуют четкие рекомендации по ведению медицинскими сестрами пациентов с острой хирургической патологией, сопровождающейся болью при оказании неотложной помощи в условиях хирургических отделений центральных районных больниц [4, 6, 8].

## Материал и методы

Исследование проводилось в условиях хирургического отделения КОГБУЗ «Слободская центральная районная больница им. академика Бакулева». Проведен анализ укомплектованности медицинским персоналом Слободской центральной районной больницы, анализ оказания видов помощи, контингента по причинам заболеваемости (форма-003/у, форма 014/у) за период с 2011 года по 2014 год. Средний возраст обследованных пациентов (n=60) составил 43,8±19,4 лет. Средний возраст среднего медицинского персонала (n=30) составил 41,2±6,8 лет. Для изучения распределения времени палатных медицинских сестер при оказании первой

неотложной медицинской помощи пациентам, поступающим с болевым синдромом в хирургическое отделение, использовались хронометражные карты. С целью определения уровня боли у пациентов, поступающих в хирургическое отделение КОГБУЗ «Слободская центральная районная больница им академика А.Н. Бакулева», использовалась «аналоговая шкала лица боли Вонга – Бэкера». Пациенты описывали интенсивность боли, выбрав соответствующее количество пунктов от 0 до 10, где 0 – «боль отсутствует», а 10 – «невыносимая боль». Критерии оценки интенсивности боли: 0 баллов – боль отсутствует; 2 балла – легкая боль; 4 балла – умеренная боль; 6 баллов – умеренная боль; 8 баллов – сильная боль; 10 баллов – невыносимая боль. Описание изучаемых параметров боли производили путем вычисления средних значений и стандартной ошибки среднего  $M \pm m$ . Статистическая обработка выполнена с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 StatSoft Inc.

## Результаты и их обсуждение

Анализ результатов проведенного исследования показал, что укомплектованность врачами во взрослой и детской поликлиниках составляет 97,1%, средним медицинским персоналом – 76,8%. Укомплектованность врачами в стационаре составляет 75,5%, средним медицинским персоналом – 97,3%. Укомплектованность кадрами хирургического отделения составляет 100%. Среди медицинских сестер преобладает возрастная группа от 41–55 лет (66,7%). 33% медицинских сестер отделения имеют высшую категорию, старшая медицинская сестра отделения закончила повышенный уровень среднего специального образования.

В хирургическом отделении получили лечение в 2011 году 1073 пациента, из них неотложная помощь была оказана 53,6% пациентам с болевым синдромом. В 2012 году пролечено 1589 человек, из них с болевым синдромом – 44,4%. В 2013 году пролечено 1473 человека, пациентов с болевым синдромом – 54,3%. В 2014 году пролечено 1592 человека, с болью принято 51,5%. Всего с 2011 г. по 2014 г. в хирургическом отделении произведено плановых оперативных вмешательств 1654, из них в 2011 г. – 317 (19,3%), 2012 г. – 355 (21,4%), 2013 г. – 439 (26,5%), 2014 г. – 543 (32,8%). С 2011 года по 2014 год выполнено 1205 экстренных оперативных вмешательств, из них в 2011 г. – 213 (18%), 2012 г. – 272 (23%), 2013 г. – 339 (28%), 2014 г. – 381 (31%). Всего с 2011 г. по 2014 г. в хирургическое отделение госпитализировано с болевым синдромом 2900 человек.

**Уровень боли пациентов с различными нозологиями, поступающими  
в хирургическое отделение, по шкале Вонга – Бэкера (баллы)**

Наименование заболевания (код МКБ)	M±m
Кишечная колика (K59)	7,1± 1,3
Мочекаменная болезнь, почечная колика (N20-N23)	8,2± 1,2
Желчекаменная болезнь (K80)	8,0± 0,4
Острый аппендицит (K35)	7,6± 0,3
Острый панкреатит (K85)	8,0± 0,2
Паховая грыжа (K40)	7,8± 0,2
Гнойные заболевания кожи и подкожной клетчатки (фурункулы, гидрадениты, абсцессы, инфицированные раны и т.д.)	2,2± 1,8
Бурситы (M71)	2,3± 1,7
Прочее	2,2± 1,5

В результате оценки наивысший уровень боли выявлен у пациентов с желчекаменной болезнью (8,0±0,4) и мочекаменной болезнью (8,2±1,2) (табл. 1).

С целью оптимизации оказания неотложной помощи пациентам с болевым синдромом в условиях хирургического отделения больных разделили на две группы: с уровнем боли более 7 баллов и с уровнем боли до 6,9 баллов. В первую группу с уровнем боли более 7 баллов вошли пациенты с диагнозами кишечная колика (K59), мочекаменная болезнь, почечная колика (N20-N23), желчекаменная болезнь (K80), острый аппендицит (K35), острый панкреатит (K85), паховая грыжа (K40). Во вторую группу с уровнем боли до 6,9 баллов вошли пациенты с гнойными заболеваниями кожи и подкожной клетчатки (фурункулы, гидрадениты, абсцессы, инфицированные раны и т.д.), бурситами и прочие.

Для изучения распределения рабочего времени был проведен хронометраж рабочего времени медицинской сестры палатной хирургического отделения (рабочая смена медицинской сестры палатной 23 часа). Хронометраж проводился в течение 30 дней

ежедневно. В результате проведенного хронометража выяснилось, что 73% рабочего времени – выполнение своих функциональных обязанностей, 7% – обед, ужин, кратковременный отдых, 20% – обслуживание пациентов в неотложном состоянии с болевым синдромом в отделении больницы. В том числе временные затраты на оказание неотложной помощи составляют 5,29±0,17 часа и включают в себя регистрацию, вызов врача, транспортировку, оказание помощи и повторный осмотр одного пациента. Изучив структуру временных затрат на данный вид работ, выяснили – из этого времени 9,3% отводится на регистрацию пациентов, 20,4% – на вызов и ожидание врача, 37% – на оказание неотложной помощи, 14,8% – на транспортировку и 18,5% – на повторный контроль пациентов.

Время, затраченное на вызов и ожидание врача (20,4%), можно использовать для оптимизации оказания неотложной медицинской помощи пациентам с болевым синдромом. Этой целью нами предложен алгоритм мероприятий по самостоятельному ведению пациентов во время ожидания врача (табл. 2).

Таблица 2

**Алгоритм оказания неотложной помощи медицинскими сестрами пациентам с разным уровнем боли**

1. Обращение пациента с болевым синдромом	
2. Вызов врача	
3. Транспортировка пациента в смотровую	
4. Оценка уровня боли по «ШКАЛА ЛИЦА БОЛИ»	
5. Оказание неотложной помощи	
СИЛЬНАЯ БОЛЬ 8–10 баллов	Умеренная боль до 7,9 баллов
Подготовка расходного материала к осмотру врача	
<b>1. Сбор сестринского анамнеза:</b> - измерение температуры тела - измерение АД, пульс, ЧДД - оценка кожных покровов - область локализации боли - взятие лабораторных анализов (ОАК, ОАМ, биохимические анализы и т.д.) - сбор аллергологического анамнеза	<b>1. Беседа с пациентом и родственниками:</b> - проверка документов - наличие вещей при госпитализации пациента - предоставление сведений о контактных телефонах отделения, знакомство с правилами дополнительного питания в отделении, списком продуктов, разрешенных к передаче в стационар с данным диагнозом
<b>2. Осмотр врача</b>	<b>2. Сбор сестринского анамнеза:</b> - измерение температуры тела - измерение АД, пульс, ЧДД - оценка кожных покровов - область локализации боли - взятие лабораторных анализов - сбор аллергологического анамнеза

<b>3. Транспортировка в палату, выполнение врачебных назначений</b>	<b>3. Осмотр врача</b>
<b>4. Беседа с пациентом (по возможности), с родственниками:</b> - проверка документов - наличие вещей при госпитализации пациента - предоставление сведений о контактных телефонах отделения, знакомство с правилами дополнительного питания в отделении, списком продуктов, разрешенных к передаче в стационар с данным диагнозом	<b>4. Выполнение назначений врача</b>
6. Повторный осмотр врача. Оформление пациента на стационарное лечение.	
7. Подготовка к обследованиям (УЗИ, ФГДС, рентгенологические исследования).	

При проведении повторного хронометража рабочего времени после внедрения карты сестринской оценки состояния пациента медицинских сестер хирургического отделения мы получили следующие результаты: 73,3% – выполнение своих функциональных обязанностей, 19,7% – оказание неотлож-

ной помощи пациентам с болевым синдромом, 7% – кратковременный отдых, обед, ужин. Рассмотрим распределение времени на оказание неотложной помощи пациентам с болевым синдромом палатными медицинскими сестрами хирургического отделения (табл. 3).

Таблица 3

**Результаты повторного хронометража рабочего времени палатных медицинских сестер хирургического отделения на оказание неотложной помощи пациентам с болевым синдромом, (час)**

	M±m
Регистрация пациентов	0,41±0,03
Вызов врача и ожидание врача	0,57±0,03
Транспортировка	0,5±0,02
Оказание помощи	2,24±0,21
Повторный осмотр	1,13±0,11
Итого	4,81±0,27

В среднем на оказание неотложной помощи пациентам с болевым синдромом каждая медицинская сестра тратит времени 4,81±0,27 часа в смену 23 часа. На регистрацию – 9%, вызов врача и ожидание врача – 14,9 %, транспортировка – 10%, оказание помощи – 43,9%, повторный контроль – 22,2%.

### Выводы

1. В настоящее время в Российской Федерации оказание хирургической помощи строго регламентировано нормативной документацией. Однако отсутствуют четкие рекомендации по ведению пациентов с острой хирургической патологией, сопровождающейся болью, медицинскими сестрами при оказании неотложной помощи в условиях хирургических отделений центральных районных больниц.

2. Укомплектованность сестринским персоналом КОГБУЗ «Слободская центральная районная больница им академика А.Н. Бакулева» за 2014 год выше в стационаре (97,3%), чем в поликлинике (89,3%). За 2011–2014 гг. в хирургическом отделении было оказано 1654 плановых оперативных вмешательств (30%), 1205 экстренных операций (21%), консервативное лечение получили 2868 пациентов (49%). Из них 50,6% составляют пациенты с болевым синдромом, среди которых преобладают пациенты с гнойными заболеваниями кожи и подкожной клетчатки (28,4%). Наивысший уровень боли выявлен у пациентов с желчекаменной болезнью в фазе обострения (8±0,4) и мочекаменной болезнью, почечной колике (8,2±1,2).

3. В структуре временных затрат медицинских сестер преобладают затраты на вызов и ожидание врача (20,4%) и оказание неотложной помощи (37%).

4. При использовании разработанного алгорит-

ма поведения медицинской сестры при оказании неотложной помощи пациентам с болевым синдромом время на вызов и ожидание врача сокращено с 20,4% до 14,9%.

### Список литературы

1. *Архипова Н.В., Гребенщикова О.В.* Непрерывное медицинское образование – основа компетентности современного специалиста со средним медицинским образованием // *Материалы Всероссийского конгресса «Медицинские сестры – движущая сила перемен по оказанию эффективной и экономичной помощи»*. СПб, 11–13 октября 2015. С. 21–23.
2. *Ефремова В.Е.* Научное обоснование оптимизации системы управления кадровыми ресурсами среднего медицинского персонала федеральных медицинских организаций: дис. канд. мед. наук. Москва, 2014. 170 с.
3. «Здоровье–2020» – основы европейской политики и стратегия для XXI века. Разработан и опубликован в 2013 году Европейским региональным бюро ВОЗ, Копенгаген. URL: <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-policy/health-2020-the-european-policy-for-health-and-well-being/publications/2013/health-2020-aeuropean-policy-framework-and-strategy-for-the-21st-century> (дата обращения 04.11.2015).
4. *Корепина Е.В.* Оптимизация работы операционных медицинских сестер при проведении эндоскопических оперативных вмешательств // *«Медицинские сестры – движущая сила перемен по оказанию эффективной и экономичной помощи»*. СПб, 11–13 октября 2015. С. 34–39.
5. *Королева И.П., Туркина Н.В.* Профессия – медицинская сестра // *Медицинская сестра*. 2013. № 3. С. 12–16.

6. Расширение доступа к работникам здравоохранения в отдаленных и сельских районах. Рекомендации по глобальной политике. Разработаны и опубликованы в 2015 году ВОЗ. URL: <http://www.who.int/hrh/retention/guidelines/ru/> (дата обращения 14.10.2015).

7. Сапаргалиева С.А., Усова Е.Н. Синдром эмоционального выгорания у медицинских сестёр хирургического учреждения // © Бюллетень медицинских интернет-конференций, 2014. Том 4. № 11. URL: [www.medconfer.com](http://www.medconfer.com) (дата обращения 10.10.2015).

8. Сукачева А.В. Медицинская сестра-ассистент в освоении современных хирургических технологий // Материалы Всероссийского конгресса «Медицинские сестры – движущая сила перемен по оказанию эффективной и экономичной помощи». СПб, 11–13 октября 2015. С. 56–58.

9. Фомина А.В., Мезенова, Н.И., Белявский А.Р. Изучение затрат рабочего времени сестринского персонала отделений высокотехнологичной медицинской помощи. URL: <http://www.vestnik.rzgm.ru/data/files/2012/> (дата обращения 10.10.2015).

## References

1. Arkhipova N.V., Grebenshchikova O.V. Continuing medical education – the basis of the competence of modern specialist with secondary medical education. *Materialy Vserossiyskogo kongressa «Meditsinskie sestry – dvizhushchaya sila peremen po okazaniyu effektivnoy i ekonomichnoy pomoshchi»*. [Proc. of Russian Congress «Nurses – a force for change by providing effective and efficient assistance»]. St. Petersburg, october 11–13, 2015, pp. 21–23.

2. Efremova V.E. *Nauchnoye obosnovaniye optimizatsii sistemy upravleniya kadrovymi resursami srednego meditsinskogo personala Federalnykh meditsinskikh organizatsiy* [Scientific substantiation of optimization of the system of human resource management of paramedical staff of Federal medical institutions]. (PhD Thesis), Moscow, 2014, 170 p.

3. «Zdorov'e–2020» – osnovy evropeyskoy politiki i strategiya dlya XXI veka [«Health 2020» – the European policy framework and strategy for the twenty-first century]. Developed and published in 2013 the European

WHO regional office for Europe, Copenhagen. Available at: URL: <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-policy/health-2020-the-european-policy-for-health-and-well-being/publications/2013/health-2020-aeuropean-policy-framework-and-strategy-for-the-21st-century> (accessed 04.11.2015).

4. Korepina E.V. Optimization of operating nurses in conducting endoscopic surgeries. *Materialy Vserossiyskogo kongressa «Meditsinskiye sestry – dvizhushchaya sila peremen po okazaniyu effektivnoy i ekonomichnoy pomoshchi»* [Proc. of Russian Congress «Nurses – a force for change by providing effective and economical support»]. St-Petersburg, 11–13 october, 2015, pp. 34–39.

5. Koroleva I.P., Turkina N.V. Profession – nurse. *Meditsinskaya sestra*. 2013, no. 3, pp. 12–16.

6. *Rasshireniye dostupa k rabotnikam zdravookhraneniya v otdalennykh i selskikh rayonakh. Rekomendatsii po globalnoy politike*. [Increasing access to health workers in remote and rural areas. Recommendations for a global policy]. Developed and published in 2015 by the WHO. Available at: URL: <http://www.who.int/hrh/retention/guidelines/EN/> (accessed 14.10.2015).

7. Sapargaliyeva S.A., Usova E.N. Syndrome of emotional burnout among nurses surgical facilities). © *Byulleten meditsinskikh Internet-konferentsiy*. 2014, vol. 4, no.11. Available at: URL: [www.medconfer.com](http://www.medconfer.com) (accessed 10.10.2015).

8. Sukacheva A.V. Nurse assistant, in the development of modern surgical technologies *Materialy Vserossiyskogo kongressa «Meditsinskiye sestry – dvizhushchaya sila peremen po okazaniyu effektivnoy i ekonomichnoy pomoshchi»* [Proc. of Russian Congress «Nurses – a force for change by providing effective and economical support»]. St-Petersburg, 11–13 october, 2015, pp. 56–58.

9. Fomina A.V., Mezenova, N.I., Belyavskiy A.R. *Izucheniye zatrat rabocheho vremeni sestriynskogo personala otdeleniy vysokotekhnologichnoy meditsinskoy pomoshchi*. [Study of the working time of nursing staff in the departments of high-tech medical care]. Available at: URL: <http://www.vestnik.rzgm.ru/data/files/2012/> (accessed 10.10.2015).

УДК 616.89–008.434–053.4

## КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ И НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТАРШИХ ДОШКОЛЬНИКОВ С РАССТРОЙСТВОМ ЭКСПРЕССИВНОЙ РЕЧИ

Семакина Н.В., Злоказова М.В.

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), [kf28@kirovvgma.ru](mailto:kf28@kirovvgma.ru)

Обследовано 56 детей дошкольного возраста – 5,6±0,7 лет с расстройствами экспрессивной речи, из них задержка психического развития (ЗПР) диагностирована у 12 чел. (21,4%), синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) у 6 чел. (10,7%). Исследование выявило у них нарушение слухового и тактильного гнозиса, слухоречевой и зрительной памяти, речевых и интеллектуальных функций, нейропсихологические синдромы: несформированность височных (51,8%), теменных (44,6%), лобных (35,7%), затылочных (33,9%) отделов, межполушарных взаимодействий (41,1%) и правого полушария (37,5%), которые коррелировали с неблагоприятными перинатальными факторами беременности, родов, клиническими симптомами перинатального поражения центральной нервной системы, невропатии, задержкой раннего психомоторного и речевого развития. Установлены взаимосвязи ( $p \leq 0,01$ ) ЗПР с

незрелостью межполушарных взаимодействий и атипичией психического развития, СДВГ с дисфункцией лобных, височных областей и межполушарных взаимодействий. Ранняя нейропсихологическая диагностика и коррекция расстройств экспрессивной речи у дошкольников необходима для профилактики трудностей в обучении и школьной дезадаптации.

Ключевые слова: дети (дошкольники), расстройство экспрессивной речи, нейропсихологические синдромы.

## CLINICAL PSYCHOPATHOLOGICAL AND NEUROPSYCHOLOGICAL MANIFESTATIONS IN SENIOR PRESCHOOLERS HAVING EXPRESSIVE SPEECH DISORDERS

*Semakina N.V., Zlokazova M.V.*

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610998, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: kf28@kirovgma.ru

**56 children of preschool age ( $5,6 \pm 0,7$  years old) with expressive speech disorders in combination with mental retardation (21,4%) and ADHD (10,7%) were studied. The study revealed violations of the auditory and tactile gnosis, auditory and verbal memory and visual memory, speech and intellectual functions. Some syndromes were diagnosed: neuropsychological syndromes of functional insufficiency of the temporal (51,8%), parietal (44,6%), frontal (35,7%), occipital (33,9%), interhemispheric interactions (41,1%) and the right hemisphere (37,5%). They correlated with adverse perinatal factors in pregnancy and delivery, clinical symptoms of perinatal lesions in the nervous system, neuropathy, delayed early motor and speech development. Correlation ( $p \leq 0.01$ ) of mental retardation was revealed with the immaturity of interhemispheric interactions and mental atypia, ADHD with dysfunction of the frontal, the temporal lobes and of hemispheric interactions. Early stage neuropsychological evaluation and treatment for speech disorders in preschool children is necessary to prevent learning difficulties and school maladjustment.**

Key words: children (preschoolers), frustration of expressive speech, higher mental functions, neuropsychological syndromes.

### Введение

Речевые расстройства чаще всего встречаются в дошкольном возрасте (10–25%) [1]. Речь – сложная система высшей психической деятельности, отражающая высокий уровень познания реальности, сознания и мышления, неотъемлемая часть развития личности и коммуникации в социуме. Развитие речевых функций в детстве неразрывно сопряжено с формированием других высших психических функций (ВПФ): памяти, внимания, восприятия, мышления и деятельности ребенка (игровой, коммуникативной, познавательной). Неотъемлемым условием для нормального формирования речи является внутренняя взаимосвязь корковых анализаторов (сенсорных, моторных, мнемических). Поэтому расстройства экспрессивной (устные высказывания), импрессивной (понимание речи) и письменной (дислексия, дисграфия) речи у детей [4] часто сочетаются с задержкой психического развития (ЗПР), синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ). Коморбидность СДВГ с расстройствами речи у детей составляет 60% [6], ЗПР – 30% [2,5]. Большое значение имеет ранняя диагностика и коррекция речевых и когнитивных расстройств в связи с их негативным влиянием на эмоциональную сферу детей, проявляющееся высокой личностной тревожностью в ситуациях общения со взрослыми и сверстниками [8]. При этом недостаточно исследований, касающихся клинико-психопатологических и нейропсихологических особенностей дошкольников с расстройством экспрессивной речи.

Цель исследования: изучить соотношение клинико-психопатологических и нейропсихологических особенностей старших дошкольников с расстройством экспрессивной речи.

### Материал и методы

Было обследовано 56 детей, средний возраст –  $5,6 \pm 0,7$  лет, мальчики – 31 чел. (55,4%), девочки – 25 чел. (44,6%), с расстройством экспрессивной речи (F80.1) в сочетании с нарушением артикуляции (R47.1 – дизартрия), находившихся на лечении в детском отделении Кировской областной клинической психиатрической больницы им. акад. В.М. Бехтерева. Критериями исключения из исследования являлись: моторная алалия, синдром Ландау–Клеффнера, умственная отсталость, аутизм, шизофрения, эпилепсия, хронические соматические и неврологические заболевания, отказ от участия в обследовании.

В исследовании использовались: клинический метод (беседа, наблюдение, анамнез, результаты логопедической диагностики); экспериментально-психологический (нейропсихологические методики оценки ВПФ, разработанные А.В. Семенович [7] и Ж.М. Глозман [3]).

Нейропсихологическая оценка ВПФ проводилась по балльным критериям [7]: «0» баллов – задание выполнено без дополнительных разъяснений экспериментатора; «1» – допускались мелкие погрешности, исправляемые самим ребенком без участия экспериментатора; «2» – задание выполнялось после нескольких попыток, с помощью подсказок и наводящих вопросов; «3» – задание не выполнено.

Для статистической обработки использовались программа Excel, корреляция Пирсона. Достоверными считались данные при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Клинически у детей были диагностированы: смешанные специфические расстройства психического развития (ЗПР) (F83) – 12 чел. (21,4%) и на-

рушение активности и внимания (СДВГ) (F90.0) – 6 чел. (10,7%), заикание (F98.5) – 8 чел. (14,3%), энурез (F98.0) – 6 чел. (10,7%).

Анализ перинатальных факторов выявил неблагоприятное течение беременности у матерей (гестоз с угрозой прерывания, анемия, задержка внутриутроб-

ного развития, кольпит, фетоплацентарная недостаточность, внутриутробная гипоксия плода, внутриутробная инфекция, резус-конфликт, гипертоническая болезнь, гепатит С, эутиреоз) – в 40 случаях (71,4%) и родов (асфиксия новорожденного, кесарево сечение) – 28 (50,0%) (табл. 1).

Таблица 1

**Неблагоприятные перинатальные факторы у детей с расстройством экспрессивной речи**

Перинатальные факторы	Количество детей	
	Абсолютное количество	%
Асфиксия новорожденного	20	35,7
Гестоз с угрозой прерывания беременности	16	28,6
Кесарево сечение	14	25,0
Анемия беременной	8	14,3
Задержка внутриутробного развития	7	12,5
Кольпит во время беременности	6	10,7
Фетоплацентарная недостаточность	5	8,9
Внутриутробная гипоксия плода	4	7,1
Внутриутробная инфекция	3	5,3
Резус-конфликт матери и ребенка	2	3,6
Гипертоническая болезнь беременной	2	3,6
Гепатит С у матери	2	3,6
Эутиреоз у матери	2	3,6

Примечание: общее количество факторов превышает указанное количество респондентов вследствие разнообразия их сочетаний.

В младенчестве у детей выявлялись перинатальное поражение центральной нервной системы (ППЦНС) – 32 чел. (57,1%) (из них двигательные нарушения – 23,2%, гипоксико-ишемическая энцефалопатия – 14,2%, натальная травма ЦНС – 10,7%, пирамидная недостаточность – 10,7%) и

признаки невропатии – 33 чел. (58,9%) (нервно-рефлекторная возбудимость – 35,7%, срыгивания – 16,1%, аффективно-респираторные приступы – 10,7%), задержка моторного развития – 16 чел. (28,6%), задержка речевого развития – 27 чел. (48,2%) (рис. 1).



Рис. 1. Нейропсихологическая оценка ВПФ у детей с расстройством экспрессивной речи

При нейропсихологическом исследовании психических функций у детей с расстройством экспрессивной речи были получены лучшие показатели при выполнении проб на внимание, зрительный гнозис (цветовой и эмоциональный гнозис, перечеркнутые и наложенные предметы), моторный праксис (оральный, праксис поз пальцев рук, реципрокная координация), пространственные представления (ко-

пирование, проба Бентона). Наибольшие затруднения выявлены при исследовании слухового гнозиса (восприятие ритмов), слухоречевой и зрительной памяти, тактильного гнозиса, речевых функций (автоматизированная речь, фонематический слух, речевая артикуляция, логико-грамматические конструкции) и интеллектуальных проб (сравнение понятий, исключение лишнего, аналогии) (табл. 2).

**Результаты нейропсихологической оценки психических функций у детей  
с расстройством экспрессивной речи**

Нейропсихологические методики оценки психических функций	Оценка (средний балл)	Количество детей с несформированной психической функцией	
		абсолютное	%
<b>Исследование асимметрий</b>			
Правосторонняя моторная	-	24	42,8
Левосторонняя моторная	-	9	16,1
Амбилатеральность	-	23	41,1
Правосторонняя слухоречевая	-	45	80,4
Левосторонняя слухоречевая	-	11	19,6
Правосторонняя зрительная	-	37	66,1
Левосторонняя зрительная	-	19	33,9
<b>Исследование моторных функций</b>			
Реципрокная координация	0,62±1,02	23	41,1
Праксис поз пальцев рук	0,83±0,91	29	51,8
Оральный праксис	0,52±0,81	15	26,8
<b>Исследование внимания</b>			
Корректурная проба	0,31±0,13	8	14,3
<b>Исследование сенсорных функций</b>			
Тактильный гнозис	1,14±0,12	8	14,3
Восприятие ритмов	1,01±1,49	31	55,4
Слухоречевая память	1,42±0,53	29	51,8
Проба перечеркнутых и наложенных предметов	0,62±0,87	19	33,9
Цветовой гнозис	0,33±1,15	11	19,6
Эмоциональный гнозис	0,60±0,89	21	37,5
Зрительная память	1,51±0,37	47	83,9
<b>Исследование пространственных представлений</b>			
Проба Бентона	0,82±0,91	31	55,4
Копирование	0,53±0,93	21	37,5
<b>Исследование речевых функций</b>			
Автоматизированная речь	1,52±0,53	33	58,9
Фонематический слух	0,90±0,85	29	51,8
Речевая артикуляция	2,11±0,43	54	96,8
Логико-грамматические конструкции	1,34±0,65	32	57,1
<b>Исследование интеллектуальных функций</b>			
Сравнение понятий	1,51±0,41	43	76,8
Исключение лишнего предмета	0,72±0,65	29	51,8
Предметные аналогии	1,23±0,54	30	53,6

Анализ клинико-психопатологических проявлений и результатов диагностики ВПФ позволил выделить нейропсихологические синдромы структурно-морфологической несформированности отделов головного мозга: височных отделов (нарушение слухоречевой памяти, фонематического слуха, установления логико-грамматических отношений) – 29 чел. (51,8%); теменных областей (нарушение тактильного гнозиса, фонематического слуха, кинестетического праксиса) – 25 чел. (44,6%); функциональной несформированности межполушарных взаимодействий (амбилатеральность, нарушение реципрокной координации, зрительного и пространственного гнозиса, копирования, фонематического слуха, слухоречевой памяти, интеллектуальных функций обобщения, сравнения, установления аналогий) – 23 чел. (41,1%); правого полушария (нарушение про-

странственного гнозиса, логико-грамматических отношений, копирования, фонематического слуха, слухоречевой памяти) – 21 чел. (37,5%); лобных отделов (нарушение внимания, двигательного праксиса, копирования, пространственного гнозиса, логико-грамматических отношений, интеллектуальных функций, слухоречевой памяти, бедный словарный запас) – 20 чел. (35,7%); затылочных отделов (нарушение зрительного гнозиса, логико-грамматических отношений) – 19 чел. (33,9%); дисфункция подкорковых образований (невропатия, нарушения сна, заикание, энурез, тики, внимания, моторного праксиса, импульсивность, левосторонняя моторная асимметрия) – 9 чел. (16,1%); атипия психического развития (левосторонние латеральные предпочтения, моторные асимметрии, «истинное левшество») – 4 чел. (7,1%) (рис. 2).



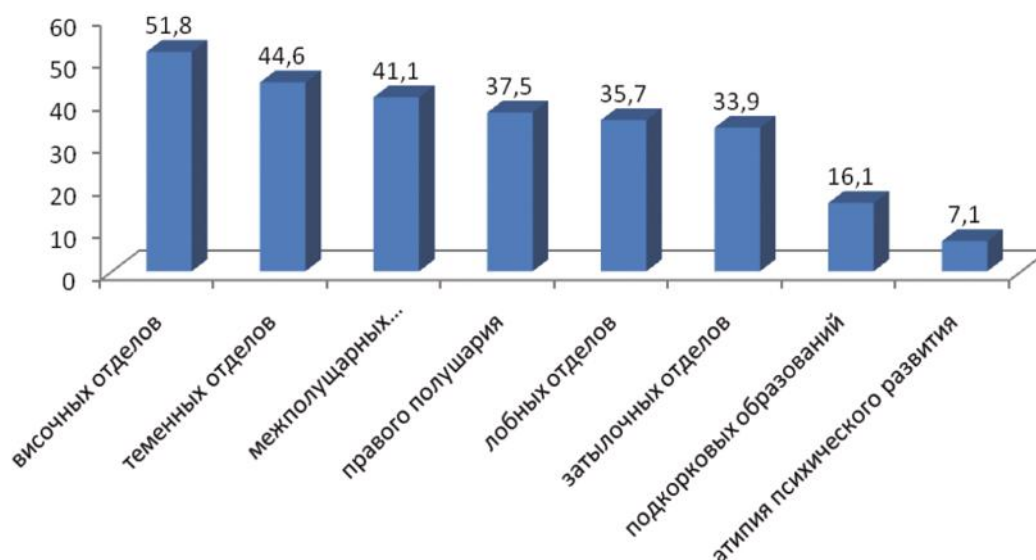


Рис. 2. Нейропсихологические синдромы функциональной несформированности отделов головного мозга у детей с расстройством экспрессивной речи

Исследование корреляции показало прямые взаимосвязи между: несформированностью межполушарных взаимодействий и теменных областей со всеми другими диагностированными нейропсихологическими синдромами; несформированностью лобных отделов с дисфункцией затылочных и те-

менных областей; функциональной недостаточностью правого полушария с несформированностью подкорковых структур и межполушарных взаимодействий; атипией развития с дисфункциями подкорковых, лобных, височных и теменных отделов (табл. 3).

Таблица 3

**Корреляционные взаимосвязи нейропсихологических синдромов у детей с расстройством экспрессивной речи (r)**

Структуры головного мозга	Межполушарные	Лобные	Височные	Затылочные	Правое полушарие	Теменные	Атипия развития
Подкорковые	0,216*	0,431	0,246	0,277	0,031***	0,054**	0,077**
Межполушарные	-	0,152*	0,063**	0,118*	0,032***	0,161*	0,189*
Лобные	-	-	0,544	0,031***	0,408	0,083**	0,089**
Височные	-	-	-	0,126*	0,225	0,122*	0,032***
Затылочные	-	-	-	-	0,596	0,045**	0,374
Правое полушарие	-	-	-	-	-	0,015***	0,353
Теменные	-	-	-	-	-	-	0,011***

Примечание: \*  $p \leq 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$ , \*\*\*  $p \leq 0,001$ .

Анализ корреляций клинико-нейропсихологических проявлений с неблагоприятными перинатальными факторами выявил прямую взаимосвязь неблагоприятного течения родов, беременности и асфиксии новорожденных с клиническими проявлениями ЗПР, СДВГ и функциональной недостаточностью межполушарных взаимодействий, подкорковых структур, правого полушария, лобных, височных, теменных отделов; проявлений ППЦНС с СДВГ и всеми диагностированными нейропсихологическими

синдромами; симптомов невропатии с ЗПР, функциональной несформированностью межполушарных взаимодействий, теменных и затылочных отделов; задержки раннего моторного развития (ЗМР) с атипией психического развития, функциональной незрелостью межполушарных взаимодействий, височных, затылочных и теменных отделов; задержки речевого развития (ЗРР) с СДВГ, функциональной недостаточностью височных, затылочных и теменных областей (табл. 4).

Таблица 4

**Корреляционные взаимосвязи клинико-нейропсихологических проявлений с неблагоприятными перинатальными факторами у детей с расстройством экспрессивной речи (r)**

Клинико-нейропсихологические проявления	Неблагоприятные перинатальные факторы						
	Беременность	Роды	Асфиксия	ППЦНС	Невропатия	ЗМР	ЗРР
ЗПР	0,055**	0,054**	0,121*	0,246	0,214*	0,324	0,500
СДВГ	0,012***	0,011***	0,063**	0,176*	0,353	0,240	0,031***

Подкорковые дисфункции	0,054**	0,055**	0,122*	0,0126*	0,350	0,295	0,433
Межполушарные взаимодействия	0,054**	0,161*	0,077**	0,126*	0,032***	0,118*	0,315
Несформированность лобных отделов	0,083**	0,170*	0,031***	0,202*	0,258	0,141	0,394
Несформированность височных отделов	0,083**	0,044**	0,031***	0,148*	0,228	0,205*	0,137*
Несформированность затылочных отделов	0,045**	0,309	0,306	0,032***	0,134*	0,070**	0,126*
Недостаточность правого полушария	0,167*	0,166*	0,176*	0,207*	0,272	0,228	0,372
Несформированность теменных отделов	0,187*	0,044**	0,045**	0,184*	0,167*	0,181*	0,122*
Атипия развития	0,236	0,236	0,281	0,034***	0,264	0,033***	0,234

Примечание: \*  $p \leq 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$ , \*\*\*  $p \leq 0,001$ ;

ЗПР – задержка психического развития, ЗМР – задержка моторного развития, ЗРР – задержка речевого развития, СДВГ – синдром дефицита внимания с гиперактивностью, ППЦНС – перинатальное поражение ЦНС.

Установлены прямые корреляционные взаимосвязи: ЗПР с функциональной незрелостью подкорковых структур ( $r=0,217$ ,  $p \leq 0,05$ ), межполушарных взаимодействий ( $r=0,026$ ,  $p \leq 0,01$ ), теменных областей ( $r=0,162$ ,  $p \leq 0,05$ ) и атипией психического развития ( $r=0,076$ ,  $p \leq 0,01$ ); СДВГ с дисфункцией подкорковых структур ( $r=0,190$ ,  $p \leq 0,05$ ), межполушарных взаимодействий ( $r=0,076$ ,  $p \leq 0,01$ ), лобных ( $r=0,091$ ,  $p \leq 0,01$ ), височных ( $r=0,029$ ,  $p \leq 0,01$ ) и затылочных ( $r=0,156$ ,  $p \leq 0,05$ ) областей.

### Заключение

Расстройства экспрессивной речи у дошкольников сопровождались ЗПР (21,4%) и СДВГ (10,7%). Исследование ВПФ выявило у них нарушение слухового и тактильного гнозиса, слухоречевой и зрительной памяти, речевых и интеллектуальных функций. В структуре нейропсихологических синдромов преобладали функциональная несформированность височных (51,8%), теменных (44,6%), лобных (35,7%), затылочных (33,9%) отделов, межполушарных взаимодействий (41,1%) и правого полушария (37,5%), которые коррелировали с неблагоприятными перинатальными факторами беременности, родов, клиническими симптомами ППЦНС, невропатии, задержкой раннего моторного и речевого развития. Установлены взаимосвязи ( $p \leq 0,01$ ) ЗПР с незрелостью межполушарных взаимодействий и атипией психического развития; СДВГ – с дисфункцией лобных, височных областей и межполушарных взаимодействий.

Таким образом, в комплексную медико-психолого-логопедическую реабилитацию расстройств экспрессивной речи у детей целесообразно включать нейропсихологические коррекционные мероприятия, направленные на развитие моторных, сенсорных, речевых и интеллектуальных психических функций. Ранняя нейропсихологическая диагностика и коррекция при неблагоприятном течении перинатального периода, наличии клинических проявлений ППЦНС, невропатии, задержке раннего моторного и речевого развития необходима для своевременного проведения медико-психолого-логопедических мероприятий.

### Список литературы

1. Каркашадзе Г.А., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К., Маслова О.И., Мамедьяров А.М., Сергиенко Н.С., Осипова Л.А., Гогберашвили Т.Ю. Амбулаторная обращаемость за детской специализированной неврологической помощью: структура и основные закономерности // Педиатрическая фармакология. 2014. № 11 (5). С. 82–92.
2. Емелина Д.А., Макаров И.В. Задержки психического развития у детей дошкольного возраста: клиническая типология коморбидных психопатологических синдромов // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2014. № 2. С. 52–56.
3. Глоzman Ж.М. Нейропсихологическая диагностика в дошкольном возрасте. «Питер»: 2008. 272 с.
4. Заваденко Н.Н., Кувчинская А.В., Лебедева Т.В. и др. Нарушения формирования устной и письменной речи у детей. Возможности их медикаментозной коррекции (методическое пособие для студентов и врачей). М.: 2003. 60 с.
5. Злоказова М.В. Клинико-психологические особенности дошкольников с задержкой психического развития и результаты междисциплинарной реабилитации в условиях Центра развития ребенка «Надежда» // Казанский медицинский журнал. 2004. № 3. С. 230–232.
6. Чутко Л.С., Ливинская А.М. Специфические расстройства речевого развития у детей: Учебно-метод. пособие. СПб., 2006. 48 с.
7. Семенович А.В. Нейропсихологическая коррекция в детском возрасте. Метод замещающего онтогенеза: Учебник. М.: Генезис. 2008. С. 125.
8. Украинец О.В. Особенности эмоциональных характеристик детей, имеющих логопедические расстройства // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Теоретические и эмпирические подходы к изучению толерантных установок сознания и толерантных отношений» 22–25 октября 2002, СПб.: Издательство РГПУ им. А.И. Герцена, 2002. С. 145–151.

## References

1. Karkashadze G.A., Namazova-Baranova L.S., Gevorkyan A.K., Maslova O.I., Mammadyarov A.M., Sergienko N.S., Osipova L.A., Gogberashvili T.Y. Outpatient appealability children's specialized neurological care: the structure and basic patterns. *Pediatric pharmacology*. 2014, no. 11(5), pp. 82–92.
2. Emelina D.A., Makarov I.V. Mental retardation in preschool children: clinical typology of comorbid psychiatric syndromes. *Review of psychiatry and medical psychology named after V.M. Bekhterev*. 2014, no. 2, pp. 52–56.
3. Glozman J.M. *Neuropsychological diagnosis in preschool age*. «Piter»: 2008. 272 p.
4. Zavadenko N.N., Kobechinskaya A.V., Lebedeva T.V. *Violations of the formation of speech and writing in children. The possibility of pharmacological correction* [Violations of the formation of speech and writing in children. The possibility of pharmacological correction]. Moscow: 2003. 60 p.
5. Zlokazova M.V. Clinical and psychological features of preschool children with delay of mental development and the results of interdisciplinary rehabilitation in the conditions of child Development Center «Hope». *Kazan medical journal*. 2004, no. 3, pp. 230–232.
6. Chutko L.S., Livinska A.M. *Specific disorders of speech development in children: Teaching method* [Specific disorders of speech development in children: Teaching method]. St-Petersburg, 2006, 48 p.
7. Semenovich A.V. *Neuropsychological correction in childhood. Method of replacement of ontogenesis: Textbook*. Moscow: Genesis, 2008. P. 125.
8. Ukrainets O.V. Peculiarities of emotional characteristics of children with speech disorders. Proceedings of all-Russian scientific-practical conference with international participation «Theoretical and empirical approaches to the study of attitudes of tolerant consciousness and tolerant relations» 22–25 October 2002, St-Petersburg: publishing house RGPU named after A.I. Hertsen. 2002, pp. 145–151.

## ОБЗОРЫ

УДК 616.36 – 002.1.2.

### СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ (ОБЗОР)

*Мазина Н.К., Мазин П.В.*

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112); e-mail: [espmaz@kirovgma.ru](mailto:espmaz@kirovgma.ru)

**Вирусные гепатиты с парентеральным путем инфицирования представляют серьезную международную медико-социальную и экономическую проблему.**

**В обзоре обсуждаются особенности проявления и течения разных вирусных гепатитов, их осложнения и исходы, пути эволюции способов терапии вирусных гепатитов в зависимости от длительности заболевания, их эпидемиология, изменчивость генотипов и связанные с этим особенности диагностики и лечения.**

Ключевые слова: вирусные гепатиты В и С, парентеральный путь инфицирования, эпидемиология, осложнения, исходы, лечение, профилактика.

### MODERN APPROACHES TO PROBLEMS OF VIRAL HEPATITIS TREATMENT (REVIEW)

*Mazina N.K., Mazin P.V.*

Kirov state medical university, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112) e-mail: [espmaz@kirovgma.ru](mailto:espmaz@kirovgma.ru)

**Parenterally transmitted viral hepatitis is serious medico-social and economic problem of international scale. This review discusses clinics and development, complications and outcomes of different viral hepatitis forms. Evolutions of different therapy options influenced with epidemiology, disease terms, genotypic features and corresponding diagnostics are also elucidated.**

Key words: viral hepatitis B and C, parenteral infection, epidemiology, complication, outcomes, treatment, prevention.

Вирусные гепатиты с парентеральным типом заражения (острые и хронические) становятся серьезной международной медицинской проблемой, поскольку быстро распространяются в разных странах, трудны для выявления и чреваты разнопланово-тяжелыми исходами. Так, в России численность пациентов с хроническим вирусным гепатитом С составляет от 3 до 5 млн. человек, а во всем мире – 71 млн. человек [4, 13, 16].

Воспаление печени (гепатит), вызываемое возбудителями с пероральным путем передачи (типы А, Е и, вероятно, F) хронизируется казуистически редко или же вообще не переходит в хронические формы, тогда как разновидности гепатитов с парентеральным механизмом заражения (В, С, D, G) отличаются склонностью к длительным малосимптомным процессам с тяжелыми осложнениями и исходами в виде цирроза или рака печени [4]. В настоящее время активно изучаются спорные гепатитоподобные возбудители типа TTV, Sen, однако их вклад в поражение печени окончательно пока не доказан [4].

Наиболее распространенными и социально-значимыми возбудителями хронических вирусных гепатитов остаются HBV и HCV (соответственно вирусы-возбудители гепатита В и С). Каждый из них внутри вида имеет сложную, не до конца изученную таксономию вирусных генотипов [9]. Так, для HBV открыто 8 генотипов – от А до Н, которые неравномерно распространены в разных регионах земного шара. В России чаще всего встречается HBV с генотипом

D [9]. Подразделение HCV еще более неоднозначно. О вариантах этого вируса говорят как о квазивидах, полный учет которых в рамках единой общепризнанной классификации пока затруднителен. Наиболее распространенными генотипами HCV являются 1a, 1b (чаще всего встречается в России, в основном, у ненаркозависимых пациентов), генотипы 2a, 2b, 3a (доминируют в российской субпопуляции инъекционных наркоманов). Помимо генотипов у возбудителя генотипа С выделяют порядка 100 подтипов (субтипов) [9].

Гепатит D не встречается изолированно от гепатита В, и в человеческой популяции представлен только случаями сочетанного инфицирования, которые, как правило, протекают тяжелее моноинфекции и гораздо быстрее формируют исход в цирроз и/или рак печени. Особенностью вирусной репликации HDV (вируса гепатита D) является необходимость HBs-антигенной оболочки для созревания, именно поэтому D-вирус так зависит от наличия в биологических средах HBV [4]. Многие аспекты воздействия HDV на гепатоциты до конца не изучены, описаны фульминантные формы с быстрым летальным исходом [4].

Растет количество серонегативных (прежде всего HB<sub>e</sub>Ag-негативных) хронических форм гепатита В, достигая показателя 70–90% [9]. С учетом того, что у значительной части (до 14,2%) таких пациентов инфекционный процесс в течение жизни реактивируется, их мониторинг и диспансеризация составляют

отдельную проблему [9] – ведь иммунологические показатели этих больных имеют тенденцию к снижению, главным образом, за счет недостаточности Т-клеточного звена. Особенно это выражено у представителей «групп риска»: инфицированных лиц мужского пола, пожилого возраста, коинфицированных несколькими вирусами гепатита (например, В и С), а также ВИЧ, алкоголь- и наркозависимых.

HCV (возбудитель вирусного гепатита С) признан вирусом с рекордно высокой изменчивостью. Он превосходит таковую даже у вируса гриппа и, как правило, оказывается неуловимым для иммунной системы организма [9]. Как HCV, так и HBV способны к внепеченочной репликации в периферических мононуклеарах, селезенке, лимфатических узлах, клетках костного мозга. Это становится причиной полиорганной симптоматики гепатитов. В результате клиника хронических вирусных гепатитов зачастую ставит в тупик опытных специалистов, поскольку кроме слабосимптомного или полностью бессимптомного течения наблюдаются формы с суставным синдромом, маскирующие ревматоидный артрит, формы с кожными лишаеподобными поражениями и вовлечением в процесс щитовидной железы [11, 20].

Клиника гепатитов В и С при моноинфекции бывает стертой, малосимптомной и не обогащена специфичными физикальными признаками, поэтому дифференциальная диагностика производится преимущественно биохимическими, иммунологическими, вирусологическими/ серологическими методами. Во всех таких случаях происходит цитолиз гепатоцитов, который может сопровождаться холестазом и мезенхимально-воспалительной реакцией [4]. Сочетанные формы гепатитов В и С, В и D или вирусных гепатитов с ВИЧ-инфекцией протекают более тяжело, сопряжены с худшим прогнозом, отличаются угнетением иммунного ответа и большими концентрациями вируса в крови. В таких случаях в 2–5 раз чаще развиваются необратимые и фатальные осложнения.

Как гепатит В, так и С могут приводить к тромбоцитопении, иммунодефицитным состояниям даже при отсутствии сопутствующей инфекции HIV (вирус иммунодефицита человека) [9]. Для хронического гепатита В более свойственно негативное влияние на биоценоз кишечника и ротовой полости [9]. При резекциях печени по поводу гепатоцеллюлярной карциномы у больных сочетанной инфекцией вирусами гепатитов В и С фактором плохого прогноза служили именно HB<sub>E</sub>Ag-серопозитивность и высокие титры HBV-ДНК в крови, в то время как серологические маркеры HCV слабее коррелировали с неблагоприятными исходами после вмешательства [14]. Чем выше титры HB<sub>s</sub>Ag в крови, тем агрессивней проявляет себя рак печени в случае его развития и тем хуже долговременная выживаемость HBV-моноинфицированных больных [14]. При изолированном заражении HCV высокие титры анти-HCV антител связаны с повышенными рисками развития гепатокарциномы, однако при сочетанных инфекциях несколькими вирусами эта закономерность не воспроизводится [14]. Возможный механизм вклада вирусов в рост опухоли описан для случаев хронического гепатита В как активация гистонной деметилазы KDM5B, которая избыточно экспрессируется многими типами злокачественных опухолей молочной железы, простаты, мочевого пузыря, легких и стимулирует как рост опухоли на фоне сбоя диффе-

ренцировки стволовых клеток, так и обуславливает потерю чувствительности к химиотерапии [21].

Хронический гепатит С чаще протекает в скрытых и бессимптомных формах, и потому цирроз печени у носителей HCV в большинстве случаев оказывается неожиданным и неприятным сюрпризом [4]. Характерной особенностью хронического гепатита С является то, что активация фиброгенеза может происходить параллельно со снижением клинических и биохимических признаков воспаления. Происходит активация звездчатых клеток и их трансформация в миофибробласты, которые накапливаются по ходу синусоидов и, благодаря сократительной способности, провоцируют, а позднее усиливают портальную гипертензию [4].

Большая частота диагностических ошибок, ложных эндокринологических, кожных диагнозов или ошибочно выявленных диффузных заболеваний соединительной ткани составляет особую статью социально-экономических издержек, связанных с HCV- и HBV-инфицированностью. Так называемые «скрытые» формы хронических вирусных гепатитов бывают причинами таких вторичных процессов, как цирроз печени и гепато-целлюлярная карцинома, являясь, ко всему прочему, критической угрозой для системы донорства и трансплантологии.

Такие на первый взгляд несопоставимые факторы, как смена глобально-экономического уклада (переход в постиндустриальную эру, мировой экономический кризис с ростом геополитической нестабильности) и генетические свойства возбудителей в сумме привели к существенному патоморфозу вирусных гепатитов в течение последних 10–20 лет. Если классическая картина течения вирусного гепатита В или С подразумевала перинатальное инфицирование с началом заболевания в раннем возрасте, то в последнее время все чаще встречаются случаи заражения ранее невакцинированных лиц в зрелом возрасте. У новорожденных и детей первых лет жизни заболевание манифестирует выраженной, тяжелой и длительной острой фазой болезни с тенденцией к затяжному течению и очень частой хронизации. При этом развитие патологического процесса выглядит стадийным: фаза репликации вируса довольно длительно переходит в фазу иммунологического очищения, это может длиться десятилетиями. Напротив, трендом последних лет, благодаря уменьшению «детских» случаев и росту количества инфицирования у взрослых, стало смазывание или полное исчезновение острой фазы заболевания. У взрослых переход фазы иммунологической толерантности в неактивную фазу осуществляется быстро, за несколько недель, и все чаще происходит совсем бессимптомно [9].

Факторами усугубления эпидемической ситуации по вирусным гепатитам В и С являются: внутривенное употребление наркотиков, переливание крови и ее компонентов, парентеральное введение лекарственных средств в анамнезе, беспорядочная половая жизнь, статус безработного, возраст 15–39 лет, контакт с больными вирусными гепатитами вне семьи [3]. Кроме того, расширяется список разновидностей деятельности, сопряженных с профессиональным риском заражения вирусным гепатитом. Если хирурги, анестезиологи-реаниматологи и стоматологи входили в него всегда, то в последнее время отмечаются повышенные риски и для работников пенитенциарных систем [3, 15]. Инфицирование также случается

при нанесении татуировок, пирсинга, проколе мочки уха и других ритуальных действиях в молодежных субкультурах, при маникюре и педикюре, если это сопряжено с нарушением целостности кожи и слизистых [3].

Развитие цирроза печени происходит у трети больных в течение 30-ти лет. Если абсолютно здоровый образ жизни отодвигает вероятность существенного необратимого уменьшения почечной паренхимы до 25–30 лет после хронизации вирусной инфекции, то регулярное употребление алкоголя делает цирроз ожидаемым через 10–15 лет, а употребление инъекционных наркотиков – через 7–10 лет. Сочетанное инфицирование несколькими вирусами гепатита (например, В и С, В и D) резко ухудшают прогноз и приближают наступление цирроза, осложненного хронической печеночной недостаточностью. Через 5 лет после диагностирования присоединения к хроническому вирусному воспалению печени цирротического процесса у 5–10% пациентов развивается рак печени [3].

Рассматриваемые разновидности расстройств (вирусные и «смешанные инфекции») имеют ряд общих признаков:

- патологический процесс является результатом сложного, многонаправленного взаимодействия макроорганизма и микроорганизма, что не позволяет применять однозначно эффективную, безотказную этиотропную монотерапию;

- в лечении приходится обеспечивать несколько линий лекарственного воздействия на причины и механизмы заболевания, ведущей из которых часто оказывается укрепление защитных сил, иммунитета макроорганизма.

Так, например, «смешанные инфекции» типа сочетанно протекающих туберкулеза различных локализаций с вирусным гепатитом приводят к парадоксальной ситуации, когда одновременно происходит напряжение двух оппозитных форм иммунного ответа: противовирусной линии CD8+Т-клетки и гуморальной линии CD4+Т-хелперы. В итоге обе формы иммунного ответа тормозятся и система иммунитета в целом угнетается [1, 3, 11].

Генетические особенности заболевших могут быть критичны для клиники, прогноза и склонности заразиться тем или иным подтипом вируса. Например, скорость формирования цирроза печени при хроническом гепатите С зависит от полиморфизма генов ряда цитокинов и гена гемохроматоза [4]. Интенсивность и состоятельность иммунного ответа при изолированной инфекции HCV и при сочетании с ВИЧ-инфекцией во многом зависит от полиморфизма гена интерлейкина-28В, от гаплотипов HLA-DR [9]. Другим фактором, влияющим на успешность той или иной терапии и параметры прогноза, являются генетические особенности самого вируса. Например, терапия элбасвиром – гразопревиром может быть успешна при лечении хронического гепатита С, однако у ряда пациентов, инфицированных HCV с генотипом 1а, такое лечение бывает неудачным из-за нечувствительности вируса к препаратам [19].

Все возрастающее количество данных о молекулярно-генетических и биохимических особенностях возбудителя и макроорганизма позволяет надеяться на то, что в недалеком будущем появятся новые надежные биомаркеры для выявления инфицированных, мониторинга их состояния, а также

оценки эффективности и безопасности новых методов лечения. Например, увеличенные титры растворимого лиганда программируемой клеточной гибели 1-го типа (sPD-L1) могут быть связаны с прогрессом хронического гепатита С и генерацией гепатоцеллюлярной карциномы, однако такая закономерность исследовалась пока только для HCV 1b типа у японских пациентов [23]. На роль неинвазивного биомаркера фибротической угрозы при хроническом вирусном гепатите предлагается также индекс отношения АсАТ к содержанию тромбоцитов в крови, что является значительным упрощением подхода, лежащего в основе FIB-4 индекса [12]. Маркеры клеточной гибели могут быть довольно чувствительным подспорьем для диагностики интенсивности хронического воспаления и степени развития фиброза печени, причем если для гепатита С специфичен маркер М30, то для гепатита В – М65 [22].

Продолжается активное использование методов неинвазивной ультразвуковой диагностики, прежде всего эластометрии/ эластографии для диагностики наличия/ отсутствия и степени выраженности фиброза печени, однако точность методики Fibroscan и сходных техник не всегда воспроизводима из-за избыточной массы тела, выраженности стеатоза или активного воспаления [18, 22].

Наиболее перспективным производным прогностическим индексом, отражающим риски «неблагоприятных печеночных событий» или «событий, связанных с печенью» (liver related events, LRE) в субпопуляциях как моноинфицированных, так и зараженных разными комбинациями вирусов гепатитов и ВИЧ, на сегодняшний день по-прежнему выглядит появившийся еще в 2006 году Fibrosis-4 (или FIB-4) [18]. Тем не менее, FIB-4 имеет в своей основе такие старые и надежные методики, как определение уровней АлАТ и АсАТ в крови, а перечисленные выше перспективные разработки новых тестов (М30, М65, sPD-L1, Fibroscan-эластография и др.) не всегда в достаточной мере отработаны. Они бывают не подкреплены широким международным консенсусом, не всегда имеют достаточно четкие показатели чувствительности/ специфичности или же являются довольно дорогими. Поэтому старые и дешевые методики определения трансаминаз и билирубина крови, интерферонов крови, простейшие иммунограммы и вирусологические тесты по-прежнему служат конечными точками в исследованиях, посвященных борьбе с хроническими вирусными гепатитами.

Впечатляет прогресс медикаментозных технологий борьбы с тяжелыми, осложненными и сочетанными вирусными поражениями печени [7]. Возрастает количество антивирусных агентов прямого действия, которые применяются как в режиме монотерапии, так и в схемах совместного назначения: софосбувир+рибавирин, софосбувир+ледипасфир, софосбувир+даклатасвир или +велпатасвир, ледипасфир или велпатасвир в сочетании с тенофовиром [18] и зарегистрированные в РФ паритапревир+омбитасвир+дасабувир, асунапревир+даклатасвир и др.

Однако существуют как проблемы безопасности таких назначений (возможна почечная токсичность), так и серьезные экономические ограничения – в странах со слабой монетизацией здравоохранения очень немногие пациенты в состоянии позволить себе лечение противовирусными препаратами прямого действия [18]. Поэтому по-прежнему актуален поиск та-

ких схем лечения хронических вирусных гепатитов, которые бы сочетали в себе предельную дешевизну и отсутствие значимых побочных эффектов [7, 8].

Общеизвестны проблемы борьбы с вирусными инфекциями, которые характеризуются трудностями доставки лекарственных агентов к внутриклеточно расположенным вирусным частицам и развивающимся при длительной инфекции ослаблением иммунитета, повышенной частотой суперинфекций и бактериальных осложнений. Таким образом, актуальны разработка и совершенствование таких лекарственных веществ, которые мобилизуют резервы систем специфической и неспецифической защиты организма, а также усиливают эффекты этих систем против отдельных возбудителей, сочетаний возбудителей и сопутствующих патологических проявлений.

Одной из групп таких перспективных лекарственных средств являются индукторы интерферона. Это соединения природного или синтетического происхождения, обладающие большой или малой молекулярной массой.

Механизм действия индукторов интерферона заключается во «включении» синтеза одноименных эндогенных противовирусных агентов [5, 6]. Известны интерфероны 1-го и 2-го типов (INF- $\alpha/\beta$  и  $\gamma$ ), причем у разных людей способности к индукции интерферонов могут различаться, что приводит к особенностям иммунного ответа и разной тяжести клинических проявлений вирусных инфекций. О высокой роли интерферонов для сопротивления макроорганизма инфекциям говорит тот факт, что ведущим фактором вирулетности такого вызывающего особо тяжелые и смертельные геморрагические лихорадки возбудителя, как вирус Эбола, является протеин VP35, ингибирующий продукцию интерферонов  $\alpha$  и  $\beta$  через блокаду RIG-I-подобных сигнальных рецепторов.

Низкая индукция (недостаточная выработка) интерферонов «альфа» и «гамма» выливается в сниженную реактивность больных во время манифестации вирусной инфекции [2]. Это ведет к повышению частоты суперинфекций, обострений хронических воспалительных процессов в латентных очагах, к опасности реинфекций и других бактериальных осложнений, в частности, связанных с активизацией условно-патогенной микрофлоры. Имеются данные о высокой роли интерферонов  $\alpha$  и  $\beta$  не только в противодействии защитных сил организма вирусным и бактериальным, но и грибковым инфекциям, а также паразитарным инвазиям.

Существуют свидетельства особой значимости интерферонов I/II типов для нормальной фертильности млекопитающих: благодаря специфическим сигнальным последовательностям интерфероны влияют на прогестероновые эффекты и повышают восприимчивость эндометрии матки для имплантации, а также способствуют сохранению беременности. Активно изучается феномен противоопухолевой активности интерферонов, которые довольно часто используются для борьбы с раком. Механизм эффективности интерферонов в борьбе с опухолями разной злокачественности связывают, в частности, с влиянием на гены, индуцирующие апоптоз. Кроме того, имеют значение иммуномодулирующие, антиангиогенные эффекты интерферонов и прямое угнетение пролиферации раковых клеток.

Таким образом, интерфероны являются мощ-

ным средством защиты человеческого организма, что и обуславливает существование разных технологий их использования для лечения и профилактики многих заболеваний. Хотя известны такие высокотехнологические методики, как поликлональная стимуляция иммуноцитов экзогенными интерферонами, в последние годы все более успешно развивается именно применение индукторов эндогенных интерферонов [6].

Эти лекарственные вещества оказывают стимулирующее воздействие на те органы и популяции клеток, которые подверглись атаке патогенного возбудителя, то есть демонстрируют высокоспецифичную фармакодинамику. Кроме того, им несвойственна антигенность и другие негативные эффекты, присущие экзогенным лекарственным веществам. Внутренняя индукция организмом собственных интерферонов, как правило, происходит под влиянием контрольно-регуляторных механизмов, сбалансировано и без перенасыщения.

В настоящее время стандартное лечение ХВГС предусматривает введение препаратов  $\alpha$ -интерферона (ИФ- $\alpha$ ) по 3 млн МЕ 3 раза в неделю в комбинации с ежедневным назначением рибавирина (800–1200 мг, в зависимости от массы тела пациента) на протяжении 6–12 месяцев подряд. С целью повышения эффективности лечения ХВГС успешно применяют пегилированные ИФ в комбинации с рибавирином [10]. Однако исследования, осуществленные Кокрановским обществом доказательной медицины, показали, что наряду с улучшением результатов лечения ХВГС применение пегилированных ИФ приводит к существенному возрастанию частоты осложнений интерферонотерапии, в частности, к тиреоидиту, и в результате этого – к уменьшению приверженности больных к дальнейшему лечению [10].

Для повышения эффективности терапии больных ХВГС рекомендуется также включение в курс стандартного лечения иммуномодуляторов, в том числе тимозина и  $\gamma$ -ИФ, что обеспечивает повышение эффективности лечения за счет воздействия на иммунный ответ организма, а также снижения частоты и выраженности побочных реакций противовирусной терапии. В частности, установлена эффективность иммуномодуляторов-интерфероногенов в терапии ХВГС в рамках совершенствования стандартного подхода к лечению таких больных [10].

Таким образом, вирусные гепатиты, передающиеся парентерально, являются многофакторной проблемой, которая требует для разрешения системного подхода, в виде разработки комплексной федеральной бессрочной программы по профилактике и борьбе с вирусными гепатитами, включающей организацию профилактических и обучающих программ для населения, обучение врачей первичного звена. В начале 2017 года международной ассоциацией специалистов в области инфекций запущен всероссийский проект «В фокусе внимания – вирусные гепатиты». Среди мероприятий проекта на первом месте – повышение качества медицинской помощи при вирусных гепатитах, доступности профилактики и диагностики [17].

#### Список литературы

1. Агаева С.Г. Влияние противовирусной терапии на течение хронического гепатита В у детей // Детские инфекции, 2004. № 1. С. 33–35.

2. *Кетлинская О.С., Горячева Л.Г.* Клинико-экономический анализ эффективности противовирусной терапии у детей, больных хроническим гепатитом С // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова 2007. № 1. С. 37–44.

3. *Косаговская И.И., Волчкова Е.В.* Медико-социальные аспекты вирусных гепатитов с парентеральным путем передачи // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2013. № 1. С. 28–39.

4. *Лысанов Ю.И., Шаманова Л.В.* Вирусные гепатиты: распространенность и динамика заболеваемости // Сибирский медицинский журнал. 2011. № 4. С. 110–113.

5. *Романцов М.Г., Баранова И.Г., Сологуб Т.П.* Острый вирусный гепатит В: подходы к терапии // Вrach. 2007. № 4. С. 32–35.

6. *Романцов М.Г., Кремень Н.В., Сологуб Т.В.* Иммуномодуляторы в терапии хронического гепатита С: совершенствование стандартного подхода // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2010. № 4. С. 14–17.

7. *Романцов М.Г., Сологуб Т.В., Горячева Л.Г., Коваленко С.Н., Суханов Д.С., Шульдяков А.А., Бондаренко А.Н., Коваленко А.Л., Петров А.Ю.* Патогенетически обоснованная, с оценкой качества жизни, расчётом риска исхода заболевания, терапия больных вирусом гепатитом С (клинический обзор) // Антибиотики и химиотерапия. 2010. № 3–4. С. 45–55

8. *Сологуб Т.В., Шульдяков А.А., Горячева Л.Г., Баранова И.П., Линькова Ю.Н., Коваленко А.Л., Романцов М.Г.* Эффективность использования циклоферона в терапии хронического гепатита В (результаты рандомизированных многоцентровых исследований) // Антибиотики и химиотерапия. 2010. № 9–10. С. 37–41.

9. *Фазылов В.Х.* Этиологические и патогенетические аспекты диагностики и лечения вирусных гепатитов // Казанский медицинский журнал. 2013. № 6. С. 785–792.

10. *Фролов В.М., Соцкая Я.А.* Эффективность комплексной иммунокоррекции при лечении хронического вирусного гепатита С // Терапевтический архив. 2012. № 6. С. 60–65.

11. *Шекшина Е.В., Балабанова Р.М.* Суставной синдром при вирусных гепатитах В и С и ревматоидный артрит: проблемы диагностики и лечения // Научно-практическая ревматология. 2005. № 2. С. 53–55.

12. *Bang CS, Kang HY, Choi GH, Kim SB et al.* The Performance of Serum Biomarkers for Predicting Fibrosis in Patients with Chronic Viral Hepatitis. // Korean J Gastroenterol. 2017 May 25; 69(5): 298–307.

13. *Cuomo G, Borghi V, Giuberti T, Andreone P et al.* What to start with in first line treatment of chronic hepatitis B patients: an Italian multicentre observational cohort, HBV-RER study group // Infez Med. 2017 Jun 1; 25(2):150–157.

14. *Fu XT, Shi YH, Zhou J, Peng YF et al.* Association of hepatitis status with surgical outcomes in patients with dual hepatitis B and C related hepatocellular carcinoma // Infect Agent Cancer. 2017 May 25;12:28.

15. *Gańczak M, Szych Z.* HBV, HCV, and HIV infection prevalence among prison staff in the light of occupational risk factors. Med Pr. 2017 May 15. pii: 66350.

16. WHO Hepatitis C Fact sheet Updated April 2017. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/>

[fs164/en](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en). [Электронный ресурс] (Дата обращения 10–12 августа 2017 г.).

17. <https://www.kommersant.ru/doc/3268015> [Электронный ресурс] (Дата обращения 10–12 августа 2017 г.).

18. *Luetkemeyer AF, Wyles DL.* CROI 2017: Highlights of Advances in Viral Hepatitis and Liver Fibrosis // Top Antivir Med. 2017 May/June; 25 (2):84–92.

19. *Palladino C, Sánchez-Carrillo M, Mate-Cano I, Vázquez-Morón S et al.* Low frequency of NS5A relevant resistance-associated substitutions to Elbasvir among hepatitis C virus genotype 1a in Spain: a cross-sectional study // Sci Rep. 2017 Jun 6; 7(1): 2892.

20. *Tsiakalos A, Voumvas T, Psarris A, Oikonomou CK et al.* Circulating autoantibodies to endogenous erythropoietin are associated with chronic hepatitis C virus infection-related anemia // Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2017 Jun;16 (3): 289-295.

21. *Wang X, Oishi N, Shimakami T, Yamashita T et al.* Hepatitis B virus X protein induces hepatic stem cell-like features in hepatocellular carcinoma by activating KDM5B // World J Gastroenterol. 2017 May 14;23(18):3252-3261.

22. *Wei X, Wei H, Lin W, Hu Z et al.* Cell death biomarker M65 is a useful indicator of liver inflammation and fibrosis in chronic hepatitis B: A cross-sectional study of diagnostic accuracy // Medicine (Baltimore). 2017 May; 96(20): e6807.

23. *Yamagiwa S, Ishikawa T, Waguri N, Sugitani S et al.* Increase of Soluble Programmed Cell Death Ligand 1 in Patients with Chronic Hepatitis C // Int J Med Sci. 2017 Apr 8;14(5):403–411.

## References

1. *Agaveva S.G.* Influence of antiviral therapy upon the course of chronic hepatitis B in children. *Detskije infekcii*. 2004. № 1. P. 33–35.

2. *Ketlinskaya O.S., Goryathceva L.G.* Clinic-economic analysis of the antiviral therapy's effectiveness in children with chronic hepatitis C. *Vestnik severozapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.M.Mechnokova*. 2007, no. 1, pp. 37–44.

3. *Kosagovskaya I.I., Volchkova E.V.* Medic-social aspects of parenterally transmitted viral hepatitis. *Epidemiologia I infekcionnie bolezni*. 2013, no.1, pp. 28–39.

4. *Lisanov Yu.I., Shamanova L.V.* Viral hepatitis prevalence and illness dynamics. *Sibirskiy medicinskiy jurnal*. 2011, no. 4, pp. 110–113.

5. *Romantsov M.G., Baranova I.G., Sologub T.V.* Acute viral hepatitis B: treatment approaches. *Vrach*. 2007, no. 4, pp. 32–35.

6. *Romantsov M.G., Kremen N.V., Sologub T.V.* Immune modulators in chronic hepatitis C therapy: standard approach improvement. *Experimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. 2010, no. 4, pp. 14–17.

7. *Romantsov M.G., Sologub T.V. et al.* Viral hepatitis C therapy with pathogenetic justification, quality of life estimation and outcome risks calculation (review). *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2010, no. 3–4, pp. 45–55.

8. *Sologub T.V., Shuldyakov A.A., et al.* Cicloferone efficacy in chronic hepatitis B treatment (randomized multicenter trials results). *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2010, no. 9–10, pp. 37–41.

9. *Fazilov V.Ch.* Aethiologic and pathogenetic aspects of viral hepatitis diagnostics and treatment. *Kazanskiy medicinskiy jurnal*. 2013, no. 6, pp. 785–792.



10. Frolov V.M., Sockaya Ya.A. Efficiency of complex immune correction in chronic viral hepatitis C treatment. *Terapevticheskiy archive*. 2012, no. 6, pp. 60–65
11. Shekshina E.V., Balabanova R.M. M. Articulate syndrome while viral hepatitis B and C and rheumatoid arthritis: problems of diagnostics and treatment. *Nauchno-prakticheskaya revmatologia*. 2005, no. 2, pp. 53–55.
12. Bang CS, Kang HY, Choi GH, Kim SB et al. The Performance of Serum Biomarkers for Predicting Fibrosis in Patients with Chronic Viral Hepatitis. *Korean J Gastroenterol*. 2017 May 25; 69(5): 298–307.
13. Cuomo G, Borghi V, Giuberti T, Andreone P et al. What to start with in first line treatment of chronic hepatitis B patients: an Italian multicentre observational cohort, HBV-RER study group. *Infez Med*. 2017 Jun 1; 25(2):150–157.
14. Fu XT, Shi YH, Zhou J, Peng YF et al. Association of hepatitis status with surgical outcomes in patients with dual hepatitis B and C related hepatocellular carcinoma. *Infect Agent Cancer*. 2017 May 25;12:28.
15. Gańczak M, Szych Z. HBV, HCV, and HIV infection prevalence among prison staff in the light of occupational risk factors. *Med Pr*. 2017 May 15. pii: 66350.
16. WHO Hepatitis C Fact sheet Updated April 2017. Available at: URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en>. (accessed 10–12 August 2017).
17. Available at: URL: <https://www.kommersant.ru/doc/3268015>. (accessed 10–12 August 2017).
18. Luetkemeyer AF, Wyles DL. CROI 2017: Highlights of Advances in Viral Hepatitis and Liver Fibrosis. *Top Antivir Med*. 2017 May/June; 25 (2):84–92.
19. Palladino C, Sánchez-Carrillo M, Mate-Cano I, Vázquez-Morón S et al. Low frequency of NS5A relevant resistance-associated substitutions to Elbasvir among hepatitis C virus genotype 1a in Spain: a cross-sectional study. *Sci Rep*. 2017 Jun 6; 7(1): 2892.
20. Tsiakalos A, Voumvas T, Psarris A, Oikonomou CK et al. Circulating autoantibodies to endogenous erythropoietin are associated with chronic hepatitis C virus infection-related anemia. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2017 Jun;16 (3): 289-295.
21. Wang X, Oishi N, Shimakami T, Yamashita T et al. Hepatitis B virus X protein induces hepatic stem cell-like features in hepatocellular carcinoma by activating KDM5B. *World J Gastroenterol*. 2017 May 14;23(18):3252-3261.
22. Wei X, Wei H, Lin W, Hu Z et al. Cell death biomarker M65 is a useful indicator of liver inflammation and fibrosis in chronic hepatitis B: A cross-sectional study of diagnostic accuracy. *Medicine (Baltimore)*. 2017 May; 96(20): e6807.
23. Yamagiwa S, Ishikawa T, Waguri N, Sugitani S et al. Increase of Soluble Programmed Cell Death Ligand 1 in Patients with Chronic Hepatitis C. *Int J Med Sci*. 2017 Apr 8;14(5):403–411.

УДК 616.61-002.3-053.2-08

## ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ВТОРИЧНОГО ПИЕЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ (ОБЗОР)

<sup>1</sup>Разин М.П., <sup>1</sup>Кулыгина Е.С., <sup>2</sup>Лукаш Ю.В., <sup>1</sup>Смирнов А.В., <sup>1</sup>Мищенко И.Ю.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: odpo@kirovgma.ru

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России (344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский переулок, ад. 29), e-mail: chepur@rambler.ru

Авторами представлен обзор научно-медицинской литературы, включающий как постулативные, приоритетные, так и самые современные данные по механизмам развития вторичного пиелонефрита у детей, его формам, путям инфицирования почки при различных видах заболевания, наиболее значимым для детской практики уропатогенам, принципам современного комплексного наиболее адекватного лечения больных данной категории. Большое внимание уделено различным звеньям иммунологических нарушений, выявляемых у детей с вторичным пиелонефритом, способам и методам их коррекции от первых публикаций до наших дней (левамизол, тактивин, имунофан, магнитоинфракрасная лазерная терапия, полиоксидоний, интраоперационная иммунокоррекция). Определены будущие направления научно-практических изысканий, которые (по мнению авторов) будут определять развитие медицинской науки (педиатрии, иммунологии, детской хирургии и урологии) в этом вопросе на перспективу.

Ключевые слова: вторичный пиелонефрит, патогенез, иммунные нарушения, иммунокоррекция, дети.

## EVOLUTION OF VIEWS ON MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND TREATMENT OF SECONDARY PYELONEPHRITIS IN CHILDREN (REVIEW)

Razin M.P., Kulygina E.S., Lukash Yu.V., Smirnov A.V., Mishchenko I.Yu.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: odpo@kirovgma.ru  
Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia (344022, Rostov-on-Don, Nakhichevanskiy Lane, 29), e-mail: chepur@rambler.ru

**The authors present an overview of the scientific and medical literature, including both postulated, priority, and the most up-to-date data on the mechanisms of secondary pyelonephritis in children, its forms, ways of kidney infection in various types of disease, the most important for children's practice uropathogens, treatment of patients in this category. Much attention is paid to the various links of immunological disorders detected in children with secondary pyelonephritis, methods of their correction from the first publications to the present day (levamisole, tactivin, imunofan, magnetoinfrared laser therapy, polyoxidonium, intraoperative immunocorrection). The future directions of scientific and practical researches are determined, which (according to the authors) will determine the development of medical science (pediatrics, immunology, pediatric surgery and urology) in this issue for the future.**

Key words: secondary pyelonephritis, pathogenesis, immune disorders, immunocorrection, children.

Проблема вторичного пиелонефрита у детей не теряет с годами своей актуальности, что связано с широким распространением врожденной патологии в человеческой популяции [39, 42, 45, 90] и стойким ростом встречаемости патологии мочевой системы у детей, отмечаемым многими авторами в последние годы [2–4]. Это может быть связано как с внедрением современных скрининговых методов диагностики, так и с ухудшением экологической обстановки вследствие экономического роста нашей страны [36].

Из пороков развития органов мочевой системы лидируют на современном этапе врожденные obstructивные уropатии (ВОУ) [42, 44], которые чаще локализуются в местах состыковки эмбриональных анатомических структур и морфологических переходов [46, 50], поэтому у детей наиболее распространены гидронефроз и различные виды мегауретера.

В 87–96% случаев у детей с ВОУ развивается вторичный пиелонефрит [12, 13, 22, 61, 68, 73], рано и почти неизбежно осложняющий течение врожденной патологии. В трактовке звеньев патогенеза вторичного пиелонефрита (ВП) до недавнего времени ведущее значение придавалось уродинамической концепции: нарушения уродинамики приводят к расширению чашечно-лоханочной системы (ЧЛС), повышению внутрилоханочного давления, сдавлению почечной вены и ее ветвей, нарушению венозного оттока, попаданию микробов в почечный кровоток и манифестации хронического пиелонефрита. Но за последние десятилетия учеными было обращено внимание и на вторую сторону этой медали: у больных с различными по форме и локализации аномалиями мочевой системы выявляются недостаточно дифференцированные, неверно сформированные элементы почечной ткани (дисплазия). Дезориентированные уже на клеточном уровне, порочно развитые структуры почечной паренхимы являются постоянным антигенным стимулятором для собственной иммунной системы еще антенатально. Сенсибилизация и активация Т-лимфоцитов и неспецифической защиты организма, угнетение гуморального звена иммунитета расцениваются как дискоординация иммунного ответа (блок иммуногенеза) [21, 62, 64]. После рождения ребенка воздействие инфекционных и/или антигенных факторов (микробы, вирусы, профилактические прививки) играют ведущую партию в клиническом проявлении аномалии. И как раз в виде вторичного пиелонефрита. Именно во время всестороннего обследования детей с этим заболеванием удается диагностировать врожденную патологию. Дальнейшее развитие пиелонефрита обусловлено не столько тяжестью врожденного порока развития, степенью нарушения уро- и гемодинамики, сколько типом иммунопатологической реакции, создающей условия для развития хронического воспаления на

иммунной основе [29, 40]. Иммунопатологическая реакция может протекать в виде клеточного варианта с лимфопролиферативным компонентом или же как реакция ГЗТ – гиперчувствительности замедленного типа [59, 75, 76].

Расстройство почечного кровообращения у детей с ВОУ способствует возникновению ВП. Воздействие инфекционных агентов усугубляет состояние, так как они оказывают капилляротоксическое воздействие на богато васкуляризованные органы (такие как почки). В них возникают тромбы в венозных сосудах (нарушения микроциркуляции), повышается проницаемость сосудистой стенки, все это способствует оседанию и размножению микроорганизмов в межтканевой ткани органа [32, 82].

Анатомо-физиологические особенности почечной ткани играют не последнюю роль в развитии пиелонефрита (особенно мозгового вещества, в котором отмечается относительно замедленный кровоток, способствующий оседанию бактерий, констатируется высокая осмолярность плазмы крови, повышение концентрации натрия, мочевины, аммония, глюкозы и других веществ) [65, 83]. Условия для реализации микробно-воспалительного процесса в интерстиции почки становятся почти идеальными. Основными путями инфицирования почки при пиелонефрите общепризнано считается гематогенный, но он более характерен для первичного процесса. Восходящий путь инфицирования (интраканаликулярный и уриногенный) характернее для вторичного инфекционного процесса. Гораздо реже почка может инфицироваться лимфогенным путем [36, 51, 80, 87].

Для реализации воспалительного процесса необходимо наличие достаточно вирулентной и массивной инфекции, которая смогла бы преодолеть порог сопротивляемости макроорганизма. Наиболее часто возбудителем пиелонефрита у детей (как и у взрослых) являются грамотрицательные микробы из семейства *Enterobacteriaceae*, среди которых лидерство принадлежит эшерехии [2, 9, 69, 71, 81], именно этот патоген выделяется из мочи большинства (до 90%) больных. Патогенные свойства кишечной палочки обусловлены липополисахаридом (толерогенное, иммуногенное, аллергизирующее, токсическое действие), продуцированием гемолизина, резистентностью к действию колицинов и способностью внедряться в эпителий мочевого тракта вследствие наличия на ее стенке рецепторов, обладающих тропностью к уротелию.

Нередко уropатогеном, вызывающим пиелонефрит, выступают бактерии рода *Proteus*, которые выявляются в моче 9–23% больных [9, 25, 78, 89]. Установлена высокая чувствительность почечной ткани к этому микроорганизму; немаловажным явля-

ется тот факт, что протей способствует камнеобразованию в мочевых путях. Нередко возбудителем пиелонефрита (особенно вторичного) у детей являются стафилококки [3, 12, 87], которые обуславливают наиболее тяжелое течение процесса в младенческом и раннем детском возрасте. К сожалению, в последние годы многие авторы отмечают тенденцию к увеличению удельного веса этого возбудителя в общей структуре возбудителей пиелонефрита у детей [2, 41, 72]. Несколькими реже возникают пиелонефриты, вызываемые клебсиеллы и синегнойная палочка [23, 79], которые обладают высокой устойчивостью к различным антибиотикам, уросептикам, дезинфектантам и вызывают тяжелое течение заболевания у детей. Еще более редким возбудителем пиелонефрита (у детей) являются микоплазмы [14, 35], атипичные формы бактерий (протопласты и L-формы), коварство таких инфекций проявляется в том, что они чаще приводят к латентному или субклиническому течению заболевания.

У многих больных хроническим пиелонефритом из мочи высеивается смешанная бактериальная флора (чаще кишечная палочка в ассоциации с другими видами энтеробактерий или кокками) [54, 79]. Особенностью вторичного пиелонефрита является то, что в процессе течения заболевания может отмечаться (и отмечается нередко) смена одних возбудителей пиелонефрита другими [4, 15, 16], что чаще объясняется реинфекцией, которая может возникнуть в больничных условиях при лечении и/или инструментальном обследовании больных. Во многих работах [20, 23, 34, 38, 88] без устали подчеркивается неуклонный рост устойчивости возбудителей пиелонефрита к большинству применяемых антибактериальных препаратов, что создает дополнительные трудности лечения больных [1, 6, 8, 33, 70].

Таким образом, пиелонефрит является полиэтиологическим микробно-воспалительным заболеванием, которое обязательно должно рассматриваться с позиций взаимоотношений «микроорганизм – макроорганизм», а это определяется видовыми особенностями возбудителей заболевания и индивидуальной иммунологической реактивностью организма человека.

Удивительно, но долгое время роли иммунного фактора в развитии пиелонефрита не придавалось должного значения, заболевание рассматривалось как местный микробно-воспалительный процесс. Мнение о том, что иммунопатологические реакции играют важную роль в возникновении и развитии пиелонефрита утвердилось не так давно. Роль иммунных механизмов в патогенезе пиелонефрита у детей приобретает особо важное значение, если учитывать незрелость иммунной системы и несовершенство многих ее функций в детском возрасте [6, 20], а в отношении вторичного пиелонефрита у детей с ВОУ следует подчеркнуть, что он приобретает на фоне уже имеющейся врожденной иммунологической перестройки организма вследствие нарушения дифференцировки тканей мочевой системы (сочетанный характер иммунных нарушений).

Впервые роль предварительной сенсibilизации почечными антигенами в возникновении пиелонефрита была экспериментально доказана Veeson P.V. с соавт. (1955 г.). В 1962 г. Sanford J.P.C. с соавт. отметили быстрое исчезновение возбудителей при продолжающемся прогрессировании патологи-

ческого процесса в стерильной почке при экспериментальном Coli-бациллярном пиелонефрите. Позже появились исследования, зафиксировавшие наличие лимфоидной инфильтрации и рубцов в почечной ткани при пиелонефрите у экспериментальных животных, и было высказано предположение о роли иммунных механизмов в переходе острого процесса в почечной ткани в затяжной, а позднее – в хронический. Иллек Я.Ю. в 1982 г. и Miller Th. с соавт. в 1984 г. создали экспериментальные модели пиелонефрита (необструктивного), при котором имело место прогрессирование процесса, ассоциированного с иммунопатологическими реакциями.

В специальной литературе часто встречаются данные, свидетельствующие о низком уровне местной иммунологической защиты в мозговом веществе почки у больных пиелонефритом, которая даже получила образное название «иммунологической пустыни». Исследования многих авторов [9, 67, 74, 84] показали, что в мозговом веществе почки подавляется миграция лейкоцитов, инактивируется четвертая фракция комплемента, отмечается незавершенный (а потому недостаточно эффективный) фагоцитоз микроорганизмов, угнетается бластная трансформация лейкоцитов. Все перечисленные особенности приводят к более легкой пенетрации бактерий в интерстиций и к их пролиферации. Был установлен значимый факт – при пиелонефрите повышается экскреция иммуноглобулинов с мочой, в первую очередь – секреторной фракции Ig A. Более того, содержание секреторного Ig A в моче коррелирует с тяжестью течения и активностью пиелонефрита (Игнатова М.С., Корovina Н.А., 1980). При тяжелом течении наблюдается также выделение с мочой Ig M, обладающего большим молекулярным весом и проникающего в мочу из крови только при выраженном микробно-воспалительном процессе. Считается, что Ig A в моче детей до пяти лет часто отсутствует, а созревание местного иммунного ответа может являться одним из решающих факторов прекращения рецидивов пиелонефрита у детей более старшего возраста. Подчеркнем, что все современные ученые считают иммунологические механизмы в генезе пиелонефрита значимыми и важными, хотя представленный в литературе материал отличается неоднородностью результатов.

По данным ряда авторов [85, 87], при пиелонефрите уровни иммуноглобулинов в сыворотке крови вообще изменяются редко; некоторые [77] выявили у детей с пиелонефритом понижение, а большинство исследователей [16, 17, 30, 40, 55, 62] – повышение концентрации основных классов сывороточных иммуноглобулинов. По некоторым наблюдениям (Васильев И.И., 1990), у детей с пиелонефритом отмечается повышение уровней Ig A и Ig M, а другие исследователи [34] считают только повышение уровня Ig M в сыворотке крови у детей с пиелонефритом достоверным. Turli S. с соавт. наблюдали снижение концентрации сывороточного Ig M в процессе лечения больных пиелонефритом, что, по их мнению, обусловлено иммуносупрессией, связанной с применением антибактериальных препаратов, а Державиным В.М. с соавт. было зафиксировано понижение уровня сывороточной фракции Ig A у детей с пиелонефритом.

Многочисленный ряд авторов [14, 16, 33, 20, 22, 39, 40], наряду с изменениями уровней иммуноглобулинов в сыворотке крови, выявлял у больных пиелонефритом нарушения клеточного звена иммунитета,

которые проявлялись в значительном и стойком дефиците Т-лимфоцитов в крови. Roberts J.A. с соавт. констатировали снижение ответа Т-лимфоцитов на конканавалин А у детей с пиелонефритом, что позволило им считать депрессию бластогенной активности лимфоцитов важным диагностическим критерием пиелонефрита, а значит, и его отличительной особенностью при проведении дифференциальной диагностики этого заболевания с инфекцией мочевыводящих путей. Верескова С.А. (1983) и Schaier M. (2003) при остром и хроническом пиелонефрите у детей выявляли снижение бластной трансформации лимфоцитов.

Авторитетные исследования [5, 9] показали, что у детей с острым пиелонефритом в активной фазе заболевания констатировалось уменьшение относительного числа Т-, CD4- и В-клеток, в периоде частичной клинико-лабораторной ремиссии заболевания – уменьшение относительного количества Т- и CD4-лимфоцитов, тогда как в периоде полной клинико-лабораторной ремиссии процесса достоверных изменений содержания популяций и субпопуляций лимфоцитов в сыворотке крови не отмечалось. Во все эти три принципиальных срока исследования у детей с пиелонефритом регистрировалось снижение уровня сывороточного Ig G, что сочеталось в активной фазе и в периоде неполной клинико-лабораторной ремиссии процесса с повышением уровня Ig A в сыворотке крови. Важно, что в активной фазе и в периоде частичной клинико-лабораторной ремиссии заболевания у детей с острым пиелонефритом повышаются и могут стать токсическими концентрации циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови.

Исследованиями многих авторов [7, 41, 63, 86, 88, 91] констатируются высокие титры антител к антигенам возбудителей заболевания у детей с острым и хроническим пиелонефритом (при цистите и инфекции мочевыводящих путей антибактериальные антитела в крови не обнаруживаются вовсе). Ученые [82, 89] считают, что антибактериальные антитела выполняют протективную функцию и в ряде случаев препятствуют киллерному воздействию сенсibilизированных лимфоцитов, блокируя антигенные детерминанты. В начно-медицинской литературе также представлен материал [9, 10], свидетельствующий о развитии аутоиммунного процесса при пиелонефрите. Это проявляется присутствием антипочечных антител в сыворотке крови больных и повышением показателя повреждаемости нейтрофилов при постановке теста ППН с общим тканевым антигеном интактной почки.

Новой ступенью научных изысканий явились исследования уровней некоторых цитокинов в сыворотке крови больных детей с различными формами пиелонефрита. Исследованиями ряда авторов в сыворотке крови больных этой когорты зафиксированы существенно повышенные концентрации интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкина-2, фактора некроза опухоли- $\alpha$  (провоспалительные цитокины), уровни которых находились в прямой зависимости от стадии и тяжести заболевания, а также снижение (в активную фазу – до следовых концентраций) уровня интерферона- $\alpha$  [5, 16, 27, 39, 45, 47, 49, 56, 60].

Современный протокол лечения пиелонефрита у детей (Н.А. Коровина, 2007), базируясь на представленных выше данных, включает применение сле-

дующих мероприятий: 1) диета с небольшим ограничением белка и соли, исключение из рациона острых, соленых и аллергизирующих блюд, щелочная минеральная вода, 2) дезинтоксикационная и 3) антибактериальная терапия (переход с антибиотиков, назначенных с учетом чувствительности возбудителей, на уросептики, далее – на растительные диуретики), 4) десенсибилизирующая терапия, 5) мембраностабилизирующая терапия и назначение энергетиков, 6) иммунокорригирующая терапия.

В отечественной и зарубежной специальной литературе имеются данные об использовании в комплексной терапии больных различными формами пиелонефрита некоторых препаратов, обладающих иммуностропными функциями [6]. Опыт иммунокоррекции при пиелонефрите у детей начался с использования следующих средств. Применение в комплексном лечении больных таких иммуномодулирующих препаратов, как левамизол, продигозан, тактивин способствовало нормализации нарушенных показателей иммунитета, обеспечивало более быстрое наступление клинико-лабораторной ремиссии пиелонефрита, предотвращало возникновение рецидивов заболевания [38]. Связано это положительное воздействие, в основном, с активацией Т-клеточного звена иммунитета [21, 22].

Левамизол влияет на метаболизм и функцию Т-лимфоцитов, увеличивая их количество в крови до нормы, повышает активность Т-супрессоров, НК-клеток, фагоцитарную активность нейтрофилов, стимулирует продукцию интерферона, снижает образование и активность свободных радикалов в очаге воспаления (противовоспалительное действие). Однако лечение этим препаратом может привести к развитию некоторых побочных реакций: тошнота, рвота, анорексия, понос, повышенная возбудимость, судороги, артериальная гипертензия, гриппоподобное состояние, протеинурия, лейкопения, агранулоцитоз, что существенно ограничивает использование этого препарата в детской практике.

Иммунорегуляторным действием обладает такой тимический препарат, как тактивин (Т-активин). Он восстанавливает показатели Т-опосредованного звена иммунной системы и обеспечивает дифференцировку Т- и В-клеток, повышает их количество в сыворотке, нормализует функцию Т-лимфоцитов и стимулирует медиаторы иммунной системы. В литературе приводятся данные об эффективности тактивина при первичном и вторичном пиелонефрите у детей [22].

Имуномодулирующий препарат нового поколения – имунофан (рекомендован к применению в клинической практике в 1996 г.) был создан в Центральном НИИ эпидемиологии МЗ РФ. Имунофан предназначен для лечения врожденных и приобретенных иммунодефицитных состояний, он корректирует показатели клеточного, гуморального звеньев иммунитета и неспецифической резистентности организма, обладает дезинтоксикационным, противовоспалительным, гепатопротективным и даже радиозащитным свойствами. Имунофан стимулирует созревание Т-клеток, повышает активность киллеров, восстанавливает соотношения клеток CD4/CD8 (иммунорегуляторный индекс), нормализует продукцию медиаторов иммунитета, факторов некроза опухоли, образование иммуноглобулинов G, A, M, вызывает снижение содержания реактивных

Ig E, увеличение возможности нейтрофилов к бактериальному киллингу, стабилизацию фосфолипидов клеточной мембраны и торможение продукции медиаторов воспаления, простагландинов и лейкотриенов. Использование этого препарата приводит к снижению активности ферментов печени и снижению повреждающего действия свободных радикалов. Определены временные диапазоны курсового применения препарата. Терапевтический эффект иммунофана сохраняется до 3–4 месяцев после завершения курса лечения. Препарат не имеет противопоказаний к применению, а осложнений при его использовании не зафиксировано. Его применение можно сочетать с другими лекарственными средствами (кроме иммуностимуляторов). Описанные выше свойства препарата «иммуфан» говорят о перспективности его использования в комплексном лечении ВП у детей [18, 19, 45, 47, 49]. У детей с ВП курс лечения иммунофаном состоит из 5–10 инъекций, выполняемых 1 раз в день через два дня на третий.

Заслуживает самого пристального внимания возможность использования в комплексном лечении детей с ВП несложной, но эффективной физиопроцедуры – магнитоинфракрасной лазерной терапии (МИЛТ) [16, 43, 49], что связано с ее противоотечным, анальгезирующим, противовоспалительным, антибактериальным, мембраностабилизирующим и иммуномодулирующим действиями, с улучшением регионарных крово- и лимфообращения и стимулированием репаративных процессов. У детей с ВП курс МИЛТ состоит из 10 сеансов, проводимых ежедневно 1 раз в день.

Пристальное внимание исследователей в последние годы привлекает иммуномодулятор отечественного производства полиоксидоний, что связано с его высокими биодоступностью и эффективностью в лечении самой различной патологии у детей – герпетический стоматит, ОРВИ, хронический аденоидит, туберкулез, гнойно-септические заболевания, злокачественные новообразования [11, 24, 31, 37, 53, 57, 58]. Но опытом применения этого препарата в комплексном лечении пиелонефрита у детей обладает лишь один автор [52].

По-прежнему высокая на сегодняшний день распространенность ВП в детской популяции и немалый процент его рецидивирования у больных ВОУ, успешно пролеченных радикально (оперативное лечение) [48, 55, 66, 77], предопределяет дальнейший поиск новых путей и методов более рациональной коррекции этой патологии у детей.

Интересной нам представляется принципиально новая мысль о возможности сочетать выполнение оперативного лечения у детей с ВОУ с применением у них интраоперационных иммунокорректирующих мероприятий. Впервые о преимуществах интраоперационной иммунокоррекции сообщили после выполненных независимо друг от друга исследований Rodell C.V. et al. (2015) и Разин М.П. с соавт. (2015). Первый автор с этой целью использовал интерлейкин-10 [84], второй с учениками впервые поставил экспериментальную модель интраоперационной иммунокоррекции с введением под капсулу почки болуса препарата иммунофан [41, 28] и предложил две модификации такого способа введения.

Большой прогресс в понимании патогенеза вторичного пиелонефрита у детей, произошедший в последние два десятилетия, определяет поиск новых

способов решения актуальной задачи лечения ВП на перспективу.

## Список литературы

1. *Абрамов К.С., Акоюн А.В., Апакина А.В., Борисова С.А., Гусарова Т.Н., Дворяковский И.В., Дворяковская Г.М., Зоркин С.Н., Майоров В.П., Талалаев А.Г., Хворостов И.Н., Цыгина Е.Н., Чирков О.А., Шарков С.М., Яцык С.П.* Множественные обструкции мочевых путей у детей / Под ред. С.Н. Зоркина. Москва, 2008. 144 с.
2. *Аверьянова Н.И., Авдеева Н.С., Еремеева И.В.* Особенности структуры возбудителей урогенитальных инфекций на современном этапе // Вторые Пичугинские чтения, посв. 80-летию старейшей на Западном Урале клиники детских болезней: Сб. мат. Пермь, 2002. С. 125–129.
3. *Аверьянова Н.И., Авдеева Н.С., Пухова Т.А.* К вопросу о видовом спектре уропатогенов // VI Межд. науч. конф. «Здоровье семьи – XXI век»: Сб. мат. Пермь-Дубай, 2002. С. 10.
4. *Аверьянова Н.И., Штупулина И.А., Косарева П.В.* Некоторые тенденции в формировании видового спектра уропатогенов на современном этапе // Тез. докл. V Межд. конф. «Проблемы загрязнения окружающей среды-2001». Волгоград-Пермь, 2001. С. 50.
5. *Баранов А.А., Сенцова Т.Б., Яцык С.П.* Показатели интерлейкина-1 $\beta$  и интерлейкина-2 у детей с хроническим обструктивным пиелонефритом // Российский педиатрический журнал. 2004. № 1. С. 57–59.
6. *Вербицкий В.И., Чугунова О.Л., Яковлева С.В., Сухоруков В.С., Тозлиян Е.В., Таболин В.А.* Особенности течения, клиники, диагностики и лечения некоторых заболеваний органов мочевой системы у детей раннего возраста // Педиатрия. 2002. №2. С. 4–10.
7. *Врублевский С.Г.* Прогноз и лечение гидронефроза у детей / Автореф. дисс. ... доктора медицинских наук. Москва, 2008.
8. *Гельдт В.Г., Николаев Н.С.* Дисфункции мочевого пузыря у детей раннего возраста // Педиатрия. 2002. № 5. С. 80–87.
9. *Голованов С.А., Яненко Э.К., Ходырева Л.А., Сафаров Р.М.* Диагностическое значение показателей ферментурии, перекисного окисления липидов и экскреции среднемолекулярных токсинов при хроническом пиелонефрите // Урология. 2001. № 6. С. 3–6.
10. *Голоденко Н.В., Красовская Т.В., Левитская М.В., Гуревич А.И.* Пиелозктазия у новорожденных – самостоятельная нозологическая единица // Детская хирургия. 2003. № 6. С. 16–19.
11. *Гордина Г.А., Короткова О.В., Киселев А.В.* Иммуномодулятор полиоксидоний в комплексном лечении детей // Иммунология. 2005. Т. 26, № 4. С. 229–231.
12. *Гусейнов Э.Я.* Вторичный обструктивный мегауретер с детрузорно-сфинктерной диссинергией у детей // Урология. 2001. № 6. С. 44–48.
13. *Еремеева Л.А., Косарева П.В., Кичигина Д.В.* Взаимосвязь микрофлоры кишечника и мочевых путей при ИМВП у детей первого года жизни по данным нефрологического отделения // Вторые Пичугинские чтения, посв. 80-летию старейшей на Западном Урале клиники детских болезней: Сб. мат. Пермь, 2002. С. 117–121.

14. Запруднов А.М., Ерохин А.П., Съемщиков Ю.П. Уродинамика у детей с хроническим пиелонефритом, ассоциированным с хламидиозом // Детская хирургия. 2002. № 1. С. 13–16.
15. Зеленцова В.Л., Шилко В.И., Бабина Р.Т., Николаева Е.Б. Динамика заболеваемости и распространенности заболеваний мочевыводящей системы у детей г. Екатеринбурга и Свердловской области // Педиатрия. 2003. № 2. С. 31–36.
16. Игнатъев С.В. Иммунные нарушения и их коррекция при обструктивном пиелонефрите у детей: Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. Оренбург. – 2009.
17. Иллек Я.Ю., Зайцева Г.А., Разин М.П., Галкин В.Н., Сизова О.Г. Иммунные нарушения при врожденном гидронефрозе, осложненном обструктивным пиелонефритом // Урология. 2001. № 2. С. 42–45.
18. Иллек Я.Ю., Зайцева Г.А., Сулова Е.В., Безус Е.В., Хазипова Х.М. Иммунофан и полиоксидоний в комплексном лечении с язвенной болезнью // Вятский медицинский вестник. 2009. № 2–4. С. 45–47.
19. Иллек Я.Ю., Разин М.П., Зайцева Г.А., Галанина А.В., Сизова О.Г. Хронический пиелонефрит в детском возрасте. Киров, 2009. 144 с.
20. Косарева П.В. Клинико-микробиологическая характеристика инфекций мочевой системы у детей и перспективы их этиотропной терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2004. 24 с.
21. Косарева П.В. Структура уропатогенов на современном этапе // Науч. конф. «Современные проблемы и новые технологии в педиатрии, акушерстве и гинекологии»: Сб. мат. Пермь, 2001. С. 103–105.
22. Косарева П.В., Аверьянова Н.И. Инфекция мочевыводящих путей как спутник пузырно-мочеточникового рефлюкса // II Российский конгресс «Современные методы диагностики и лечения в детской нефрологии и урологии»: Сб. мат. Москва, 2002. С. 97.
23. Красовская Т.В., Левитская М.В., Голоденко Н.В. Диагностические критерии функционального и органического поражения лоханочно-мочеточникового сегмента у новорожденных // Детская хирургия. 2002. № 2. С. 17–21.
24. Кузьменко Л.Г. Применение препарата «Полиоксидоний» в лечении часто болеющих детей // Эффективная фармакотерапия. 2013. № 14. С. 32–41.
25. Кузнецова А.А., Наточин Ю.В. Осморегулирующая функция почки и экскреция с мочой простагландина E<sub>2</sub> при остром пиелонефрите // Педиатрия. 2002. № 2. С. 13–17.
26. Кузнецова О.Ю., Максимовская Л.Н., Балаболкин И.И., Горшенина А.П., Семенов Г.В. Полиоксидоний в комплексной терапии рецидивирующего герпетического стоматита у детей с аллергическими заболеваниями // Стоматология. 2008. Т. 87, № 6. С. 52–55.
27. Кучеренко А., Паунова С., Смирнов И.Е., Хворостов И.Н. Цитокины при некоторых формах обструктивных уропатий у детей // Вопросы современной педиатрии. 2004. Т. 3, № 2. С. 82.
28. Лапшин В.И., Батуров М.А., Игнатъев С.В., Разин М.П., Федоровская Н.С., Дьяконов Д.А., Кулыгина Е.С., Сухих Н.К. Возможность проведения интраоперационной иммунокоррекции при операциях на почке (экспериментальное исследование) // Вятский медицинский вестник. 2015. № 3 (47). С. 20–24.
29. Лунин Д.К. Эффективность лечебного действия парафин-содержащего пояса «Физомед» при амбулаторном лечении подростков, страдающих мочекаменной болезнью и пиелонефритом // Педиатрия. 2003. № 2. С. 92–96.
30. Мальцев С.В., Сафина А.И. Лечение пиелонефрита у детей // Практическая медицина. 2007. № 5 (24). С. 20–24.
31. Мангушев А.Р. Эффективность и безопасность препарата полиоксидоний в комплексном лечении детей с хроническим аденоидитом // Российская ринология. 2007. № 2. С. 114.
32. Меновщикова Л.Б., Гуревич А., Севергина Э.С., Леонова Л.В., Врублевский С.Г., Николаев С.Н., Корзникова И.Н., Петрухина Ю.В. Клинико-морфологическая характеристика состояния почек у детей с гидронефрозом // Детская хирургия. 2007. № 6. С. 17.
33. Мудрая И.С., Кирпатовский В.И., Пугачев А.Г., Москалев И.Н. Состояние уродинамики верхних мочевых путей после пластических операций на мочеточнике (экспериментальное исследование) // Урология. 2001. № 5. С. 12–16.
34. Ольхова Е.Б., Крылова Е.М. Современные методы диагностики рефлюкс-нефропатии у детей // Педиатрия. 2001. № 6. С. 94–100.
35. Паникратов К.Д., Почерников Д.Г., Стрельников А.И. Некоторые закономерности восстановления уродинамики верхних мочевых путей после оперативного лечения дисплазии пузырно-мочеточникового сегмента у детей // Урология. 2003. № 1. С. 27–31.
36. Перепелкина Н.Ю. Нефрологическая заболеваемость и инвалидность детей Оренбургской области // Педиатрия. 2003. № 4. С. 63–68.
37. Позднякова А.С., Шпаковская Н.С., Катибинова Е.И., Леви Д.Т. Полиоксидоний в комплексном превентивном лечении туберкулеза у детей и подростков // Туберкулез и болезни легких. 2010. Т. 87., № 1. С. 45–49.
38. Пугачев А.Г., Москалева Н.Г. Интермиттирующий пузырно-мочеточниковый рефлюкс у детей // Урология. 2003. № 2. С. 42–46.
39. Разин М.П. Врожденные обструктивные уропатии и вторичный пиелонефрит у детей (клинические проявления, иммуногенетические параметры, иммунные нарушения и их коррекция): Автореф. ... дис. докт. мед. наук. Пермь, 2007. 48 с.
40. Разин М.П. Врожденные обструкции мочевого тракта. – Саарбрюккен: «LAP LAMBERT Academic Publishing», 2013. 184 с.
41. Разин М.П., Батуров М.А., Мищенко И.Ю., Лапшин В.И., Кулыгина Е.С. Возможности иммунокорректирующей терапии в комплексном лечении врожденного гидронефроза у детей // Вятский медицинский вестник. 2015. № 2 (46). С. 93–95.
42. Разин М.П., Зайцева Г.А., Иллек Я.Ю. Иммуногенетика врожденных обструктивных уропатий у детей // Урология. 2007. № 2. С. 71–76.
43. Разин М.П., Игнатъев С.В., Иллек Я.Ю., Зайцева Г.А., Суходоев А.В. Эффективность использования квантовой терапии в комплексном послеоперационном лечении детей с врожденными обструктивными уропатиями и вторичным пиелонефритом // Урология. 2009. № 4. С. 55–58.

44. Разин М.П., Иллек Я.Ю., Зайцева Г.А., Галкин В.Н., Скобелев В.А. Иммуногенетика врожденного гидронефроза // Детская хирургия. 2003. № 1. С. 20–22.
45. Разин М.П., Иллек Я.Ю., Зайцева Г.А., Лавров О.В., Сухих Н.К. Иммунологические нарушения и их коррекция у детей с врожденными обструктивными уропатиями и вторичным пиелонефритом // Детская хирургия. 2007. № 5. С. 22–25.
46. Разин М.П., Иллек Я.Ю., Зайцева Г.А., Сухих Н.К., Батуров М.А., Топоркова А.А., Лапишин В.И., Кузнецов С.Ю. Врожденные обструктивные уропатии в детской практике. – Киров, 2013. 199 с.
47. Разин М.П., Иллек Я.Ю., Лавров О.В. Коррекция иммунофаном нарушений неспецифической реактивности у детей с обструктивным пиелонефритом // Педиатрия. 2008. Т. 87, № 3. С. 83–85.
48. Разин М.П., Иллек Я.Ю., Саламайкин Н.И. Морфологическое обоснование выбора оперативного лечения врожденного гидронефроза у детей // Нижегородский медицинский журнал. 2002. № 4. С. 14–16.
49. Разин М.П., Махнёва В.А., Зайцева Г.А., Игнатъев С.В., Иллек Я.Ю. Применение иммунофана и магнитоинфракрасной лазерной терапии для коррекции клинико-лабораторных нарушений у детей с обструктивным пиелонефритом // Пермский медицинский журнал. Пермь, 2010. Т. XXVII. № 1. С. 22–29.
50. Разин М.П., Топоркова А.А., Игнатъев С.В., Сухих Н.К. Современные представления о механизмах развития и лечения вторичного пиелонефрита у детей // Вятский медицинский вестник. 2012. № 4. С. 41–49.
51. Самсыгин С.А. Индукторно-регулирующая роль нейтрофилов и природных клеток киллеров (НК-клеток) в сохранении собственного гомеостаза человека // Детская хирургия. 2000. № 6. С. 45–49.
52. Сафина А.И. Использование препарата полиоксидоний в комплексной терапии пиелонефрита у детей // Нефрология и диализ. 2005. Т. 7, № 4. С. 468–473.
53. Сидоренко Ю.С., Златник Е.Ю., Козель Ю.Ю., Кузнецов С.А., Загора Г.И. Использование иммуномодулятора полиоксидоний в сопроводительной терапии при лечении детей с солидными злокачественными новообразованиями // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. 2007. № 3. С. 120–122.
54. Синюхин В.Н., Ковальчук Л.В., Ходырева Л.А., Чирун Н.В. Иммунологические аспекты острого пиелонефрита // Урология. 2002. № 1. С. 7–11.
55. Смирнов И.Е., Хворостов И.Н., Комарова О.В., Кучеренко А.Г., Зоркин С.Н. Радионуклидные исследования структурно-функционального состояния почек при гидронефрозе у детей // Российский педиатрический журнал. 2013. № 3. С. 7–13.
56. Смирнов И.Е., Хворостов И.Н. Цитокины и апоптоз при обструктивных уропатиях у детей // Российский педиатрический журнал. 2007. № 6. С. 31–35.
57. Суханов Ю.В., Вольхин И.В., Капанадзе И.Г., Пишенисов К.В., Александрович Ю.С. Опыт применения иммуномодулятора «Полиоксидоний» в лечении гнойно-септических заболеваний у детей // Эфферентная терапия. 2009. № 1–2. С. 196.
58. Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Кузьменко Л.В., Чирун Н.В., Легков Т.П., Фельдфикс Л.В. Опыт применения иммуномодулятора полиоксидоний для лечения ОРВИ у детей // Эффективная фармакотерапия. 2013. № 13. С. 12–21.
59. Хворостов И.Н., Зоркин С.Н., Смирнов И.Е. Механизмы формирования и особенности диагностики обструктивных уропатий у детей // Вопросы современной педиатрии. 2005. Т. 4, № 1. С. 62–66.
60. Хворостов И.Н., Зоркин С.Н., Смирнов И.Е. Значение определения уровней цитокинов при обструктивных уропатиях у детей // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2005. № 2. С. 45–49.
61. Хворостов И.Н., Смирнов И.Е., Зоркин С.Н. Обструктивные уропатии у детей // Российский медицинский журнал. 2007. № 1. С. 50–54.
62. Яненко Э.К., Румянцев В.Б., Сафаров Р.М., Ступак И.В. Окклюзия мочевыводящих путей – основная причина развития ряда осложнений мочекаменной болезни // Урология. 2003. № 1. С. 17–21.
63. Яцык С.П., Сенцова Т.Б., Зоркин С.Н., Шарков С.М. Иммунозаместительная терапия в комплексном лечении хронического обструктивного пиелонефрита при гидронефрозе у детей // Вопросы современной педиатрии. 2005. Т. 4. № 1. С. 107–109.
64. Яцык С.П., Сенцова Т.Б., Фомин Д.К., Шарков С.М. Патогенез хронического обструктивного пиелонефрита у детей и подростков. – Москва, 2007.
65. Amarante J., Anderson P.J., Gordon I. Impaired Drainage on Diuretic Renography Using Half-Time or Pelvic Excretion Efficiency is not a Sign of Obstruction in Children with a Prenatal Diagnosis of Unilateral Renal Pelvic Dilatation // J. Urol. (Baltimore). 2003. Vol. 169 (5). P. 1828–1831.
66. Aziz M.A., Hossain A.Z., Banu T., Karim M.S. In Hydronephrosis Less than 10% Kidney Function is not Indication for Nephrectomy in Children // Eur. J. Pediatr. Surg. 2002. N 5. P. 231–236.
67. Bartoli F., Gesualdo L., Paradies G., Caldaruolo E. Renal expression of monocyte chemotactic protein-1 epidermal growth factor in children with obstructive hydronephrosis // J. Pediatr. Surg. 2000. Vol. 35, № 4. P. 569–572.
68. Bird V.G., Gomez-Marin O., Leveillee R.J., Sfakianakis G.N. A Comparison of Unenhanced Helical Computerized Tomography Findings and Renal Obstruction Determined by Furosemide 99m Technetium Mercaptoacetyl triglycine Diuretic Scintigraphy for Patients with Acute Renal Colic // J. Urol. (Baltimore). 2002. Vol. 167. P. 1597–1603.
69. Blane C.E., DiPietro M.A., Strouse P.J., Koo H.P. Pediatric Renal Pelvic Fullness: An Ultrasonographic Dilemma // J. Urol. (Baltimore). 2003. Vol. 170 (1). P. 201–203.
70. Boubaker A., Prior J.O., Meyrat B., DeLaLoye A.B. Unilateral Ureteropelvic Junction Obstruction in Children: Long-Term Followup after Unilateral Pyeloplasty // J. Urol. (Baltimore). 2003. Vol. 170 (2). P. 575–579.
71. Eskild-Jensen A., Christensen H., Lindving M. Renal functional outcome in unilateral hydronephrosis in newborn pigs // J. Urol. (Baltimore). 2000. Vol. 163. P. 1896–1900.
72. Eskild-Jensen A., Frokiaer J., Djurhuus J.C., Jorgensen T.M. Reduced number of glomeruli in kidneys

with neonatally induced partial ureteropelvic in pigs // *J. Urol.* (Baltimore). 2002. Vol. 167. P. 1435–1439.

73. *Eskild-Jensen A., Jacobsen L., Christensen H., Frokiaer J.* Renal function outcome in unilateral hydronephrosis in newborn pigs. II. Function and volume of contralateral kidneys // *J. Urol.* (Baltimore). 2001. Vol. 165. P. 205–209.

74. *Fine R.N., Sullivan E.K., Kuntze J.* The impact of recombinant human growth hormone treatment during chronic renal insufficiency on renal transplant recipients // *Journal of Pediatrics.* 2000. Vol. 136, № 3. P. 376–382.

75. *Hafez A.T., McLorie G., Bagli D., Khoury A.* Analisis of Trends on Serial Ultrasound for Grande Neonatal Hydronephrosis // *J. Urol.* (Baltimore). 2002. Vol. 168 (4). P. 1518–1521.

76. *Konda R., Sakai K., Ota S.* Ultrasound Grade of Hydronephrosis and Severity of Renal Cortical Damage on 99m Technetium Dimercaptosuccinic Acid Renal Scan in Infants With Unilateral Hydronephrosis During Followup and After Pyeloplasty // *J. Urol.* (Baltimore). 2002. Vol. 167. P. 2159–2163.

77. *Lee J.H., Choi H.S., Kim J.K.* Nonrefluxing neonatal hydronephrosis and the risk of urinary tract infection // *J. Urol.* 2008. Vol. 179, № 4. P. 1524–1528.

78. *McHeik J.N., Bacquey C., Vergnes P., Bondonny J.M.* Phagocytic reaction in contract with macroplastic: Application in pediatric surgery // *J. Pediatr. Surg.* 2000. Vol. 35, № 10. P. 1474–1477.

79. *McLorie G., Farhat W., Khnoury A., Geary D.* Outcome analysis of vesicoamniotic shunting in a comprehensive population // *J. Urol.* (Baltimore). 2001. Vol. 166. P. 1036–1040.

80. *Mokhmalji H., Braun P.M., Martinez-Portillo F.J., Siegsmond M.* Percutaneous nephrostomy versus ureteral stents for diversion of hydronephrosis caused by stones: a prospective, randomized clinical trial // *J. Urol.* (Baltimore). 2001. Vol. 165. P. 1088–1092.

81. *Nguyen H-T., Wu H-Y., Baskin L.S., Kogan B.A.* High urinary flow accelerates renal injury in young rats with partial unilateral ureteral obstruction // *J. Urol.* (Baltimore). 2000. Vol. 163. P. 1904–1907.

82. *Okada T., Yoshida H., Iwai J.* Pulsed Doppler sonography of the hilar renal artery: Differentiation of obstructive from nonobstructive hydronephrosis in children // *J. Pediatr. Surg.* 2001. Vol. 36, № 3. P. 416–420.

83. *Onen A., Javanthy V.R., Koff S.A.* Long-term Follow-up of Prenatally Detected Severe Bilateral Newborn Hydronephrosis Initially Managed Nonoperatively // *J. Urol.* (Baltimore). 2002. Vol. 168 (3). P. 1118–1120.

84. *Rodell C.B. et al.* Local immunotherapy via delivery of interleukin-10 and transforming growth factor  $\beta$  antagonist for treatment of chronic kidney disease // *J. Control Release.* 2015. May 28; 206: P. 131–139.

85. *Samuel M., Hosie G., Holmes K.* Currarino triad – Diagnostic dilemma and combined surgical approach // *J. Pediatr. Surg.* 2000. Vol. 35, № 12. P. 1790–1794.

86. *Sang Won Han, Maizels M., Chou P.M., Fernbach S.K.* Lamina muscularis propria thickness of renal pelvis predicts radiological outcome of surgical correction of ureteropelvic junction obstruction // *J. Urol.* (Baltimore). 2001. Vol. 165. P. 1648–1651.

87. *Schaier M., Jocks T., Grone H-J., Ritz E.*

Retinoid Agonist Isotretinoin Ameliorates Obstructive Renal Injury // *J. Urol.* (Baltimore). 2003. Vol. 170 (4). P. 1398–1402.

88. *Wählin N., Stenberg A., Eric A., Petersson G.* Renal blood flow increase during volume expansion in hydronephrosis rats // *J. Urol.* (Baltimore). 2001. Vol. 165. P. 1696–1699.

89. *Wennerström M., Hansson S., Jodal U., Stokland E.* Primary and acquired renal scarring in boys and girls with urinary tract infection // *Journal of Pediatrics.* 2000. Vol. 136, № 1. P. 30–34.

90. *Yun E.J., Yen B.M., Yabes A.P., Coakley F.V.* Erdheim-Chester Disease: Case Report and Review of Associated Urological, Radiological and Histological Features // *J. Urol.* (Baltimore). 2003. Vol. 169 (4). P. 1470–1471.

91. *Zareba P., Lorenzo A.J., Braga L.H.* Risk factors for febrile urinary tract infection in infants with prenatal hydronephrosis: comprehensive single center analysis // *J. Urol.* 2014. Vol. 191, № 5. P. 1614–1618.

## References

1. Abramov K.S., Akopyan A.V., Apakina A.V., Borisova S.A., Gusarova T.N., Dvoryakovskiy I.V., Dvoryakovskaya G.M., Zorkin S.N., Mayorov V.P., Talalaev A.G., Khvorostov I.N., Tsygina E.N., Chirkov O.A., Sharkov S.M., Yatsyk S.P. *Mnozhestvennyye obstruktsii mochevykh putey u detey* [Multiple obstruction of the urinary tract in children]. Zorkin S.N. (ed.). Moscow, 2008, 144 p.

2. Aver'yanova N.I., Avdeeva N.S., Ereemeeva I.V. *Osobennosti struktury vzbuditeley urorenal'nykh infektsiy na sovremennom etape* [Features of the structure of pathogens of urogenital infections at the present stage] *Vtorye Pichuginskie chteniya, posv. 80-letiyu stareyshey na Zapadnom Urale kliniki detskikh bolezney: Sbornik materialov.* Perm', 2002, pp. 125–129.

3. Aver'yanova N.I., Avdeeva N.S., Pukhova T.A. K voprosu o vidovom spektre uropatogenov [The question about the species spectrum of uropathogens]. *VI Mezhd. nauch. konf. «Zdorov'e sem'i – XXI vek».* *Sbornik materialov.* Perm–Dubay, 2002, p. 10.

4. Aver'yanova N.I., Shipulina I.A., Kosareva P.V. *Nekotorye tendentsii v formirovanii vidovogo spektra uropatogenov na sovremennom etape* [Some trends in the formation of the species spectrum of uropathogens at the present stage]. *Tezisy doklada V Mezhd. konf. «Problemy zagryazneniya okruzhayushchey sredy – 2001».* Volgograd-Perm, 2001. p. 50.

5. Baranov A.A., Sentsova T.B., Yatsyk S.P. Indicators of interleukin-1 $\beta$  and interleukin-2 in children with chronic obstructive pyelonephritis

*Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal–Russian journal of Pediatrics.* 2004. no. 1, pp. 57–59.

6. Verbitskiy V.I., Chugunova O.L., Yakovleva S.V., Sukhorukov V.S., Tozliyan E.V., Tabolin V.A. Features of the course, clinical presentation, diagnosis and treatment of certain diseases of the urinary system in children of early age *Pediatriya.* 2002. no. 2, pp. 4–10.

7. Vrublevskiy S.G. *Prognoz i lechenie gidronefroza u detey* [Prognosis and treatment of hydronephrosis in children]. (PhD Thesis), Moscow, 2008.

8. Gel'dt V.G., Nikolaev N.S. Bladder dysfunction in children of early age *Pediatriya.* 2002, no. 5, pp. 80–87.

9. Golovanov S.A., Yanenko E.K., Khodyreva L.A., Safarov R.M. Diagnostic value of indicators of



- enzymuria, lipid peroxidation and urinary excretion of medium molecular toxins in chronic pyelonephritis. *Urologiya*. 2001, no. 6, pp. 3–6.
10. Golodenko N.V., Krasovskaya T.V., Levitskaya M.V., Gurevich A.I. Pyeloectasia in newborns – an independent nosological unit. *Detskaya khirurgiya*. 2003, no. 6, pp. 16–19.
  11. Gordina G.A., Korotkova O.V., Kiselev A.V. Immunomodulator polyoxidonium in the complex treatment of children. *Immunologiya*, 2005, vol. 26., no. 4, pp. 229–231.
  12. Guseynov E.Ya. Secondary obstructive megaureter with detruzora-the sphincter dyssynergia in children. *Urologiya*. 2001, no. 6, pp. 44–48.
  13. Eremeeva L.A., Kosareva P.V., Kichigina D.V. *Vzaimosvyaz' mikroflory kishhechnika i mochevykh putey pri IMVP u detey pervogo goda zhizni po dannym nefrologicheskogo otdeleniya* [Relationship of intestinal microflora and urinary tract with urinary tract infections in children the first year of life according to the Nephrology Department]. *Vtorye Pichuginskie chteniya, posv. 80-letiyu stareyshey na Zapadnom Urale kliniki detskikh bolezney: Sbornik materialov*. Perm', 2002, pp. 117–121.
  14. Zaprudnov A.M., Erokhin A.P., S'emshchikov Yu.P. Urodynamics in children with chronic pyelonephritis associated with chlamydia. *Detskaya khirurgiya*. 2002, no. 1, pp. 13–16.
  15. Zelentsova V.L., Shilko V.I., Babina R.T., Nikolaeva E.B. Dynamics of morbidity and prevalence of diseases of urinary system in children of Ekaterinburg and Sverdlovsk region. *Pediatriya*. 2003, no. 2, pp. 31–36.
  16. Ignat'ev S.V. *Immunnye narusheniya i ikh korrektsiya pri obstruktivnom pielonefrite u detey* [Immune disorders and their correction with obstructive pyelonephritis in children] (PhD Thesis), Orenburg, 2009.
  17. Illek Ya.Yu., Zaytseva G.A., Razin M.P., Galkin V.N., Sizova O.G. Immune disorders in congenital hydronephrosis complicated by obstructive pyelonephritis. *Urologiya*. 2001, no. 2, pp. 42–45.
  18. Illek Ya.Yu., Zaytseva G.A., Suslova E.V., Bezus E.V., Khazipova Kh.M. Immunofan and polyoxidonium in the complex treatment of ulcer disease *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*. 2009, no. 2–4, pp. 45–47.
  19. Illek Ya.Yu., Razin M.P., Zaytseva G.A., Galanina A.V., Sizova O.G. *Khronicheskiy pielonefrit v detskom vozraste*. [Chronic pyelonephritis in childhood]. Kirov, 2009. 144 p.
  20. Kosareva P.V. *Kliniko-mikrobiologicheskaya kharakteristika infektsiy mochevoy sistemy u detey i perspektivy ikh etiotropnoy terapii*. [Clinical and microbiological characteristics of infections of the urinary system in children and prospects for their etiotropic therapy] (PhD Thesis), Perm, 2004. 24 p.
  21. Kosareva P.V. *Struktura uropatogenov na sovremennom etape* [Structure of uropathogens at the present stage]. *Nauch. konf. «Sovremennye problemy i novye tekhnologii v pediatrii, akusherstve i ginekologii»*: *Sbornik materialov*. Perm, 2001, pp. 103–105.
  22. Kosareva P.V., Aver'yanova N.I. *Infektsiya mochevyvodyashchikh putey kak sputnik puzyrno-mochetochnikovogo refluksa* [Urinary tract infection as a satellite of vesico-ureteric reflux]. *II Rossiyskiy kongress «Sovremennye metody diagnostiki i lecheniya v detskoj nefrologii i urologii»*: *Sbornik materialov*. Moscow, 2002. p. 97.
  23. Krasovskaya T.V., Levitskaya M.V., Golodenko N.V. Diagnostic criteria of functional and organic lesions of the UPJ in newborn. *Detskaya khirurgiya*. 2002, no. 2, pp. 17–21.
  24. Kuz'menko L.G. Application of the “Polyoxidonium” in the treatment of RRI child. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2013, no. 14, pp. 32–41.
  25. Kuznetsova A.A., Natochin Yu.V. Osmoregulation kidney function and urinary excretion of prostaglandin E2 in acute pyelonephritis. *Pediatriya*. 2002, no. 2, pp. 13–17.
  26. Kuznetsova O.Yu., Maksimovskaya L.N., Balabolkin I.I., Gorshenina A.P., Semenov G.V. Polyoxidonium in a complex therapy of recurrent herpetic stomatitis in children with allergic diseases. *Stomatologiya*. 2008, vol. 87, no. 6, pp. 52–55.
  27. Kucherenko A., Paunova S., Smirnov I.E., Khvorostov I.N. Cytokines in some forms of obstructivepulmonary in children. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2004, vol. 3., no. 2. p. 82.
  28. Lapshin V.I., Baturov M.A., Ignat'ev S.V., Razin M.P., Fedorovskaya N.S., D'yakonov D.A., Kulygina E.S., Sukhikh N.K. The possibility of perioperative immunomodulation in operations on the kidney (experimental study). *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*. 2015, no. 3 (47), pp. 20–24.
  29. Lunin D.K. Effectiveness of therapeutic action of the paraffin-containing belt “Fizomed” outpatient treatment of adolescents suffering from urolithiasis and pyelonephritis. *Pediatriya*. 2003, no. 2, pp. 92–96.
  30. Mal'tsev S.V., Safina A.I. Treatment of pyelonephritis in children. *Prakticheskaya meditsina*. 2007, no. 5 (24), pp. 20–24.
  31. Mangushev A.R. Efficacy and safety of the drug polyoxidonium in the complex treatment of children with chronic adenoiditis. *Rossiyskaya rinologiya*. 2007, no. 2, p. 114.
  32. Menovshchikova L.B., Gurevich A., Severgina E.S., Leonova L.V., Vrublevskiy S.G., Nikolaev S.N., Korznikova I.N., Petrukhina Yu.V. Clinical and morphological characteristics of the kidneys in children with hydronephrosis. *Detskaya khirurgiya*. 2007, no. 6, p. 17.
  33. Mudraya I.S., Kirpatovskiy V.I., Pugachev A.G., Moskalev I.N. State of urodynamics of the upper urinary tract after plastic operation on ureter (experimental study). *Urologiya*. 2001, no. 5, pp. 12–16.
  34. Ol'khova E.B., Krylova E.M. Modern methods of diagnosis of reflux nephropathy in children. *Pediatriya*. 2001, no. 6, pp. 94–100.
  35. Panikratov K.D., Pochernikov D.G., Strel'nikov A.I. Some regularities of the recovery of urodynamics of the upper urinary tract after surgical treatment of dysplasia vesico-ureteral segment in children. *Urologiya*. 2003. № 1. S. 27–31.
  36. Perepelkina N.Yu. Nephrological morbidity and disability of children in Orenburg region. *Pediatriya*. 2003, no. 1, pp. 27–31.
  37. Pozdnyakova A.S., Shpakovskaya N.S., Katibnikova E.I., Levi D.T. Polyoxidonium in the complex of preventive treatment of tuberculosis in children and adolescents. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2010, vol. 87., no. 1, pp. 45–49.
  38. Pugachev A.G., Moskaleva N.G. Intermittent vesicoureteral reflux in children. *Urologiya*. 2003, no. 2, pp. 42–46.
  39. Razin M.P. *Vrozhdennye obstruktivnye uropatii i*

*vtorichnyy pielonefrit u detey (klinicheskie proyavleniya, immunogeneticheskie parametry, immunnye narusheniya i ikh korrektsiya)* [Congenital obstructive uropathy and secondary pyelonephritis in children (clinical signs, immune and genetic parameters, immune disorders and their correction)]. (PhD Thesis), Perm, 2007. 48 p.

40. Razin M.P. *Vrozhdennyye obstruktsii mochevogo trakta* [Congenital obstruction of the urinary tract]. Saarbrücken: "LAP LAMBERT Academic Publishing", 2013. 184 p.

41. Razin M.P., Baturov M.A., Mishchenko I.Yu., Lapshin V.I., Kulygina E.S. Immunocorrecting therapy features in complex treatment of congenital hydronephrosis in children. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*. 2015, no. 2 (46), pp. 93–95.

42. Razin M.P., Zaytseva G.A., Illek Ya.Yu. Immunogenetics of congenital obstructivepulmonary in children. *Urologiya*. 2007, no. 2, pp. 71–76.

43. Razin M.P., Ignat'ev S.V., Illek Ya.Yu., Zaytseva G.A., Sukhodoev A.V. Efficiency of quantum therapy in the complex of postoperative treatment of children with congenital obstructivepulmonary and secondary pyelonephritis. *Urologiya*. 2009, no. 4, pp. 55–58.

44. Razin M.P., Illek Ya.Yu., Zaytseva G.A., Galkin V.N., Skobelev V.A. Immunogenetics of congenital hydronephrosis. *Detskaya khirurgiya*. 2003, no. 1, pp. 20–22.

45. Razin M.P., Illek Ya.Yu., Zaytseva G.A., Lavrov O.V., Sukhikh N.K. Immunological disorders and their correction in children with congenital obstructive uropathies and secondary pyelonephritis. *Detskaya khirurgiya*. 2007, no. 5, pp. 22–25.

46. Razin M.P., Illek Ya.Yu., Zaytseva G.A., Sukhikh N.K., Baturov M.A., Toporkova A.A., Lapshin V.I., Kuznetsov S.Yu. *Vrozhdennyye obstruktivnyye uropatii v detskoj praktike* [Congenital obstructive uropathy in pediatric practice]. Kirov, 2013. 199 p.

47. Razin M.P., Illek Ya.Yu., Lavrov O.V. Correction of Imunofan in cancer disorders nonspecific reactivity in children with obstructive pyelonephritis. *Pediatriya*. 2008, vol. 87, no. 3, pp. 83–85.

48. Razin M.P., Illek Ya.Yu., Salamaykin N.I. Morphological justification of the choice of surgical treatment of congenital hydronephrosis in children. *Nizhegorodskiy meditsinskiy zhurnal*. 2002, no. 4, pp. 14–16.

49. Razin M.P., Makhneva V.A., Zaytseva G.A., Ignat'ev S.V., Illek Ya.Yu. Use of imunofan and magnetoinfrared laser therapy for the correction of clinical and laboratory discrasia in children with obstructive pyelonephritis. *Permskiy meditsinskiy zhurnal*. Perm, 2010. vol. XXVII, no. 1, pp. 22–29.

50. Razin M.P., Toporkova A.A., Ignat'ev S.V., Sukhikh N.K. Modern concepts of mechanisms of development and treatment of secondary pyelonephritis in children. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*. 2000, no. 6, pp. 45–49.

51. Samsygin S.A. Inductor-regulatory role of neutrophils and natural killer cells (NK cells) in maintaining their own homeostasis of the person. *Detskaya khirurgiya*. 2000, no. 6, pp. 45–49.

52. Safina A.I. Use of the drug polyoxidonium in the complex treatment of pyelonephritis in children *Nefrologiya i dializ – Nephrology and Dialysis*, 2005, vol. 7, no. 4, pp. 468–473.

53. Sidorenko Yu.S., Zlatnik E.Yu., Kozel' Yu.Yu., Kuznetsov S.A., Zakora G.I. Use of immunomodulator

polyoxidonium in accompanying therapy in the treatment of children with solid malignant tumors. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Severo-Kavkazskiy region. Seriya: Estestvennye nauki*. 2007, no. 3, pp. 120–122.

54. Sinyukhin V.N., Koval'chuk L.V., Khodyreva L.A., Chirun N.V. Immunological aspects of acute pyelonephritis. *Urologiya*. 2002, no. 1, pp. 7–11.

55. Smirnov I.E., Khvorostov I.N., Komarova O.V., Kucherenko A.G., Zorkin S.N. Radionuclide studies of structural-functional state of the kidneys in hydronephrosis in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2013, no. 3, pp. 7–13.

56. Smirnov I.E., Khvorostov I.N. Cytokines and apoptosis in abstractinheritance in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2007, no. 6, pp. 31–35.

57. Sukhanov Yu.V., Volykhin I.V., Kapanadze I.G., Pshenishnov K.V., Aleksandrovich Yu.S. Experience of application of immunomodulator "Polyoxidonium" in the treatment of purulent-septic diseases in children. *Efferentnaya terapiya*, 2009, no. 1–2. p. 196.

58. Kharlamova F.S., Uchaykin V.F., Kuz'menko L.V., Chirun N.V., Legkov T.P., Fel'dfiks L.V. Experience of application of immunomodulator polyoxidonium for the treatment of acute respiratory disease among children. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2013, no. 13, pp. 12–21.

59. Khvorostov I.N., Zorkin S.N., Smirnov I.E. Mechanisms of formation and diagnostic features of obstructive uropathy in children. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2005, vol. 4, no. 1, pp. 62–66.

60. Khvorostov I.N., Zorkin S.N., Smirnov I.E. The value of determining the levels of cytokines in obstructive uropathies in children. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2005, no. 2, pp. 45–49.

61. Khvorostov I.N., Smirnov I.E., Zorkin S.N. Obstructive uropathy in children. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2007, no. 1, pp. 50–54.

62. Yanenko E.K., Rummyantsev V.B., Safarov R.M., Stupak I.V. Occlusion of the urinary tract – the main reason for the development of a number of complications of urolithiasis. *Urologiya*. 2003, no. 1, pp. 17–21.

63. Yatsyk S.P., Sentsova T.B., Zorkin S.N., Sharkov S.M. Immunosupportive therapy in complex treatment of chronic obstructive pyelonephritis in hydronephrosis in children. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2005, vol. 4, no. 1, pp. 107–109.

64. Yatsyk S.P., Sentsova T.B., Fomin D.K., Sharkov S.M. *Patogenez khronicheskogo obstruktivnogo pielonefrita u detey i podrostkov* [Pathogenesis of chronic obstructive pyelonephritis in children and adolescents]. Moscow, 2007.

65. Amarante J., Anderson P.J., Gordon I. Impaired Drainage on Diuretic Renography Using Half-Time or Pelvic Excretion Efficiency is not a Sign of Obstruction in Children with a Prenatal Diagnosis of Unilateral Renal Pelvic Dilatation. *J. Urol. (Baltimore)*. 2003. Vol. 169 (5). P. 1828–1831.

66. Aziz M.A., Hossain A.Z., Banu T., Karim M.S. In Hydronephrosis Less than 10% Kidney Function is not Indication for Nephrectomy in Children. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 2002. N 5. P.231–236.

67. Bartoli F., Gesualdo L., Paradies G., Caldarulo E. Renal expression of monocyte chemotactic protein-1 epidermal growth factor in children with obstructive hydronephrosis. *J. Pediatr. Surg.* 2000. Vol. 35, N 4. P. 569–572.

68. Bird V.G., Gomez-Marin O., Leveillee R.J., Sfakianakis G.N. A Comparison of Unenhanced Helical Computerized Tomography Findings and Renal Obstruction Determined by Furosemide 99m Technetium Mercaptoacetyltriglycine Diuretic Scintigraphy for Patients with Acute Renal Colic. *J. Urol. (Baltimore)*. 2002. Vol. 167. P. 1597–1603.
69. Blane C.E., DiPietro M.A., Strouse P.J., Koo H.P. Pediatric Renal Pelvic Fullness: An Ultrasonographic Dilemma. *J. Urol. (Baltimore)*. 2003. Vol. 170 (1). P. 201–203.
70. Boubaker A., Prior J.O., Meyrat B., DeLaLoye A.B. Unilateral Ureteropelvic Junction Obstruction in Children: Long-Term Followup after Unilateral Pyeloplasty. *J. Urol. (Baltimore)*. 2003. Vol. 170 (2). P. 575–579.
71. Eskild-Jensen A., Christensen H., Lindving M. Renal functional outcome in unilateral hydronephrosis in newborn pigs. *J. Urol. (Baltimore)*. 2000. Vol. 163. P. 1896–1900.
72. Eskild-Jensen A., Frokiaer J., Djurhuus J.C., Jorgensen T.M. Reduced number of glomeruli in kidneys with neonatally induced partial ureteropelvic in pigs. *J. Urol. (Baltimore)*. 2002. Vol. 167. P. 1435–1439.
73. Eskild-Jensen A., Jacobsen L., Christensen H., Frokiaer J. Renal function outcome in unilateral hydronephrosis in newborn pigs. II. Function and volume of contralateral kidneys. *J. Urol. (Baltimore)*. 2001. Vol. 165. P. 205–209.
74. Fine R.N., Sullivan E.K., Kuntze J. The impact of recombinant human growth hormone treatment during chronic renal insufficiency on renal transplant recipients. *Journal of Pediatrics*. 2000. Vol. 136, N 3. P. 376–382.
75. Hafez A.T., McLorie G., Bagli D., Khoury A. Analysis of Trends on Serial Ultrasound for Grande Neonatal Hydronephrosis. *J. Urol. (Baltimore)*. 2002. Vol. 168 (4). P. 1518–1521.
76. Konda R., Sakai K., Ota S. Ultrasound Grade of Hydronephrosis and Severity of Renal Cortical Damage on 99m Technetium Dimercaptosuccinic Acid Renal Scan in Infants With Unilateral Hydronephrosis During Followup and After Pyeloplasty. *J. Urol. (Baltimore)*. 2002. Vol. 167. P. 2159–2163.
77. Lee J.H., Choi H.S., Kim J.K. Nonrefluxing neonatal hydronephrosis and the risk of urinary tract infection. *J. Urol.* 2008. Vol. 179, N 4. P. 1524–1528.
78. McHeik J.N., Bacquey C., Vergnes P., Bondonny J.M. Phagocytic reaction in contract with macroplastic: Application in pediatric surgery. *J. Pediatr. Surg.* 2000. Vol. 35, N 10. P. 1474–1477.
79. McLorie G., Farhat W., Khnoury A., Geary D. Outcome analysis of vesicoamniotic shunting in a comprehensive population. *J. Urol. (Baltimore)*. 2001. Vol. 166. P. 1036–1040.
80. Mokhmalji H., Braun P.M., Martinez-Portillo F.J., Siegmund M. Percutaneous nephrostomy versus ureteral stents for diversion of hydronephrosis caused by stones: a prospective, randomized clinical trial. *J. Urol. (Baltimore)*. 2001. Vol. 165. P. 1088–1092.
81. Nguyen H-T., Wu H-Y., Baskin L.S., Kogan B.A. High urinary flow accelerates renal injury in young rats with partial unilateral ureteral obstruction. *J. Urol. (Baltimore)*. 2000. Vol. 163. P. 1904–1907.
82. Okada T., Yoshida H., Iwai J. Pulsed Doppler sonography of the hilar renal artery: Differentiation of obstructive from nonobstructive hydronephrosis in children. *J. Pediatr. Surg.* 2001. Vol. 36, N 3. P. 416–420.
83. Onen A., Javanthy V.R., Koff S.A. Long-term Follow-up of Prenatally Detected Severe Bilateral Newborn Hydronephrosis Initially Managed Nonoperatively. *J. Urol. (Baltimore)*. 2002. Vol. 168 (3). P. 1118–1120.
84. Rodell C.B. et al. Local immunotherapy via delivery of interleukin-10 and transforming growth factor  $\beta$  antagonist for treatment of chronic kidney disease. *J. Control Release*. 2015. May 28; 206: P. 131–139.
85. Samuel M., Hosie G., Holmes K. Currarino triad – Diagnostic dilemma and combined surgical approach. *J. Pediatr. Surg.* 2000. Vol. 35, № 12. P. 1790–1794.
86. Sang Won Han, Maizels M., Chou P.M., Fernbach S.K. Lamina muscularis propria thickness of renal pelvis predicts radiological outcome of surgical correction of ureteropelvic junction obstruction. *J. Urol. (Baltimore)*. 2001. Vol. 165. P. 1648–1651.
87. Schaier M., Jocks T., Grone H-J., Ritz E. Retinoid Agonist Isotretinoin Ameliorates Obstructive Renal Injury. *J. Urol. (Baltimore)*. 2003. Vol. 170 (4). P. 1398–1402.
88. Wählin N., Stenberg A., Eric A., Petersson G. Renal blood flow increase during volume expansion in hydronephrosis rats. *J. Urol. (Baltimore)*. 2001. Vol. 165. P. 1696–1699.
89. Wennerström M., Hansson S., Jodal U., Stokland E. Primary and acquired renal scarring in boys and girls with urinary tract infection. *Journal of Pediatrics*. 2000. Vol. 136, N 1. P. 30–34.
90. Yun E.J., Yen B.M., Yabes A.P., Coakley F.V. Erdheim-Chester Disease: Case Report and Review of Associated Urological, Radiological and Histological Features. *J. Urol. (Baltimore)*. 2003. Vol. 169 (4). P. 1470–1471.
91. Zareba P., Lorenzo A.J., Braga L.H. Risk factors for febrile urinary tract infection in infants with prenatal hydronephrosis: comprehensive single center analysis. *J. Urol.* 2014. Vol. 191, N 5. P. 1614–1618.

## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК 618.333:618.25:340.6

### СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ОЦЕНКА СЛУЧАЯ ВНУТРИУТРОБНОЙ ГИБЕЛИ ПЛОДОВ ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

*Зыков В.В., Хлыбова С.В., Мальцев А.Е.*

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: [zykov.77@mail.ru](mailto:zykov.77@mail.ru)

В статье описан случай внутриутробной гибели монохориальной моноамниотической двойни в сроке беременности 36 недель у пациентки, наблюдавшейся в женской консультации центральной районной больницы. Смерть плодов наступила внутриутробно в результате перекручивания пуповин и прекращения кровотока на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности, что подтверждалось результатами патолого-анатомического исследования плодов и клиническими данными. По данному случаю перинатальной смерти правоохранительными органами была назначена комиссионная судебно-медицинская экспертиза по качеству оказания медицинской помощи. Внутриутробная гибель плодов была констатирована в одной из городских больниц города Кирова, куда пациентка обратилась самостоятельно в связи с отсутствием шевеления плодов. Учитывая угрозу аномалии родовой деятельности, послеродового кровотечения, косое расположение одного плода, было решено провести оперативное родоразрешение путем кесарева сечения. Проведено кесарево сечение в нижнем сегменте матки. Извлечены два мертвых плода мужского пола, с мацерацией кожных покровов. Один плод весом 2670 гр., ростом 51 см, второй плод весом 2850 гр., ростом 53 см. Пуповины плодов перекручены вокруг друг друга на всем протяжении. По результатам проведенной судебно-медицинской экспертизы были установлены недостатки оказания медицинской помощи (диагностические, тактические, нарушение преемственности оказания медицинской помощи), допущенные врачом женской консультации центральной районной больницы, не имевшие прямой причинно-следственной связи с наступлением неблагоприятного исхода.

Ключевые слова: судебно-медицинская экспертиза, многоплодная беременность, монохориальная моноамниотическая двойня, внутриутробная гибель плода, кесарево сечение.

### FORENSIC MEDICAL EVALUATION OF THE CASE OF INTRAUTERINE FETAL DEMISE AT MULTIFETATION

*Zykov V.V., Hlybova S.V., Maltsev A.E.*

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: [zykov.77@mail.ru](mailto:zykov.77@mail.ru)

In the article below the case of demised twins in the patient at 36 weeks of gestation is described. The patient was observed in clinic for women of the central regional hospital. Intrauterine fetal death was caused by cord torsion and blood flow cessation on the background of chronic fetoplacental failure. It was confirmed by the results of the autopsy study of the fetuses and clinical data. Law enforcement agencies arranged forensic medical examination of health care quality. Intrauterine fetal death was registered in one of Kirov municipal hospitals. The patient with gestation decided to go to this hospital due to a lack of fetal movement. It was decided to carry out a Cesarean considering the following: threat of patrimonial activity anomaly and postpartum hemorrhage, slanting position of one of the fetuses. A Cesarean in the lower segment of the uterus was carried out. Two dead male fetuses with skin maceration were delivered. One of the fetuses weighed 2670 g. and was 51 cm long; the other weighed 2850 g. and was 53 cm long. The forensic medical examination revealed the following mistakes of health care delivery: diagnostic, tactical, solution of continuity of health care delivery. These mistakes were made by the doctor of the clinic for women of the central regional hospital. They had no direct relationship with adverse pregnancy outcome.

Key words: forensic medicine, multifetation, monochorionic monoamniotic twins, fetal death, a cesarean.

#### Введение

Взаимоотношения между больным и врачом приобретают правовой характер при совершении врачом умышленных преступлений, предусмотренных Уголовным кодексом или при несоблюдении им необходимой осторожности при осуществлении профессиональной деятельности. Неосторожные действия по своим последствиям для больного мо-

гут колебаться от незначительных упущений до уголовно наказуемых деяний. Взаимоотношения врачей и больных базируются на положении, что больной имеет право на бесплатную медицинскую помощь государства, а врач обязан ему эту помощь оказать. В дальнейшем их взаимоотношения являются не юридическими отношениями, а этическими, лежащими в области медицинской морали. Действующее законодательство направлено против непогрешимости вра-

чей и привлекает их к ответственности за допущенные правонарушения. Врач отвечает перед законом на общих основаниях за те неправильные действия, которые зависят от его неосторожности, небрежности, преступного легкомыслия, намеренных злоупотреблений [2].

Причинная связь между противоправностью деяния и наступлением вредных последствий как условие наступления ответственности в сфере медицинской деятельности заключается в определении реальной связи между действиями врача и наступлением неблагоприятных последствий.

Принимая во внимание выраженную сложность проблемы причинно-следственной связи, очень важно правильно интерпретировать те или иные действия (бездействие) со стороны медицинского персонала. Для установления причинно-следственной связи между действиями медицинских работников и наступлением неблагоприятного исхода правоохранительные органы прибегают к помощи комиссионной судебно-медицинской экспертизы, а когда речь идет о причинении смерти человека, проведении данной экспертизы является обязательным.

В настоящее время в Кировской области особую актуальность приобретают комиссионные судебно-медицинские экспертизы, назначаемые по поводу перинатальной смертности, проводимые совместно с врачами акушерами-гинекологами, неонатологами и педиатрами.

При беременности с развитием неосложненной монохориальной двойни оптимальным сроком родоразрешения является 37 недель беременности, однако риск поздней антенатальной гибели плода (плодов) при монохориальной двойне равен 1,5–2% [1]. Luke B. с соавторами, исследуя 163 женщины с многоплодной беременностью, показали, что наилучший исход, с точки зрения перинатального благополучия, наблюдался у тех женщин, которые родоразрешились в сроке от 35 до 38 недель беременности [4, 5].

Гибель плодов при моноамниотической двойне в основном обусловлена переплетением пуповин [3]. Несмотря на широкое применение диагностической техники, невозможно предвидеть гибель плодов в каждом случае. Такая беременность требует более частого наблюдения и в сроке 32–34 недель беременности следует выработать тактику дальнейшего ведения или выбрать метод родоразрешения с целью предупреждения гибели плодов.

При многоплодной беременности высок риск родовых травм у плодов, преждевременных родов с развитием метаболических нарушений у новорожденных (гипокалиемия, гипогликемия, гипернатриемия), дыхательных нарушений с преобладанием синдрома дыхательных расстройств, внутричерепных кровоизлияний, из которых чаще всего встречаются внутрижелудочковые кровоизлияния.

## Материал и методы

Работа выполнена на практическом судебно-медицинском материале. Учитывая, что для определения вреда здоровью необходимы специальные познания в области судебной медицины, руководствуясь ст.ст. 195, 196 УПК РФ, правоохранительными органами было вынесено постановление о назначении по настоящему уголовному делу комиссионной судебно-медицинской экспертизы по качеству оказания медицинской помощи, производство которой было

поручено КОГБСЭУЗ «Кировское областное бюро судебно-медицинской экспертизы». На исследование были представлены следующие медицинские документы: копии материалов проверки, диспансерная карта беременной женщины, история родов, индивидуальная карта беременной и родильницы, медицинская карта амбулаторного больного, акт проверки министерства здравоохранения Кировской области по ведомственному контролю качества и безопасности медицинской деятельности кировской городской больницы. По результатам проведенной судебно-медицинской экспертизы были установлены недостатки оказания медицинской помощи, допущенные врачом женской консультации центральной районной больницы, не имевшие прямой причинно-следственной связи с наступлением неблагоприятного исхода.

При выполнении данной работы использованы следующие методы: изучения медицинских документов и экспертно-аналитический.

## Результаты исследования

На основании изучения представленных медицинских документов, с учетом материалов проверки и в соответствии с поставленными вопросами были установлены следующие данные. Гр-ка Б., 19 лет, состояла на диспансерном учете по многоплодной беременности в центральной районной больнице с 5 недель. Беременность вторая, первая беременность закончилась медицинским абортom. В сроке 12 недель был установлен диагноз: «Многоплодная беременность». В сроке 22 недели по результатам проведенного ультразвукового исследования было установлено, что двойня является моноамниотической, монохориальной. По данным ультразвукового исследования, проведенного в сроке 33 недели беременности, установлено преждевременное созревание плаценты, что является признаком плацентарной недостаточности. С 28 недель беременности диагностирована анемия, по поводу которой гр-ка Б. проходила амбулаторное лечение. В течение настоящей беременности стационарно не лечилась. Во время очередного приема в сроке 33 недели беременности гр-ке Б. ввиду плацентарной недостаточности врачом женской консультации было предложено стационарное лечение в КОГБУЗ «Кировский областной клинический перинатальный центр», от которого она отказалась. 19 июля 2016 года в 36 недель беременности гр-ка Б. обратилась в женскую консультацию центральной районной больницы на плановый осмотр, в ходе которого патологических изменений установлено не было, после чего гр-ке Б. было рекомендовано обратиться на очередной прием в женскую консультацию 27 июля 2016 года. 23 июля 2016 года гр-ка Б. почувствовала отсутствие шевеления плодов, в связи с чем 24 июля 2016 года она самостоятельно обратилась в родильное отделение КОГБУЗ «Кировская городская больница». 24 июля 2016 года в 10 часов 45 минут гр-ка Б. поступила в родильное отделение кировской городской больницы. Диагноз при поступлении: «Беременность 36 недель, двойня. Подозрение на внутриутробную гибель плодов». При поступлении предъявляла жалобы на отсутствие шевеления плодов с 23 июля 2016 года. Объективные данные при поступлении: общее состояние удовлетворительное, отеки нижних конечностей, передней брюшной стенки, пульс 78 в минуту, ритмичный, артериальное давление 120/80 мм. рт. ст., тоны сердца ясные, рит-

мичные, дыхание везикулярное, хрипов нет. Акушерский статус: объем живота 107 см, высота дна матки 42 см, матка в нормальном тоне, безболезненная. Положение первого плода продольное, головное предлежание, головка неплотно прижата к входу в малый таз; положение второго плода поперечное, головка слева. Сердцебиение плодов не выслушивалось, шевеления плодов не ощущались. По данным кардиотокографии констатирована внутриутробная гибель плодов. Данные влагалищного исследования: шейка матки цилиндрической формы, исследована, длиной 2 см, умеренно размягчена, цервикальный канал пропускает 2 поперечных пальца за внутренний зев, предлежит головка, неплотно прижата к входу в малый таз, плодный пузырь цел, мыс не достижим. По результатам первичного осмотра был установлен диагноз: «Беременность 36–37 недель. Двойня монохориальная моноамниотическая. Антенатальная гибель обоих плодов. Анемия I степени. Водянка беременной. Варикозная болезнь нижних конечностей. «Зрелый» тип шейки матки». Учитывая антенатальную гибель плодов и готовность родовых путей, запланировано родоразрешение с дородовой амниотомией на 25 июля 2016 года. 25 июля 2016 года по результатам консилиума, учитывая угрозу аномалии родовой деятельности, косое расположение одного из плодов, было решено провести оперативное родоразрешение путем кесарева сечения. 25 июля 2016 года проведено кесарево сечение в нижнем сегменте матки, извлечен один мертвый, с мацерацией кожных покровов плод мужского пола весом 2670 гр., ростом 51 см, один мертвый плод мужского пола с мацерацией кожных покровов, весом 2850 гр., ростом 53 см. Пуповины плодов были перекручены вокруг друг друга на всем протяжении, пуповина одного плода темно-бордового цвета. Гр-ка Б. была выписана 01 августа 2016 года. Заключительный клинический диагноз: «Внутриутробная гибель плода, требующая предоставления медицинской помощи матери; Беременность двойней; Поперечное или косое положение плода, требующее предоставления медицинской помощи матери. Роды многоплодные, полностью путем кесарева сечения». На основании проведенного патолого-анатомического исследования первого мертворожденного плода гр-ки Б., установлен окончательный диагноз: «Мертворожденный в сроке гестации 36-37 недель (1-й из двойни). Основное заболевание: внутриутробная асфиксия плода. Осложнения основного заболевания: мацерация III степени (с распространением на внутренние органы и ткани). Патология плаценты: Хроническая фетоплацентарная недостаточность. Патология матери, беременности, родов: варикозная болезнь нижних конечностей. Двойня монохориальная, моноамниотическая. Водянка беременной. Анемия I степени. Тромбоцитопения. Перекручивание пуповины плодов. Кесарево сечение в нижнем сегменте». На основании проведенного патолого-анатомического исследования второго мертворожденного плодов гр-ки Б. установлен окончательный диагноз: «Мертворожденный в сроке гестации 36–37 недель (2-й из двойни). Основное заболевание: внутриутробная асфиксия плода. Осложнения основного заболевания: мацерация III степени (с распространением на внутренние органы и ткани). Патология плаценты: Хроническая фетоплацентарная недостаточность. Патология матери, беременности, родов: варикозная болезнь нижних

конечностей. Двойня монохориальная, моноамниотическая. Водянка беременной. Анемия I степени. Тромбоцитопения. Перекручивание пуповины плодов. Кесарево сечение в нижнем сегменте». Согласно результатам гистологического исследования: «...В исследуемых кусочках пуповины явления отека. Инволютивно-дистрофические процессы в плаценте хорошо выражены. Компенсаторные процессы не развиты. Заключение: хроническая фетоплацентарная недостаточность». Таким образом, было установлено, что смерть плодов гр-ки Б. наступила внутриутробно в результате перекручивания пуповины и прекращения кровотока на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности, что подтверждается результатами патолого-анатомического исследования плодов и клиническими данными. В своем объяснении следователю следственного отдела УМВД РФ по Кировской области гр-ка Б. указала, что имеет претензии к качеству оказанной ей медицинской помощи, т.к. считает, что врач женской консультации не оказал медицинскую помощь в полном объеме, не настоял на своевременной госпитализации в КОГБУЗ «Кировский областной клинический перинатальный центр». Согласно данным акта проверки № 957 министерства здравоохранения Кировской области по ведомственному контролю качества и безопасности медицинской деятельности кировской городской больницы» «...Случай перинатальной смертности следует считать непредотвратимым, антенатальная асфиксия плодов возникла вследствие запутывания пуповины при наличии монохориальной моноамниотической двойни...». По результатам проведенной комиссионной судебно-медицинской экспертизы на этапе оказания медицинской помощи в центральной районной больнице допущены следующие недостатки оказания медицинской помощи и оформления медицинской документации:

Учитывая уровень глюкозы в крови 5,1 моль/л в первом триместре беременности, не проведен оральный глюкозо-толерантный тест с целью исключения гестационного сахарного диабета.

Не проведено бактериологическое исследование мочи, что является обязательным требованием в соответствии с Приказом № 572 Министерства здравоохранения от 12 ноября 2012 года «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

Некорректная запись кардиотокографии (метода оценки функционального состояния плодов) в сроки 33 и 34 недели беременности, которая была выполнена с нарушением методики, рекомендованной для многоплодной беременности, что подтверждается представленными токограммами. На данных токограммах, записанных в день последнего обращения в центральную районную больницу, имелись две кривые, наслаивающиеся друг на друга, что не позволило правильно интерпретировать результаты исследований и сделать заключение о состоянии плодов. В данном случае кардиотокографию необходимо было проводить двумя датчиками для каждого из плодов в двух проекциях одновременно либо последовательно для каждого из плодов.

Отсутствует оценка кардиотокографии, записанная 19 июля 2016 года.

Не проводилась доплерометрия маточно-пла-

центарного кровотока, которая является одним из наиболее объективных методов оценки состояния плодов.

Гр-ке Б. была предложена госпитализация в КОГБУЗ «Кировский областной клинический перинатальный центр» после проведения ультразвукового исследования от 28 июня 2016 года, по результатам которого было выявлено преждевременное созревание плаценты. В данном случае необходимо было в динамике оценивать состояние плодов путем еженедельного проведения кардиотокографии, доплерометрии маточно-плацентарного кровотока.

Отказ от госпитализации в 33 недели не был оформлен соответствующим образом (не написан собственноручно пациенткой, отсутствует ее подпись).

Не проведена оценка плацентарного лактогена, снижение которого является маркером плацентарной недостаточности.

Отсутствует мониторинг шевеления плода после 33 недель беременности.

Дородовая госпитализация гр-ки Б. в КОГБУЗ «Кировский областной клинический перинатальный центр» была предложена в 36 недель. В данном случае, с учетом роста числа осложнений при наличии монохориальной моноамниотической двойни, требовалась более ранняя родовая госпитализация в 34 недели беременности.

При явках беременной в женскую консультацию ЦРБ в сроках 34 и 35 недель не была рекомендована родовая госпитализация в КОГБУЗ «Кировский областной клинический перинатальный центр».

В сроке 36 недель беременности врачом женской консультации при необходимости госпитализации гр-ки Б. в КОГБУЗ «Кировский областной клинический перинатальный центр» не был проведен контроль и согласование с дистанционно-консультативным центром по вопросу госпитализации.

Дефектов и недостатков оказания медицинской помощи гр-ке Б. в Кировской городской больнице не установлено.

Прямой причинно-следственной связи между указанными недостатками оказания медицинской помощи в гр-ке Б. в центральной районной больнице и наступлением смерти плодов гр-ки Б. не имеется, что подтверждается следующими данными:

На момент осмотра гр-ки Б. врачом акушером-гинекологом центральной районной больницы» 19 июля 2016 года согласно данным кардиотокографии оба плода были живы.

Перекручивание пуповины с прекращением кровотока (см. пункт 4) возникло вследствие многоплодной беременности, неправильного положения одного из плодов и активного движения плодов.

В сроке 33 недели беременности гр-ке Б. была рекомендована госпитализация в КОГБУЗ «Кировский областной клинический перинатальный центр», от которой она отказалась, о чем имеется запись в индивидуальной карте беременной и родильницы центральной районной больницы. Более ранняя госпитализация гр-ки Б. в КОГБУЗ «Кировский областной клинический перинатальный центр» уменьшила бы вероятность неблагоприятного исхода.

Точно установить дату наступления смерти плодов гр-ки Б. не представляется возможным ввиду отсутствия достоверных медицинских критериев.

## Обсуждение результатов

В Кировской области Следственным управлением Следственного комитета Российской Федерации по Кировской области и Управлением Министерства внутренних дел Российской Федерации по Кировской области комиссионные экспертизы назначаются в каждом случае перинатальной смерти в рамках материалов проверки или уголовных дел. Учитывая отсутствие прямой причинно-следственной связи между действиями медицинских работников и наступлением неблагоприятного исхода, уголовное дело в отношении врача-гинеколога центральной районной больницы было прекращено.

Клинический случай демонстрирует высокий риск перинатальных осложнений в случаях беременности с развитием монохориальной моноамниотической двойни, возможность перекручивания пуповин плодов в результате их движений в условиях умеренной гипоксии.

Анализ случая указывает на важность госпитализации в сроке 33 недели при многоплодной беременности в медицинское учреждение более высокого уровня, что позволило бы ежедневно объективными методами контролировать состояние плодов. С учетом высокого риска перинатальной смертности при многоплодной беременности, которая составляет 15%, что в 10 раз выше, чем при одноплодной беременности, а при монозиготной двойне данные показатели еще в 2–3 раза выше, и ограниченных возможностях антенатального наблюдения в центральной районной больнице ввиду отсутствия доплерометрии, в данном случае необходимо было настоятельно рекомендовать более раннюю родовую госпитализацию беременной в КОГБУЗ «Кировский областной клинический перинатальный центр».

Данный случай также демонстрирует необходимость соблюдения правил ведения медицинской документации. Правильное оформление отказа от госпитализации дает возможность медицинским работникам избежать ответственности при предъявлении жалоб пациентами на ненадлежащее качество оказания медицинской помощи. В условиях центральной районной больницы необходимо совершенствовать инструментальные методы оценки состояния плода, в частности, проведение кардиотокографии при многоплодной беременности.

## Список литературы

1. Макацария Н.А. Монохориальная многоплодная беременность // Акушерство, гинекология и репродукция. 2014. № 2. С. 126–130.
2. Хохлов В.В. Судебная медицина. Руководство. Изд-е 3-е перераб. и доп. Смоленск, 2010. 992 с.
3. Friedman S.A., Schiff E., Kao L. et al. Do twins mature earlier than singletons? Results from a matched cohort study // Am. J. Obstet. Gynecol. 1997; 176: 1193–6.
4. Luke B., Minogue J., Witter F. et al. The ideal twin pregnancy: patterns of weight gain, discordancy, and length of gestation // Am. J. Obstet. Gynecol. 1993; 169. P. 588–97.
5. Luke B. Reducing fetal deaths in multiple births: optimal birthweights and gestational ages for infants of twin and triplet births // Acta Genet. Med. Gemellol. Roma. 1996; 45. P. 333–48.

## References

1. Makatsariya N.A. Monochorionic multiple pregnancy. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2014, no. 2, pp. 126–130.
2. Khokhlov V.V. *Sudebnaya meditsina. Rukovodstvo. Izd-e 3, pererabotannoe i dopolnennoe* [Forensic medicine. Guide. Edition 3, revised and augmented]. Smolensk, 2010, 992 p.
3. Friedman S.A., Schiff E., Kao L. et al. Do twins

mature earlier than singletons? Results from a matched cohort study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1997; 176: 1193–6.

4. Luke B., Minogue J., Witter F. et al. The ideal twin pregnancy: patterns of weight gain, discordancy, and length of gestation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993; 169. P. 588–97.

5. Luke B. Reducing fetal deaths in multiple births: optimal birthweights and gestational ages for infants of twin and triplet births. *Acta Genet. Med. Gemellol. Roma*. 1996; 45. P. 333–48.

УДК 616.62-008.22-08:616.83

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НЕЙРОГЕННОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ КАК ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

<sup>1</sup>Орлов А.М., <sup>1</sup>Пахомов К.А., <sup>1</sup>Воротченко Ю.М., <sup>2</sup>Пахомова И.П.

<sup>1</sup>ФГКУЗ «4 ВГ войск национальной гвардии Российской Федерации», Киров, Россия (610044, г. Киров, ул. Луганская, 57), e-mail: kostya.pahomov@mail.ru

<sup>2</sup>Отделенческая больница на станции Киров, Киров, Россия (610000, г. Киров, Октябрьский проспект, 151), e-mail: irina.pahomova@mail.ru.

**Нейрогенный мочевой пузырь (менее распространенное название – автономный пузырь) является синдромом, объединяющим в себе расстройства мочеиспускания и поражение нервных центров и путей, ответственных за выведение мочи. При этом происходит нарушение регуляции мочевого пузыря, когда его деятельность остается под контролем только спинного мозга. Процесс мочеиспускания перестает быть связанным с сознанием человека. Патология развивается у мужчин и женщин, встречается и в детском возрасте, требует лечения медикаментами. В зависимости от причины возникновения нейрогенного пузыря его терапия может проводиться в урологическом или неврологическом отделении. В данной статье представлен случай выявления у военнослужащего нейрогенного мочевого пузыря в виде диабетической пандисавтономии, ставшего осложнением такой патологии, как сахарный диабет 2 типа. Освещены моменты диагностики и тактика дальнейшей курации пациента.**

Ключевые слова: нейрогенный мочевой пузырь, сахарный диабет 2 типа, гипорефлекторный мочевой пузырь.

## A CLINICAL CASE OF NEUROGENIC BLADDER AS A COMPLICATION OF DIABETES

<sup>1</sup>Orlov A.M., <sup>1</sup>Pakhomov K.A., <sup>1</sup>Vorotchenko Yu.M., <sup>2</sup>Pakhomova I.P.

<sup>1</sup>Federal State Government Health Care Institution «4 military hospital of national guard troops of the Russian Federation», Kirov, Russia (610044, Kirov, Luganskaya Street, 57), e-mail: kostya.pahomov@mail.ru

<sup>2</sup>Departmental hospital at Kirov station, Kirov, Russia (610000, Kirov, Oktyabrsky Prospekt, 151), e-mail: irina.pahomova@mail.ru.

**Neurogenic bladder (a less common name – autonomous bladder) is a syndrome that combines urination disorder and damage of the nervous centers and pathways, responsible for urine excretion. In this case the process of urination is controlled by the spinal cord only and is not regulated by your brain. The pathology develops in both men and women, also occurs in childhood and requires pharmaceutical treatment. Depending on the causes of neurogenic bladder, it may be treated either in urology or neurology department. This article presents a case of neurogenic bladder as a diabetic pandysautonomia in a soldier, that became a complication of type 2 diabetes. The diagnosis and tactics of further treatment of the patient are described.**

Key words: neurogenic bladder, type 2 diabetes, hypoactive bladder.

### Введение

В клинической практике нарушение иннервации органов мочевой системы при эндокринной патологии является достаточно редким явлением [3]. В патогенезе развития дисфункции мочевого пузыря при диабете многие авторы ведущее значение придают нарушению афферентной иннервации мочевого пузыря. По-видимому, существенную роль играет еще и поражение эфферентной парасимпатической

его иннервации, что приводит к слабому сокращению детрузора мочевого пузыря [1]. Кроме того, учитывая экспериментальные работы по денервации мочевого пузыря, можно предположить, что для развития его хронической атонии у больных диабетом помимо поражения афферентных и эфферентных нервов присутствует нарушение внутриорганной иннервации мочевого пузыря. В результате перечисленных поражений снижается тонус мочевого пузыря, терется



ощущение его наполнения, исчезают позывы на мочеиспускание и остаточная моча вызывает стойкое растяжение мочевого пузыря [2].

Помимо мочевого пузыря, аналогичные нарушения возникают у ряда больных в почках и почечных лоханках, что может быть одной из причин асимптомности хронических пиелонефритов, отмеченных рядом авторов у больных диабетом [2, 3, 4].

### Клинический случай

Военнослужащий Б., 1969 года рождения, до 2013 года жалоб на состояние здоровья не предъявлял, при ежегодных медицинских осмотрах данных за патологию внутренних органов не диагностировалось. В 2013 году, в связи с проведением военно-врачебной экспертизы по случаю заключения последующего контракта на прохождение военной службы, обследован стационарно в МСЧ МВД РФ по Саратовской области. Согласно выписному эпикризу диагностировано: Хронический двусторонний пиелонефрит в стадии ремиссии. Гиперметропия обоих глаз степенью 0,75Д при остроте зрения 1,0 с коррекцией. С 2014 года начал отмечать периодически возникающую сухость во рту, жажду, учащенное мочеиспускание. Обследован стационарно по месту жительства в Областной клинической больнице г. Саратова. Согласно выписному эпикризу диагностировано: сахарный диабет 2 типа, впервые выявленный. Уровень HbA<sub>1c</sub> – 8,4%. Стеатогепатоз. Гиперхолестеринемия. Избыток массы тела. Хронический пиелонефрит, осложненный, обострение, 3 стадия ХБП. Деформация желчного пузыря. Киста печени. В последующем назначен прием пероральных сахароснижающих препаратов, которые пациент принимал нерегулярно, допускал диетические погрешности, гликемию не контролировал (согласно медицинской характеристике военнослужащего). 06.11.2015 года обратился в медицинский пункт части с жалобами на тошноту, боль в животе, слабость. Уровень гликемии при измерении – 18 ммоль/л. По данному поводу проходил стационарное лечение в эндокринологическом отделении Областной клинической больницы г. Саратова с установленным диагнозом: Сахарный диабет 2 типа, осложненный кетонурией. Уровень HbA<sub>1c</sub> – 11,6%. Диабетическая ангиопатия нижних конечностей. Стеатогепатоз. Гиперхолестеринемия. Хронический пиелонефрит, осложненный, обострение, 2 стадия ХБП. Хронический простатит. Псевдодивертикулы мочевого пузыря. Пациент был переведен на постоянную инсулинотерапию, достигнуты целевые показатели гликемии. В декабре 2015 года направлен на военно-врачебную экспертизу в военный госпиталь г. Кирова. При первичном осмотре в объективном статусе по внутренним органам и системам – без патологических изменений. Суточный профиль гликемии в пределах 5,6–18,1 ммоль/л (на фоне инсулинотерапии аспарт+лантус). В связи с имеющейся в анамнезе хронической патологией мочеполовой системы назначена консультация уролога. При опросе пациента обратила на себя внимание жалоба пациента – отсутствие позыва на мочеиспускание. Со слов, пациент в течение года совершал мочеиспускание в свободное время, со средним интервалом 5 часов, напрягая мышцы брюшного пресса. При пальцевом исследовании предстательной железы –

без особенностей. По данным ультразвукового исследования почек – без патологии; ультразвуковое исследование мочевого пузыря – объем 969 мл, (пациент спокойно сидел в очереди на исследование), объем остаточной мочи 500 мл, стенки мочевого пузыря – 8 мм, выявлены псевдодивертикулы мочевого пузыря, а также признаки хронического цистита. Трансректальное ультразвуковое исследование органов малого таза: объем предстательной железы 11,6 см<sup>3</sup>, диффузные изменения переходной зоны, киста в центральной части 4 мм, семенные пузырьки без особенностей; внутривенная урография – патологии не выявлено. Пациент отказался от цистоскопии, выполнена ретроградная цистография. По данным цистографии – патологии мочевого пузыря не выявлено, при натуживании данных за пузырно-мочеточниковый рефлюкс нет. Технической возможности в проведении урофлоуметрии в период госпитализации не было. Консультирован неврологом, объективно: черепно-мозговые нервы – без патологии. Менингеальных знаков – нет. Сухожильные периостальные рефлекссы: симметричные, средней живости. Ахилловы рефлекссы: симметричные, сохранены. Сила мышц сохранена. Чувствительность (поверхностная и глубокая) сохранена. Парезов нет. Параличей нет. Патологических знаков нет. Координаторные пробы выполняет уверенно. В позе Ромберга устойчив.

По данным научной литературы [3, 4], пузырные нарушения выявляются среди общей группы больных диабетом в 71,7%. Подобная дисфункция мочевого пузыря описывается и у больных с впервые выявленным диабетом. При этом у большинства больных отмечается увеличение максимальной емкости мочевого пузыря, небольшое снижение его тонуса при вполне сохранной сократительной способности детрузора. В рассмотренном же нами клиническом случае отмечалось наполнение мочевого пузыря до 1 литра без позыва на мочеиспускание. Мочеиспускание замедленно, со слабой струей, затрудненное (больной напрягается, сокращая мышцы живота), с явлениями задержки мочи, боли в резко расширенном мочевом пузыре с большим количеством остаточной мочи отсутствуют, то есть имеет место анестезия мочевого пузыря.

Учитывая редкость клинического случая, результаты исследований доложены главному неврологу и урологу внутренних войск. Рекомендовано продолжить обследование в Главном клиническом госпитале войск национальной гвардии (г. Балашиха).

В январе 2016 года, в период госпитализации в главном клиническом госпитале дополнительно обследован. Проведена электронейромиография мочевого пузыря и нижних конечностей, выявлены признаки умеренного демиелинизирующего поражения сенсорных волокон и незначительного демиелинизирующего поражения моторных волокон нервов нижних конечностей. При МРТ головного мозга выявлены признаки начальных проявлений сосудистой энцефалопатии. По данным МРТ спинного мозга патологических изменений не получено.

Таким образом, на основании данных жалоб, анамнеза, клинической картины заболевания, лабораторно-инструментальных исследований выставлен диагноз: Автономный нейрогенный мочевой пузырь в рамках диабетической вегетативно-сенсорно-моторной полинейропатии. Диабетическая дистальная

симметричная сенсорно-моторная полинейропатия нижних конечностей. Сахарный диабет 2 типа, инсулинопотребный, тяжелое течение, декомпенсация.

Проводилась специфическая терапия инсулином, препаратами альфа-липоевой кислоты, электростимуляция мочевого пузыря, сеансы гипербарической оксигенации. На фоне лечения удалось снизить объем остаточной мочи до 250 мл. От предложенной троакарной эпицистостомии отказался. Пациенту рекомендован режим принудительных мочеиспусканий (мочеиспускание по часам, независимо от появления позыва к мочеиспусканию, 1 раз в 3 часа, при каждом акте совершать натуживание 3 раза через каждые 5 минут).

По результатам проведенной военно-врачебной экспертизы пациент уволен с военной службы. Дальнейшее наблюдение и лечение его рекомендовано в системе гражданского здравоохранения.

### Список литературы

Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скорцова В.И., Гехт А.Б. Неврология. Национальное руководство / Под редакцией Е.И. Гусева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1064 с.

Гладинец И.В. Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики нервных болезней в практике войскового врача: сборник материалов межведомственной научно-практической конференции.

Военно-медицинское управление Главного командования войск национальной гвардии, Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии. Балашиха. 2016. 73 с.

Урология. Национальное руководство / Под редакцией Н.А. Лопаткина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 1024 с.

Эндокринология. Национальное руководство / Под редакцией И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013. 752 с.

### References

Gusev E.I., Konovalov A.N., Skvortsova V.I., Geht A.B. *Neurologiya. Natsionalnoye rukovodstvo* [Neurology. National leadership]. Gusev E.I. (ed). Moscow, GEOTAR-Media, 2009, 1062 p.

Gladinets I.V. *Aktualnye voprosy diagnostiki, lechenia i profilaktiki nervnyh bolezney v praktike voiskovogo vracha* (sbornik materialov nauchno-prakticheskoi konferencii) [Actual problems of diagnosis, treatment and prevention of neurological diseases in practice of army doctor]. Balashiha, 2016, 73 p.

Lopatkin N.A. (ed). *Urologiya. Natsionalnoye rukovodstvo* [Urology. National leadership]. Moscow, 2011, 1024 p.

Dedov I.I., Melnitchenko G.A. (eds). *Endocrinologiya. Natsionalnoye rukovodstvo* [Endocrinology. National leadership]. Moscow, 2013, 752 p.

# СТОМАТОЛОГИЯ

УДК 616.716.4-007.272-073-059-036.83(021)

## ТОПОГРАФИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ГОЛОВОК НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У ПАЦИЕНТОВ С МЫШЕЧНО-СУСТАВНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА И АНОМАЛИЯМИ ПРИКУСА

*Жулев Е.Н., Ершов П.Э., Ершова О.А.*

ФГБОУ ВО Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России, Нижний Новгород, Россия (603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1), e-mail: [rector@gma.nnov.ru](mailto:rector@gma.nnov.ru).

Изучая публикации отечественных и зарубежных авторов, для нас стало очевидно, что одной из предпосылок развития мышечно-суставной дисфункции у пациентов молодого возраста являются аномалии прикуса. Во многих случаях ортодонтическое лечение таких пациентов проводится без анализа положения головки нижней челюсти и, как следствие, это приводит к развитию выраженного болевого симптома. Целью данного исследования явилась оценка корреляции между положением головки нижней челюсти в височно-нижнечелюстном суставе и видом прикуса у пациентов с мышечно-суставной дисфункцией ВНЧС. С помощью конусно-лучевой компьютерной томографии по разработанной нами методике были обследованы височно-нижнечелюстные суставы 142 пациентов (284 ВНЧС), в каждом из которых изучали верхнюю, переднюю и заднюю суставные щели. Результаты анализа положения головок нижней челюсти подвергались статистической обработке с помощью критерия хи-квадрат. Установлена статистически значимая зависимость между положением головок ВНЧС и видом прикуса. В результате исследования сделан вывод о том, что пациенты с мышечно-суставной дисфункцией ВНЧС при дистальном или глубоком прикусах чаще всего имеют дистальное смещение головок нижней челюсти в суставной ямке.

Ключевые слова: мышечно-суставная дисфункция, височно-нижнечелюстной сустав, прикус.

## HEADS OF TOPOGRAPHIC ANATOMY OF THE MANDIBLE IN PATIENTS WITH MUSCLE-ARTICULAR DYSFUNCTION OF THE TEMPOROMANDIBULAR JOINT AND MALOCCLUSIONS

*Zhulev E.N., Ershov P.E., Ershova O.A.*

Nizhny Novgorod State Medical Academy (603005, Russia, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky Square, 10/1), e-mail: [rector@gma.nnov.ru](mailto:rector@gma.nnov.ru).

Studying the publication of domestic and foreign authors, for us it became apparent that one of the prerequisites for the development of the musculo-articular dysfunction in young patients are malocclusion. In many cases, these patients orthodontic treatment is performed without analysis of the position of the head of the mandible and consequently, it leads to the development of severe pain symptom. The aim of this study was to evaluate the correlation between the position of the head of the mandible in the temporomandibular joint and occlusal views of patients with musculo-articular TMJ dysfunction. With the cone-beam computed tomography by our method were examined temporomandibular joint 142 patients (284 TMJ), each of which studied the top, front and rear joint spaces. The results of analysis of the position of the lower jaw heads were subjected to statistical analysis using the chi-square test. A statistically significant relationship between the position of the temporomandibular joint head and a view of the bite. The study concluded that patients with musculo-articular dysfunction TMJ at the distal or deep bite often have distal displacement of the mandible head in the articular fossa.

Key words: diseases of temporomandibular joint, temporomandibular joint, the bite.

### Введение

Зубные ряды, жевательные мышцы и височно-нижнечелюстной сустав (ВНЧС) являются единым сбалансированным механизмом, обеспечивающим полноценную работу зубочелюстной системы. Заболевания ВНЧС встречаются довольно часто и диагностируются у 60–80% стоматологических больных. Нередко аномалии прикуса и деформации зубных рядов сопровождаются нарушениями в ВНЧС, что проявляется в изменении внутрисуставных взаимоотно-

шений. Ряд авторов указывает на корреляцию между положением головки нижней челюсти в суставной впадине с видом аномалии прикуса в 34–87% случаев в зависимости от числа обследованных [4, 6, 7]. Другие авторы, напротив, считают положение головок нижней челюсти параметром, не зависящим от типа прикуса [5, 8].

Несмотря на то, что известно влияние аномалий зубочелюстной системы на функциональное состояние ВНЧС, многие врачи ортодонты при лечении зубочелюстных аномалий делают акцент только на

исправление положения отдельных зубов и формы зубных дуг, а положение головок нижней челюсти в ВНЧС оставляют без внимания. У таких пациентов часто после ортодонтического лечения появляются жалобы на боль и щелчки в ВНЧС, ограничение открывания рта, быструю утомляемость жевательных мышц [9]. Высокая распространенность мышечно-суставной дисфункции ВНЧС на популяционном уровне, отсутствие единого мнения о влиянии аномальных видов прикуса на развитие делают актуальным изучение топографии головок нижней челюсти в ВНЧС [1, 2, 3, 9].

Цель исследования: изучить взаимосвязь между аномалиями прикуса и положением головок нижней челюсти у пациентов с мышечно-суставной дисфункцией ВНЧС.

### Материал и методы

На кафедре ортопедической стоматологии и ортодонтии НижГМА нами было обследовано 142 пациента в возрасте от 16 до 25 лет (125 женщин и 17 мужчин) с мышечно-суставной дисфункцией ВНЧС, осложненной аномалиями прикуса. Был проведен инструментальный осмотр с заполнением медицинских карт стоматологического больного. При осмотре пациентов с мышечно-суставной дисфункцией ВНЧС на фоне аномалий прикуса было выявлено, что чаще всего эта патология встречается у лиц с дистальным, глубоким и ортогнатическим видами прикуса.

Одним из основных методов обследования больных с мышечно-суставной дисфункцией ВНЧС является конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ). В клинике ортопедической стоматологии стоматологической поликлиники НижГМА всем пациентам с мышечно-суставной дисфункцией ВНЧС, осложненной аномалиями прикуса, мы проводили КЛКТ верхней челюсти с захватом части синусов и ВНЧС с разрешением 16\*10 в стандартной укладке в положении закрытого рта с использованием томографа PaX-i3D Green. При анализе КТ мы обращали внимание на симметричность положения головок нижней челюсти в суставных ямках в сагиттальной плоскости. Анализ проводился с помощью методики, разработанной на кафедре ортопедической стоматологии и ортодонтии (Жулев Е.Н., Ершов П.Э., Ершова О.А., 2016). Этим способом нами были исследованы компьютерные томограммы правого и левого ВНЧС 142 пациентов, обратившихся на кафедру ортопедической стоматологии и ортодонтии НижГМА с мышечно-суставной дисфункцией, сочетающейся с аномалиями прикуса.

Методика заключается в следующем: исследование положения головок нижней челюсти проводится в сагиттальной плоскости. Чтобы выбрать срез с наибольшим размером головки, необходимо в аксиальной плоскости найти ее наибольший продольный размер. На срезе с наибольшим размером головки нижней челюсти в середину головки установить курсор с центром трехмерной системы координат «О». Затем в сагиттальной проекции для пространственной взаимосвязи системы координат с костными ориентирами необходимо провести линию Ужумецкене (1970) от вершины суставного бугорка до нижнего края слухового прохода. После провести линию, параллельную линии «А», через центр координат «О» – линия «Х». Затем опустить перпендикуляр к линии «Х» через точку «О» – ли-

ния «У». Величина верхней суставной щели измеряется на линии «У» как расстояние между кортикальными пластинками суставной впадины и головки нижней челюсти. Для измерения ширины передней и задней суставных щелей на линии «Х» необходимо построить углы по 45 градусов –  $A_1OA_2$  и  $B_1OB_2$  и на лучах  $OA_1$  и  $OB_1$  измерить расстояние от кортикальной пластинки суставной впадины до кортикальной пластинки головки нижней челюсти, что является шириной передней и задней суставных щелей соответственно (рис. 1).

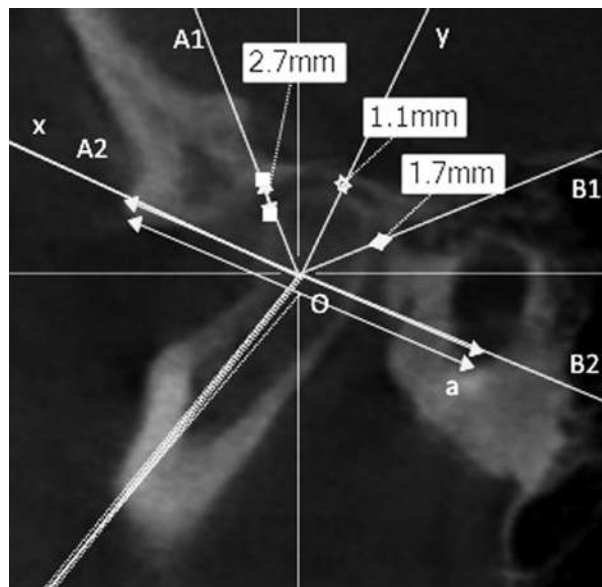


Рис. 1. КЛКТ ВНЧС. Сагиттальная проекция для измерения передней (2,7 мм), верхней (1,1 мм) и задней (1,7 мм) суставных щелей.

При оценке смещения головок нижней челюсти по данным КЛКТ – центрическое положение последних в суставной впадине, когда суставная щель равномерна во всех отделах, а также переднее положение головок, при котором наблюдалось сужение переднего отдела суставной щели, мы принимали за варианты нормы. Смещение головок нижней челюсти кверху и кзади, сопровождающееся сужением верхнего и заднего отделов суставной щели, расценивалось нами как патология.

Полученные данные подвергали статистической обработке: с помощью критерия хи-квадрат была проверена гипотеза о независимости признаков «Вид прикуса» и «Положение головки ВНЧС». В качестве критического был принят уровень значимости  $p=0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

В ходе исследования полученных изображений КЛКТ нами была выявлена следующая взаимосвязь между определенными видами прикуса и направлением смещения суставных головок. В группе лиц с ортогнатическим видом прикуса смещение головок нижней челюсти наблюдалось в 30% случаев, а центрическое положение – в 70%. При дистальном прикусе в 79,2% случаев наблюдалось смещение головок нижней челюсти кверху и кзади, и лишь в 20,8% случаев головки занимали центрическое положение. У лиц с глубоким видом прикуса в 67,9% наблюдалось смещение головок кзади и кверху, а в 32,1% смеще-

ния не наблюдалось. У 10% пациентов с мезиальным прикусом наблюдалось смещение головок, а в 90% – правильное их положение. В группе лиц с глубоким резцовым перекрытием и соотношением первых моляров по I классу Энгля 60% имели смещение голо-

вок нижней челюсти кзади и назад. В группе людей с прямым и открытым прикусами количество лиц с нормальным положением головок нижней челюсти и с неправильным положением оказалось одинаковым (табл. 1).

Таблица 1

**Положение головок нижней челюсти в зависимости от вида прикуса**

Вид прикуса \ Положение головки ВНЧС	Патология	Норма	Всего
Ортогнатический	12 (30%)	28 (70%)	40
Дистальный	38 (79,2%)	10 (20,8%)	48
Мезиальный	1 (10%)	9 (90%)	10
Глубокий	19 (67,9%)	9 (32,1%)	28
Глубокое резцовое перекрытие	6 (60%)	4 (40%)	10
Открытый	1 (50%)	1 (50%)	2
Прямой	2 (50%)	2 (50%)	4

При статистической обработке данных таблицы получили значение критерия хи-квадрат = 33,3591, уровень значимости  $p = 0,0000089$ , что меньше принятого критического уровня 0,05, что указывает о наличии связи между типом прикуса и положением головок ВНЧС.

Анализ полученных результатов позволяет говорить о наличии статистически значимой корреляции между изменением положения головок нижней челюсти в суставной впадине с дистальным и глубоким видами прикуса. При этом наблюдалось смещение головок нижней челюсти кверху и кзади более чем в 79,2% и 67,9% случаев соответственно. Величина смещения составила от 1,6 до 2,5 мм (табл. 2). Изучение результатов измерения величин смещения головок нижней челюсти показало, что у пациентов с глубоким видом прикуса смещение головок нижней челюсти в височно-нижнечелюстном суставе было

выражено больше, чем у больных с дистальным прикусом.

У лиц с глубоким резцовым перекрытием и соотношением первых моляров по I классу Энгля смещение головок наблюдалось примерно в 60% случаев, что не дает нам право утверждать о большом влиянии этого вида перекрытия передних зубов на неправильное положение головок нижней челюсти в ВНЧС.

Не обнаружено строгой корреляции между положением головок нижней челюсти и мезиальным, прямым, открытым и ортогнатическим видами прикуса. Эти результаты, на наш взгляд, могут быть обусловлены недостаточным количеством пациентов с мышечно-суставной дисфункцией ВНЧС, сочетающейся с этими видами ортогнатического и аномальных прикусов, обратившихся на кафедру ортопедической стоматологии и ортодонтии НижГМА.

Таблица 2

**Величина смещения головок нижней челюсти при дистальном и глубоком видах прикуса**

Смещение головок нижней челюсти, мм \ Вид прикуса	Дистальный	Глубокий
До 1,5	10 (20.8 %)	6 (21.4 %)
1,6 – 2,5	24 (50%)	10 (35.7 %)
От 2,6	14 (29.2%)	12 (42.9 %)

### Заключение

Таким образом, полученные нами результаты исследования свидетельствуют о существовании взаимосвязи аномальных прикусов (дистального и глубокого) с положением головок нижней челюсти, что позволяет сделать вывод об определенной роли аномальных прикусов в патогенезе развития мышечно-суставной дисфункции ВНЧС.

Следует также отметить, что на положение головок нижней челюсти, а также на морфофункциональное состояние височно-нижнечелюстных суставов в целом влияет целый комплекс факторов, которые

необходимо учитывать при диагностике и лечении мышечно-суставной дисфункции ВНЧС. С другой стороны, перед лечением зубочелюстных аномалий, особенно дистального и глубокого видов прикусов, необходимо исследовать положение головок нижней челюсти с помощью КЛКТ и при обнаружении последних проводить обязательную коррекцию до начала ортодонтического лечения.

### Список литературы

1. Джаханара С., Персин А.С., Матвеев В.М. Нарушение функции ВНЧС у пациентов с

дистальной окклюзией // Ортодонтия. 2003. № 2. С. 33–36.

2. Ишмурзин П.В., Данилова М.А. Лечение дистальной окклюзии зубных рядов, сочетанной с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава // Проблемы стоматологии. 2012. № 1. С. 70–75.

3. Кудрявцева О.А. Особенности диагностики и лечения больных с зубочелюстными аномалиями, осложненными заболеваниями височно-нижнечелюстных суставов: автореф. дисс. канд. мед. наук: 14.01.14. СПб. 2010. 17 с.

4. Онопа Е.Н., Смирнов К.В., Смирнова Ю.В. и др. Анализ результатов комплексного обследования пациентов с мышечно-суставной дисфункцией // Институт стоматологии. 2002. № 2. С. 38–41.

5. Петросов Ю.А. Диагностика и ортопедическое лечение заболеваний височно-нижнечелюстного сустава // Краснодар: Совет. Кубань. 2007. 304 с.

6. Силин А.В. Влияние аномалий прикуса на морфофункциональное состояние височно-нижнечелюстного сустава // Институт стоматологии, 2003. № 2. С. 54–56.

7. Хватова В.А. Клиническая гнатология. М.: Медицина, 2005. 295 с.

8. Шипика Д.В. Совершенствование диагностики и лечения заболеваний ВНЧС у пациентов с аномалиями прикуса: автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2012. 26 с.

9. Okeson J.P. Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion. Quintessence, 7-th Edition. 2012. 488 p.

## References

1. Dzhahanara S., Persin A.S., Matveev V.M.

Impaired function of the TMJ in patients with distal occlusion. *Ortodontiya*. 2003, no.2, pp. 33–36.

2. Ishmurzin P.V., Danilova M.A. Treatment of distal occlusion of the dentition, associated with dysfunction of the temporomandibular joint. *Problemy stomatologii*. 2012, no. 1, pp. 70–75.

3. Kudryavtseva O.A. *Osobennosti diagnostiki i lecheniya bol'nykh s zubochehyustnymi anomaliyami, oslozhnennymi zabolevaniyami visochno-nizhnechehyustnykh sustavov* [Peculiarities of diagnostics and treatment of patients with dentofacial anomalies, complicated by disorders of the temporomandibular joints]. (PhD Thesis), 14.01.14. St-Petersburg, 2010, 17 p.

4. Onopa E.N., Smirnov K.V., Smirnova Yu.V. et al. Analysis of the results of complex examination of patients with musculo-articular dysfunction *Institut stomatologii*. 2002, no. 2, pp. 38–41.

5. Petrosov Yu.A. Diagnostics and orthopedic treatment of diseases of the temporomandibular joint. *Krasnodar: Sovet. Kuban'*. 2007. 304 p.

6. Silin A.V. Influence of malocclusion on the morphological and functional state of the temporomandibular joint. *Institut stomatologii* 2003, no. 2, pp. 54–56.

7. Khvatova V.A. *Klinicheskaya gnatologiya*. M.: Meditsina, 2005. 295 s.

8. Shipika D.V. Sovershenstvovanie diagnostiki i lecheniya zabolevaniy VNChS u patsientov s anomaliyami prikusa: avtoref. dis. kand. med. nauk. M., 2012. 26 s.

9. Okeson J.P. Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion. Quintessence, 7-th Edition. 2012. 488 p.

УДК 616.31-018.7-07-08:615.8

## ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА ГИНГИВИТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА ИНФРАКРАСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ ПОЛОСТИ РТА

Казарина Л.Н., Сметанина О.А., Гордецов А.С., Красникова О.В.

ФГБОУ ВО Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России, Нижний Новгород, Россия (603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1), e-mail: olga\_sm\_arkul@mail.ru

В работе приведены материалы исследования по изучению метода инфракрасной спектроскопии биологических жидкостей полости рта с целью ранней диагностики хронического катарального гингивита. С помощью данной методики можно на ранних, доклинических этапах прогнозировать появление гингивита у детей, что подтверждают полученные нами результаты. После проведенного нами комплексного лечения хронического катарального гингивита наблюдается нормализация клинического состояния тканей пародонта у пациентов. Инфракрасная спектроскопия является неинвазивным методом, незатратным, простым в исполнении и высокоинформативным и может быть использована как альтернативный способ не только в диагностике заболеваний пародонта, но и при изучении начальных форм проявления заболевания, для оценки отдаленных результатов лечения.

Ключевые слова: хронический катаральный гингивит, диагностика и профилактика гингивита, инфракрасная спектроскопия биологических жидкостей полости рта.

## DIAGNOSTICS AND PREVENTION OF GINGIVITIS USING INFRARED SPECTROSCOPY OF BIOLOGICAL FLUIDS OF THE ORAL CAVITY

Kazarina L.N., Smetanina O.A., Gordetsov A.S., Krasnicova O.V.

Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia (603005, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky Square, 10/1), e-mail: olga\_sm\_arkul@mail.ru

**In the article the materials of studies on the effectiveness of the use of the method of infrared spectroscopy of oral biological fluids for early diagnostics of chronic catarrhal gingivitis are presented. Using this technique it is possible to predict the appearance of gingivitis in children at an early, pre-clinical stage, which is confirmed by our results. After the treatment the positive dynamics of the clinical state of periodontal tissues in patients are observed. Infrared spectroscopy is a non-invasive method, inexpensive, easy to perform and highly informative and can be used as an alternative way not only in the diagnosis of a periodontal disease, but also in the study of early forms of manifestations of the disease to assess the long-term results of treatment.**

Key words: chronic catarrhal gingivitis, diagnosis and prevention of gingivitis, infrared spectroscopy of biological fluids of the oral cavity.

## Введение

Согласно эпидемиологическим данным одной из часто встречающихся патологий пародонта в подростковом возрасте наряду с кариесом является гингивит, о чем свидетельствуют многочисленные исследования отечественных и зарубежных авторов [8, 13]. Частота гингивита достигает почти 100%, чаще поражаются дети и лица молодого возраста до 25–30 лет. Самая высокая распространенность гингивита отмечена у детей 14–16 лет [2].

Определяющим звеном в развитии гингивита являются микроорганизмы, которые проявляют патогенные свойства на фоне плохой гигиены полости рта и сниженной общей и местной резистентности. К ослаблению действия этих факторов приводят гигиенические мероприятия в сочетании с мерами по усилению локальных защитных свойств полости рта против микрофлоры [7, 12, 13, 14].

При помощи профессиональной гигиены полости рта возможно удалить весь мягкий налет, который содержит большое количество микроорганизмов [6].

На основании выявленных отдельных звеньев патогенеза разработаны различные принципы ранней диагностики и лечения воспалительных заболеваний пародонта. Одним из наиболее перспективных является метод инфракрасной спектроскопии [3].

Инфракрасная спектроскопия (ИКС) – раздел молекулярной оптической спектроскопии, изучающей спектры поглощения и отражения электромагнитного излучения в ИК-области [4, 10]. Эту область используют для идентификации веществ, причем любые два вещества могут быть признаны идентичными, если их ИК-спектры в этой области полностью совпадают во всех деталях. Поэтому данную область спектра органических веществ (в том числе и входящих в состав биологических жидкостей и тканей) называют дактилоскопической [4, 10, 1].

Цель исследования – повышение эффективности диагностики и профилактики гингивита у детей путем использования метода инфракрасной спектроскопии биологических жидкостей полости рта.

## Материал и методы

Для решения поставленной цели нами на базе кафедры пропедевтической стоматологии НижГМА, кафедры общей химии НижГМА, лица № 165 г. Нижнего Новгорода было обследовано 50 детей в возрасте 15 лет, из них 25 детей с хроническим катаральным гингивитом и пациенты той же возрастной группы (25 человек) с отсутствием заболеваний пародонта.

Все обследованные были разделены на II группы:

I. 15-летние дети с гингивитом (25 человек), у которых проводилось изучение клинических показате-

телей и инфракрасных спектров ротовой жидкости с целью ранней диагностики и профилактики гингивита до и после лечения: профессиональная гигиена полости рта с использованием щеточек, штрипсов, пасты «Cleanic» и УЗ-скелера «MINI PIESON» для снятия наддесневых зубных отложений, обучению правильной чистке зубов и уходу за полостью рта с использованием средств и предметов гигиены фирмы R.O.C.S.; лечебной пасты R.O.C.S. BIONICA, зубной щетки R.O.C.S. TEENS soft для детей и подростков и витаминно-минерального комплекса R.O.C.S. MEDICAL – дополнительного источника кальция, фосфора, йода и витаминов В<sub>1</sub> и В<sub>6</sub> по 1 таблетке 3 раза в день в течение 30 дней.

II. Контрольную группу составили 15-летние дети (25 человек) с отсутствием заболеваний пародонта, которым была проведена профессиональная гигиена полости рта и обучение индивидуальной гигиене.

В работе были использованы следующие методы:

1. Клинический метод. Для этого нами была разработана карта эпидемиологического стоматологического обследования, в которой указаны данные об анамнезе, общесоматической патологии, прикусе, вредных привычках, о гигиеническом состоянии полости рта и степени выраженности воспалительной реакции тканей пародонта. Были определены следующие индексы: КПУ, индекс гигиены по Грин-Вермиллиону, РМА, пародонтального индекса ПИ (Russel), SBI – индекс кровоточивости десневой борозды по Мюлеманну, десневой индекс GI (Loe, Silness) и коммунальный пародонтальный индекс (CPI).

2. Лабораторный метод. Регистрацию ИК-спектров поглощения проводили на спектрофотометрах «Carl Zeiss Jena SPECORD IR-75» (Германия) и «Carl Zeiss Jena SPECORD M 80» (Германия), в диапазоне волновых чисел 1700–800 см<sup>-1</sup>. Основными частями спектрофотометра являются источник непрерывного теплового излучения, монохроматор и неселективный приемник излучения. Кювета с веществом помещается перед входной щелью. Поток излучения делится на два луча, один из которых может проходить через кювету сравнения. Забор ротовой жидкости проводился утром, натощак, путем сплевывания нестимулированной слюны в пробирку в объеме 2–3 мл [8]. Для очищения от грубодисперсных частиц ее пропускали через фильтровальную бумагу. Затем в течение двух дней ее высушивали при комнатной температуре. Образец готовили в виде суспензии с вазелиновым маслом и помещали в кювету.

3. Статистический метод. Полученные нами результаты исследования были статистически обработаны с помощью программы Stat Soft 7.0, определялся критерий Стьюдента и Манна-Уитни.

### Результаты и их обсуждение

Пациенты с диагнозом хронический катаральный гингивит легкой степени тяжести предъявляли жалобы на периодическую или постоянную кровоточивость десен во время еды или при чистке зубов, неприятный вкус и запах изо рта. При осмотре обнаруживались отек и гиперемия десневого края и межзубных сосочков, кровоточивость из вершины сосочков при надавливании у их основания, зубные отложения в виде наддесневого зубного камня.

У детей контрольной группы отмечено здоровое состояние пародонта.

После проведенного нами лечения у детей 1 группы клинически отмечается уменьшение или отсутствие отека десневого края и межзубных сосочков, отсутствие кровоточивости из вершины сосочков при надавливании у их основания. Симптом кровоточивости снизился в 9,8 раза с  $0,49 \pm 0,03$  до  $0,05 \pm 0,07$  баллов. Индекс РМА снизился в 2,3 раза с  $20,08 \pm 0,06$  до  $8,85 \pm 0,07$  баллов. Десневой индекс также снизился с  $0,29 \pm 0,04$  до  $0,11 \pm 0,09$ . Пародонтальный индекс (ПИ) снизился значительно: с  $1,18 \pm 0,03$  до  $0,48 \pm 0,05$  баллов. Полученные результаты клинического обследования представлены в таблице № 1.

Таблица 1

**Состояние тканей пародонта у детей 1 группы до и после проведения комплексного лечения**

Показатель	Группа с ХГ легкой степени тяжести	
	До лечения	После лечения
Индекс кровоточивости по Мюллеману-Коуэллу, баллы	$0,49 \pm 0,03^*$	$0,05 \pm 0,07^*$
РМА, %	$20,08 \pm 0,06^*$	$8,85 \pm 0,07^*$
Десневой индекс GI (Loe, Silness), баллы	$0,29 \pm 0,04^*$	$0,11 \pm 0,09^*$
Пародонтальный индекс – ПИ (Russel), баллы	$1,18 \pm 0,03^*$	$0,48 \pm 0,05^*$

\* – достоверное отличие по сравнению с контрольной группой ( $p \leq 0,01$ )

Представленные в таблице данные демонстрируют положительную динамику проведенного нами лечения.

В качестве расчетных ИК-спектроскопических величин найдены 4 параметра (П<sub>1</sub> (1165/1070), П<sub>2</sub>

(1165/1150), П<sub>3</sub> (1165/1140), П<sub>4</sub> (1040/1070), являющиеся частными от деления высот пиков аналитических полос поглощения макроэргических соединений ротовой жидкости друг на друга (нуклеозид три-, ди-, монофосфорные кислоты и их производные) (таблица 2) [4, 10].

Таблица 2

**Изменение параметров инфракрасных спектров ротовой жидкости при гингивите**

	Параметр 1 (1165/1070)	Параметр 2 (1165/1150)	Параметр 3 (1165/1140)	Параметр 4 (1040/1070)
Контрольная группа	$0,39 \pm 0,05$	$0,61 \pm 0,01$	$0,55 \pm 0,25$	$0,84 \pm 0,02$
Группа пациентов до лечения	$0,17 \pm 0,02^*$	$0,28 \pm 0,06^*$	$0,41 \pm 0,01^*$	$0,63 \pm 0,03^*$
Группа пациентов после лечения	$0,45 \pm 0,04$	$0,75 \pm 0,04^*$	$0,54 \pm 0,75$	$1,66 \pm 0,55^*$

\* – достоверное отличие по сравнению с контрольной группой ( $p \leq 0,01$ )

Выявленные диагностические аналитические параметры инфракрасных спектров были использованы для построения дифференциально-диагностических профилей «норма»-«патология» гингивита у детей (рис. 1).

Анализ дифференциально-диагностического профиля показывает улучшение полученных параметров ИК-спектров после проведенного комплексного лечения гингивита у детей.

### Заключение

Предложенный нами современный метод диагностики хронического гингивита с использованием метода инфракрасной спектроскопии ротовой жидкости принципиально отличается от других известных методик, так как он позволяет на ранних, доклинических этапах прогнозировать появление гингивита.

Данная методика является неинвазивной, простой в исполнении, информативной и экономически незатратной, что тоже немаловажно для широкого ее внедрения и использования в стоматологии, как с целью ранней диагностики гингивита, так и оценки эффективности лечения воспалительных заболеваний пародонта.

### Список литературы

1. Гордецов А.С. Инфракрасная спектроскопия биологических жидкостей и тканей // Современные технологии в медицине. 2010. № 1. С. 84–98.

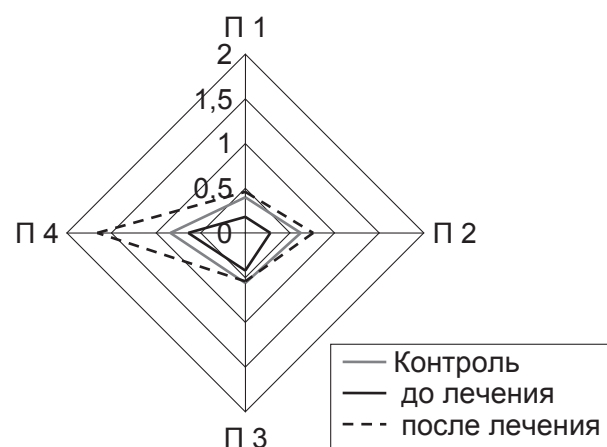


Рис. 1. Дифференциально-диагностические профили «норма»-«патология» гингивита



2. Григорьян А.С., Грудянов А.И., Рабухина Н.А., Фролова О.А. *Болезни пародонта*. М., 2004. 320 с.
3. Казарина Л.Н., Гордецов А.С., Красникова О.В., Рунова О.А. Патент № 2 555 762, МПК G01N 33/50. РФ. Способ диагностики кариеса/ № 2013148608/15; заяв. 31.10.2013; опуб. 10.07.2015, Бюл. № 19, 6 с.
4. Кейтс М. *Техника липидологии. Выделение, анализ идентификация липидов*. М: Мир, 1975. 112 с.
5. Красникова О.В. Физиологический анализ инфракрасных спектров плазмы крови животных в норме и при экспериментальном онкогенезе. Автореф. дис. ... канд. биол. наук (03.03.01; 03.01.04). Нижний Новгород, 2011. 22 с.
6. Кузьмина Э.М., Янушевич О.О. Профилактическая стоматология. М., 2016. 200 с.
7. Лукиных Л.М. Профилактика кариеса зубов и болезней пародонта. М., 2003. 196 с.
8. Николаев А.И., Цепов Л.М. Практическая терапевтическая стоматология. СПб.: Изд-во СПбИС, 2001. 390 с.
9. Рунова О.А. Ранняя диагностика кариеса методом инфракрасной спектроскопии биологических жидкостей и тканей полости рта: дис. ... канд. мед. наук. Нижний Новгород, 2015. С. 28.
10. Рапопорт Ж.Ж., Балувев Г.Р. Метод инфракрасной спектроскопии при изучении злокачественных болезней крови / Сб. науч. трудов. Красноярского мед. ин-та. Красноярск: КГМИ, 1963. С. 324–328.
11. Afanasyeva N.I., Kolyakov S.F., Butvina L.N. Remote skin tissue diagnostics in vivo by fiber optic evanescent wave Fourier transform infrared (FEW-FTIR) spectroscopy. SPIE 1998. 3257. С. 260–266.
12. Arowojolu, M.O., Dosumu E.B., Onyeaso C.O., Lawoyin J.O. Effects of some risk factors and immunodeficiencies on the periodontium. A review. // Afr. J. Med.Sci. 2002 Sep; 31(3): 195–9.
13. Emingil G., Cinarcik S., Baylas H. Levels of platelet-activating factor in gingival crevicular fluid and gingival tissue in specific periodontal diseases // J Periodontol. 2001. Vol. 72, N 8. P. 1032–1037.
14. Fine D.H., Furgang D., Beydouin F. Lactoferrin iron levels are reduced in saliva of patients with localized aggressive periodontitis // J Periodontol. 2002. Vol. 73, N 6. P. 624–630.
- Frolova O.A. *Bolezni parodonta* [Periodontal diseases]. Moscow, 2004, 320 p.
3. Kazarina L.N., Gordetsov A.S., Krasnikova O.V., Runova O.A. Patent number 2,555,762, IPC G01N 33/50. Russian Federation. A method for diagnosing caries .N 2013148608/15; appl. 31/10/2013; publ. 07.10.2015; Bull. № 19, 6 p.
4. Cates M. *Tekhnika lipidologii. Vydelenie, analiz identifikatsiya lipidov* [Technology lipidology. Isolation, identification analysis of lipids]. Moscow: Mir, 1975. 112 p.
5. Krasnikova O.V. Physiologica analysis of infrared spectru of blood plasma of animals under normal and experimental oncogenesis (03/03/01; 03/01/04). *Nizhegor. gos. universitet im. N.I. Lobachevskogo. Nizhny Novgorod*, 2011. 22 p.
6. Kuzmina E. M., Yanushevich O.O. *Profilakticheskaya stomatologiya* [Preventive stomatologiya]. Moscow, 2016, 200 p.
7. Lukinykh L.M., *Profilaktika kariessa zubov i bolezney parodonta* [Prevention of dental caries and diseases parodonta]. Moscow, 2003. 196 p.
8. Nikolaev A.I., Tsepov L.M. *Prakticheskaya terapevticheskaya stomatologiya* [Practical dentistry]. St-Petersburg: Publishing house SPb, 2001. 390 p.
9. Runova O.A. *Rannyya diagnostika kariessa metodom infrakrasnoy spektroskopii biologicheskikh zhidkostey i tkaney polosti rta* [Early diagnosis of caries by infrared spektroskopii biological fluids and tissues of the oral cavity] (PhD Thesis). Nizhny Novgorod, 2015, 28 p.
10. Rapoport J.J., Baluev G.R. *Metod infrakrasnoy spektroskopii pri izuchenii zlokachestvennykh bolezney krovi* [Infrared spectroscopy method in the study of blood malignant diseases]. Collection of research papers. Krasnoyarsk: KSMI, 1963, p. 324–328
11. Afanasyeva N.I., Kolyakov S.F., Butvina L.N. Remote skin tissue diagnostics in vivo by fiber optic evanescent wave Fourier transform infrared (FEW-FTIR) spectroscopy. SPIE 1998, 3257. pp. 260–266.
12. Arowojolu M.O., Dosumu E.B., Onyeaso C.O. Lawoyin J.O. Effects of some risk factors and immunodeficiencies on the periodontium. A review. *Afr. J. Med.Sci.* 2002 Sep; 31(3): 195 p.
13. Emingil G., Cinarcik S., Baylas H. Levels of platelet-activating factor in gingival crevicular fluid and gingival tissue in specific periodontal diseases. *J Periodontol.* 2001. Vol. 72, N 8, P.1032–1037.
14. Fine D.H., Furgang D., Beydouin F. Lactoferrin iron levels are reduced in saliva of patients with localized aggressive periodontitis. *J Periodontol.* 2002. Vol. 73, N 6. P. 624–630

## References

УДК: 616.311.2-002+616.31-083-053.2/.6+616.248:615.834/838

## ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ НА СОСТОЯНИЕ ГИГИЕНЫ ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ КАТАРАЛЬНЫМ ГИНГИВИТОМ НА ФОНЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

<sup>1</sup>Полецук О.Ю., <sup>1</sup>Романенко И.Г., <sup>1</sup>Каладзе К.Н., <sup>2</sup>Громова С.Н.

<sup>1</sup>Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия (294006, бульвар Ленина 5/7, Симферополь), e-mail: pol.o.u@inbox.ru

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: Kf32@kirovngma.ru

Гигиеническое состояние полости рта является одним из важнейших факторов и пусковым механизмом для развития воспаления в тканях пародонта. Особенно это актуально для детского возраста.

Исследования детей проводили в 2-х возрастных группах: в возрасте 7–9 и 10–12 лет. Распределение больных производилось в зависимости от формы и степени тяжести бронхиальной астмы (БА). Для оценки гигиенического состояния полости рта использовали индекс Грина-Вермильона (ОHI-S) для определения состояния тканей пародонта у детей использовали индекс гингивита РМА. Проведенные клинические исследования зафиксировали у детей с хроническим катаральным гингивитом на фоне бронхиальной астмы неудовлетворительное и плохое состояние гигиены полости рта во всех возрастных группах. Разработанные методы лечения направлены на коррекцию гигиенического состояния полости рта у детей 7–12-летнего возраста, улучшение состояния тканей пародонта. Проведенные исследования показали, что все разработанные методы лечения оказывают выраженное противовоспалительное действие на ткани пародонта. Улучшается гигиеническое состояние полости рта у детей с генерализованным хроническим катаральным гингивитом, страдающих БА, в возрастных группах от 7 до 12 лет. При этом наиболее существенное снижение показателей индексов РМА и Грина-Вермильона (ОHI-S) установлено у детей, которым применяли комбинированный метод лечения (БРС +«Биоль») во всех возрастных группах.

Ключевые слова: гингивит, гигиена полости рта, дети, бронхиальная астма, санаторно-курортное лечение.

## THE INFLUENCE OF COMPLEX SANATORIUM TREATMENT ON THE STATE OF ORAL HEALTH IN CHILDREN WITH CHRONIC CATARRHAL GINGIVITIS ON THE BACKGROUND OF BRONCHIAL ASTHMA

<sup>1</sup>Polishchuk O.Yu., <sup>1</sup>Romanenko I.G., <sup>1</sup>Kaladze K.N., <sup>2</sup>Gromova S.N.

<sup>1</sup>Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia (294006, Simferopol, Lenin Boulevard, 5/7), e-mail: pol.o.u@inbox.ru

<sup>2</sup>Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: Kf32@kirovgma.ru

**The hygienic condition of the oral cavity is one of the most important factors and the trigger for the development of inflammation in periodontal tissues. This is especially true for children.**

**Study of children conducted in 2 age groups: ages 7-9 and 10 – 12 years. The distribution of the patients was done depending on the shape and severity of bronchial asthma (BA).**

**To assess the hygienic state of the oral cavity used the index Green-Vermillion (OHI-S), to determine the state of periodontal tissues in children used the gingivitis index PMA.**

**Clinical studies recorded in children with chronic catarrhal gingivitis on the background of bronchial asthma inadequate and poor state of oral health in all age groups. Developed methods of treatment aimed at correcting the hygienic condition of the mouth in children 7–12 years of age, the health of the periodontal tissues.**

**Studies have shown that all the developed methods of treatment have a pronounced anti-inflammatory effect on periodontal tissues. Improves hygienic condition of the oral cavity in children with chronic generalized catarrhal gingivitis suffering from asthma in the age groups from 7 to 12 years. The most significant reduction in indices of PMA and Green-Vermillion (OHI-S) have children who used the combined method of treatment (BRS +»Biolle») in all age groups.**

Key words: gingivitis, oral hygiene, children, bronchial asthma, sanatorium-resort treatment.

### Введение

Воспалительные заболевания пародонта по-прежнему остаются наиболее распространенными формами патологии пародонтального комплекса [2, 5, 6]. В России распространенность заболеваний пародонта составляет 60–90%, что свидетельствует о необходимости поиска новых подходов в лечении этой патологии [4, 13]. Одним из факторов, определяющих частоту и интенсивность, течение заболеваний пародонта у детей, является общесоматическая патология [2, 3, 9, 12].

У детей с бронхиальной астмой отмечается ротовой тип дыхания, что создает неблагоприятные условия для твердых тканей зуба и пародонта, усиливая воздействие микрофлоры и других патогенных факторов [8]. При воспалительных заболеваниях пародонта и бронхиальной астме, скорее всего, имеет место единый иммунно-воспалительный характер возникновения, затрагивающий как полость рта, так и дыхательные пути [7]. Согласно литературных данных, распространенность заболеваний пародонта у данного контингента чрезвычайно высока [4, 5, 6, 10].

Анализ полученных данных установил, что в структуре воспалительных заболеваний пародонта у детей с БА преобладали хронический генерализованный катаральный гингивит (ХГКГ) (72,30% случаев) и хронический гипертрофический гингивит (17,4% случаев).

Гигиеническое состояние полости рта является одним из важнейших факторов и пусковым механизмом для развития воспаления в тканях пародонта. Особенно это актуально для детского возраста. Известно, что систематическое применение гигиенических средств у детей с хроническим катаральным гингивитом обеспечивает определенный профилактический эффект [1, 6]. Однако рекомендации в детском возрасте обычно сводятся к использованию зубных щеток и различных лечебно-профилактических паст. При этом не всегда учитывается наличие общего соматического заболевания.

Такой подход не может гарантировать положительный результат – достижение адекватного гигиенического состояния органов полости рта и устранение признаков воспаления в тканях пародонта,

особенно у детей с генерализованным хроническим катаральным гингивитом, которые страдают БА. Поэтому требования к гигиене полости рта у этих детей как в аспекте лечения, так и профилактики должны базироваться на обоснованных подходах к видению данной проблемы [5, 11], т.е. с учетом не только возраста ребенка, но и склонностью к образованию у него зубного налета.

Целью нашего исследования явилось изучение влияния комплексного санаторно-курортного лечения на состояние гигиены полости рта при генерализованном хроническом катаральном гингивите у детей с БА.

## Материал и методы

Исследования детей проводили в 2-х возрастных группах: 48 детей были в возрасте 7–9 лет (ранний период сменного прикуса) и 72 – в возрасте 10–12 лет (период позднего сменного прикуса). Распределение больных производилось в зависимости от формы и степени тяжести БА. В связи с этим первую группу составили дети с персистирующей формой БА легкой степени тяжести (91 человек), вторую группу – дети с персистирующей формой БА средней степени тяжести (29 человек). Все дети были распределены на основные группы и группу сравнения.

Традиционное санаторно-курортное лечение подростков с БА включало в себя полноценное сбалансированное питание и климатотерапию (дозированную аэро-, гелио- и талассотерапию, лечебную физкультуру и массаж). Основу комплексного лечения хронического генерализованного катарального гингивита у детей с БА составило устранение местных этиологических факторов, вызывающих воспаление в тканях пародонта, удаление зубных отложений и при необходимости проведение санации полости рта. Для оценки гигиенического состояния полости рта использовали индекс Грина-Вермильона (ОНИ-S), для определения состояния тканей пародонта у детей использовали индекс гингивита РМА.

Всем пациентам проводилась профессиональная гигиена полости рта. Дети всех групп были обучены стандартному методу чистки зубов, пользовались одной лечебно-профилактической зубной пастой.

Детям основной группы после базовой терапии хронического генерализованного катарального гингивита применяли два различных метода лечения. Первый метод заключался в применении препарата «Биоль». Полоскания, разведение водой (дистиллированной или кипяченой водой) 1:3; Экспозиция в мин.: 15–20 (за 4–5 приемов), число процедур: 10–15, периодичность: Ежедневно (1–3 раза в день). Высокая бальнеокосметическая и терапевтическая эффективность грязи иловой сульфидной Сакского озера подтверждена Бальнеологическим заключением ФБГУ «РНЦ МРиК» Минздрава России от 02.11.2015 г. № ИЦ-101.

При втором методе лечения применяли БРС (биорезонансная вибростимуляция) и препарат «Биоль». БРС проводили аппаратом БРС-«М», в модификации МЛ-ИФК. Для воздействия применяли насадку № 3, режим 1 (минимальный уровень интенсивности воздушного потока на выходе биорезонансного вибратора). Время воздействия одной процедуры 6–8 минут, длительность на каждой позиции 10–30 секунд. Начиная с 3–4 процедуры, постепенно увеличивая силу (режим 3 – максимальный) и время

воздействия до 10 минут. Курс лечения составлял 10 процедур.

Больные группы сравнения пользовались только лечебно-профилактической зубной пастой.

Статистический анализ произведен с использованием программы BioStat 2009 (AnalystSoft Inc). При описании количественных признаков применяли среднюю величину (M) и стандартную ошибку средней (m). Для сравнения двух зависимых групп по количественному признаку использовался тест Уилкоксона. Также был применен корреляционный анализ по Спирмену (r). Проверка статистических гипотез заключалась в сравнении полученного уровня значимости (p) с пороговым уровнем 0,05.

## Результаты и их обсуждение

При объективном обследовании у 91 (75,83%) больных отмечались воспалительные явления, преимущественно в области десневых сосочков. Воспаление маргинальной части десны наблюдалось у 29 (24,17%) больных. Десневые сосочки, десневой край отечны, умеренно гиперемированы, с цианотичным оттенком, вершины десневых сосочков сглажены. Незначительное механическое воздействие на десну сопровождалось кровоточивостью у 61 (50,83%) детей. У 98 (81,66%) больных в области десневого края определялись неминерализованные зубные отложения.

Жалобы у 63 (52,5%) детей отсутствовали, кровоточивость выявлялась лишь при зондировании у 43 (36%) детей, а 14 (11,5%) детей жаловались на отечность и кровоточивость десен. Неприятный запах изо рта у себя отмечал 81 (67,5%) ребенок. При отсутствии жалоб у больных периодически возникала кровоточивость десен во время чистки зубов.

Жалобы у обследованных нами детей появились: менее 6 месяцев назад – у 38 (31,66 %) человек, менее 2 лет – у 56 (45,83%) человек и более 2 лет – у 26 (21,66%) человек.

Из анамнеза жизни было выявлено, что 88 (73,33%) детей не придерживались правил гигиены полости рта, из них у 80 (66,66%) детей отмечалась несистематическая гигиена полости рта, а у 8 (6,67%) детей не проводилась гигиена полости рта, и только 32 (26,67%) детей соблюдали правила гигиены полости рта.

Проведенные исследования показали, что все разработанные методы лечения оказывают выраженное противовоспалительное действие на ткани пародонта у детей с генерализованным хроническим катаральным гингивитом и страдающих БА с разной степенью тяжести во всех возрастных группах от 7 до 12 лет. В таблицах 1 - 2 представлены результаты клинических показателей влияния разработанных методов лечения на состояние тканей пародонта у этих детей в динамике наблюдений по изменению индексов: Грина-Вермильона (ОНИ-S) и РМА.

Индекс гигиенического состояния полости рта по Грину-Вермильону (ОНИ-S) у всех детей с БА был достоверно выше, чем в группе у практически здоровых детей ( $p < 0,05$ ) и составил  $1,64 \pm 0,05$ , при этом у детей с 7–9 лет был  $1,77 \pm 0,05$ , а у детей 10–12 лет –  $1,51 \pm 0,18$ , что свидетельствовало об удовлетворительном гигиеническом состоянии полости рта (табл. 1).

Индекс РМА во всей группе детей составил  $36,74 \pm 4,03\%$ , а у детей 7–9 лет с БА и 10–12 лет

40,47±3,67% и 33,02±4,39% соответственно, что достоверно выше ( $p < 0,001$ ) в сравнении с контрольной группой (табл. 2).

У детей с БА в периоде раннего и позднего сменного прикуса определялось удовлетворительное состояние гигиены полости рта. У детей в возрасте 7–9 лет неудовлетворительный уровень гигиены регистрировался более часто – у 31 ребенка (64,5%), чем у практически здоровых (10% случаев). В возрасте 10–12 лет неудовлетворительные результаты индексной оценки гигиены рта наблюдались у 39 детей (54,1%), в группе сравнения – в 19 % случаях. Степень выраженности

воспаления в тканях десны по пробе Шиллера-Писарева была выше у детей, страдающих БА.

Разработанные методы лечения направлены на коррекцию гигиенического состояния полости рта и улучшения состояния тканей пародонта у детей 7–12-летнего возраста.

Анализ цифровых данных дает право на мнение, что применение БРС как самостоятельного, так и в комплексе с препаратом «Биоль» достоверно снижает показатели гигиенического индекса Грина-Вермильона (ОНИ-S) (таблица 1) и индекса гингивита РМА (таблица 2) у детей в каждой возрастной группе с БА.

Таблица 1

**Динамика индекса гигиены полости рта Грина-Вермильона (ОНИ-S) у детей в зависимости от возраста и способа лечения**

Возраст	Группы детей		Исходные данные	После лечения
7–9 лет	Основная	«Биоль»	1,77±0,05 $p_1 > 0,05$	0,98±0,06* $p_1 > 0,05$
		БРС+«Биоль»	1,78±0,05 $p_1 > 0,05$	0,86±0,05 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$
	Сравнения		1,26±0,02	0,97±0,04 $p < 0,05$
10–12 лет	Основная	«Биоль»	1,47±0,01 $p_1 > 0,05$	0,82±0,04 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$
		БРС+«Биоль»	1,56±0,05 $p_1 > 0,05$	0,69±0,09 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$
	Сравнения		1,14±0,08	0,76±0,06 $p < 0,05$

*p* – показатель достоверности различий по сравнению с исходными данными

*p<sub>1</sub>* – показатель достоверности различий по сравнению с группой сравнения

Однако наиболее существенные изменения цифровых значений индексов Грина-Вермильона (ОНИ-S) и РМА установлены у детей, которым применяли комплексный метод лечения (БРС+«Биоль») во всех возрастных группах. Так, в основной группе детей показатель индекса достоверно снизился с 1,78±0,05 до 0,86±0,05 в возрасте 7–9 лет, с 1,56±0,05 до 0,69±0,09 в возрасте 10–12 лет. В группе сравнения изменения показателей индекса Грина-Вермильона (ОНИ-S) в сторону уменьшения также были достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходными данными во всех возрастных группах.

При этом исследовании уровня гигиены полости рта у детей выявило его зависимость возраста. Что касается гигиены в возрастном аспекте, то наиболее низкий уровень как в основной группе, так и в группе сравнения был зафиксирован в возрасте 7–9 лет.

Анализ цифровых данных, представленных

в таблице 2, дает право на мнение, что применение разработанных методов лечения позволяет добиться снижения не только кровоточивости, но и уменьшить отечность, гиперемии, то есть признаки воспаления в тканях пародонта у детей во всех возрастных группах БА. Об этом свидетельствует достоверное снижение индекса РМА в основных группах ( $p < 0,05$ ).

В результате проведенного лечения произошло снижение индекса. Индекс РМА у детей, получавших курс препарата «Биоль», в возрасте 7–9 лет снизился с 41,85±3,79% до 16,39±2,01%. У детей 10–12 лет значение индекса при этом способе лечения снизилось от 32,63±5,96% до 15,31±1,45%.

В результате проведенного лечения методом «Биоль» в сочетании с БРС произошло снижение индекса РМА. Снизился с 39,10±3,56% до 14,29±4,04% у детей 7–9 лет, с 33,42±2,82% до 13,23±3,66% у 10–12-летних.

Таблица 2

**Динамика индекса РМА у детей в зависимости от возраста и способа лечения**

Возраст	Группы детей		Исходные данные (Рамма С.), %	После лечения (Рамма С.), %
7–9 лет	Основная	«Биоль»	41,85±3,79%, $p_1 > 0,05$	16,39±2,01% $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$
		БРС+«Биоль»	39,10±3,56% $p_1 > 0,05$	14,29±4,04% $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$
	Сравнения		29,72±5,22%	15,81±2,05% $p < 0,05$

10–12 лет		«Биоль»	32,63±5,96% p <sub>1</sub> >0,05	15,31±1,45% p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05
	Основная	БРС+«Биоль»	33,42±2,82% p <sub>1</sub> >0,05	13,23±3,66% p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05
	Сравнения		24,42±2,82%	16,49±1,17% p<0,05

*P* – показатель достоверности различий по сравнению с исходными данными

*p*<sub>1</sub> – показатель достоверности различий по сравнению с группой сравнения

Полученные результаты снижения цифровых значений индекса РМА у детей 7–12 лет с ГХКГ свидетельствуют о достаточно высоком противовоспалительном эффекте разработанных способов лечения.

### Выводы

Таким образом, проведенные исследования показали, что все разработанные методы лечения оказывают выраженное противовоспалительное действие на ткани пародонта. Улучшается гигиеническое состояние полости рта у детей с генерализованным хроническим катаральным гингивитом страдающих БА в возрастных группах от 7 до 12 лет. При этом наиболее существенное снижение показателей индексов РМА и Грина-Вермильона (ОНИ-S) установлено у детей, которым применяли комбинированный метод лечения (БРС + «Биоль») во всех возрастных группах.

### Список литературы

1. Анистратова С.И., Маслак Е.Е. Забота родителей о гигиене полости рта детей в семьях с разным социально-экономическим статусом // *Dental Forum*. 2013. № 5 (51). С. 10–11.
2. Галкина О.П. Распространенность воспалительных заболеваний тканей пародонта у больных ювенильным ревматоидным артритом // *Пародонтология*. 2016. № 3 (80). С. 53–56.
3. Горобец С.М. Изучение иммунологических параметров ротовой полости у больных генерализованным пародонтитом при травматической болезни спинного мозга // *Крымский терапевтический журнал*. 2015. № 1 (240) С. 49–52.
4. Громова С.Н., Никольский В.Ю. Анализ результатов комплексной программы профилактики кариеса зубов и болезней пародонта у детей г. Кирово-Чепецка // *Вятский медицинский вестник*. 2013. № 4. С. 20–23.
5. Громова С.Н., Синицына А.В. Оценка уровня стоматологического здоровья 12- и 15-летних школьников г. Кирова по критериям ВОЗ // *Вятский медицинский вестник*. 2015. № 2. С. 37–40.
6. Громова С.Н. Хамадеева А.М., Синицына А.В., Гаврилова Т.А. Стоматологическая заболеваемость детского населения школьного возраста в Кировской области // *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2016. № 1. С. 72–77.
7. Довбня Ж.А., Колесник К.А., Головская Г.Г. Защитные реакции полости рта у детей при хроническом катаральном гингивите и его лечении. // *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2017. № 2 (61). С. 24–26.
8. Ермольев С.Н., Кисельникова Л.П., Кузнецова Г.И. Оценка состояния микроциркуляции и оксигенации тканей пародонта при гингивите у детей

подросткового возраста // *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2016. Т. 15. № 3 (58). С. 18–21.

9. Жердева Г.В., Каладзе Н.Н., Довбня Ж.А. Состояние тканей пародонта у детей с экзогенно-конституционным ожирением. // *Стоматология*. 2015. Т. 94. № 6–2. С. 68.

10. Колесник К.А., Насонов А.Ю., Каладзе Н.Н. Оценка функционального состояния тканей пародонта у детей с бронхиальной астмой и зубочелюстными аномалиями // *Стоматология*. 2015. Т. 94. № 6–2. С. 35.

11. Маслак Е.Е. Стоматологическая помощь детям в Южном федеральном округе России // *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2017. № 1(60). С. 77–84.

12. Наумова В.Н., Туркина С.В., Маслак Е.Е. Взаимосвязь стоматологических и соматических заболеваний: обзор литературы // *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2016. № 2 (50). С. 25–27.

13. Романенко И.Г. и др. Состояние гигиены полости рта и тканей пародонта у детей с хроническим генерализованным катаральным гингивитом на фоне бронхиальной астмы // *Вісн. пробл. біол. і мед.* 2014. Т. 2 (108). вип. 2. С. 121–23.

### References

1. Anistratova S.I., Maslak E.E. Concern of parents about the oral hygiene of children in families with different socio-economic status *Dental Forum*. 2013, no. 5(51), pp. 10-11.
2. Galkina O.P. Prevalence of inflammatory diseases of periodontal tissues in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Parodontologiya*. 2016, no. 3(80), pp. 53–56.
3. Gorobets S.M. Study of the immunological parameters of the oral cavity in patients with generalized periodontitis with traumatic disease of the spinal cord *Krymskiy terapevticheskiy zhurnal*. 2015, no.1 (240), pp. 49–52.
4. Gromova S.N., Nikol'skiy V.Yu. Analysis of the results of the comprehensive program of prevention of dental caries and periodontal diseases in children Kirovo-Chepetsk. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*. 2013, no. 4, pp. 20–23.
5. Gromova S.N., Sinitsyna A.V. Assessment of the level of stomatologic health of 12 and 15 year old students g. Kirova according to the who criteria. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*. 2015, no. 2, pp. 37–40.
6. Gromova S.N. Khamadeeva A.M., Sinitsyna A.V., Gavrilova T.A. Stomatologic morbidity of children population of school age in the Kirov region. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*. 2016, no. 1, pp. 72–77
7. Dovbnya Zh.A., Kolesnik K.A., Golovskaya G.G. Protective reactions of the oral cavity in children

with chronic catarrhal gingivitis and its treatment. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*. 2017, no. 2(61), pp. 24–26.

8. Ermol'ev S.N., Kisel'nikova L.P., Kuznetsova G.I. Assessment of the microcirculation and oxygenation of tissues of the periodontium during gingivitis in adolescent children. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*. 2016, vol. 15, no. 3 (58), pp. 18–21.

9. Zherdeva G.V., Kaladze N.N., Dovbnya Zh.A. Periodontal Status in children with exogenous constitutional obesity. *Stomatologiya*. 2015, vol. 94, no. 6–2, P. 68.

10. Kolesnik K.A., Nassonov A.Yu., Kaladze N.N. Evaluation of the functional state of periodontal tissues

in children with bronchial asthma and malocclusion *Stomatologiya*. 2015, vol. 94, no. 6–2, pp. 35.

11. Maslak E.E. Dental services for children in the southern Federal district of Russia. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*. 2017, no. 1(60), pp. 77–84.

12. Naumova V.N., Turkina S.V., Maslak E.E. Relationship of dental and systemic diseases: a literature review. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2016, no. 2 (50), pp. 25–27.

13. Romanenko I.G. et al. Hygiene of the oral cavity and periodontal tissues in children with chronic generalized catarrhal gingivitis on the background of bronchial asthma. *Visn. probl. biol. i med.* 2014, vol. 2 (108), vip. 2, pp. 121–23.

УДК 616.833.17-001-08А

## НОВЫЙ СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ТРАВМАТИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ВЕТВЕЙ ЛИЦЕВОГО НЕРВА

*Походенько-Чудакова И.О.*

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск (220116, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, 83), e-mail: surgstom@bsmu.by

**Цель работы – разработка наиболее эффективного способа лечения травматического повреждения периферических ветвей лицевого нерва, на ранних сроках обращения пациентов за специализированной помощью, с получением высоких функционально-эстетических результатов.**

Под наблюдением находились 34 пациента с травматическим невритом лицевого нерва, обратившиеся за специализированной помощью в первые сутки после травмы или операции. Пациенты были разделены на две группы. Группе I (16 пациентов) проводили стандартное лечение. Группе II (18 человек) проводили комплексное лечение с использованием акупунктуры. Группу контроля составили 10 практически здоровых индивидуумов. Результаты сравнительного анализа динамики, отдаленных результатов электромиографии пациентов I и II групп доказывают преимущество группы, которой применялась рефлексотерапия. Они убеждают в эффективности разработанного способа лечения травматического повреждения периферических ветвей лицевого нерва с использованием рефлексотерапевтического воздействия и позволяют рекомендовать его к более широкому практическому использованию.

Ключевые слова: травматический неврит лицевого нерва, комплексное лечение, рефлексотерапия.

## A NEW METHOD TO TREAT TRAUMATIC INJURIES OF PERIPHERAL BRANCHES IN FACIAL NERVES

*Pokhodenko-Chudakova I.O.*

Belarus State Medical University, Minsk, (220116, Republic of Belarus, Minsk, Dzerzhinski Ave., 83), e-mail: ip-c@yandex.ru

**The aim is to develop the most effective method for treating traumatic injuries of peripheral branches in facial nerves in the early stages to obtain the highest possible functional and aesthetic results in the shortest terms. The study group included patients who applied for specialized medical care. 34 patients with traumatic neuritis of the facial nerve who applied for specialized medical care during 24 hours after being injured or operated. They were divided into 2 groups. Group I (16 persons) was given standard type treatment. Group II (18 persons) was given complex treatment combined with acupuncture. The control group was composed of 10 healthy persons. The results of the comparative analysis of the dynamics and long-term results of electromyographic analysis in patients of group I and II clearly show the advantage of the group which treatment included the acupuncture. The results of the study prove the efficiency of the combined method with use of acupuncture for treating traumatic injuries of peripheral branches in facial nerves allowing us to recommend it for practical implementation.**

Key words: traumatic neuritis of the facial nerve, complex treatment, acupuncture.

### Введение

Серьезную проблему для специалистов представляют травматические повреждения лицевого нерва. Они нередко развиваются при проведении хи-

рургических вмешательств и наблюдаются у 45% пациентов с травматическими повреждениями черепно-мозговых нервов [3]. Ситуацию усугубляет рост уровня общего травматизма, высокая частота встречаемости новообразований и другие заболевания,

операции по поводу которых нередко осложняются повреждениями n. facialis [4, 15, 17].

Одним из наиболее эффективных составляющих комплексного лечения болезней периферической нервной системы, в том числе и травматических, является рефлексотерапия [6, 13, 16]. В отечественных и зарубежных источниках литературы большое внимание уделено применению рефлексотерапии при лечении невритов лицевого нерва [1, 14, 19].

Известен способ лечения первичных невропатий лицевого нерва (ПНЛН) при помощи фармакопунктуры [11], которую проводят путем инъекционного введения 0,2–0,4 мл гидрокортизона сукцината в акупунктурные точки (АТ) TR17 и E7 с последующей постановкой игл в эти же АТ нейтральным (гармонизирующим) методом и подведением к ним постоянного электрического тока силой 25–50 мкА и напряжением 60 В. При этом игла в точке E7 является катодом, а игла в точке TR17 – анодом. Лечение начинают с 4 процедур по 2 минуты каждая, после чего во время 5, 6, 8 и 12 процедур осуществляют фармакопунктуру путем введения лекарственного средства Цианокобаламин в дозе 100 мкг в каждую из следующих АТ: E7, VB1, TR23, E1 и GI20. Затем в эти же точки устанавливают иглы и подсоединяют их к тому же источнику постоянного тока таким образом, что игла в точке E7 является катодом, а в качестве анода используют иглы в точках VB1, TR23, E1, GI20 поочередно. На 7, 9, 10 и 11 процедурах фармакопунктуру осуществляют с привлечением точек E6, E2, E4, GI19, PC19 с применением того же лекарственного средства в той же дозе. Иглы устанавливают в эти же АТ с подключением к источнику постоянного тока, и игла в точке E6 является катодом, а иглы в точках E3, E4, GI19, PC19, путем поочередного включения, служат анодом.

Также известен способ лечения ПНЛН с применением рефлексотерапии, который заключается в воздействии на корпоральные акупунктурные точки E2, E4, E6, E7, GI20, GI18, GI19, TR17, TR21, TR23, VB1, VB2, VB14, VB20, VC24 при помощи иглоукалывания на пораженной и здоровой стороне, а также при помощи электрорефлексотерапии на точки E2, E4, E6, GI20, GI18, TR17, VB1, VB14, VB20 [8].

Однако данные способы имеют определенные недостатки. Во-первых, они рассчитаны только лечение первичных невропатий лицевого нерва инфекционной этиологии и не учитывают такие сложные поражения, как травматические повреждения периферических ветвей n. facialis. Во-вторых, они не содержат данных о последовательности использования предлагаемых АТ и этапности их применения в зависимости от динамики клинической ситуации пациента, что может сказаться на эффективности лечения и даже привести к негативному результату. В-третьих, в них не определена последовательность применения методов рефлексотерапевтического воздействия (тормозного и возбуждающего) на приведенные АТ в зависимости от динамики клинической ситуации пациента, что может негативно отразиться на эффективности лечения. В-четвертых, в одном из способов задействованы два лекарственных средства и рефлекторное воздействие с привлечением электрического тока (электрорефлексотерапия), что при постоянно нарастающей алергизации населения на современном этапе и широкого распространения заболеваний сердечно-сосудистой системы, при которых электропроцедуры противопоказаны, в значительной мере снижает востребованность

данного способа. В-пятых, он недостаточно эффективен. Это подтверждается развитием постневритических контрактур мимической мускулатуры лица при условии, что у пациента при обращении был установлен диагноз – первичная невропатия лицевого нерва.

Цель работы – разработка наиболее эффективного способа лечения травматического повреждения периферических ветвей лицевого нерва, при ранних сроках обращения пациентов за специализированной помощью, с получением высоких функционально-эстетических результатов в максимально короткие сроки.

## Материал и методы

Под наблюдением находилось 34 пациента с травматическим невритом лицевого нерва, обратившиеся за специализированной помощью в первые сутки после травмы или операции в учреждения здравоохранения г. Минска, являющиеся клиническими базами профильных кафедр учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» в период с 2003 по 2013 год. Указанные пациенты были разделены нами на две группы. Группа I включала 16 пациентов, которым проводилось стандартное лечение и реабилитация, которое включало следующие основные позиции. С целью достижения противовоспалительного, десенсибилизирующего эффекта, снятия отека и набухания ствола нерва назначали: глюкокортикоиды, дегидратирующие средства, препараты калия, никотиновую кислоту, антигистаминные препараты, диету с ограничением соли. Для улучшения трофики тканей применяли препараты, влияющие на тканевой обмен (витамины, биогенные стимуляторы). По показаниям назначали холиномиметики или антихолинэстеразные лекарственные средства. Из физических средств воздействия всем пациентам, начиная с 7 суток, проводили массаж шейно-воротниковой зоны и заушной области, миогимнастику (активную и пассивную). Использовали терапию, направленную на предотвращение кератокоњунктивитов (глазные капли, ношение защитной повязки) [10]. В группу II входили 18 человек, которым проводилось комплексное лечение по схеме, представленной выше, и реабилитация с использованием акупунктуры в соответствии со способом лечения травматического повреждения периферических ветвей лицевого нерва подтвержденным патентом № 19999 Республики Беларусь. Воздействие осуществляют на корпоральные акупунктурные точки: GI4, GI11, GI18, GI19, GI20, E1, E2, E3, E4, E6, E7, E8, E36, IG18, IG19, V2, V10, V13, V18, TR17, TR21, TR23, VB1, VB2, VB3, VB10, VB14, VB20, VC12, VC24; аурикулярные: AP8, AP11, AP29, AP84, AP2, AP3, AP97 [8]; су-джок: соответствия, ассистенты, гомеостаза организма, коры головного мозга [5]; при этом в начале I курса воздействуют вторым вариантом тормозного метода на дистальные точки, со второй половины I курса – соотношение дистальных АТ к локальным здоровой половины лица 3:1, на отдаленных работают вторым вариантом тормозного метода, на локальных здоровой половины лица – вторым вариантом возбуждающего метода; при начале II курса соотношение дистальных АТ к локальным здоровой и пораженной половиной лица 2:2:1, раздражение осуществляют вторым вариантом тормозного метода; со второй половины II курса соотношение

дистальных АТ к локальным здоровой и пораженной половин лица 1:2:2, воздействуют на отдаленные АТ вторым вариантом возбуждающего метода, на АТ здоровой и пораженной части лица – вторым вариантом тормозного метода; при III курсе тактика и подход соответствуют таковым при второй половине II курса [12].

Группу контроля составили 10 практически здоровых индивидуумов.

Всем пациентам, подвергнутым обследованию, проводили электромиографию (ЭМГ). Для исследований использовали четырехканальный миограф фирмы «МЕДИКОР». Исследование проводили как на пораженной, так и на здоровой половине лица, в строгом соответствии с анатомическими данными [9] в проекции расположения верхней, средней и нижней ветвей лицевого нерва.

У всех пациентов исследуемых групп определение показателей электромиографии проводили в динамике, в течение всего периода лечебно-реабилитационных мероприятий: 1 исследование проводили в первые сутки после травмы или оперативного вмешательства, которое явилось причиной возникновения травматического неврита лицевого нерва; 2 исследование выполняли на 10 сутки; 3 исследование – на 21 сутки, 4 исследование – через 1 месяц, 5 исследование – через 1,5 месяца, 6 исследование – через 2 месяца. Отдаленные результаты лечения были изучены во временном интервале от 6 месяцев до 1 года. Такая периодичность обследований пациентов основана на данных специальной литературы, где указано, что после появления первых моторных потенциалов при проведении ЭМГ восстановление произвольной моторики мимической мускулатуры можно ожидать уже через 2–3 месяца, и что восстановление функции п. facialis при отсутствии его полного анатомического перерыва протекает в течение 5–6 месяцев, (скорость прорастания нервного ствола составляет 1 мм в сутки) [18].

Полученные данные подвергались статистической обработке с помощью пакета прикладных программ «Statistica10.0» (Version 6-Index, StatSoftInc, США) и «Excel». Показатели ЭМГ, использованные в представленном исследовании, являются параметрическими данными, изменения которых были признаны достоверными при  $p < 0,05$  [2, 7].

## Результаты и их обсуждение

Данные ЭМГ демонстрируют наличие асимметрии электроактивности мимической мускулатуры, что вместе с анамнестическими данными убедительно доказывает и объективно констатирует у всех обследованных нами пациентов диагноз – травматический неврит лицевого нерва.

Показатели I группы пациентов, претерпевая изменения, обнаруживали по данным верхней ветви лицевого нерва тенденцию к различию к 10 суткам, переходившую в достоверные различия в отношении исходных значений к 21 суткам  $0,42 \pm 0,03$  ( $p < 0,001$ ). По параметрам средней ветви различия с результатами 1-го исследования определялась к 10 суткам  $0,44 \pm 0,02$  ( $p < 0,05$ ). Значения нижней ветви выявили тенденцию к нормализации М-ответа к 10 суткам, а достоверно положительный результат – на 21 день  $0,73 \pm 0,04$  ( $p < 0,01$ ).

Параметры ЭМГ II группы пациентов под влиянием комплексного лечения и реабилитации с использованием акупунктуры претерпевали позитивные

изменения и указывали: по данным М-ответа верхней ветви п. facialis – на различие с исходными показателями  $0,55 \pm 0,03$  ( $p < 0,001$ ) уже на 10 сутки после травмы или операции, приведшей к развитию исследуемой патологии. Такой результат можно было считать стабильным, так как он прослеживался при всех последующих наблюдениях: при 3-м исследовании  $0,73 \pm 0,01$  ( $p < 0,01$ ), при 4-м исследовании  $0,98 \pm 0,02$  ( $p < 0,001$ ), при 6-м исследовании  $1,17 \pm 0,12$  ( $p < 0,001$ ). Исключением является только 5-е исследование, когда в отношении исходного уровня была зарегистрирована тенденция к различию. Положительным следует считать и тот факт, что различия с показателями контроля, регистрируемые при 1-м, 2-м, 3-м и 4-м исследованиях ( $p < 0,001$ ), в 5-м и 6-м – переходят в тенденцию к отличию. Значения М-ответа средней ветви лицевого нерва в исследуемой группе пациентов указывали на изменения в сторону нормализации уже при 2-м исследовании  $0,68 \pm 0,05$  ( $p < 0,001$ ). Достигнутый уровень показателей был постоянным и подтверждался данными 3-го исследования  $0,8 \pm 0,04$  ( $p < 0,01$ ), 4-го исследования  $1,23 \pm 0,08$  ( $p < 0,001$ ), 6-го исследования  $1,45 \pm 0,13$  ( $p < 0,001$ ). Динамика показателей М-ответа по данным нижней ветви п. facialis у пациентов II группы свидетельствовала о достижении различий в сравнении с данными исходного уровня при 2-м исследовании  $1,18 \pm 0,12$  ( $p < 0,01$ ). Эти позитивные изменения были относительно стабильными. Значимые результаты в отношении исходных значений фиксировались при 3-м обследовании  $1,62 \pm 0,16$  ( $p < 0,001$ ), при 4-м исследовании  $1,73 \pm 0,09$  ( $p < 0,001$ ), при 6-м наблюдении  $1,92 \pm 0,12$  ( $p < 0,01$ ). 5-е исследование не обнаружило ни достоверного различия, ни тенденций к нему. В то же время значимо отличающийся от параметров контроля показатель М-ответа при 2-м и 3-м исследованиях сменялся тенденцией к различию. Через 1,5 месяца наблюдений какая-либо разница в данных М-ответа в сравнении с контролем отсутствовала.

Сопоставляя данные М-ответа у I и II групп пациентов, было установлено, что достоверные положительные изменения по отношению к первоначальному параметрам были достигнуты по показателям средней и нижней ветвей п. facialis на 11 суток раньше у пациентов II группы. Значительные изменения данных по параметрам средней ветви появлялись в обеих группах пациентов одновременно на 10 сутки наблюдений. Однако необходимо подчеркнуть, что уровень значимости достоверных различий в этом случае был значительно выше в результатах II группы ( $p < 0,05$  – в I группе и  $p < 0,001$  – во II группе). Значимых изменений в сравнении с контролем не определялось ни по одной из ветвей лицевого нерва на всем протяжении исследований. При этом позитивные изменения в отношении данных контроля у пациентов II группы появлялись по показателям нижней ветви на 21 сутки после начала лечения, по значениям средней ветви – через 1 месяц наблюдений, а по параметрам верхней ветви – через 1,5 месяца. Данные М-ответа средней и нижней ветвей уже при 5-м исследовании не имели достоверных различий при сопоставлении с контролем. Показатели верхней ветви до 6-го исследования включительно сохраняли тенденцию к различию, и только при определении отдаленных результатов каких-либо различий от параметров М-ответа контроля зарегистрировано не было. По показателям амплитуды достоверных положительных сдвигов по отношению к исходным данным не отмечалось на всем протяжении наблю-



дений. При этом параметры амплитуды у пациентов II группы демонстрировали достоверный результат уже через 1 месяц после начала лечения и реабилитации. Значения амплитуды в сравнении с данными контроля указывали на достоверный положительный результат у больных II группы по верхней ветви лицевого нерва раньше на 35 суток, по средней ветви – раньше на 15 суток, по нижней ветви – раньше на 24 дня (рис. 1).

Результаты, полученные у пациентов II группы в процессе проведения комплексного лечения и реабилитации с использованием акупунктуры, были более стабильными. Это доказывает то, что для пациентов I группы самыми высокими показателями были

данные при 6-м исследовании, а для пациентов II группы максимальными положительными являлись параметры отдаленных обследований. Причем в обоих упомянутых наблюдениях сравнительная оценка показала преобладание параметров II группы. Ее преимущество по данным 6-го исследования составило: по показателям верхней ветви n. facialis – на 34,83%, по средней ветви – на 44,83%, по нижней ветви – на 46,19%. При сравнительном анализе отдаленных результатов I и II групп пациентов вновь определялось преимущество последней: по верхней ветви n. facialis на 52,27%, по средней ветви – на 46,21% и по нижней ветви – на 57,14%.



Рис. 1. Сравнительная оценка динамики показателей и отдаленных результатов ЭМГ (M-ответа) у I и II групп пациентов с травматическим невритом лицевого нерва, где \* –  $p < 0,05$  –  $p < 0,001$  по отношению к данным группы I; незаштрихованные фигуры соответствуют 6-му исследованию – отдаленным результатам.

Большую эффективность комплексного лечения и реабилитации с использованием акупунктуры доказывает и тот факт, что осложнений травматического неврита лицевого нерва в виде контрактуры мимических мышц у пациентов группы II отмечено не было (рис. 2).

Становится очевидным, что предложенный способ лечения травматического повреждения периферических ветвей лицевого нерва при ранних сроках обращения пациента обладает следующими преимуществами: 1) рассчитан для лечения таких сложных поражений, как травматические повреждения периферических ветвей n. facialis, то может быть использован и при лечении поражения периферических ветвей лицевого нерва инфекционной

этиологии; 2) содержит четкую последовательность использования предлагаемых АТ и этапность их применения в зависимости от динамики клинической ситуации пациента, что позволяет индивидуализировать подход к лечению; 3) определяет последовательность применения методов рефлексотерапевтического воздействия (тормозного и возбуждающего) на приведенные АТ в зависимости от динамики клинической ситуации пациента; 4) эффективен, что подтверждается отсутствием развития постневритических контрактур мимической мускулатуры лица; 5) не требует дорогостоящего оборудования, является достаточно простым для воспроизведения и целесообразным как с экономической, так и с социальной точки зрения.



Рис. 2. Сравнительная оценка частоты развития контрактуры мимической мускулатуры у I и II групп пациентов, проведенная при исследовании отдаленных результатов.

## Заключение

Представленные результаты исследования убеждают в эффективности разработанного способа лечения травматического повреждения периферических ветвей лицевого нерва с использованием рефлексотерапевтического воздействия и позволяют рекомендовать его к более широкому практическому использованию.

## Список литературы

1. Андреева Г.О. Новая методика иглотерапии в лечении невралгии лицевого нерва // Медицина и здравоохранение. 2010. № 4. С. 36–41.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. 459 с.
3. Деконченко Е.П., Леонтьева И.Я., Мартыненко И.Н., Митрофанова И.В., Соколова М.В., Караванов А.С., Прыткова М.И., Соколова М.М., Идрисова Ж.Р. Невриты лицевого нерва и их связь с вирусами герпеса // Журн. неврол. и психиатрия. 2000. Т. 100, № 6. С. 58–59.
4. Левенец А.А., Горбач Н.А., Фокас Н.Н. Челюстно-лицевой травматизм как социальная, экономическая и медицинская проблема // Сибирское медицинское обозрение. 2013. № 2. С. 13–18.
5. Пак Ч.В. Су-джок: лечение по кисти и стопе; перевод С.И. Иоффе, В.Н. Михеев. Минск, 1993. 41 с.
6. Пешкова О.П., Загорулько О.И., Гнездилов А.В., Сыровегин А.В. Рефлексотерапия в лечении тригеминальной невралгии // Альманах клинической медицины. 2005. № 8–3. С. 109–113.
7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2002. 312 с.
8. Самосюк И.З., Лысенюк В.П. Акупунктура. М.: АСТ-Пресс, 2004. С. 449–451.
9. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Анатомия головы и шеи: учеб. для студ. мед. вузов. М.: Академия, 2010. 336 с.
10. Свистушкин В.М., Славский А.Н. Невропатия лицевого нерва: современные подходы к диагностике и лечению // Рус. мед. журн. 2016. Т. 24, № 4. С. 280–285.
11. Способ лечения периферических невропатий лицевого нерва: пат. 2156122 Российская Федерация: МПК А61Н39/00, А61Н1/20 / Ван Вай-Чен, Е.В. Бронникова, И.В. Козий, Л. Е. Сидорова, И.Э. Рубникович, С.М. Когай, Д.А. Ким; дата публ. 20.09.2000.
12. Способ лечения травматического повреждения периферических ветвей лицевого нерва: пат. 19999 Респ. Беларусь: МПК А 61Н 39/08 / И.О. Походенько-Чудакова; дата публ. 30.04.2016.
13. Цинхэ Ли, Ван Жунбин, Зырянова Т.Д. Лечение неврита седалищного нерва акупунктурой // Сибирский мед. журн. 1996. Т. 6, № 1. С. 46–49.
14. Цой Р.Т., Цой Т.Н. Лечение поражения лицевого нерва с применением иглорефлексотерапии и миксотерапии // Нейрохирургия и неврология Казахстана. 2016. № 1 (46). С. 14–18.
15. Bhatt V., Green J., Veigh K. Mc. Contemporary management of orbito-zygomatic complex trauma // Trauma. 2012. Vol. 14. P. 99–107.
16. Li S.C., Lu P.S., Lao J.X., Deng C., Gu T.T.

Efficacy observation on traumatic nerve injury treated with different acupuncture therapies // Zhongguo Zhen. Jiu. 2013. Vol. 33, № 11. P. 993–995.

17. Manosalva R.E., Dyckman D. M., Melzer J. Delayed facial nerve palsy after open reduction of an isolated zygomatico-maxillary complex fracture // J. Craniofac. Surg. 2016. Vol. 27, № 4. P. 392–394.

18. Roob G., Fazekas F., Hartung H.P. Peripheral facial palsy: etiology, diagnosis and treatment // Eur. Neurol. 1999. Vol. 41, № 1. P. 3–9.

19. Wang X.Y., Jiang Y.B. A further discussion on acupuncture treatment plan of facial neuritis in evidence-based guidelines of clinical practice in acupuncture and moxibustion // Zhongguo Zhen. Jiu. 2014. Vol. 34, № 6. P. 602–604.

## References

1. Andreeva G.O. New technique of acupuncture in treatment of facial nerve neuropathy. *Meditsina i zdravookhranenie*. 2010, no. 4, pp. 36–41.
2. Glants S. *Mediko-biologicheskaya statistika* [Biomedical statistics]. Moscow: Praktika, 1999, 459 p.
3. Dekonchenko E.P., Leont'eva I.Ya., Martynenko I.N., Mitrofanova I.V., Sokolova M.V., Karavanov A.S., Prytkova M.I., Sokolova M.M., Idrisova Zh.R. Neuritis of the facial nerve and their relation to the herpes viruses *Zhurn. nevrol. i psikhatriya*. 2000, vol. 100, no. 6, pp. 58–59.
4. Levenets A.A., Gorbach N.A., Fokas N.N. Maxillofacial injuries as a social, economic and health problem. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2013, no. 2, pp. 13–18.
5. Pak Ch.V. Su-dzhok: lechenie po kisti i stope [Su Jok treatment for hand and feet]; Translation of S.I. Ioffe, V.N. Mikheev. Minsk, 1993, 41 p.
6. Peshkova O.P., Zagorul'ko O.I., Gnezdilov A.V., Syrovegin A.V. Reflexology in the treatment of trigeminal neuralgia. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2005, no. 8–3, pp. 109–113.
7. Rebrova O.Yu. *Statisticheskij analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. Application software package STATISTICA]. Moscow: Media Sfera, 2002, 312 p.
8. Samosyuk I.Z., Lysenyuk V.P. *Akupunktura* [Acupuncture]. Moscow: AST-Press. 2004, pp. 449–451.
9. Sapin M.R., Nikityuk D.B. *Anatomiya golovy i shei* [Anatomy of the head and neck: proc. for stud. med. universities]. Moscow: Academia, 2010, 336 p.
10. Svistushkin V.M., Slavskiy A.N. Neuropathy of the facial nerve: current approaches to diagnosis and treatment. *Rus. med. zhurnal*. 2016, vol. 24, no. 4, pp. 280–285.
11. *Sposob lecheniya perifericheskikh nevropatiy litsevogo nerva: patent* [A method of treating peripheral neuropathies of the facial nerve: Patent ] 2156122 Russian Federation: MПК А61Н39/00, А61Н1/20. Van Vay-Chen, E.V. Bronnikova, I.V. Koziy, L. E. Sidorova, I.E. Rubnikovich, S.M. Kogay, D.A. Kim; date of the publication 20.09.2000.
12. *Sposob lecheniya travmaticheskogo povrezhdeniya perifericheskikh vetvey litsevogo nerva: patent* [A method of treating traumatic injuries of

peripheral branches of facial nerve: Patent] 19999 Resp. Belarus: IPC A 61H 39/08. I. O. Pokhoden'ko-Chudakova; date of the publication 30.04.2016.

13. Tsinkhe Li, Van Zhunbin, Zyryanova T.D. Treatment of neuritis of the sciatic nerve acupuncture. *Sibirskiy med. Zhurnal*. 1996, vol. 6, no. 1, pp. 46–49.

14. Tsoy R.T., Tsoy T.N. Treatment of facial nerve injury with the use of acupuncture and moxibustion. *Neyrokhirurgiya i nevrologiya Kazakhstana–Neurosurgery and neurology of Kazakhstan*. 2016, no. 1 (46), pp. 14–18.

15. Bhatt V., Green J., K. McVeigh. Contemporary management of orbito-zygomatic complex trauma. *Trauma*. 2012, vol. 14, pp. 99–107.

16. Li S.C., Lu S.P., Lao J.X., Denq C., Gu T.T.,

Efficacy observation on traumatic nerve injury treated with therapies different acupuncture. *Zhongguo Zhen. Jiu*. 2013, vol. 33, no. 11, pp. 993–995.

17. Manosalva R.E., Dyckman, D.M., Melzer J. Delayed facial nerve palsy after open reduction of an isolated zygomatico-maxillary complex fracture. *J. Craniofac. Surg*. 2016, vol. 27, no. 4, pp. 392–394.

18. Roob G., Fazekas F., Hartung H.P. Peripheral facial palsy: etiology, diagnosis and treatment. *Eur. Neurol*. 1999, vol. 41, no. 1, pp. 3–9.

19. Wang X.Y., Jiang Y.B. A further discussion on acupuncture treatment plan of facial neuritis in evidence-based guidelines of clinical practice in acupuncture and moxibustion. *Zhongguo Zhen. Jiu*. 2014, vol. 34, no. 6, pp. 602–604.



**ИГОРЬ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ ШЕШУНОВ –  
ПРОФЕССИОНАЛ СВОЕГО ДЕЛА  
(16.03.1960–31.07.2017)**

*В сердцах людей оставил след  
Своими добрыми делами.  
Не говорим мы слово «нет»,  
Мы говорим: «Вы вечно с нами».*

31 июля 2017 года здравоохранение Волго-Вятского региона постигла невосполнимая утрата – ушел из жизни ректор Кировского государственного медицинского университета Игорь Вячеславович Шешунов, замечательный человек, прекрасный и проницательный руководитель, известный ученый и горячо любимый педагог.

Игорь Вячеславович родился 16 марта 1960 года в г. Новокуйбышевске (Куйбышевская область) в семье рабочего и служащей. В 1977 году, окончив среднюю школу, поступил в Куйбышевский политехнический институт на химико-технологический факультет и одновременно работал слесарем КИП Новокуйбышевского нефтеперерабатывающего завода. В 1978 году он изменил выбор своей будущей профессии и стал студентом лечебно-профилактического факультета Куйбышевского (ныне Самарского) государственного медицинского института.

После окончания в 1984 году Самарского государственного медицинского института он прошел все ступени профессионального роста: от клинического ординатора до заместителя главного врача городской поликлиники, от аспиранта до заведующего кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, от декана до проректора. В 2005 году Ученый совет избрал его Почетным выпускником Самарского ГМУ.

В студенчестве Игорь Вячеславович работал санитаром, был активным общественным деятелем: избирался заместителем председателя студенческого профкома, членом Областного комитета профсоюза работников здравоохранения (г. Самара), был бойцом студенческих строительных отрядов.

В 1995 году И.В. Шешунов защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, в 2001-м – на соискание ученой степени доктора медицинских наук. В 2001 году ему присвоили ученое звание доцента, в 2005 году – профессора.

С 2000 по 2003 год И.В. Шешунов – член Коллегии и аттестационной комиссии Департамента здравоохранения администрации Самарской области, а также член редакционного совета Всероссийского медицинского профессионального научно-практического издания «Самарский медицинский журнал» и Вестника Межрегиональной Ассоциации «Здравоохранение Поволжья».

И.В. Шешунов был опытным организатором высшей медицинской школы. С 1990 по 2003 год работал заведующим подготовительным отделением, деканом факультета довузовской подготовки, заведующим кафе-

дрой общественного здоровья и здравоохранения Института последипломного образования, проректором по общим и социальным вопросам Самарского государственного медицинского университета. За эти годы проявил себя высококвалифицированным и инициативным специалистом не только в сфере довузовской подготовки, но и в области подготовки студентов, переподготовки и повышения квалификации врачей и слушателей системы последипломного образования. При его активном участии был открыт первый в России негосударственный медицинский институт «Реавиз».

В 1999 году И.В. Шешунов вошел в состав резерва руководящих кадров Министерства здравоохранения Российской Федерации. Он участвовал в работе комиссий МЗ РФ по проверке работы медицинских вузов в качестве эксперта. В 2004 и 2006 годах прошел обучение в Центре государственной аккредитации Министерства образования России по программе повышения квалификации руководителей высших учебных заведений.

В декабре 2003 года И.В. Шешунов был принят на должность первого проректора Кировской ГМА в порядке служебного перевода из Самарского ГМУ. В сентябре 2004 года его избрали, в декабре 2007 и феврале 2013 года переизбирали на должность ректора Кировской государственной медицинской академии.

Благодаря инициативе И.В. Шешунова в учебном процессе Кировского ГМУ стали активно использоваться современные образовательные и информационные технологии. Одним из приоритетных направлений в учебно-методической работе кафедр стало создание мультимедийных материалов для чтения лекций. Сегодня в вузе действуют собственная электронно-библиотечная система, образовательный сайт, которые обеспечивают формирование портфолио обучающихся; доступ к электронным образовательным ресурсам, учебным планам, рабочим программам дисциплин, практик; оценку результатов обучения; онлайн-общение преподавателей и обучающихся в форумах, чатах, видеоконференциях.

По его инициативе были открыты новые кафедры (дерматовенерологии, семейной медицины, сестринского дела, медбиотехнологии, социальной работы, стоматологии) и новые специальности «Стоматология», «Клиническая психология», «Медицинская биохимия». Кроме этого были созданы центры довузовской подготовки, содействия трудоустройству выпускников, дополнительного образования, добровольное творческое объединение школьников «Малая медицинская академия», институт профессионального образования (ИПО), где ежегодно проходят переподготовку более 1400 врачей, отдел международных связей, Центр художественно-эстетического воспитания, Физкультурно-спортивный клуб, Центр доклинических и клинических исследований лекарственных средств и медицинской техники, Центр аккредитации и симуляционного обучения и многое другое.

Большое внимание он уделял совершенствованию системы непрерывного медицинского образования (НМО), в том числе по программам дополнительного образования. С 2006 года вуз успешно участвовал в реализации национального проекта «Здоровье» в части подготовки врачей первичного звена.

В 2011 году Кировская ГМА стала первым вузом в г. Кирове, который получил сертификат соответствия системы менеджмента качества применительно к разработке и предоставлению образовательных услуг по программам довузовского, высшего, послевузовского профессионального образования в соответствии с областью лицензирования и государственной аккредитации (Сертификат соответствия требованиям ГОСТ ISO 9001-2011 (ИСО 9001-2008)).

Особое внимание Игорь Вячеславович уделял лечебно-профилактической деятельности: в 2007 году было открыто поликлиническое консультативно-диагностическое отделение, полностью модернизирована клиника – гордость вуза.

Большие усилия были направлены на создание инфраструктуры, обеспечивающей условия подготовки кадров, обновлению материально-технической базы и поддержанию ее в надлежащем состоянии. В 2005 году был сдан в эксплуатацию новый учебный корпус со столовой и хозяйственным блоком, отремонтированы и оборудованы лекционные аудитории. В настоящее время идет строительство 15-этажного общежития.

Под руководством профессора И.В. Шешунова вуз проводил большую инновационную и научно-исследовательскую работу, был организован научно-инновационный отдел, три новых научно-исследовательских лаборатории, центр медико-биологического биомоделирования, начал работу научно-проблемный совет как инструмент активизации научных исследований.

Возглавляемый И.В. Шешуновым, вуз неоднократно успешно проходил комплексные проверки деятельности, по результатам ежегодного мониторинга Минобрнауки России всегда признавался эффективным. В этом была заслуга всего коллектива вуза, которому Игорь Вячеславович был благодарен за сотрудничество, оказанную помощь и поддержку при принятии и исполнении решений.

Игорь Вячеславович Шешунов внес существенный вклад в развитие Кировского ГМУ, под его руководством вуз был удостоен высокого статуса – университет.

И.В. Шешунов, как ученый, внес значимый вклад в развитие организации здравоохранения и общественного здоровья. Он – автор свыше 170 печатных работ, среди которых 4 монографии, 20 методических рекомендаций и учебных пособий, написан, издан и переиздан учебник «Экономика и управление в здравоохранении» (в соавторстве); получен 1 патент на изобретение (в соавторстве) «Способ исследования чистоты воды». Под его руководством защищено 8 диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук. И.В. Шешунов являлся главным редактором научно-практического журнала «Вятский медицинский вестник». С 2006 года был действительным членом Российской академии естественных наук.

И.В. Шешунов принимал активное участие в работе общественных организаций: входил в состав Координационных советов по развитию межрегионального сотрудничества и по приведению содержания и структуры подготовки кадров на территории Кировской области, Комиссии по присуждению премии Кировской области, Научно-технического совета при Правительстве Кировской области, Совета по реализации в Кировской области приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения, Коллегии министерства здравоохранения Кировской области.

В ноябре 2009 года Игорь Вячеславович избран Председателем Совета ректоров вузов Кировской области, в 2011 году – заместителем председателя Совета ректоров медицинских и фармацевтических вузов России. Являлся членом Координационного совета по послевузовскому и дополнительному образованию специалистов здравоохранения Приволжского федерального округа, Кировского областного комитета профсоюза работников здравоохранения.

И.В. Шешунов награжден Почетной грамотой Министерства здравоохранения Российской Федерации, нагрудным знаком Министерства здравоохранения Российской Федерации «Отличник здравоохранения», грамотой ЦК Профсоюза работников здравоохранения, Почетными грамотами Правительства Кировской области, Законодательного Собрания Кировской области, Кировской городской Думы, Благодарственными письмами Главного федерального инспектора по Кировской области Аппарата полномочного представителя Президента Российской Федерации в ПФО, Департамента здравоохранения Кировской области, Вятской торгово-промышленной палаты, а также медалями ФНПР «100 лет профсоюзам России», МВД России «200 лет МВД России», Федеральной службы государственной статистики «За заслуги в проведении Всероссийской переписи населения 2010 года» и другими.

В июле 2012 года указом Президента Российской Федерации за заслуги в научно-педагогической работе и подготовку высококвалифицированных медицинских кадров ему присвоено почетное звание «Заслуженный работник высшей школы Российской Федерации», в 2017 году он награжден медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением».

В многогранной личности И.В. Шешунова масштабность организатора системы высшего образования, талант педагога и руководителя всегда сочетались с душевностью, чуткостью и проницательностью. Игорю Вячеславовичу были присущи высокий профессионализм, ответственность, честность, добросовестное отношение к любому делу. Своим неиссякаемым трудолюбием и целеустремленностью он снискал заслуженное уважение коллег и студенческой молодежи.

Уход из жизни Игоря Вячеславовича Шешунова стал прискорбной датой в истории Кировского государственного медицинского университета, здравоохранения Волго-Вятского региона и всей России. В памяти администрации вуза, профессорско-преподавательского состава, сотрудников и студентов Игорь Вячеславович навсегда останется светлой личностью, прекрасным руководителем, добрым и отзывчивым человеком, верным товарищем, коллегой.

*Сотрудники и студенты  
Кировского государственного  
медицинского университета*