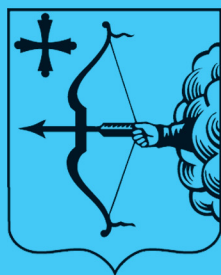


ISSN 2220-7880 (Print)
ISSN 2686-9861 (Online)



ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал



- клиническая медицина
- профилактическая медицина
- медико-биологические науки

2(70).2021



ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

Главный редактор

д.м.н., профессор Л.М. Железнов

Редакция журнала:

Заместитель главного редактора

д.м.н., профессор М.П. Разин

Заместитель главного редактора (научный редактор)

д.м.н., доцент Н.К. Мазина

Ответственный секретарь

д.б.н., профессор Н.А. Макарова

Переводчики

к. фил. н., доцент Т.Б. Агалакова
Н.В. Бушуева

Технический редактор

О.М. Садыкова

Заведующий редакцией

Е.И. Рыкова

Редакционная коллегия: В.А. Бахтин, д.м.н., профессор; А.Л. Бондаренко, д.м.н., профессор; В.А. Вязников, д.м.н., профессор; М.С. Григорович, д.м.н.; С.А. Дворянский, д.м.н., профессор; В.Б. Зайцев, д.м.н., профессор; М.В. Злоказова, д.м.н., профессор; Я.Ю. Иллек, д.м.н., профессор; Е.Г. Ичитовкина, д.м.н.; А.Г. Кисличко, д.м.н., профессор; А.Е. Колосов, д.м.н., профессор; С.В. Кошкин, д.м.н., профессор; Ю.В. Кудрявцева, д.м.н.; С.А. Куковякин, д.м.н., профессор; О.Г. Леванова, д.м.н.; С.В. Мальчикова, д.м.н.; Н.А. Никитин, д.м.н., профессор; Б.А. Петров, д.м.н., профессор; В.А. Разумный, д.м.н.; П.Г. Распутин, д.м.н.; Ж.Г. Симонова, д.м.н.; О.В. Симонова, д.м.н.; О.В. Соловьев, д.м.н., профессор; А.П. Спицин, д.м.н., профессор; Е.О. Утенкова, д.м.н.; С.В. Хлыбова, д.м.н.; П.И. Цапок, д.м.н., профессор; Е.Н. Чичерина, д.м.н., профессор.

Редакционный совет: Т.Г. Абдуллин, д.м.н., профессор (Россия); В.И. Аверин, д.м.н., профессор (Беларусь); В.П. Адаскевич, д.м.н., профессор (Беларусь); М.А. Аксельров, д.м.н., профессор (Россия); Д. Бани, д.м.н., профессор (Италия); Е.Х. Баринов, д.м.н., профессор (Россия); Л.Г. Воронина, д.м.н., профессор (Россия); А.В. Галанина, д.м.н., профессор (Россия); Р.А. Грехов, д.м.н., профессор (Россия); А.Б. Гудков, д.м.н., профессор (Россия); Г.А. Зайцева, д.м.н., профессор (Россия); С.Ю. Косюга, д.м.н., профессор (Россия); В.И. Макарова, д.м.н., профессор (Россия); А.Е. Мальцев, д.м.н., профессор (Россия); И. В. Мирошниченко, д.м.н., профессор (Россия); Г.М. Насыбуллина, д.м.н., профессор (Россия); В.Н. Олесова, д.м.н., профессор (Россия); И.О. Походенько-Чудакова, д.м.н., профессор (Беларусь); И.Г. Романенко, д.м.н., профессор (Россия); П. Романьоли, д.м.н., профессор (Италия); П.О. Ромодановский, д.м.н., профессор (Россия); Т. Ружичка, д.м.н., профессор (Германия); А.Г. Соловьев, д.м.н., профессор (Россия); Н.С. Стрелков, д.м.н., профессор (Россия); Е.И. Тарловская, д.м.н., профессор (Россия); Ф.К. Тетелютина, д.м.н., профессор (Россия); И.Е. Торшина, д.м.н., профессор (Россия); А.В. Успенский, чл.-корр. РАН (Россия); Р.Х. Хафизьянова, д.м.н., профессор (Россия); Н.А. Цап, д.м.н., профессор (Россия); А.Д. Чупров, д.м.н., профессор (Россия); А.К. Шадманов, д.м.н., профессор (Узбекистан); А.М. Шамсиев, д.м.н., профессор (Узбекистан); Ш.А. Юсупов, д.м.н., профессор (Узбекистан).

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. № ПИИ 77-12440 от 19.04.2002.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования: www.elibrary.ru.

Индекс издания в объединенном каталоге «Пресса России»: Т70579.

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.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

Тел.: (8332) 24-99-68, 37-57-16, 32-24-49.

Факс: (8332) 64-07-34.

Электронная почта: kgmu_vmv_redakcia@mail.ru; vmv@kirovgma.ru; vmv1@kirovgma.ru.

Сетевая версия журнала в интернете: <http://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv>.

С правилами для авторов журнала «Вятский медицинский вестник» можно ознакомиться на сайте: www.kirovgma.ru по ссылке: <http://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv>.

Подписано в печать: 21.06.2021.

Дата выхода в свет СМИ: 28.06.2021.

© ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России, 2021

© Обложка: Т.П. Дедова. «Панорама города Вятки XIX в.»

16+

MEDICAL NEWSLETTER OF VYATKA
Academic and research magazine

Editor-in-chief L.M. Zheleznov, MD, DMSci., professor

Newsletter staff:

Deputy chief editor M.P. Razin, MD, DMSci., professor
Deputy chief editor (science editor) N.K. Mazina, MD, DMSci., associate professor
Executive editor N.A. Makarova, MD, DBSci., professor
Translators T.B. Agalakova, PhD in Philological Sciences, associate professor
N.V. Bushueva
Editor O.M. Sadykova
Managing editor E.I. Rykova

Editorial team: V.A. Bakhtin, MD, DMSci., professor; A.L. Bondarenko, MD, DMSci., professor; V.A. Vyaznikov, MD, DMSci., professor; M.S. Grigorovich, MD, DMSci.; S.A. Dvoryansky, MD, DMSci., professor; V.B. Zaitsev MD, DMSci., professor; M.V. Zlokazova, MD, DMSci., professor; Ya.Yu. Illek, MD, DMSci., professor; E.G. Ichitovkina, MD, DMSci.; A.G. Kislichko, MD, DMSci., professor; A.E. Kolosov, MD, DMSci., professor; S.V. Koshkin, MD, DMSci., professor; Yu.V. Kudryavtseva, MD, DMSci.; S.A. Kukovyakin, MD, DMSci., professor; O.G. Levanova, MD, DMSci.; S.V. Malchikova, MD, DMSci.; N.A. Nikitin, MD, DMSci., professor; B.A. Petrov, MD, DMSci., professor; V.A. Razumny, MD, DMSci.; P.G. Rasputin, MD, DMSci.; Zh.G. Simonova, MD, DMSci.; O.V. Simonova, MD, DMSci.; O.V. Solov'ev, MD, DMSci., professor; A.P. Spitsin, MD, DMSci., professor; E.O. Utenkova, MD, DMSci.; S.V. Khlybova, MD, DMSci.; P.I. Tsapok, MD, DMSci., professor; E.N. Chicherina, MD, DMSci., professor.

Editorial board: T.G. Abdullin, MD, DMSci., professor (Russia); V.I. Averin, MD, DMSci., professor (Russia); V.P. Adaskevich, MD, DMSci., professor (Belarus); M.A. Aksel'rov, MD, DMSci., professor (Russia); D. Bani, professor (Italy); E.Kh. Barinov, MD, DMSci., professor (Russia); L.G. Voronina, MD, DMSci., professor (Russia); A.V. Galanina, MD, DMSci., professor (Russia); R.A. Grekhov, MD, DMSci., professor (Russia); A.B. Gudkov, MD, DMSci., professor (Russia); G.A. Zaitseva, MD, DMSci., professor (Russia); S.Yu. Kosyuga, MD, DMSci., professor (Russia); V.I. Makarova, MD, DMSci., professor (Russia); A.E. Maltsev, MD, DMSci., professor (Russia); I.V. Miroshnichenko, MD, DMSci., professor (Russia); G.M. Nasybullina, MD, DMSci., professor (Russia); V.N. Olesova, MD, DMSci., professor (Russia); I.O. Pokhoden'ko-Chudakova, MD, DMSci., professor (Belarus); I.G. Romanenko, MD, DMSci., professor (Russia); P. Romagnoli, MD, DMSci., professor (Italy); P.O. Romodanovsky MD, DMSci., professor (Russia); T. Ruzhichka, MD, DMSci., professor (Germany); A.G. Solov'ev, MD, DMSci., professor (Russia); N.S. Strelkov, MD, DMSci., professor (Russia); E.I. Tarlovskaya, MD, DMSci., professor (Russia); F.I. Tetelyutina, MD, DMSci., professor (Russia); I.E. Torshina, MD, DMSci., professor (Russia); A.V. Uspensky, correspondent member of RAS (Russia); R.Kh. Khafiz'yanova, MD, DMSci., professor (Russia); N.A. Tsap, MD, DMSci., professor (Russia); A.D. Chuprov, MD, DMSci., professor (Russia); A.K. Shadmanov, MD, DMSci., professor (Uzbekistan); A.M. Shamsiyev MD, DMSci., professor (Uzbekistan); Sh.A. Yusupov, MD, DMSci., professor (Uzbekistan).

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 journal is registered by the Russian Federation Ministry for the Media; Registry № ПИИ 77-12440 from 19.04.2002.
The journal is included in Russian scientific citation index: www.elibrary.ru.
The publication index in the "Russian Press" unit catalogue is T70579.
The journal is included in the list of the leading scientific journals and periodicals approved by Supreme Attestation Commission of the Russian Federation for publishing main scientific results of PhD dissertation.
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) 24-99-68, 37-57-16, 32-24-49.
Fax: (8332) 64-07-34.

E-mail: kgmu_vmv_redakcia@mail.ru; vmv@kirovgma.ru; vmv1@kirovgma.ru.

Web version of the newsletter: <http://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv>.
The rules of publication for the Medical newsletter of Vyatka magazine's authors are available at website www.kirovgma.ru by <http://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv>.

Signed to the press: 21.06.2021.
Date of publication: 28.06.2021.

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Кокоталкин А.А., Аксельров М.А., Разин М.П., Мальчевский В.А., Хрупа Д.А., Скрябин Е.Г. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ПЕРЕНЕСШИХ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИЮ, ВЫПОЛНЕННУЮ С ПРИМЕНЕНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДИК ЕДИНОГО ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОГО ДОСТУПА	4
Атакулов Ж.О., Юсупов Ш.А., Орипов Ф.С., Жовлиев Б.Б., Рахимов А.К. ВЛИЯНИЕ ТОКСИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА РАЗВИТИЕ АНОМАЛИЙ КИШЕЧНИКА И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ.....	9
Гайворонский И.В., Железнов Л.М., Коваленко Н.А., Ничипорук Г.И., Фандеева О.М., Горячева И.А., Гайворонская М.Г. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ТОПОГРАФИИ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЧРЕВНОГО СТВОЛА И ЕГО ВЕТВЕЙ ПРИ ИХ ТИПИЧНОЙ И АТИПИЧНОЙ АРХИТЕКТОНИКЕ.....	14
Еловикова Т.М., Карасева В.В., Кошечев А.С. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРАМЕТРОВ ГОМЕОСТАТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОДОНТИТОМ И СЛОЖНОЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ПАТОЛОГИЕЙ НА ЭТАПАХ ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ	20
Микляев С.В., Сущенко А.В., Козлов А.Д., Очиров Б.М., Новиков А.В. АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН	25
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА	
Шубитидзе Н.Г., Густоварова Т.А., Бельская Г.Д., Таборидзе И.И. ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ УРОВНЯ IL-6 ПРИ ПРОГНОЗИРОВАНИИ ПРОЛОНГАЦИИ БЕРЕМЕННОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ С ДОРОДОВЫМ ИЗЛИТИЕМ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД	29
Вахрушев Я.М., Бусыгина М.С., Лукашевич А.П. ХРОНИЧЕСКАЯ ДУОДЕНАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И СОСТОЯНИЕ ИНТЕСТИНАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ	32
Коледаева Е.В., Петров С.Б., Потехина С.В., Харина Д.В., Обухов И.П. ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ РАЗНЫХ СОМАТОТИПОВ.....	39
Руденко К.А., Тугуз А.Р., Татаркова Е.А. С-589Т-ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНА IL-4 В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ.....	42
Старковский К.И., Рубежов А.Л., Яременко А.И. ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ОСТЕОФИКСАТОРОВ ИЗ СПЛАВОВ ТИТАНА С МОДИФИЦИРОВАННЫМИ ПОВЕРХНОСТЯМИ В СТОМАТОЛОГИИ И ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ХИРУРГИИ.....	47
Тимофеева Н.Б., Гайворонский Д.И., Курманбаев Т.Е., Шмидт А.А., Иванов А.С., Назарко П.А. ГИСТЕРОСКОПИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ОСТАТКОВ ПЛАЦЕНТАРНОЙ ТКАНИ: КОГДА И КОМУ?.....	51
Хохлачева Н.А., Глазырина Н.Н., Воробьева А.В., Фаррахов А.М. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ГОРМОНОВ В РАЗВИТИИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ.....	54
Шевкунова Н.А. ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ПАЦИЕНТОВ С МЕДИКАМЕНТОЗНО КОМПЕНСИРОВАННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ.....	59
Еликов А.В., Цапков П.И., Карпова Е.М., Локтев Д.Б., Нилова Л.П., Шмакова Л.Н. ВЛИЯНИЕ ПРОДУКТОВ ПИТАНИЯ С ДОБАВКОЙ ПОРОШКА ИЗ ЯГОД ГОЛУБИКИ (VACCINIUM ULIGINOSUM L.) НА ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА	63
Бибик Е.Ю., Кривоколыско Б.С., Вендиктова Ю.С., Самокиш А.А., Заболотная Н.Г., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. ВЛИЯНИЕ ЧАСТИЧНО ГИДРИРОВАННЫХ ПИРИДИНОВ, ПРОИЗВОДНЫХ ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА, НА ПОКАЗАТЕЛИ ЛЕТАЛЬНОСТИ КРЫС С КАЛОВЫМ ПЕРИТОНИТОМ	67
ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ЭКОЛОГИЯ И ГИГИЕНА ЧЕЛОВЕКА	
Грицинская В.Л., Гладкая В.С. ПРОФИЛАКТИКА ЙОДНОГО ДЕФИЦИТА: ИНФОРМИРОВАННОСТЬ И ОТНОШЕНИЕ СТАРШЕКЛАССНИКОВ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА	74
Розина В.А., Симонова О.В., Пленкина Л.В. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ В КИРОВСКОЙ ОБЛАСТИ.....	78
Калинин Р.Э., Баринев Е.Х., Мальцев А.Е. КРИМИНАЛИСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ПРЕСТУПЛЕНИЙ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ С ПОЗИЦИЙ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ	82
Хафизьянова Р.Х., Бурыкин И.М., Алеева Г.Н. РАЦИОНАЛЬНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ НАСЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ НА ОСНОВЕ ОЦЕНКИ РАЗЛИЧНЫХ ДЕТЕРМИНАНТ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКИ.....	87
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
Расков А.А., Громова С.Н., Пышкина О.А., Кайсина Т.Н., Колеватых Е.П., Мальцева О.А., Кренева В.А. СОСТАВ БИОПЛЕНКИ КОРНЕВОГО КАНАЛА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМАХ ПЕРИОДОНТИТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	95
Задыкян Р.С., Каганцов И.М., Сизонов В.В., Задыкян С.С., Сварич В.Г. ЗНАЧЕНИЕ УКРЫТИЯ НЕОУРЕТРЫ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ГИПОСПАДИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	98
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	
Евсеева А.Л., Кошкин С.В., Рябова В.В., Коврова О.С., Катаева М.А. КОКАРДНЫЙ СИФИЛИД В ПРАКТИКЕ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГА.....	104

CONTENTS

CLINICAL MEDICINE

Kokotalkin A.A., Akseĭ'rov M.A., Razin M.P., Malchevsky V.A., Khrupa D.A., Scryabin E.G. CHOLELITHIASIS IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD. A COMPARATIVE ASSESSMENT OF LIFE QUALITY IN CHILDREN AFTER SINGLE LAPAROSCOPIC ACCESS: VARIOUS CHOLECYSTECTOMY METHODS	4
Atakulov Zh.O., Yusupov Sh.A., Oripov F.S., Zhovliev B.B., Rakhimov A.K. ASSOCIATION OF TOXIC MEDICATIONS AND DEVELOPMENT OF INTESTINAL ANOMALIES. PROGNOSIS FOR SURGICAL TREATMENT	9
Gaivoronsky I.V., Zheleznov L.M., Kovalenko N.A., Nichiporuk G.I., Fandeeva O.M., Goryacheva I.A., Gayvoronskaya M.G. SURGERY OF THE CELIAC TRUNK AND ITS BRANCHES: ROLE OF TOPOGRAPHIC AND MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS IN THEIR TYPICAL AND ATYPICAL ARCHITECTONICS	14
Elovikova T.M., Karaseva V.V., Koshcheev A.S. CHARACTERISTICS OF HOMEOSTATIC DISORDER PARAMETERS IN PATIENTS WITH PERIODONTITIS AND COMPLEX MAXILLOFACIAL PATHOLOGY AT THE STAGES OF ORTHOPEDIC REHABILITATION	21
Miklyayev S.V., Sushchenko A.V., Kozlov A.D., Ochirov B.M., Novikov A.V. ANALYSIS ON THE PREVALENCE OF PERIODONTAL TISSUE DISEASES IN PREGNANT WOMEN	25

EXPERIMENTAL MEDICINE AND CLINICAL DIAGNOSIS

Shubitidze N.G., Gustovarova T.A., Bel'skaya G.D., Taboridze I.I. SIGNIFICANCE OF IL-6 ABNORMALITY IN PREDICTING PREGNANCY PROLONGATION IN PREGNANT WOMEN WITH PRETERM PRELABOR RUPTURE OF MEMBRANES	29
Vakhrushev Ya.M., Busygina M.S., Lukashovich A.P. CHRONIC DUODENAL INSUFFICIENCY AND THE INTESTINAL MICROBIOTA	33
Koledaeva E.V., Petrov S.V., Potekhina S.V., Kharinova D.V., Obukhov I.P. ANTHROPOMETRIC AND SOMATOTYPE CHARACTERISTICS OF MALE AND FEMALE MEDICAL STUDENTS	39
Rudenko K.A., Tuguz A.R., Tatarkova E.A. C-589T IL-4 GENE POLYMORPHISM IN THE PATHOGENESIS OF BRONCHIAL ASTHMA	43
Starkovskii K.I., Rubezhov A.L., Yaremenko A.I. EVALUATION OF THE POSSIBILITY OF USING OSTEOFIXERS MADE OF TITANIUM ALLOYS WITH MODIFIED SURFACES IN DENTISTRY AND MAXILLOFACIAL SURGERY	47
Timofeeva N.B., Gaivoronskikh D.I., Kurmanbaev T.E., Schmidt A.A., Ivanov A.S., Nazarko P.A. HYSTEROSCOPY AS A METHOD TO DIAGNOSE RETENTION OF PLACENTAL TISSUE. WHEN IS IT INDICATED?	51
Khokhlacheva N.A., Glazyrina N.N., Vorob'eva A.V., Farrakhov A.M. CURRENT IDEAS ON THE ROLE OF HORMONES IN THE DEVELOPMENT OF GALLSTONE DISEASE	54
Shevkunova N.A. CHANGES IN ORAL FLUID PARAMETERS OF PATIENTS WITH DRUG COMPENSATED DIABETES MELLITUS UNDERGOING ORTHOPEDIC TREATMENT	59
Elikov A.V., Tsapok P.I., Karpova E.M., Loktev D.B., Nilova L.P., Shmakova L.N. INFLUENCE OF BOG BILBERRY (VACCINIUM ULIGINOSUM L.) SUPPLEMENTS IN FOOD ON METABOLIC INDICATORS	63
Bibik E.Yu., Krivokolytsko B.S., Venidiktova Yu.S., Samokish A.A., Zaboltnaya N.G., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolytsko S.G. EFFECT OF PARTIALLY HYDROGENATED PYRIDINES, DERIVATIVES OF CYANTHIOACETAMIDE, ON THE INDEXES OF MORTALITY OF RATS WITH FECAL PERITONITIS	67

PUBLIC HEALTH AND PUBLIC HEALTH ORGANIZATION, HUMAN ECOLOGY AND HYGIEN

Gritsinskaya V.L., Gladkaya V.S. ST. PETERSBURG HIGH SCHOOL STUDENTS' AWARENESS AND ATTITUDE TOWARD IODINE DEFICIENCY PREVENTION	74
Rozinova V.A., Simonova O.V., Plenkina L.V. PREVALENCE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS IN KIROV REGION	79
Kalinin R.E., Barinov E.H., Mal'tsev A.E. CRIMINALISTIC CHARACTERIZATION OF PROFESSIONAL CRIMES OF HEALTH CARE PROFESSIONALS FROM THE POINT OF VIEW OF FORENSIC MEDICAL EXAMINATION	82
Khafiz'yanova R.Kh., Burykin I.M., Aleeva G.N. RATIONALITY AND EFFECTIVENESS OF MEDICINES SUPPLY IN RUSSIAN FEDERATION BASED ON ASSESSMENT OF MULTIPLE DETERMINANTS IN MEDICINES POLICY	87

REVIEWS

Raskov A.A., Gromova S.N., Pyshkina O.A., Kaysina T.N., Kolevatykh E.P., Mal'tseva O.A., Kreneva B.A. COMPOSITION OF ROOT CANAL BIOFILM IN CHRONIC FORMS OF PERIODONTITIS (LITERATURE REVIEW)	95
Zadykyan R.S., Kagantsov I.M., Sizonov V.V., Zadykyan S.S., Svarich V.G. THE PURPOSE OF NEourethra COVER IN SURGICAL CORRECTION OF HYPOSPADIAS (LITERATURE REVIEW)	98

CLINICAL CASE

Evsheeva A.L., Koshkin S.V., Ryabova V.V., Kovrova O.S., Kataeva M.A. ANNULAR AN COCKADE SYPHILID IN DERMATOVENEROLOGIST'S PRACTICE	104
--	-----

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ПЕРЕНЕСШИХ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИЮ, ВЫПОЛНЕННУЮ С ПРИМЕНЕНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДИК ЕДИНОГО ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОГО ДОСТУПА

^{1,5}Кокоталкин А.А., ^{1,4}Аксельров М.А., ²Разин М.П., ^{1,3}Мальчевский В.А., ^{1,3}Хрупа Д.А., ¹Скрябин Е.Г.

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия (625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54), e-mail: ale11939@yandex.ru

²ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: mprazin@yandex.ru

³ФГБУН ФИЦ «Тюменский научный центр СО РАН», Тюмень, Россия (625026, г. Тюмень, ул. Малыгина, д. 86), e-mail: malchevski@mail.ru

⁴ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», Тюмень, Россия (625039, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 75)

⁵ГБУЗ ЯНАО «Ноябрьская центральная городская больница», Ноябрьск, Россия (629800, Ямало-Ненецкий АО, г. Ноябрьск, ул. Советская, 79а)

Данная статья посвящена анализу и сравнительной оценке применения различных методик холецистэктомий у детей, выполненных через единый лапароскопический доступ, оперированных в Тюменской областной клинической больнице № 2 и Ноябрьской центральной городской больнице в период с 2012 по 2019 г. Также представлены предложения по усовершенствованию данной методики. Авторы считают, что лапароскопическая технология единого доступа с герметичным фиксатором для оперативного лечения желчнокаменной болезни у детей является наиболее оптимальной, так как обеспечивает более раннее снижение выраженности послеоперационного болевого синдрома, тем самым сохраняя более высокое качество жизни пациентов в раннем послеоперационном периоде по сравнению с методикой без его применения.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, холецистит, холецистэктомия, лапароскопия, единый лапароскопический доступ, качество жизни.

CHOLELITHIASIS IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD. A COMPARATIVE ASSESSMENT OF LIFE QUALITY IN CHILDREN AFTER SINGLE LAPAROSCOPIC ACCESS: VARIOUS CHOLECYSTECTOMY METHODS

^{1,5}Kokotalkin A.A., ^{1,4}Aksel'rov M.A., ²Razin M.P., ^{1,3}Malchevsky V.A., ^{1,3}Khrupa D.A., ¹Scryabin E.G.

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia (625023, Tyumen, Odesskaya St., 54), e-mail: ale11939@yandex.ru

²Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: mprazin@yandex.ru

³Tyumen Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Tyumen, Russia (625026, Tyumen, Malygin St., 86), e-mail: malchevski@mail.ru

⁴Regional Clinical Hospital No. 2, Tyumen, Russia (625039, Tyumen, Melnikaite St., 75)

⁵Central City Hospital, Noyabrsk, Russia (629800, Yamalo-Nenets Autonomous District, Noyabrsk, Sovetskaya St., 79a)

This article is devoted to the analysis and comparative assessment in usage of various cholecystectomy methods performed through a single laparoscopic approach on children, who were operated at Tyumen Regional Clinical Hospital No. 2 and Noyabrsk Central City Hospital in the period from 2012 to 2019. There are also some suggestions for improving this technique. The authors believe that the choice of a single access laparoscopic technology with a hermetic fix for surgical treatment in gallstone disease in children appears to be the most adequate, since it reduces severity of postoperative pain syndrome on earlier stages, thus preserving a higher quality of life for patients in the early postoperative period as compared to the technique without it.

Keywords: cholelithiasis, cholecystitis, cholecystectomy, laparoscopy, single laparoscopic access, quality of life.

Введение

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – одна из часто встречаемых патологий желудочно-кишечного

тракта [1–3]. Ее консервативное лечение, несмотря на использование новых фармакологических препаратов и алгоритмов их применения, не всегда успеш-

но [4, 5]. При его неэффективности и при наличии органических конкрементов, выраженно снижающих качество жизни ребенка, применяется оперативное лечение [6, 7]. Холецистэктомия у детей выполняется преимущественно с использованием лапароскопических технологий [8, 9], так как их применение минимизирует снижение качества жизни ребенка и сокращает время, необходимое на его реабилитацию в послеоперационном периоде по сравнению с классической методикой операции [10].

Современным трендом оперативного лечения ЖКБ у взрослых являются лапароскопические технологии посредством единого доступа [11, 12]. У детей такие операции носят единичный характер и в литературе встречаются в виде описаний клинических случаев или разбора оперативной техники на небольших по количеству пациентов группах детей [13–17]. Главной проблемой единого лапароскопического доступа (ЕЛД) являются измененные параметры условий манипуляций хирургическими инструментами, возможность их перекрещивания, контакта между собой и с видеокамерой и стравливание углекислого газа через не всегда герметичный порт, что существенно повышает сложность вмешательства, так как требует применения специальных инструментов и технических решений [18].

Цель исследования: оценить в сравнении в раннем послеоперационном периоде качество жизни детей с желчнокаменной болезнью, перенесших холецистэктомию, выполненную с применением лапароскопических технологий единого доступа.

Материал и методы

За период с 2012 года по август 2019 года в детских стационарах областной клинической больницы № 2 г. Тюмени и центральной городской больницы г. Ноябрьска выполнено 57 холецистэктомий с использованием ЕЛД. Возраст пациентов варьировал от 12 до 17 лет, средний возраст детей составил $14,2 \pm 2,7$ (13;15;16) лет. Девочек было 60%, мальчиков – 40%. Диагноз ЖКБ выставлен по результатам УЗИ, которое проводилось в плановом порядке (20%) или в связи с обращением к педиатру или детскому хирургу с болевым абдоминальным синдромом (80%). Все дети до операции получали лечение у гастроэнтеролога, длительность которого составила от 6 месяцев до 5 лет. Показаниями к операции являлись сохранение конкрементов в желчном пузыре после проведенной литолитической терапии с увеличением количества камней и/или их диаметра, диагностирование полипа или полипов в желчном пузыре на фоне ЖКБ, приступы боли в животе.

Первую группу составили 47 пациентов (ГБУЗ ТО «ОКБ № 2», г. Тюмень), которым операция по удалению желчного пузыря проведена с применением U-NOTES (umbilical natural orifice transumbilican endoscopic surgery). Для выполнения вмешательства использовали специальный многоходовый порт (X-CONE™ Karl Storz), трехчиповую камеру HD и удлиненную оптику. На этапе становления хирургической техники для работы применяли изогнутые инструменты фирмы Karl Storz, 5 мм (рис. 1).

Оперативное лечение проводилось под общим обезболиванием с искусственной вентиляцией легких, в качестве препаратов для основного наркоза использовались Севофлуран (Севоран) фирмы «Эбботт Лэбораториз Лтд.», Великобритания, в дозировке

8% об. и Фентанил (Фентанил) фирмы «Янссен Фармацевтика Н.В.», Бельгия, в дозировке 2 мкг/кг.

Лапароскопические холецистэктомии выполнялись на эндоскопической стойке Karl Storz в газовой среде. В качестве операционной среды использовался углекислый газ, вводимый в брюшную полость под давлением 10–14 мм рт. ст.

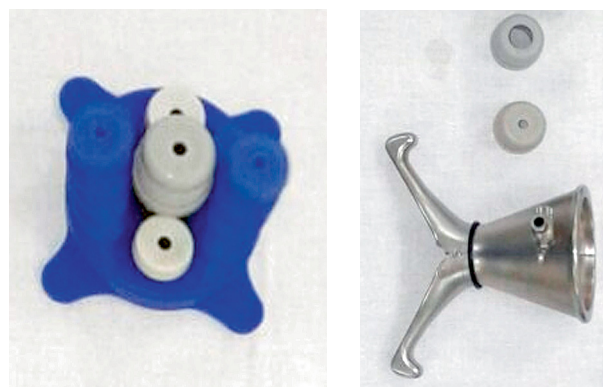


Рис. 1. Многоходовый порт X-CONE™ и инструменты фирмы Karl Storz для проведения операций из ЕЛД

С накоплением опыта из специальных инструментов стали использовать лишь изогнутый в виде клюшки зажим, которым отводили пузырь. При диссекции применяли прямой крючок с монополярной коагуляцией или прямой биполярный зажим с изогнутыми заостренными браншами (рис. 2). Это позволяет создать необходимый уровень внутренней триангуляции и предотвратить «борьбу» между инструментами и руками хирурга и ассистента.



Рис. 2. Инструменты, используемые для выполнения холецистэктомии из единого лапароскопического доступа

Вторую группу составили 10 детей (ГБУЗ ЯНАО «Ноябрьская ЦГБ»), которым для доступа инструментов в брюшную полость применяли оригинальное устройство из силикона [патент на полезную модель RU 174 540 U1 «Устройство для единого лапароскопического доступа с герметичным фиксатором», опубликован 19.10.2017, бюл. № 29]. Устройство состоит из эластичного корпуса с внутренними вертикальными каналами для лапароскопических инструментов, а дистальный край устройства имеет манжету, которая при нагнетании в нее воздуха раздувается (рис. 3).

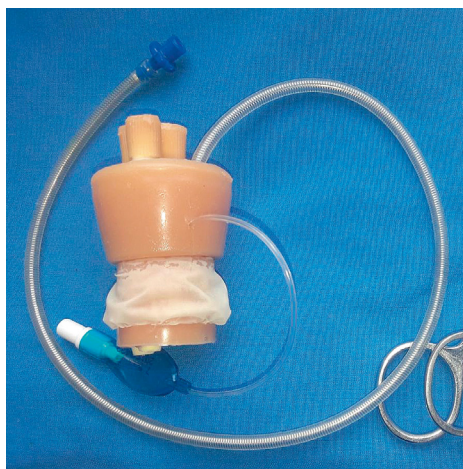


Рис. 3. Устройство для единого лапароскопического доступа с герметичным фиксатором

Эластичность порта позволяет не только легко вводить его в брюшную полость, но и обеспечивает возможность некоторого смещения инструментов, что предоставляет лучшие возможности для манипуляций в уменьшенном объеме в брюшной полости. Раздувание манжеты надежно фиксирует порт и предотвращает нежелательные потери газа.

В обеих группах операция проводилась по стандартной методике. Положение пациента на операционном столе и расположение операционной бригады применяли по «французскому» варианту, когда пациент лежит на спине, его ноги разведены, оперирующий хирург стоит между нижними конечностями, а ассистент слева от больного [19]. Холецистэктомия проводилась с выделением желчного пузыря от шейки с клипированием и пересечением пузырного протока и артерии. У 7 больных потребовалась постановка дополнительного 3-мм троакара в правом подреберье (методика моно + 1). Ложе желчного пузыря дренировали силиконовой трубкой у 5 детей.

Период стационарного наблюдения после оперативного вмешательства в обеих клинических группах был 4–5 суток. Антибиотикопрофилактика

проведена всем пациентам. В послеоперационном периоде антибактериальная терапия продолжена лишь трем пациентам из первой группы и двум, входившим во вторую группу, которым операция заканчивалась оставлением дренажа в брюшной полости. У больных обеих клинических групп в первые сутки после операции с целью обезболивания назначался ибупрофен в дозировке 5–10 мг/кг per os каждые 6 часов. Осложнений в ближайшем послеоперационном периоде у больных, принимавших участие в исследовании, выявлено не было.

Для оценки боли использовали визуально-аналоговую шкалу (ВАШ). Пациенты фиксировали силу испытываемой боли в виде отметки, которую мы переводили в баллы. Также применялся опросник для определения качества жизни у хирургических больных в раннем послеоперационном периоде, утвержденный Минздравом РФ, № 2004/47 от 19.03.2004.

После выписки все пациенты получали шкалу и опросник на руки, а результаты тестирования отправляли по электронной почте. Оценка результатов исследования выполнялась до проведения операции и на 3, 5, 7-е сутки после оперативного лечения.

Все стадии проводимого нами исследования строго соответствовали законодательству РФ, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций. Дизайн представленного исследования на стадии подготовки к его проведению был одобрен этическим комитетом (заключение этического комитета ТюмНЦ СО РАН № 2 от 24.01.2013). Самим пациентом или его законными представителями было подписано информированное согласие о принятии участия в исследовании, соответствующее требованиям Основ законодательства № 5487-1 от 22 июля 1993 года «Об охране здоровья граждан» и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Каждому участнику исследования присваивался индивидуальный код, по которому он проходил в базе данных.

Статистический обсчет материала проводился согласно международным требованиям, предъявляемым к обработке результатов данных научных исследований, при помощи программы для персональных компьютеров SPSS 11.5 for Windows (среднее значение, дисперсия средних, параметрическое сравнение по критерию Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений, частотный анализ).

Результаты и их обсуждение

Результаты сравнительной оценки в раннем послеоперационном периоде качества жизни детей с ЖКБ, перенесших холецистэктомию, выполненную с применением лапароскопических технологий единого доступа без герметичного фиксатора и с его использованием, представлены в таблице.

Таблица

Результаты сравнительной оценки в раннем послеоперационном периоде качества жизни детей с ЖКБ, перенесших холецистэктомию, выполненную с применением лапароскопических технологий единого доступа без герметичного фиксатора и с его использованием (баллы, M±m)

Время оценки	Клинические группы	
	I	II
Выраженность болевого синдрома по ВАШ		
До оперативного вмешательства	6,39±0,48	6,40±0,42
Третьи сутки после оперативного вмешательства	4,12±0,41 ²	3,08±0,34 ^{1,2}

Пятые сутки после оперативного вмешательства	1,57±0,14 ^{2,3}	1,36±0,19 ^{2,3}
Седьмые сутки после оперативного вмешательства	0,39±0,03 ^{2,3}	0,38±0,05 ^{2,3}
Физическое состояние		
До оперативного вмешательства	25,75±1,53	25,72±1,45
Третьи сутки после оперативного вмешательства	32,38±1,67 ²	34,65±1,24 ²
Пятые сутки после оперативного вмешательства	34,21±1,19 ³	34,88±1,11 ³
Седьмые сутки после оперативного вмешательства	34,87±1,01 ³	34,91±1,04 ³
Социальный статус		
До оперативного вмешательства	11,54±1,16	11,62±1,13
Третьи сутки после оперативного вмешательства	12,57±1,28	12,59±1,26
Пятые сутки после оперативного вмешательства	13,49±1,15	13,65±1,29
Седьмые сутки после оперативного вмешательства	13,58±1,12	13,76±1,17
Эмоциональный фон		
До оперативного вмешательства	16,03±1,42	16,01±1,44
Третьи сутки после оперативного вмешательства	26,11±1,68 ²	27,13±1,59 ²
Пятые сутки после оперативного вмешательства	27,25±1,47 ³	27,37±1,12 ³
Седьмые сутки после оперативного вмешательства	27,24±1,19 ³	27,41±1,15 ³
Общая оценка здоровья и благополучия		
До оперативного вмешательства	13,41±1,39	13,40±1,32
Третьи сутки после оперативного вмешательства	15,66±1,28	15,85±1,26
Пятые сутки после оперативного вмешательства	16,12±1,25 ³	16,13±1,17 ³
Седьмые сутки после оперативного вмешательства	16,14±1,01 ³	16,17±1,04 ³

Примечания: ¹ $p < 0,05$ между I и II клиническими группами; ² $p < 0,05$ по сравнению со значениями предыдущего этапа; ³ $p < 0,05$ по сравнению с началом исследования.

Анализируя данные таблицы, можно отметить, что до оперативного вмешательства достоверных ($p < 0,05$) различий в выраженности болевого синдрома по ВАШ, показателях физического состояния, социального статуса, эмоционального фона, а также общей оценки состояния здоровья и благополучия между больными клинических групп, принимавших участие в исследовании, отмечено не было.

Выраженность болевого синдрома по ВАШ в динамике исследования после оперативного вмешательства в I клинической группе достоверно ($p < 0,05$) была выше, чем во II. У пациентов всех клинических групп на третьи, пятые и седьмые сутки после оперативного вмешательства наблюдалось снижение выраженности болевого синдрома по ВАШ как по сравнению с предыдущим этапом оценки, так и с дооперационным периодом.

Разницы ($p < 0,05$) между показателями физического состояния у больных клинических групп, принимавших участие в исследовании, в динамике после оперативного вмешательства выявлено не было. В I и II клинических группах на третьи сутки после оперативного вмешательства наблюдается повышение ($p < 0,05$) показателей физического состояния по сравнению с дооперационным периодом. Во всех клинических группах показатели физического состояния на пятые и седьмые сутки после оперативного вмешательства были стабильно выше ($p < 0,05$), чем в дооперационный период.

Различий между показателями социального статуса и общей оценки здоровья и благополучия у больных клинических групп на одном этапе оценки за время наблюдения выявлено не было. В динамике исследования у пациентов всех клинических групп показатели социального статуса и общей оценки здоровья и благополучия оставались стабильными.

Разницы ($p < 0,05$) между показателями эмоционального фона у больных клинических групп, принимавших участие в исследовании, в динамике на всех этапах оценки после оперативного вмешательства выявлено не было. На третьи сутки после оперативного вмешательства у больных всех клинических групп наблюдалось повышение ($p < 0,05$) показателей эмоционального фона по сравнению с дооперационным периодом. Во всех клинических группах показатели эмоционального фона на пятые и седьмые сутки после оперативного вмешательства были выше ($p < 0,05$), чем в дооперационный период.

Время выполнения лапароскопической холецистэктомии через единый доступ без герметичного фиксатора составляло 65,13±9,25 минуты, а с герметичным фиксатором – 60,82±6,541 минуты. Осложнений в раннем послеоперационном периоде после выполнения лапароскопических холецистэктомий у больных выявлено не было.

Таким образом, выполнение холецистэктомии с использованием лапароскопических технологий через единый доступ с герметичным фиксатором приводит к более быстрому и существенному снижению выраженности болевого синдрома по ВАШ на третьи сутки после оперативного лечения по сравнению с методикой без его применения. Выполнение лапароскопических вмешательств через единый доступ с герметичным фиксатором в лечении ЖКБ не приводит после операции к снижению показателей физического состояния, социального статуса, эмоционального фона, а также общей оценки здоровья и благополучия по сравнению с методикой без его применения. Оперативное лечение ЖКБ у детей посредством технологии использования единого доступа с герметичным фиксатором по сравнению с методикой без его применения не приводит к увеличению времени операции.

Заключение

Выбор лапароскопической технологии единого доступа с герметичным фиксатором для оперативного лечения желчнокаменной болезни у детей представляет нам наиболее оптимальным, так как обеспечивает более раннее снижение выраженности послеоперационного болевого синдрома, тем самым сохраняя более высокое качество жизни пациентов в раннем послеоперационном периоде по сравнению с методикой без его применения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Аксельров В.М., Аксельров М.А., Кострыгин С.В., Белькович С.В., Черпалюк Е.А., Хохлов И.А., Толкачев Р.А., Шатских М.Н. Перекрут желчного пузыря // Детская хирургия. 2006. № 3. С. 50. [Aksel'rov V.M., Aksel'rov M.A., Kostrygin S.V., Bel'kovich S.V., Cherpalyuk E.A., Hohlov I.A., Tolkachev R.A., Shatskih M.N. Torsion of the gallbladder. *Detskaya khirurgiya*. 2006;3:50. (In Russ.)]
2. Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А. Желчнокаменная болезнь: эпидемиология, факторы риска, особенности клинического течения, профилактика // Архив внутренней медицины. 2016. № 3 (29). С. 30-35. [Vakhrushev Ya.M., Khokhlacheva N.A. Cholelithiasis: epidemiology, risk factors, features of the clinical course, prevention. *Arkhiv vnutrennei meditsiny*. 2016;3(29): 30-35. (In Russ.)]
3. Ibrahim M., Sarvepalli S. Gallstones: Watch and wait, or intervene? Morris-Stiff G. et al. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2018;85(4):323-331. DOI: 10/ct8vzd.
4. Харитонов Л.А. Терапевтическая тактика при желчнокаменной болезни у детей // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011. № 1. С. 72-77. [Kharitonova L.A. Therapeutic tactics in cholelithiasis in children. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2011;1:72-77. (In Russ.)]
5. Jeanty C., Derderian S.Chr., Courtier J., Hirose Sh. Clinical management of infantile cholelithiasis. *Journal of Pediatric Surgery*. 2015;50(Issue 8):1289-1292. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2014.10.051>.
6. Трухачев С.В., Румянцева Г.Н., Еремеев А.Г. Хирургическое лечение детей и лиц молодого возраста с желчнокаменной болезнью с применением современных технологий // Тверской медицинский журнал. 2013. № 1. С. 88-102. [Trukhachev S.V., Rumyantseva G.N., Eremeev A.G. Surgical treatment of children and young people with cholelithiasis with the use of modern technologies. *Tverskoi meditsinskiy zhurnal*. 2013;1:88-102. (In Russ.)]
7. Сварич В.Г., Каганцов И.М., Сварич В.А. Лечебная тактика при желчнокаменной болезни у детей // Педиатр. 2019. Т. 10. № 6. С. 53-57. [Svarich V.G., Kagantsov I.M., Svarich V.A. Therapeutic tactics for cholelithiasis in children. *Pediatr*. 2019;10(6):53-57. (In Russ.)] DOI: <https://doi.org/10.17816/PED10653-57>.
8. Sattarova V., Eaton S., Hall N.J., Lapidus-Krol E., Zani A., Pierro A. Laparoscopy in pediatric surgery: Implementation in Canada and supporting evidence. *Journal of Pediatric Surgery*. 2016;51 (Issue 5):822-827. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2016.02.030>.
9. Детская хирургия. Краткая версия национального руководства / Под ред. А.Ю. Разумовского. Отв. ред. А.Ф. Дронов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. [Razumovsky A.Yu., Dronov A.F., editors. *Detskaya khirurgiya. Kratkaya versiya natsional'nogo rukovodstva*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ.)]
10. Gould J.L., Poola A.S., St. Peter S.D., Aguayo P. Same day discharge protocol implementation trends in laparoscopic cholecystectomy in pediatric patients. *Journal of Pediatric Surgery*. 2016;51(Issue 12):1936-1938. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2016.09.008>.
11. Мозжаровский В.В., Мишарин В.М., Цыганов А.А. Однопортовая холецистэктомия – за и против (с комментарием) // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2016. № 6. С. 50-54. [Mozharovsky V.V., Misharin V.M., Cyganov A.A. et al. Single-port cholecystectomy-pros and cons (with commentary). *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2016;6:50-54. (In Russ.)]
12. Hernandez J.M., Morton C.A., Ross S. et al. Laparoendoscopic single site cholecystectomy: the first 100 patients. *Am. Surg*. 2009;75: 681-685.
13. De Armas I.F., Garcia I., Pimpalwar A. Laparoscopic single port surgery in children using Triport: our early experience. *Pediatr. Surg. Int*. 2011;23 (9): 985-989.
14. Аксельров М.А., Столяр А.В., Сергиенко Т.В., Кокоталкин А.А., Швецов И.В., Емельянова В.А., Сахаров С.П., Мальчевский В.А. Калькулезный холецистит у детей, эмбриональный NOTES или классическая лапароскопия. Что выбрать? В сборнике: Актуальные вопросы неотложной хирургии. Материалы XXVII пленума хирургов Республики Беларусь. 2016. С. 167-168. [Aksel'rov M.A., Stolyar A.V., Sergienko T.V., Kokotalkin A.A., Shvetsov I.V., Emel'yanova V.A., Sakharov S.P., Mal'chevsky V.A. Kal'kuleznyy kholetsistit u detei, embrional'nyi NOTES ili klassicheskaya laparoskopiya. Chto vybrat'? В сборнике: Актуальные вопросы неотложной хирургии. Материалы XXVII пленума хирургов Республики Беларусь. 2016. С. 167-168. (In Russ.)]
15. Aksel'rov M.A., Malchevsky V.A., Kokotalkin A.A., Khrupa D.A. (2019). Qualities of life of children with gallstone disease transferred a cholecystectomy in the early postoperative period living on subarctic region conditions. *Paediatric Surgery. Ukraine*. 3(64):8-12. DOI: 10.15574/PS.2019.64.8.;
16. Аксельров М.А., Кокоталкин А.А., Швецов И.В. Калькулезный холецистит у детей. Новые технологии в помощь хирургам // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2019. № 1 (77). С. 50-51. [Aksel'rov M.A., Kokotalkin A.A., Shvetsov I.V. Calculous cholecystitis in children. New technologies to help surgeons. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka*. 2019;1 (77):50-51. (In Russ.)]
17. Aksel'rov M.A., Kokoshtan A.A., Shvetsov I.V., Malchevsky V.A., Emel'yanova V.A. Cholecystectomy from single laparoscopic access in children. To be or not to be? *Moldavian Journal of Pediatric Surgery*. 2017;S:83.
18. Abe N., Takeuchi H., Ueki H. et al. Single-port endoscopic cholecystectomy: a bridge between laparoscopic and transluminal endoscopic surgery. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg*. 2009;16(5):633-638.
19. Федоров И.В., Зяятдинов К.Ш., Сигал Е.И. Оперативная лапароскопия / Главный редактор С.И. Емельянов. М., «Триада-Х». 2004. [Fedorov I.V., Zayatdinov K.Sh., Sigal E.I. Operativnaya laparoskopiya. Emel'yanov S.I., editor. Moscow: «Triada-H»; 2004. (In Russ.)]

ВЛИЯНИЕ ТОКСИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА РАЗВИТИЕ АНОМАЛИЙ КИШЕЧНИКА И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Атакулов Ж.О., Юсупов Ш.А., Орипов Ф.С., Жовлиев Б.Б., Рахимов А.К.

Самаркандский государственный медицинский институт (ул. Амира Темура, д. 18, г. Самарканд, Республика Узбекистан), e-mail: shuchrat_66@mail.ru

Цель исследования: изучение морфологических и клинических особенностей врожденных аномалий тонкой кишки у новорожденных в регионах с различной степенью применения химических средств защиты растений и результатов их хирургического лечения. Рождение детей с врожденными аномалиями развития тонкой кишки имеет корреляционную связь со степенью применения в некоторых регионах химических средств защиты растений и с проблемами водоснабжения. Новорожденные крайне тяжело переносят любые лечебно-диагностические интервенции и вмешательства и, к сожалению, в нашем регионе пока имеют ограниченные перспективы и возможности лечения. В силу ряда региональных социально-экономических причин решение проблем, связанных с пороками развития тонкой кишки у новорожденных, необходимо (в том числе) активнее переводить в плоскость профилактических мер.

Ключевые слова: новорожденные, пищеварительная трубка, морфология, пороки развития, пестициды, хирургическое вмешательство.

ASSOCIATION OF TOXIC MEDICATIONS AND DEVELOPMENT OF INTESTINAL ANOMALIES. PROGNOSIS FOR SURGICAL TREATMENT

Atakulov Zh.O., Yusupov Sh.A., Oripov F.S., Zhovliev B.B., Rakhimov A.K.

Samarkand State Medical Institute (Amir Temur Street, 18, Samarkand, Republic of Uzbekistan), e-mail: shuchrat_66@mail.ru

The objective is to study the morphological and clinical features of congenital anomalies of the small intestine in newborns in regions with different degrees of use of chemical plant protection products and the results of their surgical treatment. Inborn congenital malformations of the small intestine are correlated with extended use of plant protection chemicals in some regions and with water supply problems. It's extremely difficult for the newborns to tolerate any medical and diagnostic procedures and interventions. Unfortunately this region still has limited prospects and opportunities to solve the environmental issues. Due to a number of local socio-economic reasons some solution measures of the problems associated with malformations of the small intestine in newborns need to be transferred to prevention level as well.

Keywords: newborns, digestive tube, morphology, malformations, pesticide, surgical intervention.

Введение

Тонкая кишка у млекопитающих и человека в частности участвует в обеспечении гомеостаза, гармоничной деятельности функциональных систем организма благодаря совершенной интеграции регуляторных систем организма и обратной взаимосвязи центрального и периферического звеньев [1, 2]. Иммуно-нейроэндокринная система тонкой кишки является развитым структурно-функциональным образованием и обеспечивает взаимную связь между органами пищеварительной и других систем во время осуществления пищеварения и всасывания органических и неорганических веществ, регуляции уровня нутриентов и ионов в крови, проникновения антигенов как пищевого, так и микробного происхождения [3–7]. Но, несмотря на установление общих закономерностей функционирования регуляторных систем внутренних органов, формирование и интеграция различных уровней ее организации изучено недостаточно [1, 2, 4, 8].

По данным литературы, одним из главных факторов, загрязняющих окружающую среду (биосферу), в настоящее время являются пестициды. Действие неблагоприятных факторов внешней среды в процессе формирования органов и систем в онто-

генезе часто является причиной различных врожденных пороков развития [1, 2, 8]. На сегодня остаются недостаточно изученными вопросы влияния на организм плода пестицидов и реактивная реакция регуляторных структур. Воздействие пестицидов на организм, например, беременных крольчих и внутриутробное воздействие этих химикатов на развивающийся плод и внутренние органы может явиться причиной возникновения врожденных пороков развития, в частности, и кишечной трубки [2, 8, 9]. Но отдельные работы по изучению влияния различных ядохимикатов и пестицидов, поступающих с молоком кормящих самок, не позволяют пока всесторонне раскрыть эти механизмы [9, 10]. Выяснение и установление закономерностей развития и становления внутренних органов в физиологических условиях и при воздействии неблагоприятных факторов внешней среды имеет огромное теоретическое и прикладное значение.

В результате развития хирургии врожденных пороков внутренних органов, совершенствования неонатологии, своевременной пренатальной диагностики пороков развития в последние годы повышаются показатели выживаемости новорожденных с врожденной кишечной непроходимостью [3–6].

Однако все же остается нерешенной проблема, связанная с разнообразием клинко-анатомических вариантов аномалий развития, выбором тактики и сроков хирургического лечения частичной кишечной непроходимости, в том числе при изолированной мальротации двенадцатиперстной кишки [3–5]. Наиболее тяжелую группу больных представляют новорожденные с сочетанными и множественными пороками развития, осложненными заворотом и некрозом кишки, внутриутробной перфорацией, мекониевым перитонитом [11–16].

Цель исследования – изучение морфологических и клинических особенностей врожденных аномалий тонкой кишки у новорожденных в регионах с различной степенью применения химических средств защиты растений и результатов их хирургического лечения.

Материал и методы

С целью решения поставленной задачи нами изучены результаты хирургического лечения 171 новорожденного с врожденной тонкокишечной непроходимостью, госпитализированных во 2-ю клинику СамМИ за период с 2009 по 2017 год. Мальчиков было пролечено 107 (62,6%), девочек – 64 (37,4%). Предметом исследования явилось комплексное изучение клиники, лечения и морфологии врожденной тонкокишечной непроходимости у новорожденных.

Результаты и их обсуждение

При изучении частоты развития врожденной тонкокишечной непроходимости у новорожденных в различных регионах Самаркандской области мы обнаружили, что более высокие показатели наблюдаются в районах с высоким риском негативного воздействия пестицидов (класса пиретроидов), с орошаемыми сельхозугодьями с достаточно интенсивным применением средств защиты растений от насекомых-вредителей, а также с относительно низким уровнем обеспеченности населения водопроводной питьевой водой. При этом очевидно, что поступление пестицидов в организм человека происходит через питьевую воду.

За 2009–2017 гг. число зарегистрированных в Самаркандской области новорожденных с аномалией развития тонкой кишки составило 171 случай на 656 289 новорожденных. Общая частота встречаемости врожденной тонкокишечной непроходимости в Самаркандской области составляет 1 на 3838 родов. Установлено, что в районах с наиболее высоким риском действия пестицидов этот показатель составил 1 на 3519 живорожденных, а в регионах с централизованным водоснабжением и низким уровнем применения агрохимикатов этот показатель был заметно ниже – 1/5683,1 (рис. 1).



Рис. 1. Карта Самаркандской области: регионы с различным уровнем водоснабжения и применения агрохимикатов

Среди причин непроходимости преобладали атрезии различного типа (рис. 2), они имели место у 135 (78,9%) оперированных младенцев. Стенозов тонкой кишки было 7 (4,1%). Несколько чаще – у 26 пациентов (15,2%) была диагностирована маль-

ротация. Илеус на почве удвоения кишки (рис. 3) отмечен у 3 (1,8%) новорожденных. 2/3 пороков относились к аномалиям развития тощей кишки, остальные 1/3 были обусловлены поражением подвздошной кишки.



Рис. 2. Атрезия тощей кишки



Рис. 3. Сегментарное удвоение тонкой кишки

Поступившим в специализированное отделение хирургии новорожденных наряду с оценкой клинической картины заболевания в обязательном порядке проводили УЗИ, на котором отмечались признаки кишечной непроходимости, рентгенографию брюшной полости в вертикальном положении ребенка. Для этого порока характерной рентгенологической картиной является наличие множественных горизонтальных уровней жидкости в растянутых петлях кишки. Ирригография выполнялась по ограниченным показаниям (подозрение на динамическую кишечную непроходимость, острая форма болезни Гиршпрунга и мальротация). При ирригографии применяли водорастворимые рентгенконтрастные препараты. Характерным признаком врожденной тонкокишечной непроходимости на ирригограммах является так называемый симптом «микроколон» (рис. 4).

При диагностических процедурах параллельно проводили предоперационную подготовку в течение 6–8 часов. В обязательном порядке проводили мониторинг гемодинамики, дыхания, температуры тела, диуреза, устанавливали oro- или назогастральный зонд для декомпрессии желудка, начинали инфузионную терапию, направленную на коррекцию кислотно-щелочного состояния и электролитных нарушений и устранение гиповолемии.

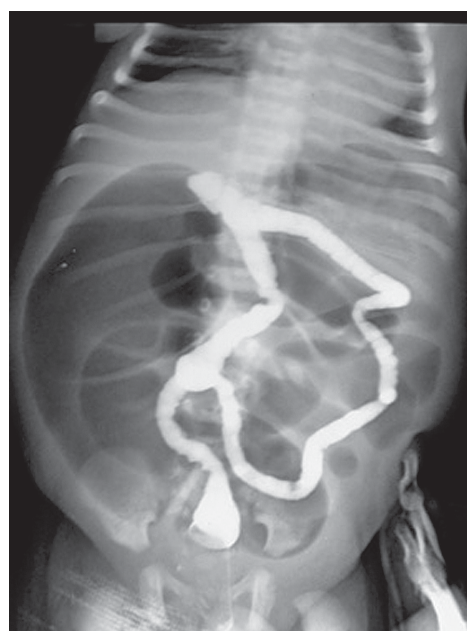


Рис. 4. Ирригография: микроколон на фоне резко раздутых петель кишечника

В качестве оперативного доступа у большинства детей применяли правостороннюю трансректальную лапаротомию (140 (81,9%) случаев), реже – верхнюю (23 (13,5%) вмешательства) и средне-срединную лапаротомию (8 (4,7%) больных).

При выборе тактики хирургического лечения младенцам с врожденной кишечной непроходимостью предпочтение отдавалось одномоментному радикальному вмешательству – первичному формированию тонко-тонкокишечных анастомозов и иссечению мембраны, которое удалось выполнить у 134 (78,4%) больных (табл. 1). При наличии шнуридной атрезии нижележащих отделов тонкой кишки (рис. 5), а также у больных с разлитым перитонитом

приходилось первым этапом выполнить выведение илео- или еюностомы (37 (21,6%) случаев).

Таблица 1

Виды хирургических вмешательств при врожденной тонкокишечной непроходимости, n=171

Вид вмешательства	абс.	%
Межкишечный анастомоз	99	57,9
Формирование стомы	37	21,6
Иссечение мембраны	35	20,5

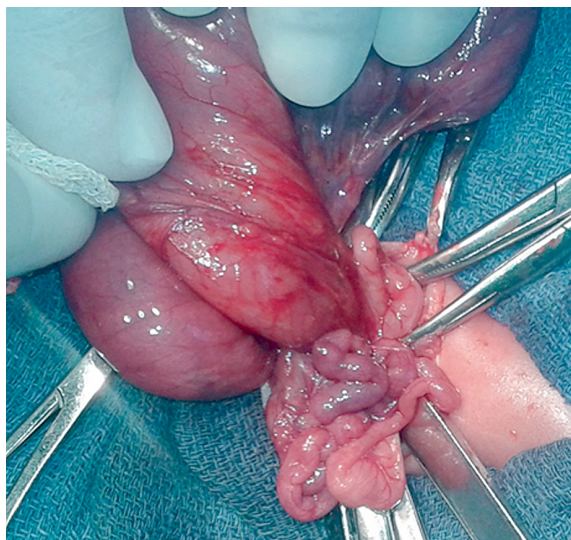


Рис. 5. Шнуридная атрезия тонкой кишки – выполнено формирование илеостомы

В случае несоответствия диаметра сшиваемых сегментов кишки менее сантиметра старались выполнить анастомоз «конец в конец», а при более выраженном несоответствии – «конец в бок».

Среди осложнений послеоперационного периода встречались (табл. 2): пневмония, отмеченная у 73 (42,7%) новорожденных; спаечная кишечная непроходимость – у 37 (21,6%); раневые осложнения – у 17 (9,9%); длительный парез кишечника – у 13 (7,6%); недостаточность швов межкишечного анастомоза – у 10 (5,8%) и выпадение стомы – у 4 (2,3%).

Таблица 2

Осложнения после хирургических вмешательств по поводу врожденной тонкокишечной непроходимости, n=171

Осложнение	абс.	%
Пневмония	73	42,7
Спаечная кишечная непроходимость	37	21,6
Нагноение раны	17	9,9
Длительный парез кишечника	13	7,6
Недостаточность швов анастомоза	10	5,8
Выпадение стомы	4	2,3

Послеоперационная летальность у новорожденных с врожденной тонкокишечной непроходимостью составила 25,7% – умерло 44 ребенка. Причинами смерти чаще всего были пневмония (25),

повторные вмешательства по поводу спаечной кишечной непроходимости (12) и перитонит (7). Безусловно, такие результаты лечения не могут удовлетворять – нам необходимо принять неотложные меры по выведению хирургии и реанимации новорожденных на качественно новый уровень.

При морфологическом исследовании пораженного органа наблюдалась гипоплазия тонкой кишки и структур его стенки, что является следствием токсического воздействия пестицида на процессы морфо- и органогенеза и дифференцировку структур, формирование функциональных систем, процессы интеграции и адаптации. Это свидетельствует о влиянии пестицидов на функцию и морфологию органов не только при непосредственном контакте с ними, но и при формировании и становлении внутренних органов плода, воздействуя и через организм матери. Наша дальнейшая задача – количественно охарактеризовать силу корреляционной связи уровня водоснабжения и применения пестицидов с частотой встречаемости врожденных пороков кишечника у новорожденных.

Выводы

1. Частота рождения детей с пороками развития внутренних органов, в частности тонкой кишки, зависит от существующих в некоторых регионах проблем водоснабжения населения и от интенсивности использования химических средств защиты растений. В этих районах частота встречаемости кишеч-

ных аномалий превосходит частоту встречаемости этих пороков в благополучных районах в 1,6 раза.

2. Несмотря на развитие современных лечебно-диагностических возможностей хирургии новорожденных, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии, степени послеоперационных осложнений и летальности при этих пороках остаются неоправданно высокими.

3. Новорожденные крайне тяжело переносят любые лечебно-диагностические интервенции и вмешательства и, увы, в нашем регионе пока имеют ограниченные перспективы и возможности.

4. В силу ряда региональных социально-экономических причин решение проблем, связанных с пороками развития тонкой кишки у новорожденных, необходимо (в том числе) активнее переводить в плоскость профилактических мер.

Литература/References

1. Орипов Ф.С. Морфология иммунных структур тощей кишки лабораторных животных с различным характером питания // Медицинские новости. 2017. № 4. С. 76–78. [Oripov F.S. Morphology of immune structures of the jejunum of laboratory animals with different types of nutrition. *Meditsinskie novosti*. 2017;4:76-78. (In Russ.)]

2. Oripov F.S. Morphology of neuroendocrine immune system of jejunum in early postnatal ontogenesis. *European Science Review*. 2017;1-2:95-98.

3. Морозов Д.А., Филиппов Ю.В., Городков С.Ю., Пименова Е.С., Напольников Ф.К. Хирургия врожденной непроходимости тонкой кишки: анализ 100 наблюдений // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2011. № 2. С. 21–29. [Morozov D.A., Filippov Yu.V., Gorodkov S.Yu., Pimenova E.S., Napolnikov F.K. Surgery congenital obstruction of the small intestine: an analysis of 100 observations. *Rossiiskii vestnik detskoi khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2011;2:21-29. (In Russ.)]

4. Burjonrappa S., Crete E., Bouchard S. Comparative outcomes in intestinal atresia: a clinical outcome and pathophysiology analysis. *Ped. Surg. Int*. 2011;27(4):437–442.

5. Lima M., Ruggeri G., Domini M. et al. Evolution of the surgical management of bowel atresia in newborn: laparoscopically assisted treatment. *Pediatr. Med. Chir*. 2009;31(5):215–219.

6. Tsai L.Y., Hsieh W.S., Chen C.Y. et al. Distinct clinical characteristics of patients with congenital duodenal obstruction in a medical center in Taiwan. *Pediatr. Neonatology*. 2010;51(6):343-346.

7. Бородин И.Ю., Голубева Ю.И., Машак А.Н. Лимфатическая система и гуморальный гомеостаз // Морфология. 2005. Т. 128. № 4. С. 60–64. [Borodin I.Yu., Golubeva Yu.I., Mashak A.N. Lymphatic system and water homeostasis // *Morphology*. 2005;128(4):60-64. (In Russ.)]

8. Орипов Ф.С. Моноаминсодержащие структуры тощей кишки крольчат в период раннего постнатального онтогенеза // Проблемы биологии и медицины. 2015;1:146-149. [Oripov F.S. Monoamine-containing structures of the jejunum of rabbits in the period of early postnatal ontogenesis. *Problemy biologii i meditsiny*. 2015;1:146-149. (In Russ.)]

9. Ильясов А.С., Тен С.А. Структурные изменения кишки крысят, отравленных цимбушем. III конгресс Международной ассоциации морфологов // Морфология. 1996. Т. 109. № 2. С. 55. [Ilyasov A.S., Ten S.A. Structural changes in the intestines of rat pups poisoned by cymbush. III Congress of the International Association of Morphologists. *Morphology*. 1996;109(2):55. (In Russ.)]

10. Lepage-Saucier M., Tang A., Billiard J.S. et al. Small and large bowel volvulus: Clues to early recognition and complications. *Eur. J. Radiol*. 2010;74(1):60–66.

11. Choudhry M.S., Rahman N., Boyd P. et al. Duodenal atresia: associated anomalies, prenatal diagnosis and outcome. *Ped. Surg. Int*. 2009;25(8):727–230.

12. Yu D.C., Thiagarajan R.R., Laussen P.C. et al. Outcomes after the Ladd procedure in patients with heterotaxy syndrome, congenital heart disease, and intestinal malrotation. *J. Ped. Surg*. 2009;44(6):1089–1095.

13. Аксельров М.А., Разин М.П., Емельянова В.А., Сергиенко Т.В., Дадашева С.М., Свзян В.В., Аксельров А.М., Сахаров С.П., Ямщикова Е.В. Редкий случай врожденной высокой кишечной непроходимости в сочетании с обратным расположением внутренних органов у ребенка // Медицинская наука и образование Урала. 2017. Т. 18. № 2. С. 83-86. [Akselrov M.A., Razin M.P., Emelyanova V.A., Sergienko T.V., Dadasheva S.M., Svazyan V.V., Aksel'rov A.M., Sakharov S.P., Yamshchikova E.V. A rare case of congenital high intestinal obstruction in combination with the reverse arrangement of internal organs in a child. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2017;18(2):83-86. (In Russ.)]

14. Piper H.G., Alesbury J., Waterford S.D. et al. Intestinal atresias: factors affecting clinical outcomes. *J. Ped. Surg*. 2008; Vol. 43, № 7: 1244–1248.

15. Saha S., Konar H., Chatterjee P. et al. Segmental ileal obstruction in neonates – a rare entity. *J. Ped. Surg*. 2009;44(9):1827–1830.

16. Атакулов Д.О., Саидов М.С., Суванкулов У.Т., Садуллаев Х.Л. Лечение аноректальных пороков у детей / X Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии», г. Москва, 2011. С. 433–434. [Atakulov D.O., Saidov M.S., Suvankulov U.T., Sadullaev H.L. Lechenie anorektal'nykh porokov u detei. X Rossiiskii kongress «Innovatsionnye tehnologii v pediatrii i detskoi khirurgii». Moscow. 2011: 433-434. (In Russ.)]

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ТОПОГРАФИИ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЧРЕВНОГО СТВОЛА И ЕГО ВЕТВЕЙ ПРИ ИХ ТИПИЧНОЙ И АТИПИЧНОЙ АРХИТЕКТОНИКЕ

^{1,2}Гайворонский И.В., ³Железнов Л.М., ⁴Коваленко Н.А., ^{1,2}Ничипорук Г.И., ¹Фандеева О.М., ^{1,2}Горячева И.А., ⁵Гайворонская М.Г.

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия (194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 37а), e-mail: i.v.gayvoronsky@mail.ru

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия (199106, г. Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., 8а)

³ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112)

⁴Филиал № 4 ФГБУ «3-й ЦВКГ им. А.А. Вишневого» МО РФ, Московская обл., г. Краснознаменск, Россия (143090, Московская обл., г. Краснознаменск, Россия, ул. Победы, д. 1)

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2)

Цель: провести изучение вариантов архитектоники, топографо-анатомических отношений и морфометрических характеристик чревного ствола и его ветвей первого порядка. На сегодня накоплен достаточный объем исследований, демонстрирующих возможности прижизненных методов визуализации сосудов органов гастропленопанкреатодуоденальной зоны (ГСПДЗ). Совершенствование знаний ангиоархитектоники чревного ствола (ЧС) и его ветвей с целью улучшения результатов хирургического лечения заболеваний органов верхнего этажа полости брюшины и забрюшинного пространства благодаря прицельному изучению вариантной анатомии сосудов на предоперационном этапе остается актуальной проблемой современной медицины. В ходе выполнения большого количества оперативных вмешательств требуется изоляция сосудов ГСПДЗ, подразумевающая знание вариантов архитектоники, топографо-анатомических и морфометрических характеристик чревного ствола и его ветвей. На анатомическом материале (20 бальзамированных трупов, 48 небальзамированных органокомплексов) и данных прижизненных методов исследования (многофазная спиральная компьютерно-томографическая ангиография (МСКТА) и цифровая субтракционная ангиография (ЦСА): n=258 и 175 соответственно) у взрослых людей II периода зрелого возраста проведено изучение ангиоархитектоники ЧС и его ветвей. В ходе исследования установлено, что топографо-анатомические и морфометрические характеристики, архитектоника ЧС, а также его ветвей имеют широкий диапазон анатомических вариантов. Показано, что ЧС может располагаться от уровня верхнего края Th₁₂ до L₂. Для него характерны высокая частота (более 10% случаев) атипичных вариантов ветвления – от бифуркации до пентафуркации и самостоятельное отхождение основных его ветвей от брюшной части аорты (БА). Также отмечается достаточно частое наличие аберрантных артерий его ветвей (до 13%). Отмечено, что постпроцессорная трехмерная реконструкция результатов МСКТА на предоперационном этапе является высокоинформативным методом оценки возможных анатомических вариантов ветвления ЧС и она может быть рекомендована к применению на стадии подготовки к оперативному лечению.

Ключевые слова: левая желудочная артерия, многофазная спиральная компьютерно-томографическая ангиография, общая печеночная артерия, селезеночная артерия, цифровая субтракционная ангиография, чревный ствол.

SURGERY OF THE CELIAC TRUNK AND ITS BRANCHES: ROLE OF TOPOGRAPHIC AND MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS IN THEIR TYPICAL AND ATYPICAL ARCHITECTONICS

^{1,2}Gaivoronsky I.V., ³Zheleznov L.M., ⁴Kovalenko N.A., ^{1,2}Nichiporuk G.I., ¹Fandeeva O.M., ^{1,2}Goryacheva I.A., ⁵Gayvoronskaya M.G.

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia (194044, St. Petersburg, Ac. Lebedev St., 37a), e-mail: i.v.gayvoronsky@mail.ru

²St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia (199106, St. Petersburg, 21th line of Vasilievsky island, 8a)

³Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112)

⁴Branch of the CMCH named after A.A. Vishnevsky, Moscow region, Krasnoznamensk, Russia (143090, Moscow region, Krasnoznamensk, Russia, Pobedy St., 1)

⁵Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia (197341, St. Petersburg, Akkuratov St., 2)

The purpose is to study certain variants of architectonics, topographic and anatomical correlations, morphometric characteristics of the celiac trunk and its branches of the first order. A sufficient amount of research has been done recently to demonstrate the possibilities of intra-vital methods of imaging vessels in

the gastrosplenopancreatoduodenal zone (GSPDZ). Generating the knowledge of the angioarchitectonics of the celiac trunk (CT) and its branches in order to improve the results of surgical treatment for diseases of the upper floor of the peritoneal cavity and retroperitoneal space due to the targeted study of the variant anatomy of the vessels at the preoperative stage remains an urgent problem in up-to-date medicine. While performing a large number of surgical interventions, isolation of the GSPDZ vessels is required, which implies knowledge of architectonics options, topographic and anatomical, morphometric characteristics of the celiac trunk and its branches. The anatomical material (20 embalmed corpses, 48 non-embalmed organ complexes) and data from intravital research methods (multiphase spiral computed tomographic angiography (MSCTA) as well as digital subtraction angiography (n=258 and 175, respectively) in adults in the second period of adulthood enabled us to study the angioarchitectonics of the celiac trunk and its branches. It has been found that the topographic, anatomical and morphometric characteristics, the architectonics of the celiac trunk, as well as its branches, have a wide range of anatomical variants. It is shown that the CT can be located from the level of the upper edge of Th₁₂ to L₂. It is characterized by a high frequency (more than 10% of cases) of atypical branching variants – from bifurcation to pentafurcation, and the independent separation of its main branches from the abdominal part of the aorta. There is also a frequent presence of aberrant arteries of its branches (up to 13%). It has been determined that postprocessor three-dimensional reconstruction of MSCTA results at the preoperative stage is a highly informative method for assessing possible anatomical variants of emergency branching and it can be recommended for presurgical stage.

Keywords: left gastric artery, multiphase spiral computed tomography angiography, common hepatic artery, splenic artery, digital subtraction angiography, celiac trunk.

Введение

Достижения современных методов прижизненной визуализации различных звеньев сосудистой системы дают возможности получать и анализировать новые данные о прижизненной анатомии сосудистого русла, развивая учение об индивидуальной изменчивости [1, 2]. В современной хирургии особое внимание обращено на оценку вариантной анатомии сосудов на предоперационном этапе, что является первостепенной задачей доказательной клинической медицины [3, 4].

Совершенствование знаний об ангиоархитектонике ЧС с целью улучшения результатов хирургического лечения заболеваний органов верхнего этажа полости брюшины и забрюшинного пространства остается значимым до настоящего времени. На сегодня имеется достаточный объем исследований, демонстрирующих возможности прижизненных методов визуализации сосудов органов ГСПДЗ [5, 6]. Вместе с тем следует отметить отсутствие в зарубежной и отечественной литературе исчерпывающих данных о типичных и атипичных вариантах архитектоники ЧС, а также простой и удобной классификации вариантов его ветвления [7–12].

Еще более строгие требования к изучению этих вопросов предъявляет онкохирургия органов брюшной полости [13–15]. Так, при опухолях поджелудочной железы и желудка одним из важных критериев оперативного вмешательства является радикальное удаление злокачественного новообразования, которое буквально «прорастает» из указанных органов в окружающие ткани и блокирует кровоток по прилежащим сосудам. В ходе выполнения указанных оперативных вмешательств требуется изоляция сосудов ГСПДЗ, подразумевающая знание вариантов архитектоники, топографо-анатомических и морфометрических характеристик чревного ствола и его ветвей [16–18].

Материал и методы

На анатомическом материале (48 небальзамированных органокомплексов брюшной полости, 20 бальзамированных трупов) проведено изучение архитектоники ЧС и его ветвей. На поствитальных объектах проводили препарирование и оценивали уровень и

место отхождения ЧС от БА. На 20 препаратах выполнена инъекция сосудов двухкомпонентной затвердевающей силиконовой массой с последующим препарированием и изучением архитектоники ветвей ЧС. Проведены анализ архивных данных и постпроцессорная обработка результатов многофазной спиральной компьютерно-томографической ангиографии (МСКТА), а также цифровой субтракционной ангиографии (ЦСА) изучаемых сосудов у взрослых людей II периода зрелого возраста (n=258 и 175 соответственно). Критерием отбора объектов для исследования было отсутствие заболеваний органов брюшной полости и наличие интактных магистральных сосудов ГСПДЗ. Изучение морфометрических характеристик ЧС и его ветвей первого порядка (величина наружного диаметра и длина) проведено на МСКТА с применением стандартных методик получения цифровых характеристик исследуемых объектов между установленными реперными точками.

Исследование одобрено решением независимого этического комитета ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России № 199 от 19.12.2017.

Результаты и их обсуждение

При изучении анатомического материала установлено, что ЧС является достаточно вариабельной анатомической структурой. Это касается уровня его начала от БА и отхождения основных ветвей. Показано, что ЧС происходил преимущественно от передней полукружности БА, в основном в переднем, а также передне-нижнем и передне-верхнем направлениях. В 5% всех наблюдений отмечалось отхождение на передне-боковой поверхности, причем чаще ЧС отклонялся в правую сторону.

В 96,8% наблюдений отмечено отхождение ЧС на уровне от Th₁₂ до L₁ (в 48,1% ЧС начинался на уровне Th₁₂, в 22,2% на уровне межпозвоночного диска между позвонками Th₁₂ и L₁ и в 26,5% на уровне L₁), а в 3,2% случаев – на уровне L₂ (рис. 1).

Типичный вариант архитектоники ветвей ЧС в наших исследованиях отмечен в 89,6% случаев. Он характеризуется делением ЧС на три ветви: левую желудочную, общую печеночную и селезеночную артерии (рис. 2).

Среди атипичных наиболее часто выявлялись случаи квадрифуркации (5,9%) и бифуркации ЧС (3,6%), однако относительно высока частота трифуркации (0,3%) и пентафуркации (0,6%) ЧС.

Анализ представленных атипичных вариантов ветвления чревного ствола позволяет отметить сле-

дующие тенденции. При бифуркации ЧС во всех случаях в качестве постоянной ветви наблюдалась селезеночная артерия, а общая печеночная и левая желудочная артерии могли отходить как от ЧС, так и от БА. В 0,5% наблюдений общая печеночная артерия являлась ветвью верхней брыжеечной артерии.

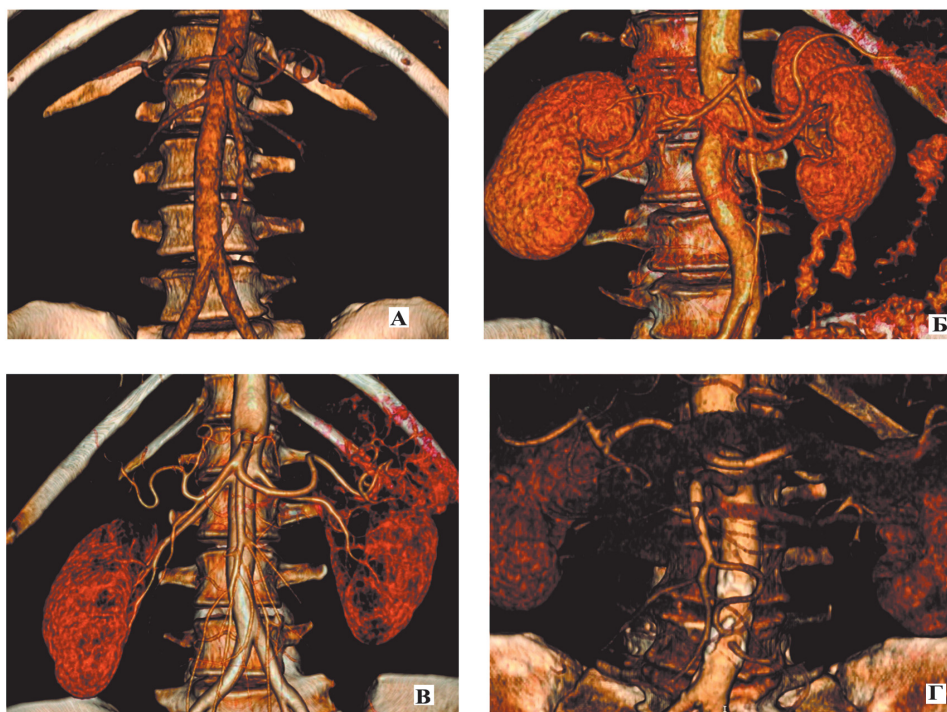


Рис. 1. Варианты отхождения чревного ствола от брюшной части аорты (МСКТА, трехмерное моделирование):

А – на уровне тела Th_{12} ; Б – на уровне межпозвоночного диска между позвонками Th_{12} и L_1 ; В – на уровне тела L_1 ; Г – на уровне межпозвоночного диска между позвонками L_1 и L_2

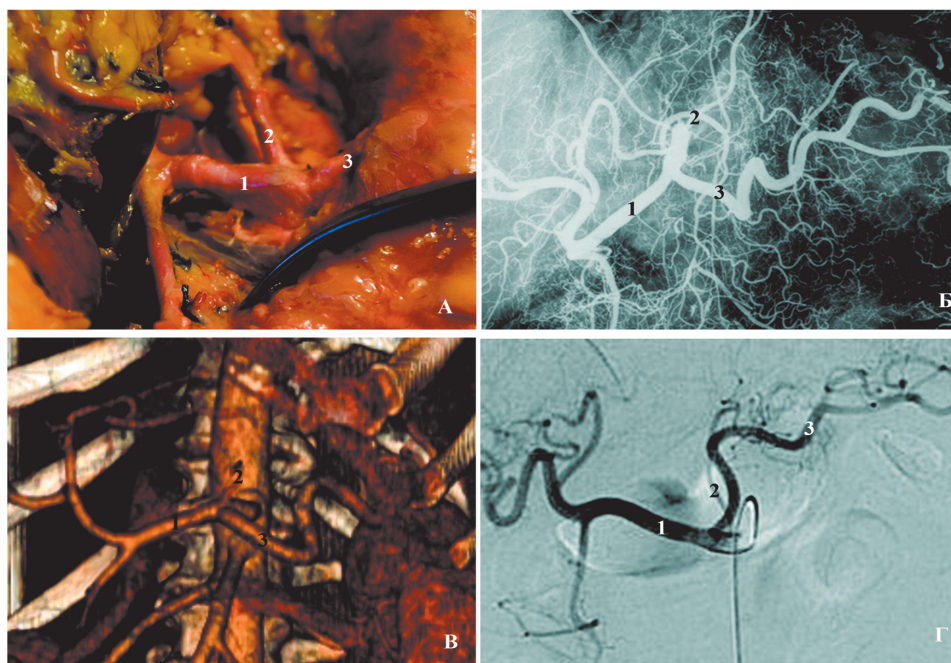


Рис. 2. Типичные варианты отхождения ветвей чревного ствола, выявленные при различных методиках исследования:

А – препарирование; Б – поствиатальная ангиография; В – МСКТА; Г – ЦСА;
1 – общая печеночная артерия; 2 – левая желудочная артерия; 3 – селезеночная артерия

Атипичная трифуркация характеризуется отхождением селезеночной, общей печеночной и замещающей печеночной артерий. При этом левая желудочная артерия отходила самостоятельным стволом непосредственно от БА.

Во всех наблюдениях квадрифуркации ветвями чревного ствола являлись: левая желудочная, селезеночная, общая подвздошная артерии или замещающие ее отдельные две ветви – правая и левая печеночные артерии. Четвертой ветвью ЧС могли быть либо диафрагмальные артерии (правая нижняя диафрагмальная артерия или левая нижняя диафрагмальная артерия),

либо печеночные артерии (замещающая печеночная артерия или собственная печеночная артерия).

Для пентафуркации характерно отхождение от чревного ствола не только его основных ветвей (левой желудочной, селезеночной и общей печеночной артерий), но и обеих нижних диафрагмальных артерий (правой и левой).

Сведения об атипичных вариантах ветвления ЧС и частоте их встречаемости, по данным проведенных исследований, представлены на рисунке 3 и в таблице 1. Также отмечен вариант агенезии ЧС, когда его типичные ветви происходили из БА.



Рис. 3. Атипичные варианты архитектоники чревного ствола (МСКТА, трехмерное моделирование): А – пентафуркация ЧС; Б – квадрифуркация ЧС; В – бифуркация ЧС; Г – агенезия ЧС

Таблица 1

Классификация атипичных вариантов ветвления чревного ствола

Вариант	Отхождение ветвей ЧС	Количество случаев (% от общего числа наблюдений)	
Бифуркация	СА+ОПА (ЛЖА от БА)	2,3	3,6
	ЛЖА+СА (ОПА от БА)	0,5	
	ЛЖА+СА (ОПА от ВБА)	0,5	
	ВБА+СА (ЛЖА от СА, ОПА от БА)	0,3	
Атипичная трифуркация	СА+ОПА+ЗПА	0,3	
Квадрифуркация	ЦМС	0,5	5,9
	ЛЖА+СА+ОПА+ПНДА	1,3	
	ЛЖА+СА+ГДА+СПА	0,5	
	ЛЖА+СА+ОПА+ЛНДА	2,0	
	ЛЖА+СА+ОПА+ОНДА	0,3	
	ЛЖА+СА+ППА+ЛПА	0,5	
	ЛЖА+СА+ППА+ОПА	0,5	
	ЛЖА+СА+ОПА+ЗПА	0,3	
Пентафуркация	(ЛЖА+СА+ГДА+ППА+ВБА)	0,3	0,6
	ЛЖА+СА+ОПА+ПНДА+ЛНДА	0,3	

Примечания: БА – брюшная часть аорты; ВБА – верхняя брыжеечная артерия; ГДА – гастродуоденальная артерия; ЗПА – замещающая печеночная артерия; ЛЖА – левая желудочная артерия; ЛНДА – левая нижняя диафрагмальная артерия; ЛПА – левая печеночная артерия; ЛНДА – левая нижняя диафрагмальная артерия; ОНДА – общая нижняя диафрагмальная артерия; ППА – правая печеночная артерия; СА – селезеночная артерия; СПА – собственная печеночная артерия; ЦМС – целиако-мезентериальный ствол.

**Характеристика морфометрических показателей
чревного ствола и основных его ветвей при типичном
варианте архитектоники, по данным МСКТА, $x \pm m_x$**

Сосуд	Длина, мм	Диаметр, мм
	МСКТА	МСКТА
ЧС	18,3±6,5	7,4±1,2
ЛЖА	31±6,4	6,9±1,2
СА	129,3±18,2	6,3±1,2
ОПА	31,2±6,1	4,7±1

Примечание: ЛЖА – левая желудочная артерия; ОПА – общая печеночная артерия; СА – селезеночная артерия; ЧС – чревный ствол.

Результаты изучения морфометрических характеристик ЧС и его ветвей, полученных с помощью высокоинформативных прижизненных технологий (МСКТА и ЦСА), представлены в таблице 2. Данные, полученные при МСКТА, рассматриваются нами как наиболее достоверные ввиду отсутствия изменений сосудистой стенки, вызванных внешними факторами.

Нами выявлены разнонаправленные различия морфометрических показателей ЧС и его ветвей при типичном и атипичных вариантах ветвления – как в большую, так и в меньшую сторону. Они могут быть объяснены самостоятельным отхождением отдельных ветвей. Так, для ЧС, отдающего более трех ветвей, характерно увеличение диаметра ствола, по всей видимости, из-за большего объема протекающей крови. Одной из возможных причин увеличения числовых показателей длины ветвей бифуркационного ЧС может являться их раннее отхождение.

Морфометрические характеристики чревного ствола и основных ветвей при атипичных вариантах его деления, полученные с использованием МСКТА (n=22), приведены в таблице 3.

**Морфометрические показатели чревного ствола и основных его ветвей
при атипичных вариантах его деления, по данным МСКТА**

Параметр		Длина, мм			Диаметр, мм		
		Б	К	П	Б	К	П
ЧС	*	4,0–28,9	4,2–21,1	7,3–18,2	5,4–7,7	5,7–11,2	4,9–7,2
	**	18,1±8,5	18,1±6,6	15,2±6,3	7,2±1,3	7,5±2,2	6,5±1,3
СА	*	99,3–125,2	105,3–132,6	105,3–106,1	5,3–6,4	4,6–7,7	4,2–6,5
	**	118,8±18,2	127,5±19,5	105,8±1,1	6,3±1,2	6,4±1,2	5,7±1,2
ОПА	*	25,9–37,5	26,8–37,7	29,7–33,8	2,1–5,5	3,7–5,3	2,5–4,6
	**	31,0±6,0	31,1±5,9	31,9±4,9	4,7±1,1	4,7±1,0	3,7±1,0
ЛЖА	*	29,0–44,0	18,3–43,2	34,2–35,6	2,2–3,5	2,0–3,2	2,0–3,1
	**	31,4±6,1	30,9±6,1	30,9±5,8	2,8±0,6	2,8±0,6	2,5±0,7

Примечания: Б – бифуркация ЧС; К – квадрифуркация ЧС; ЛЖА – левая желудочная артерия; П – пентафуркация ЧС; СА – селезеночная артерия; ОПА – общая печеночная артерия; * – показатели $\min - \max$; ** – показатели $x \pm m_x$.

Анализ морфометрических показателей ЧС и его ветвей при типичном и атипичных вариантах ветвления, представленных в таблице 3, также демонстрирует отличия как в большую, так и в меньшую стороны. Для ЧС, при ветвлении которого образовывалось более трех артерий, характерно увеличение диаметра ствола, по всей видимости, из-за большего объема циркулирующей крови. Одной из причин увеличения длины ветвей бифуркационного ЧС может являться их раннее отхождение, что и обуславливает их большую протяженность. Данные получены на относительно небольшой выборке (n=22), поэтому необходимо дальнейшее изучение этого вопроса с оценкой большей выборки атипичных вариантов ветвей ЧС.

В 13% (62 наблюдения) были выявлены aberrантные артерии ветвей ЧС, представленные шестью

вариантами (табл. 4). Отхождение нижних диафрагмальных артерий от ЛЖА составило 9,8% от общего числа описанных случаев. В остальных наблюдениях встретились артерии, идущие к печени. Так, дополнительная левая печеночная артерия, ответвляющаяся от левой желудочной, выявлена в 25% наблюдений, а дополнительная правая печеночная артерия, происходившая от верхней брыжеечной, – в 30,6% случаев. Несколько реже встречались замещающая печеночная артерия – от левой желудочной артерии (14,5%), а замещающая правая печеночная артерия – от верхней брыжеечной артерии – в 19,3% наблюдений. Такие варианты атипичной архитектоники чрезвычайно важны для клинической практики, прежде всего при выполнении таких манипуляций, как стентирование чревного ствола, трансплантация печени и т.д.

**Встречаемость вариантов aberrантных артерий ветвей
чревного ствола и верхней брыжеечной артерии**

Вариант отхождения aberrантной артерии	Количество наблюдений, n=62	
	Абсолютное количество	Процентное соотношение
дППА от ВБА	19	30,6
дЛПА от ЛЖА	16	25,8
зППА от ВБА	12	19,3
зЛПА от ЛЖА	9	14,5

аЛНДА от ЛЖА	3	4,9
аПНДА от ЛЖА	3	4,9

Примечания: аЛНДА – aberrantная левая нижняя диафрагмальная артерия; аПНДА – aberrantная правая нижняя диафрагмальная артерия; ВБА – верхняя брыжеечная артерия; дЛПА – дополнительная левая печеночная артерия; дППА – дополнительная правая печеночная артерия; зЛПА – замещающая левая печеночная артерия; зППА – замещающая правая печеночная артерия; ЛЖА – левая желудочная артерия.

Таким образом, топографо-анатомические, морфометрические характеристики, архитектура ЧС и его ветвей имеют широкий диапазон анатомических вариантов, знание которых расширяет возможности их интерпретации при применении методов прижизненной трехмерной визуализации с помощью МСКТА, и требуют выбора и моделирования индивидуального анатомического подхода при выполнении оперативного вмешательства на органах ГСПДЗ.

Показано, что уровень расположения ЧС относительно позвонков варьирует от верхнего края Th₁₂ до L₁. Для ЧС характерны высокая частота (более чем в 10% случаев) атипичных вариантов ветвления – от бифуркации до пентафуркации и самостоятельное отхождение основных его ветвей от брюшной части аорты. Также отмечается частое отхождение aberrantных артерий от его ветвей (до 13%).

Результаты исследования позволили систематизировать и дополнить сведения о вариантной анатомии ЧС и его ветвей. Знание этих особенностей в практической работе как хирургов, так и радиологов позволит оптимизировать выбор хирургической тактики лечения пациентов с заболеваниями органов ГСПДЗ, уменьшить риск ятрогенных повреждений и осложнений на периоперационном этапе, а также будет способствовать правильной интерпретации интраоперационно выявленных анатомических структур.

Заключение

Использование постпроцессорной трехмерной реконструкции результатов исследований МСКТА на предоперационном этапе является высокоинформативным методом оценки возможных анатомических вариантов ветвления ЧС и может быть рекомендовано к применению на стадии подготовки к оперативному лечению.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Колсанов А.В., Иванова В.Д., Яремин Б.И., Чаплыгин С.С., Назарян А.К., Юнусов Р.Р. Изучение вариантной анатомии артерий верхнего этажа брюшной полости на основе компьютерного моделирования // Журнал анатомии и гистопатологии. 2017. Т. 6. № 3. С. 38–43. [Kolsanov A.V., Ivanova V.D., Yaremin B.I., Chaplygin S.S., Nazaryan A.K., Yunusov R.R. Study of the variant anatomy of the arteries of the upper floor of the abdominal cavity based on computer modeling. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2017; 6 (3):38–43 (In Russ.)]
2. White R.D., Mustafa S.A.R., Weir-McCall J.R., Yeap P.M., Budak M.J., Sudarshan T.A., Zealley I.A., Sullivan C.M. The celiac axis revisited: anatomic variants, pathologic features, and implications for modern

endovascular management. *Vascular / Interventional radiol*. 2015; 35 (3): 879–898.

3. Mariani G.A., Maroni L., Bianchi L., Broccoli A., Lazzarini E., Marchegiani G., Mazzotti M.C., Billi A.M., Piccari G.G., Cocco L., Manzoli L. Hepatogastric and spleno-mesenteric arterial trunks: anatomical variation report and review of literature. *Ital. J. Anat. and Embr*. 2013; 118 (2): 217–222.

4. Tang W., Kuang L.-Q., Tang S.-Y., Wang Y., Shi J. Celiomesenteric trunk: new classification based on multidetector computed tomography angiographic findings and probable embryological mechanisms. *World J. Clin. Cas*. 2019; 7 (23): 3980–3989.

5. Шведавченко А.И., Кудряшова В.А., Русских Т.Л., Михайленко О.С. К анатомии чревного ствола // Ученые записки СПбГМУ имени академика И.П. Павлова. 2011. Т. 18. № 2. С. 166–167. [Shvedavchenko A.I., Kudrjashova V.A., Russkih T.L., Mihajlenko O.S. To the anatomy of the celiac trunk. *Uchenye zapiski SPbGMU imeni akademika I.P. Pavlova*. 2011; 18 (2): 166–167. (In Russ.)]

6. Мацкевич П.А. Вариантная анатомия чревного ствола и печеночной артерии // Молодой ученый. 2018. № 14(200). С. 137–138. [Matskevich P.A. Variant anatomy of the celiac trunk and hepatic artery. *Molodoi uchenyi*. 2018;14 (200): 137–138. (In Russ.)]

7. Арыбжанов Д.Т., Орманов Н.К., Сабуров А.Р. Применение внутриартериальной химиоинфузии в чревный ствол у больных раком желудка // Тюменский медицинский журнал. 2011. № 3–4. С. 36–37. [Arybzhonov D.T., Ormanov N.K., Saburov A.R. The use of intra-arterial chemoinfusion in to the celiac trunk in patients with stomach cancer. *Tyumenskii meditsinskii zhurnal*. 2011; 3–4: 36–37. (In Russ.)]

8. Руммо О.О., Коротков С.В., Щерба А.Е., Зайцев Ю.В., Юрлевич Д.И., Федорук А.М., Слободин Ю.В., Пикиреня И.И., Авдей Е.Л., Кирковский Л.В., Харьков Д.П. Анатомия печеночной артерии: клиническое значение при трансплантации печени // Анналы хирургической гепатологии. 2011. Т. 16. № 3. С. 72–78. [Rummo O.O., Korotkov S.V., Shcherba A.E., Zaitsev Yu.V., Yurlevich D.I., Fedoruk A.M., Slobodin Yu.V., Pikirenya I.I., Avdei E.L., Kirkovsky L.V., Har'kov D.P. Anatomy of the hepatic artery: clinical significance in liver transplantation. *Annaly khirurgicheskoi gepatologii*. 2011;16(3): 72–78. (In Russ.)]

9. Venieratos D., Panagouli E., Lolis E., Tsaraklis A., Skandalakis P. A morphometric study of the celiac trunk and review of the literature. *Clin. Anat*. 2013; 26 (6): 741–750.

10. Muros J., Soriano J., Codina-Barreras A., Planellas P., Lopez-Ben S., Albiol M., Falgueras L., Castro E., Pigem A., Figueras J., Maroto A. Celiac artery stenosis and cephalic duodenopancreatectomy: an undervalued risk? *Cir. Espan*. 2011; 89 (4): 230–236.

11. Yi S.-Q., Terayama H., Naito M., Hayashi S., Itoh M., Moriyama H., Tsuchida A. A Common celiacomesenteric trunk, and a brief review of the literature. *Annals of Anatomy – Anatomischer Anzeiger*. 2007; 189 (5): 482–488.

12. Singh B.G.P., Bhatt C.R., Patel S.V., Mehta C.D. Morphometric study of coeliac trunk specific reference to hepatic artery pattern in the west-indian population. *Ind. J. Surg.* 2014; 76 (5): 359–362.
13. Узденов М.Б. Рак поджелудочной железы: современное состояние проблемы // Успехи современной науки. 2017. Т. 1. № 8. С. 30–34. [Uzdenov M.B. Pancreatic cancer: current state of the art. *Uspekhi sovremennoi nauki.* 2017; 1 (8): 30–34. (In Russ.)]
14. Rosso E., Zimmitti G., Garatti M., Iannelli A. The 'triangle operation' by laparoscopy: radical pancreaticoduodenectomy with major vascular resection for borderline resectable pancreatic head cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2020;27(5):1613–1614.
15. Моргошия Т.Ш., Мосоян С.С. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: современные принципы диагностики и лечебной тактики // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2017. № 3(59). С. 232–237. [Morgoshiya T. Sh., Mosoyan S.S. Pancreatic neuroendocrine tumors: modern principles of diagnosis and treatment tactics. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii.* 2017; 3 (59): 232–237. (In Russ.)]
16. Семиошко Н.В. Вариантная анатомия ветвления чревного ствола и прилежащих к нему лимфатических узлов // Педиатрический вестник Южного Урала. 2015. № 1. С. 37–42. [Semioshko N.V. Variant anatomy of the branching of the celiac trunk and adjacent lymph nodes. *Pediatricheskii vestnik Yuzhnogo Urala.* 2015; 1: 37–42. (In Russ.)]
17. Lagarde S.M., Anderegg M.C.J., Gisbertz S.S., Henegouwen M.I.B., Meijer S.L., Hulshof M.C.C.M., Bergman J.J.G.H.M., van Laarhoven H.W.M. Lymph node metastases near the celiac trunk should be considered separately from other nodal metastases in patients with cancer of the esophagus or gastroesophageal junction after neoadjuvant treatment and surgery. *J. Thor. Dis.* 2018; 10 (3): 1511–1521.
18. Okada K.I., Yamaue H. The role of the appleby operation and arterial resection in the multimodality management of borderline resectable pancreatic cancer. Multimodality management of borderline resectable pancreatic cancer. 2015: 247–264.

УДК 616.316-008.8

DOI 10.24412/2220-2021-3-20-24

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРАМЕТРОВ ГОМЕОСТАТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОДОНТИТОМ И СЛОЖНОЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ПАТОЛОГИЕЙ НА ЭТАПАХ ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

¹Еловикова Т.М., ¹Карасева В.В., ²Коцеев А.С.

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия (620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3), e-mail: ugma-elovik@yandex.ru

²ФГАОУ ВО «Уральский федеральный государственный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», Екатеринбург, Россия (620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19), e-mail: askoshcheev@yandex.ru

Проводимая комплексная терапия онкологических заболеваний челюстно-лицевой области оказывает негативное влияние на состояние тканей и органов полости рта, приводит к образованию дефектов, нарушению функций и требует длительной реабилитации пациента. Цель исследования: анализ состояния буккальных эпителиоцитов и неспецифической резистентности как параметров гомеостатических механизмов полости рта у пациентов с хроническим пародонтитом и сложной челюстно-лицевой патологией на этапах ортопедической реабилитации. Проведено обследование 32 пациентов, разделенных на две группы по 16 человек, в возрасте от 49 до 64 лет (средний возраст 58,5±4,5 года). Основная группа – пациенты после резекции челюстей по поводу злокачественных новообразований. Группа сравнения – здоровые пациенты с частичной потерей зубов. Материалом для исследования морфофункционального состояния буккальных эпителиоцитов явились мазки со слизистой оболочки щеки, которые фиксировали, окрашивали и микроскопировали при увеличении ×700. В каждой мазке анализировали 100 клеток плоского эпителия с учетом степени деструкции по ряду морфологических критериев. Степень деструкции эпителиальных клеток определяли с учетом ряда морфологических критериев по четырем классам (от нормы и до полной деструкция ядра и цитоплазмы клеток). После проведения ортопедической реабилитации пациентов отмечено уменьшение количества буккальных эпителиоцитов с высокой степенью деструкции (3-й и 4-й классы) и увеличение количества клеток с малой степенью деструкции (1-й, 2-й классы). Снижение деструктивных изменений является показателем восстановления рецепторного аппарата эпителиоцитов, улучшения их адсорбционных и барьерных свойств. Это свидетельствует о тенденции к нормализации течения процесса созревания и дифференцировки эпителия слизистой полости рта и восстановлению барьерных свойств эпителиального пласта.

Ключевые слова: буккальные эпителиоциты, цитоморфологический коэффициент, ортопедическая реабилитация онкологических больных.

CHARACTERISTICS OF HOMEOSTATIC DISORDER PARAMETERS IN PATIENTS WITH PERIODONTITIS AND COMPLEX MAXILLOFACIAL PATHOLOGY AT THE STAGES OF ORTHOPEDIC REHABILITATION

¹Elovikova T.M., ¹Karaseva V.V., ²Koshcheev A.S.

¹Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia (620028, Ekaterinburg, Repin St., 3), e-mail: ugma-elovik@yandex.ru

²Ural Federal State University named after the First President of Russia B.N. Eltsin, Ekaterinburg, Russia (620002, Ekaterinburg, Mira St., 19), e-mail: askoshcheev@yandex.ru

Complex therapy of patients with oncological diseases of the maxillofacial region has a negative impact on the tissues and organs of the oral cavity, leading to the development of defects and impaired functions, thus, requiring long-term rehabilitation. The research aims to assess the state of buccal epithelium and nonspecific resistance as parameters of homeostatic mechanisms of the oral cavity in patients with chronic periodontitis and complex maxillofacial pathology at the stages of orthopedic rehabilitation. 32 patients aged 49–64 years (mean age 58.5±4.5 years) took part in the research. The main group included 16 patients who had undergone resection of the jaws for malignancy. The comparison group consisted of 16 healthy patients with partial tooth loss. To assess the morphofunctional state of buccal epithelium smears from the cheek mucosa were fixed, stained and examined using a microscope. In each smear, 100 squamous epithelial cells were investigated, taking into account the degree of destruction. The latter was determined taking into account a number of morphological criteria (from normal state to complete destruction of the cell nucleus and cytoplasm). After orthopedic rehabilitation of the patients, there was a decrease in the number of buccal epithelial cells with a high degree of destruction (classes 3 and 4) and an increase in the number of cells with a low degree of destruction (classes 1 and 2). Reduction in the volume of destructive changes indicates restoration of the epithelium receptor apparatus and improvement of its adsorption capacity and barrier properties. These factors suggest a tendency to improvement of maturation and differentiation of the oral mucosa epithelium and restoration of its barrier function.

Keywords: buccal epithelial cells, cytomorphologic coefficient, orthopedic rehabilitation of cancer patients.

Введение

Онкологические заболевания челюстно-лицевой области требуют комплексного подхода к их лечению и длительной реабилитации пациента [3, 5, 8–12, 15, 16, 18]. Проводимая терапия может оказывать негативное влияние на состояние тканей и органов полости рта, приводить к эстетическим нарушениям, образованию обширных дефектов, а при наличии сообщения полости рта с полостью носа – и к функциональным нарушениям (искажению речи, изменению дыхания, жевания и глотания) [3, 5, 6, 8–12, 15, 16, 18].

Успех реабилитации во многом зависит от состояния полости рта: наличия кариозных полостей и воспалительных процессов. Важная роль в реализации механизмов защиты принадлежит буккальному эпителию и состоянию неспецифической резистентности полости рта как индикаторов гомеостатических нарушений у пациентов с пародонтитом и сложной челюстно-лицевой патологией до и после ортопедической реабилитации [1, 2, 4, 9, 10, 17, 19, 20].

Цель исследования – анализ состояния буккальных эпителиоцитов и неспецифической резистентности как параметров гомеостатических механизмов полости рта у пациентов с хроническим пародонтитом и сложной челюстно-лицевой патологией на базовых этапах ортопедической реабилитации.

Материал и методы

Работа выполнена на кафедре терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний и кафедре ортопедической стоматологии и стоматологии общей практики ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ (УГМУ). Математическая обработка результатов проведена на кафедре моделирования управляемых систем ФГБОУ ВО «Уральский федераль-

ный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» (УрФУ).

Проведено обследование 32 пациентов, разделенных на две группы по 16 человек, в возрасте от 49 до 64 лет (средний возраст 58,5±4,5 года). Основная группа (1) – пациенты после резекции челюстей по поводу злокачественных новообразований, которые проходили лечение в радиологическом отделении на базе ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер». Продолжительность заболевания в среднем от 1,5 до 4 лет. Закрытие дефектов оперативным путем не планировалось. Группа сравнения (2) – пациенты, обратившиеся в клинику УГМУ для протезирования зубов, не имеющие в анамнезе онкологической патологии.

Обследование полости рта пациентов включало: сбор и анализ жалоб; данных анамнеза; осмотр полости рта: интенсивность кариеса зубов (КПУ), состояние тканей пародонта и слизистой оболочки полости рта; индекс гигиены (ИГ по Грину–Вермильону); индекс кровоточивости (ИК по Mühlemann H.R.); степень воспаления тканей пародонта (пародонтальный индекс – ПИ Russell); заполнение карты стоматологического обследования [4–10, 12, 13, 17, 18].

Оценивание результатов проводили дважды: перед началом обследования на первичном приеме и после протезирования.

Материал для исследования – буккальные эпителиоциты (БЭ), которые получали путем соскоба со слизистой оболочки щеки при помощи стерильного металлического шпателя и переносили на предварительно обезжиренное предметное стекло, фиксировали, окрашивали, микроскопировали (микроскоп-бинокуляр типа МБС «МС20») при увеличении ×700 [4–10, 12, 13, 17, 18]. В каждой мазке анализировали 100 клеток эпителия [4, 6, 9–12].

Степень деструкции эпителиальных клеток (ЭК) определяли с учетом ряда морфологических критериев по четырем классам: 0-й класс – нормальная структура ядра и цитоплазмы клеток; 1-й класс – нормальная структура ядра и частичные (до 1/2) деструктивные изменения цитоплазмы клеток; 2-й класс – частичные деструктивные изменения ядра и значительная (более 1/2), деструкция цитоплазмы клеток; 3-й класс – полная деструкция цитоплазмы и выраженные (не полные) деструктивные повреждения ядра; 4-й класс – полная деструкция ядра и цитоплазмы клеток [4, 6, 9–12].

Для оценки неспецифической резистентности (НР) в цитологических препаратах выявляли способность ЭК к адгезии микроорганизмов (МО) [4, 6, 9, 10, 12]. Степень активности реакции адсорбции микроорганизмов эпителиальными клетками (РАМЭК) СОПР определяли по методике Данилевского Н.Ф., Беленчук Т.А. в модификации Васильевой Е.С. [4, 6, 9, 10, 12].

Забор материала для РАМОЭК проводили также путем соскоба эпителия с участка СОПР по описанной ранее методике; микроскопию препаратов проводили при помощи светового микроскопа в жидкой иммерсионной системе с увеличением 90×7 [6, 9, 10, 12]. При микроскопии препарата просматривали 100 клеток: оценивали целостность ЭК, их размеры, структуру, интенсивность окрашивания ядра и цитоплазмы. Просмотренные ЭК делили на 4 категории в зависимости от числа МО: 1-я категория – нет адсорбции МО или единичные МО; 2-я категория – адсорбируется от 10 до 50 МО; 3-я категория – от 50 до 100 МО; 4-я категория – 100 и более МО [6, 9, 10, 12].

При неудовлетворительном уровне НР характерно преобладание ЭК 1-й и 2-й категорий, а при наличии высокой НР – преобладание ЭК 3-й и 4-й категорий.

Статистическая обработка результатов проведена на персональном компьютере с помощью программы Microsoft Excel 2007; достоверность различий оценивали по t-распределению Стьюдента с помощью пакета программ Statistica 6.0; определяли доверительный интервал для математического ожидания $M \pm m$, где M – выборочное среднее, $m = z \cdot \sigma_x / \sqrt{n}$, n – объем выборки, σ_x – выборочное среднее квадратическое отклонение, число z удовлетворяет условию $\Phi(z) = 0,5 - p/2$ ($\Phi(z)$ – функция Лапласа), для $p = 0,05$ можно взять $z = 2$ [4–10, 12, 13, 17, 18].

Результаты и их обсуждение

У пациентов обеих групп выявлена частичная потеря зубов; КПУ зубов составил $19,5 \pm 4,0$ единицы в основной группе и $17,5 \pm 3,5$ единицы в группе сравнения. В обеих группах преобладает составляющая «У» – удаленный. Значения ИГ высокие ($2,8 \pm 0,5$ единицы); ИК 2-й степени – кровоточивость появляется не раньше чем через 30 сек. после начала проведения исследования [4–10, 12, 13, 17, 18]. Здоровый пародонт у пациентов не диагностирован. Чаще отмечали пародонтит средней степени тяжести и ксеростомию начальной стадии.

Слизистая оболочка губ, щек, твердого и мягкого неба, языка, дна полости рта истончена, определяются явления мацерации.

Итоговые значения ИГ составили 1,35 единицы, (уменьшились в 2,07 раза), в группе сравнения соответственно – 1,4 единицы и 1,33 единицы (уменьшились в 2,10 раза; $p \leq 0,05$).

Значения ИК пациентов двух групп также уменьшились ($p \leq 0,05$), различия показателей групп статистически недостоверны ($p \geq 0,05$).

Результаты первичного исследования БЭ показали, что количество БЭ с классом деструкции 0 у пациентов основной группы на начало исследования составило $51,75 \pm 3,15\%$, в группе сравнения – $68,95 \pm 5,0\%$, а итоговые значения – $60,0 \pm 3,5\%$ и $75,0 \pm 6,5\%$ соответственно (рис. 1).

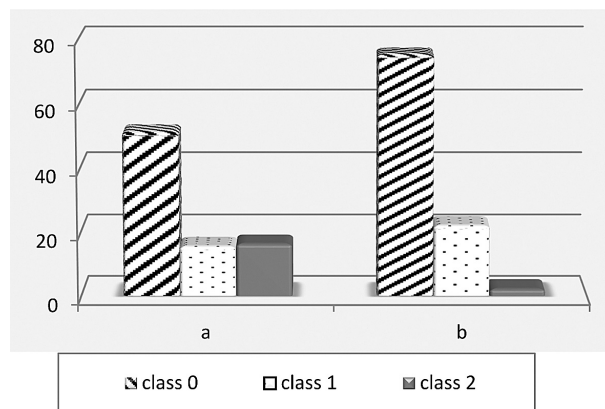


Рис. 1. Динамика изменения деструкции буккальных эпителиоцитов в основной группе пациентов (а) и группе сравнения (б) до и после ортопедической реабилитации (в %)

Количество буккальных эпителиоцитов с 1-м классом деструкции у пациентов основной группы – $28,75 \pm 3,15\%$, в группе сравнения – $24,15 \pm 5,50\%$, итоговые – $27,50 \pm 4,0\%$ и $22,5 \pm 3,25\%$. Количество буккальных эпителиоцитов со 2-м классом деструкции у пациентов основной группы – $19,5 \pm 2,75\%$, в группе сравнения – $6,90 \pm 1,25\%$, итоговые – $12,5 \pm 2,5\%$ и $2,5 \pm 0,8\%$.

После проведения ортопедической реабилитации пациентов и последовательного применения средств индивидуальной гигиены отмечено уменьшение количества буккальных эпителиоцитов с высокой степенью деструкции (3-й и 4-й классы) и увеличение количества клеток с малой степенью деструкции (0, 1, 2-й классы).

Это свидетельствует о тенденции к нормализации течения процесса созревания и дифференцировки эпителия слизистой полости рта и восстановлению барьерных свойств эпителиального пласта [1, 2, 4, 9, 10, 17, 19, 20].

Результаты изучения РАМЭК свидетельствуют об увеличении количества адсорбированных МО на поверхности эпителиальных клеток (рис. 2).

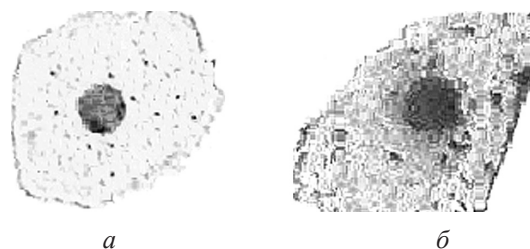


Рис. 2. РАМЭК: а – единичные МО адсорбированы на эпителиальной клетке – 1-я категория; б – от 10 до 50 МО адсорбированы на эпителиальной клетке – 2-я категория (увеличение 90×7)

Первоначально среднее количество МО составило $7,95 \pm 2,0$ (1-я категория МО). Итоговые значения – $53,75 \pm 5,25$ (2-я категория МО). Количество адсорбированных МО на поверхности эпителиоцитов увеличилось в 6,76 раза; в группе сравнения, соответственно, первоначальные значения – $12,0 \pm 3,75$ (1-я категория МО), итоговые – $81,45 \pm 5,25$ (2-я категория МО) – увеличение в 6,79 раза, что свидетельствует о повышении НР и улучшении местного иммунитета СО ПР, локальном восстановлении рецепторного аппарата эпителиоцитов и улучшении их адсорбционных свойств.

Выводы

1. Цитологическое исследование буккального эпителия можно рассматривать как индикатор местных и общих гомеостатических нарушений у пациентов с хроническим пародонтитом и сложной челюстно-лицевой патологией.

2. Исследование буккальных эпителиоцитов на этапах ортопедической реабилитации пациентов показало снижение в них деструктивных изменений, что является показателем восстановления рецепторного аппарата эпителиоцитов, улучшения их адсорбционных и барьерных свойств.

3. Улучшение функций зубочелюстной системы ортопедическими методами способствует восстановлению мукозальной системы и состояния буккального эпителия как ее составной части, поддерживающей физиологический функциональный статус полости рта и организма в целом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Бочкарева О.П., Красноженов Е.П., Гольдберг В.Е., Попова Н.О., Мустафина Л.Р. Морфофункциональное состояние буккальных эпителиоцитов у больных раком легкого // Сибирский онкологический журнал. Томск. 2013. 3(57). С. 57-60. [Bochkareva O.P., Krasnozhenov E.P., Gol'dberg V.E., Popova N.O., Mustafina L.R. Morphofunctional state of buccal epitheliocytes in lung cancer patients. *Siberian Journal of Oncology*. 2013;3(57):57-60. (In Russ.)] Доступно по: <https://www.siboncoj.ru/jour/article/view/132/134>. Ссылка активна на 1.03.2021.

2. Еловицова Т.М., Григорьев С.С. Слюна как биологическая жидкость и ее роль в здоровье полости рта. Екатеринбург. 2018. [Elovikova T.M., Grigoriev S.S. Slyuna kak biologicheskaya zhidkost' i ee rol' v zdorov'e polosti rta. Ekaterinburg. 2018. (In Russ.)]

3. Еловицова Т.М., Карасева В.В., Кошечев А.С. Характеристика параметров анизотропного структурообразования в смешанной слюне у пациентов со сложной челюстной патологией и хроническим пародонтитом // Бюллетень медицинской науки. 2020. № 4 (20). С. 16-19. [Elovikova T.M., Karaseva V.V., Koshcheev A.S. Characteristics of parameters of anisotropic structure formation in mixed saliva in patients with complex maxillofacial pathology and chronic periodontitis. *Bulletin of Medical Science*. 2020;4 (20):16-19. (In Russ.)]

4. Еловицова Т.М., Карасева В.В., Жолудев С.Е., Скурихина Я.С., Мирсаев Т.Д. Характеристика пара-

метров гомеостатических механизмов полости рта у молодых курильщиков табака // Уральский медицинский журнал. 2020. № 9 (192). С. 44-48. [Elovikova T.M., Karaseva V.V., Zholudev S.E., Skurikhina Ya.S., Mirsaev T.D. Characteristics of parameters of homeostatic mechanisms of the oral cavity in young tobacco smokers. *Ural Medical Journal*. 2020;9(192):44-48. (In Russ.)] DOI: 10.25694/URMJ.2020.09.10.

5. Еловицова Т.М., Карасева В.В., Кошечев А.С., Приходкин А.С. Жидкокристаллический статус смешанной слюны пациентов на фоне постлучевой ксеростомии и пародонтита // В сборнике: Материалы Международного конгресса «Стоматология Большого Урала». Екатеринбург. 2020. С. 39-41. [Elovikova T.M., Karaseva V.V., Koshcheev A.S., Prikhodkin A.S. Zhidkokristallicheskiy status smeshannoi sljuny patsientov na fone postluchevoi kserostomii i parodontita. In: Materialy Mezhdunarodnogo kongressa «Stomatologiya Bol'shogo Urala». Ekaterinburg. 2020. P. 39-41. (In Russ.)]

6. Еловицова Т.М., Карасева В.В., Лекомцева М.А., Улыбин М.Р. Изменение параметров смешанной слюны у пациентки с хроническим генерализованным пародонтитом и сложной челюстно-лицевой патологией на этапе проведения профессиональной гигиены полости рта // В сборнике: Материалы Международного конгресса «Стоматология Большого Урала». Екатеринбург. 2020. С. 42-45. [Elovikova T.M., Karaseva V.V., Lekomtseva M.A., Ulybin M.R. Izmenenie parametrov smeshannoi slyuny u patsientki s khronicheskim generalizovannym parodontitom i slozhnoi chelyustno-litsevoi patologiei na etape provedeniya professional'noi gigieny polosti rta // V sbornike: Materialy Mezhdunarodnogo kongressa «Stomatologiya Bol'shogo Urala». Ekaterinburg. 2020. P.42-45. (In Russ.)]

7. Карасева В.В. Улучшение состояния слизистой оболочки полости рта у лиц со сложной челюстно-лицевой патологией на этапе ортопедического лечения // Проблемы стоматологии. 2013. № 2. С. 47-51. [Karaseva V.V. Improvement of the state of the oral mucosa in persons with complex maxillofacial pathology at the stage of orthopedic treatment. *Problems of Dentistry*. 2013;2:47-51. (In Russ.)] Доступно по: <https://dental-press.ru/ru/nauka/article/21585/view>. Ссылка активна на 1.03.2021.

8. Карасева В.В. Опыт изготовления пустотелого съемного акрилового протеза пациента с послеоперационным дефектом верхней челюсти // Вятский медицинский вестник. Киров. 2018. № 4(60). С. 81-85. [Karaseva V.V. Experience in manufacturing a hollow removable acrylic prosthesis for a patient with a postoperative defect of the upper jaw. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2018;4(60):81-85 (In Russ.)]

9. Карасева В.В., Еловицова Т.М., Кошечев А.С. Оценка стоматологического статуса, контроля индивидуальной гигиены и качества жизни пациентов с дефектами челюстей в сочетании с медикаментозно ассоциированным остеонекрозом // Стоматология. 2020. Т. 99. № 5. С. 80-86. [Karaseva V.V., Elovikova T.M., Koshcheev A.S. Assessment of the dental status, control of individual hygiene and quality of life of patients with jaw defects in combination with drug-associated osteonecrosis. *Dentistry*. 2020;99(5):80-86. (In Russ.)] DOI: 10.17116/stomat20209905180.

10. Карасева В.В., Еловицова Т.М. Клинический опыт использования отечественного опола-

скивателя у пациентки с новообразованием языка на этапе послеоперационной лучевой терапии // Дентальная имплантология и хирургия. 2017. № 4(29). С. 18-22. [Karaseva V.V., Elovikova T.M. Clinical experience of using a domestic rinse aid in a patient with a tongue neoplasm at the stage of postoperative radiation therapy. *Dental'naya implantologiya i khirurgiya*. 2017; 4 (29):18-22. (In Russ.)] Доступно по: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36569278>. Ссылка активна на 1.03.2021.

11. Кочурова Е.В., Николенко В.Н., Муханов А.А., Деменчук П.А. Стоматологический статус как прогностический фактор развития плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта // Стоматология. 2019. Т. 98. № 4. С. 34–47. [Kochurova E.V., Nikolenko V.N., Mukhanov A.A., Demenchuk P.A. Dental status as a prognostic factor for the development of squamous cell carcinoma of the oral mucosa. *Dentistry*. 2019;98(4):34-47 (In Russ.)] DOI: 10.17116/stomat20199804134

12. Лекомцева М.А., Еловицова Т.М., Карасева В.В. Реакция адсорбции микроорганизмов эпителиальными клетками слизистой оболочки полости рта у пациентки с бисфосфонатным остеонекрозом челюсти // В сборнике: Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. Материалы IV Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, IV Форума медицинских и фармацевтических вузов России «За качественное образование». Екатеринбург, 2019. С. 1129-1133. [Lekomtseva M.A., Elovikova T.M., Karaseva V.V. Reaktsiya adsorbtsii mikroorganizmov epiteliial'nymi kletkami slizistoi obolochki polosti rta u patsientki s bisfosfonatnym osteonekrozom chelyusti. In: Aktual'nye voprosy sovremennoi meditsinskoj nauki i zdravookhraneniya. (Conference proceedings). Materialy IV Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii molodykh uchenykh i studentov, IV Foruma meditsinskikh i farmatsevticheskikh vuzov Rossii «За качественное образование». Ekaterinburg. 2019. P. 1129–1133. (In Russ.)]

13. Липина Т.В., Еловицова Т.М., Григорьев С.С. Клиническая оценка стоматологического статуса пациентов пожилого возраста с хроническим пародонтитом и частичной потерей зубов на этапе подготовки к ортопедическому лечению // В сборнике: Материалы Международного конгресса «Стоматология Большого Урала». Екатеринбург, 2020. С. 90-92. [Lipina T.V., Elovikova T.M., Grigoriev S.S. Klinicheskaya otsenka stomatologicheskogo statusa patsientov pozhilogo vozrasta s khronicheskim parodontitom i chastichnoi poterei zubov na etape podgotovki k ortopedicheskomu lecheniyu. In: Materialy Mezhdunarodnogo kongressa «Stomatologiya Bol'shogo Urala». Ekaterinburg. 2020. P. 90-92. (In Russ.)]

14. Максимовская Л.Н., Абрамова М.Я., Эрк А.А. Реализация национальной программы онкоскрининга предраковых и онкологических заболеваний слизистой оболочки полости рта у населения Российской Федерации // Стоматология. 2019. Т. 98.

№ 4. С. 44-47. [Maksimovskaya L.N., Abramova M.Ya., Erk A.A. Implementation of the national program for cancer screening of precancerous and oncological diseases of the oral mucosa in the population of the Russian Federation. *Dentistry*. 2019;98(4):44-47. (In Russ.)] DOI:10.17116/stomat20199804144.

15. Приходкин А.С., Карасева В.В., Еловицова Т.М. Клинический опыт использования лечебно-профилактической зубной пасты у пациента с резекцией верхней челюсти на этапе ортопедической реабилитации // В сборнике: Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. Материалы V Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов. – Екатеринбург. – 2020. – С. 281-286. [Prihodkin A.S., Karaseva V.V., Elovikova T.M. Klinicheskii opyt ispol'zovaniya lechebno-profilakticheskoi zubnoi pasty u patsienta s rezektsiei verkhnei chelyusti na etape ortopedicheskoi reabilitatsii. In: Aktual'nye voprosy sovremennoi meditsinskoj nauki i zdravookhraneniya. (Conference proceedings) Materialy V Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii molodykh uchenykh i studentov. Ekaterinburg. 2020. P. 281-286. (In Russ.)]

16. Приходкин А.С., Карасева В.В., Еловицова Т.М. Оценка качества жизни онкологических челюстно-лицевых больных на этапе ортопедической реабилитации // В сборнике: Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. Материалы V Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов. – Екатеринбург. – 2020. С. 286-290. [Prihodkin A.S., Karaseva V.V., Elovikova T.M. Otsenka kachestva zhizni onkologicheskikh chelyustno-litsevykh bol'nykh na etape ortopedicheskoi reabilitatsii // V sbornike: Aktual'nye voprosy sovremennoi meditsinskoj nauki i zdravookhraneniya. (Conference proceedings). Materialy V Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii molodykh uchenykh i studentov. Ekaterinburg. 2020. P. 286-290. (In Russ.)]

17. Elovikova T.M., Karaseva V.V., Skurikhina Ya.S., Koshcheev A.S., Episheva A.A. Assessment of non-specific resistance of the oral mucosa in smokers. *Problems of Dentistry*. 2020;16(1):138-142. DOI:10.18481/2077-7566-20-16-1-30-34.

18. Elovikova T.M., Karaseva V.V., Ermishina E.Yu., Shimova M.E., Skurikhina Ya.S. Experience of professional oral hygiene in patients with chronic periodontitis in combination with medically associated osteonecrosis of the jaw. *Problems of Dentistry*. 2019;15(3):28-33. DOI:10.18481/2077-7566-2019-15-3-28-33.

19. Sahu M., Suryawanshi H., Nayak S., Kumar P. Cytomorphometric analysis of gingival epithelium and buccal mucosa cells in type 2 diabetes mellitus patients. *J. Oral Maxillofac. Pathol.* 2017;21(2):224-228.

20. Taghibakhsh M., Farhadi S., Babae A., Sheikhi M. The Effect of Hookah Use on Buccal Mucosa: Evaluation of Repair Index. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2019; 20(4):1109-1112.

АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

¹Микляев С.В., ²Сущенко А.В., ²Козлов А.Д., ¹Очиров Б.М., ¹Новиков А.В.

¹ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина», медицинский институт, Тамбов, Россия (392000, г. Тамбов, ул. Советская, 93)

²ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия (394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10)

Цель: анализ распространенности заболеваний тканей пародонта у беременных женщин. Проведен анализ частоты встречаемости заболеваний тканей пародонта у 65 беременных женщин в возрасте от 18 до 40 лет, имеющих в анамнезе одну, две или больше беременностей. Обследование проводилось на протяжении всей беременности, а также после первых трех месяцев лактации. В исследование были включены женщины с физиологической беременностью и без соматических патологий. В процессе исследования было установлено, что у беременных женщин наблюдается прогрессирование и усугубление тяжести течения воспалительных заболеваний тканей пародонта от I к III триместру, после родов происходит практически полная стабилизация воспалительных процессов. Полученные данные свидетельствуют о значимости и необходимости наблюдения, а также своевременной профилактики воспалительных заболеваний тканей пародонта в течение всей беременности у женщин.

Ключевые слова: беременные женщины, заболевания пародонта, триместр беременности, распространенность.

ANALYSIS ON THE PREVALENCE OF PERIODONTAL TISSUE DISEASES IN PREGNANT WOMEN

¹Miklyayev S.V., ²Sushchenko A.V., ²Kozlov A.D., ¹Ochirov B.M., ¹Novikov A.V.

¹Tambov State University named after G.R. Derzhavin, Medical Institute, Tambov, Russia (392000, Tambov, Sovetskaya St., 93)

²Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia (394036, Voronezh, Studencheskaya St., 10)

The objective is to analyze the prevalence of periodontal diseases in pregnant women. The frequency of periodontal tissue diseases was analyzed in 65 pregnant women aged 18 to 40 years with a history of one, two or more pregnancies. The examination was performed throughout pregnancy, as well as after the first three months of lactation. For the study, women were selected with physiological pregnancy and without somatic pathologies. In the course of the study, it was found that in pregnant women, there is a progression and aggravation of the severity of inflammatory diseases of periodontal tissues from the first to the third trimester, after childbirth, there is almost complete stabilization of inflammatory processes. The data obtained indicate the importance and necessity of monitoring, as well as timely prevention of inflammatory diseases of periodontal tissues throughout pregnancy in women.

Keywords: pregnant women, periodontal diseases, trimester of pregnancy, prevalence.

Введение

В наше время четко прослеживается тенденция к увеличению распространенности и прогрессированию стоматологических патологий, в частности – воспалительных заболеваний тканей пародонта у женщин во время беременности. Согласно данным литературы, воспалительные заболевания тканей пародонта различной степени тяжести наблюдаются у 95–100% беременных женщин. При физиологическом течении беременности у женщин уже в I триместре могут наблюдаться активные клинические проявления воспалительного процесса в тканях пародонта (от 45 до 63%) [1–3].

Прогрессирование патологий пародонта во время беременности зависит от снижения резистентности ротовой полости, неадекватной гигиены полости рта и определенных факторов, способствующих этому. Выясняя механизмы влияния гормональных изменений на состояние тканей пародонта, сле-

дует отметить иммунную супрессию, увеличение экссудации, стимуляции костной резорбции и повышение синтетической активности фибробластов. Во взаимосвязи с особенностями гормонального статуса наблюдают возможный недостаток некоторых витаминов и минеральных веществ (кальция и фосфора), со снижением их концентраций от нормальных значений в сыворотке крови беременных женщин, и понижение рН слюны. Помимо этого, пусковым фактором во время беременности являются обширные сосудистые изменения с повышением содержания фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в тканях пародонта и слизистой оболочки ротовой полости, что приводит к нарастающей гипоксии тканей пародонта, а также снижению иммунного статуса тканей. Также высокая распространенность заболеваний пародонта связана с отсутствием предварительной санации одонтогенных очагов в полости рта у беременных, что способствует обострению

хронических очагов и формированию вторичного иммунодефицита [4–7].

Во время физиологической беременности изменяются показатели скорости саливации (до 0,24 мл/мин.) и общего антиоксидантного статуса самой ротовой жидкости, влияющие на скорость образования микробного налета и степень выраженности воспалительного ответа. Кроме того, для физиологической и осложненной беременности характерно повышение содержания гистамина в ротовой жидкости [8, 9].

Цель: оценка и анализ распространенности пародонтологических заболеваний у беременных женщин с учетом триместра.

Материал и методы

Исследование проводилось на кафедре клинической стоматологии медицинского института ФГБОУ ВО «ГГУ им. Г.Р. Державина» и кафедре госпитальной стоматологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». В исследование было включено 65 беременных женщин в возрасте от 18 до 40 лет. При этом обследованные беременные женщины с первой беременностью составляли 73,85% (48 женщин), женщины, имеющие в анамнезе одну беременность, которая закончилась родами, – 23% (15 женщин) и женщины, имеющие в анамнезе две или больше беременностей, которые закончились родами, составляли 3,15% (3 женщины). Наблюдение проводилось на протяжении всей беременности и после первых трех месяцев лактации. В исследование были включены женщины с физиологической беременностью и без соматической патологии.

Критерии исключения из дальнейшего лечения:

1. Наличие сахарного диабета I и II типов.
2. Наличие различных инфекционных заболеваний.
3. Вредные условия труда на химических предприятиях.
4. Проживание в районах техногенных катастроф.
5. Наличие новообразований.
6. Наличие в анамнезе железодефицитной анемии.

Для проведения исследования были применены следующие методы:

- анализ медицинской документации;
- индекс РМА (папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс);
- индекс Грина–Вермильона (ОНИ-S);
- индекс кровоточивости по Н.Р. Мühlemann;
- измерение глубины пародонтального кармана;
- индекс СРITN;
- индекс потери эпителиального прикрепления (ПЭП), протяженность которого регистрируют с помощью СРI-зонда.

Результаты и их обсуждение

При проведении клинических исследований была выявлена значительная распространенность воспалительных заболеваний тканей пародонта у беременных. Так, пациентки предъявляли жалобы на кровоточивость, боль в деснах, неприятный запах из ротовой полости, иногда указывалась подвижность зубов [10].

При осмотре полости рта в I триместре помимо вышеупомянутых жалоб отмечались умеренная

гиперемия десны, иногда с цианотичным оттенком, а также отек маргинальной части. При диагностике воспалительных заболеваний тканей пародонта было выявлено, что у 12,46% (8 женщин) наблюдался интактный пародонт, у 61,54% беременных женщин (40 пациенток) – хронический катаральный гингивит (ХКГ), у 3% (2 пациентки) наблюдался гипертрофический гингивит и у 21,54% (15 пациенток) – генерализованный пародонтит (ГП). Среди беременных с ГП 5 пациенток (33,4%) имели I степень и 10 пациенток (66,6%) – I–II степени тяжести заболевания.

Индекс РМА в I триместре при ХКГ составлял $32,7 \pm 3,4\%$. Индекс кровоточивости по Н.Р. Мühlemann – $1,3 \pm 0,1$, наблюдалась незначительная или умеренная кровоточивость при зондировании десневой борозды. Уровень гигиены полости рта оценивался как удовлетворительный – $1,4 \pm 0,22$. Все показатели индексов при ГП отличались. Так, индекс РМА составлял $51 \pm 2,5\%$, индекс кровоточивости по Н.Р. Мühlemann – $1,6 \pm 0,14$, умеренная кровоточивость при зондировании десневой борозды, значение индекса ОНИ-S составляло $1,7 \pm 0,21$, что соответствовало неудовлетворительному уровню гигиены полости рта. Также при ГП отмечались потеря эпителиального прикрепления и увеличение глубины пародонтальных карманов. Средняя глубина пародонтальных карманов составляла $2,2 \pm 0,2$ мм, индекс ПЭП у женщин с ГП I степени тяжести – $2,1 \pm 0,21$, у женщин с ГП I–II степеней тяжести – $3,9 \pm 0,18$.

Индекс РМА при ХКГ во II триместре составил $41,1 \pm 3,2\%$, по сравнению с I триместром отмечался объективный рост индекса. Показатель кровоточивости по Н.Р. Мühlemann в сравнении с I триместром также увеличивался – во II триместре он составлял $2,3 \pm 0,18$. Уровень гигиены при оценке по индексу ОНИ-S имел тенденцию к ухудшению и составлял во II триместре $2,2 \pm 0,19$. Обследование полости рта у беременных при ГП выявило изменение рельефа слизистой оболочки десен в силу сильного отека и наличия выраженной гиперемии, что приводило к спонтанной или значительной кровоточивости. Так, индекс РМА во II триместре при ГП увеличивался по сравнению с I триместром – $57,6 \pm 2,4\%$, индекс кровоточивости по Н.Р. Мühlemann составлял $2,4 \pm 0,16$. Уровень гигиены по оценке с применением индекса Грина–Вермильона вырос до $2,4 \pm 0,17$. Отмечалось увеличение глубины пародонтальных карманов I–II степеней тяжести во II триместре – $3,7 \pm 0,13$ мм. Показатель индекса ПЭП во II триместре беременности незначительно изменился, у женщин с ГП I степени тяжести составлял $2,3 \pm 0,2$, а у женщин с ГП I–II степеней тяжести – $4,1 \pm 0,15$.

Показатель индекса РМА при ХКГ в III триместре беременности увеличился и составлял $41,3 \pm 3,1\%$. Показатель кровоточивости по Н.Р. Мühlemann также вырос по прошествии двух триместров и составил $2,4 \pm 0,15$. Уровень гигиены по индексу Грина–Вермильона в III триместре – $2,3 \pm 0,18$, что свидетельствует об ухудшении гигиены полости рта у беременных женщин. При осмотре полости рта при ГП объективно выявлены аналогичные изменения, как во II триместре беременности. Индекс РМА в III триместре увеличился по сравнению с I и II триместрами и в среднем показал $58,3 \pm 2,4\%$, также повысился и индекс кровоточивости до значения $2,6 \pm 0,21$. Уровень гигиены по оценке индекса ОНИ-S незначительно увеличился по сравнению со II триместром и со-

ставил $2,5 \pm 0,14$. Глубина пародонтальных карманов у пациенток с ГП в III триместре беременности составила $4,7 \pm 0,13$ мм. Рост глубины пародонтального кармана происходил преимущественно за счет уве-

личения отечности десен и в результате обострения патологического процесса в пародонте. Индекс ПЭП у женщин, больных ГП I степени, составил $3,3 \pm 0,17$, I-II степеней – $4,7 \pm 0,13$ (таблица).

Таблица

Средняя индексная оценка распространенности пародонтологических заболеваний у женщин в период беременности и лактации

Метод измерения	I триместр			II триместр			III триместр			Период лактации	
	ХКГ	ГП		ХКГ	ГП		ХКГ	ГП		ХКГ	ГП
		I	I-II		I	I-II		I	I-II		
Индекс ПЭП	-	$2,1 \pm 0,21$	$3,9 \pm 0,18$	-	$2,3 \pm 0,2$	$4,1 \pm 0,15$	-	$3,3 \pm 0,17$	$4,7 \pm 0,13$	-	$0,4 \pm 0,24$
Индекс РМА, %	$32,7 \pm 3,4$	$51 \pm 2,5$		$41,1 \pm 3,2$	$57,6 \pm 2,4$		$41,3 \pm 3,1$	$58,3 \pm 2,4$		$34,8 \pm 3,4$	$45,1 \pm 3$
Индекс ОНІ-S	$1,4 \pm 0,22$	$1,7 \pm 0,21$		$2,2 \pm 0,19$	$2,4 \pm 0,17$		$2,3 \pm 0,18$	$2,5 \pm 0,14$		$1,5 \pm 0,22$	$1,7 \pm 0,21$
Индекс кровоточивости по Mühlemann	$1,3 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,14$		$2,3 \pm 0,18$	$2,4 \pm 0,16$		$2,4 \pm 0,15$	$2,6 \pm 0,21$		$0,95 \pm 0,12$	$1,1 \pm 0,13$
Глубина пародонтального кармана, мм	-	$2,2 \pm 0,2$		-	$3,7 \pm 0,13$		-	$4,7 \pm 0,17$		-	$2,4 \pm 0,14$

Новых случаев воспалительных заболеваний тканей пародонта в период лактации выявлено не было. При гингивите отмечалось снижение тяжести, заболевание получало признаки хронического катарального гингивита легкой степени, среднее значение индекса РМА – $34,8 \pm 3,4\%$, средние значения индекса кровоточивости десен по Н.Р. Mühlemann – $0,95 \pm 0,12$. Также в период лактации количество беременных женщин с обострением ГП уменьшилось, и заболевание приобрело хроническую форму течения. Во время лактации выявлено уменьшение глубины пародонтальных карманов у женщин с ГП I-II степеней тяжести до $2,4 \pm 0,14$ мм. Среднее значение индекса потери эпителиального прикрепления во время лактации в среднем равнялось $0,4 \pm 0,24$. С наступлением периода лактации уровень гигиены полости рта улучшался по сравнению с III триместром беременности, индекс Грина-Вермильона составлял $1,5 \pm 0,22$, а у женщин с ГП – $1,7 \pm 0,21$, что соответствует удовлетворительному уровню гигиены.

Выводы

1. В ходе проведенного исследования было установлено, что у беременных женщин происходит прогрессирование и усугубление тяжести воспалительных заболеваний тканей пародонта от I к III триместру.

2. После родов происходит практически полная стабилизация воспалительных процессов.

3. Полученные данные свидетельствуют о необходимости наблюдения и своевременной профилактики воспалительных заболеваний тканей пародонта в течение всей беременности с целью снижения распространенности заболеваний тканей пародонта и улучшения качества жизни пациенток. При этом необходимы контроль и повышение навыков индивидуальной гигиены и возрастает значимость проведения профессиональной гигиены полости рта.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Ватаманюк Н.В. Гингивит беременных. Сравнение состояния пародонта во время беременности и после родов // Молодой ученый. 2015. № 8(88). С. 82-85. [Vatamanyuk N.V. Gingivitis of pregnant women. Comparison of the state of the parodontum during pregnancy and after childbirth. *Molodoi uchenyi*. 2015; 8(88): 82-85. (In Russ.)]

2. Kashetty M., Kumbhar S., Patil S., Patil P. Oral hygiene status, gingival status, periodontal status, and treatment needs among pregnant and nonpregnant women: A comparative study. *Soc. Periodontol.* 2018; 2(22):164-170.

3. Микляев С.В., Микляева И.А. Оценка стоматологического статуса беременных женщин // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2020. № 3 (75). С. 166-169. [Miklyayev S.V., Miklyayeva I.A. Assessment of the dental status of pregnant women. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2020; 3(75): 166-169. (In Russ.)]

4. Дубовец А.В., Лобкова О.С., Жаркова О.А. Оценка уровня информированности беременных женщин города Витебска по вопросам профилактики стоматологических заболеваний в период беременности // Материалы X международной научно-практической конференции «Студенческая медицинская наука XXI века». 2010. С. 261-262. [Dubovets A.V., Lobkova O.S., Zharkova O.A. Otsenka urovnya informirovannosti beremennykh zhenshchin goroda Vitebska po voprosam profilaktiki stomatologicheskikh zabolevaniy v period beremennosti. (Conference proceedings). *Materialy X mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii «Studencheskaya meditsinskaya nauka XXI veka»*. 2010. P. 261-262. (In Russ.)]

5. Жаркова О.А. Профилактика стоматологических заболеваний во время беременности // Вестник ВГМУ. 2008. № 4(7). С. 94-101. [Zharkova O.A. Profilaktika stomatologicheskikh zabolevaniy vo vremya

beremennosti. *Vestnik VGMU*. 2008; 4 (7): 94-101. (In Russ.)]

6. Якубова И.И., Кружалко О.В. Обоснование тактики врача-стоматолога до и во время беременности, в период лактации. Подготовительный этап к беременности (прогенез) // Стоматология детского возраста и профилактика. 2008. № 1. С. 33-39. [Yakubova I.I., Kruzhalko O.V. Justification of the dentist's tactics up to and during pregnancy, during a lactation. A preparatory stage for pregnancy (progenesis). *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*. 2008; 1:33-39. (In Russ.)]

7. Микляева И.А., Данилова И.К., Османов Э.М. Эффективность комплексного подхода пре-гравидарной подготовки в успешном развитии беременности // Дальневосточный медицинский журнал. 2019. № 3. С. 100-105. [Miklyaeva I.A., Danilova I.K., Osmanov E.M. The role of pre-gravida preparation in the successful development of pregnancy. *Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal*. 2019; 3: 100-105. (In Russ.)]

8. Серов В.Н., Жаров Е.В., Сусков О.И. Состояние иммунной системы у женщин перед родоразрешением // Вопросы охраны материнства. 1986. № 12. С. 34-37. [Serov V.N., Zharov E.V., Suskov O.I. Sostoyanie immunnoi sistemy u zhenshin pered rodorazresheniem. *Voprosy okhrany materinstva*. 1986; 12: 34-37. (In Russ.)]

9. Surdacka A. Relation of salivary antioxidant status and cytokine levels to clinical parameters of oral health in pregnant women with diabetes. *Achieves of oral biology*. 2011; 56: 428-436.

10. Микляев С.В., Микляева И.А., Сущенко А.В., Данилова И.К., Козлов А.Д., Григорова Е.Н., Антонюк А.П. Сравнительный анализ стоматологического статуса беременных женщин // Медицина и физическая культура: наука и практика. 2020. Т. 2. № 4(8). С. 20-27. [Miklyaev S.V., Miklyaeva I.A., Sushchenko A.V., Danilova I.K., Kozlov A.D., Grigorova E.N., Antonyuk A.P. Comparative analysis of the dental status of pregnant women. *Medicine and Physical Culture: Science and Practice*. 2020;2(4-8): 20-27. (In Russ.)]

ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ УРОВНЯ ИЛ-6 ПРИ ПРОГНОЗИРОВАНИИ ПРОЛОНГАЦИИ БЕРЕМЕННОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ С ДОРОДОВЫМ ИЗЛИТИЕМ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД

¹Шубитидзе Н.Г., ¹Густоварова Т.А., ¹Бельская Г.Д., ²Таборидзе И.И.

¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия (214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28), e-mail: nanashubitidze3@gmail.com

²Университет Давида Агмашенебели Грузии, Тбилиси, Грузия (0179, Тбилиси, пр-т Чавчавадзе, 25)

Цель: определение информативности ИЛ-6 при прогнозировании пролонгации беременности у беременных с дородовым излитием околоплодных вод (ДИОВ). Ретроспективно проанализированы клиничко-лабораторные особенности 196 пациенток с ДИОВ из контингента клиник Д. Гагуа и «Медицинская экосистема Пинео», которые лечились в 2016–2018 гг., в сроки гестации 22–34 недели. Содержание цитокинов (ИЛ-6) в крови беременных определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. Изучали уровень ИЛ-6 в крови беременных как диагностический тест прекращения пролонгации у беременных с ДИОВ. Средний показатель в сыворотке крови в группах без пролонгации и с пролонгацией составил соответственно $6,30 \pm 3,206$ пг/мл и $2,74 \pm 1,61$ пг/мл ($p < 0,0001$), при пороговом значении ИЛ-6 = 3,05 пг/мл. Чувствительность теста – 0,789 (95% CI: 0,698–0,881), специфичность – 0,808 (95% CI: 0,738–0,879), прогностическая ценность положительного результата 0,723 (95% CI: 0,627–0,819), прогностическая ценность отрицательного результата – 0,858 (95% CI: 0,794–0,923). Диагностическая ценность – 0,801 (95% CI: 0,745–0,857). При проведении исследования выявлено: определение уровня ИЛ-6 в крови беременных с дородовым излитием околоплодных вод можно использовать как диагностический тест с высокой чувствительностью и средней специфичностью. Увеличение в крови беременных уровня ИЛ-6 является прогностическим признаком прекращения пролонгации беременности у беременных с ДИОВ.

Ключевые слова: ИЛ-6, дородовое излитие околоплодных вод, пролонгация беременности.

SIGNIFICANCE OF IL-6 ABNORMALITY IN PREDICTING PREGNANCY PROLONGATION IN PREGNANT WOMEN WITH PRETERM PRELABOR RUPTURE OF MEMBRANES

¹Shubitidze N.G., ¹Gustovarova T.A., ¹Bel'skaya G.D., ²Taboridze I.I.

¹Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia, (214019, Smolensk, Krupskaya St., 28), e-mail: nanashubitidze3@gmail.com

²David Agmashenebeli University of Georgia, Tbilisi, Georgia (0179, Tbilisi, Chavchavadze Ave., 25)

The research aims to determine the role of IL-6 in predicting pregnancy complicated by preterm prelabor rupture of membranes (PPROM). A retrospective study of clinical manifestations and laboratory findings of 196 pregnant patients with PPROM treated at Gagua Clinic and Pineo Medical Ecosystem Clinic in 2016–2018 at 22–34 week gestation was carried out. The level of cytokines (IL-6) in the women's blood was determined using an enzyme-linked immunosorbent assay. We analyzed IL-6 level in the blood of pregnant women as a diagnostic test of termination of pregnancy prolongation in cases of PPROM. The average value of IL-6 in the blood serum in the groups without pregnancy prolongation and with prolongation was 6.30 ± 3.206 pg/ml and 2.74 ± 1.61 pg/ml, respectively ($p < 0.0001$), at threshold IL-6 level = 3.05 pg/ml. The test sensitivity is 0.789 (95% CI: 0.698–0.881), the specificity is 0.808 (95% CI: 0.738–0.879), the predictive value of a positive result is 0.723 (95% CI: 0.627–0.819), the predictive value of a negative result is 0.858 (95% CI: 0.794–0.923), the diagnostic value is 0.801 (95% CI: 0.745–0.857). The research suggests that IL-6 level in the blood of pregnant women with PPROM can be used as a diagnostic test with high sensitivity and mid-level specificity. An increased IL-6 level in the blood of pregnant women is a prognostic of termination of pregnancy complicated by PPROM.

Keywords: IL-6, preterm prelabor rupture of membranes, pregnancy prolongation.

Введение

Угроза преждевременного прерывания беременности была и остается одной из актуальных проблем акушерства. Одним из ведущих патогенетических факторов прерывания беременности является преждевременное излитие околоплодных вод, которое является результатом воздействия на организм

матери и плода различных этиологических факторов экзогенной и/или эндогенной природы [1]. В пределах первых суток после преждевременного излития вод спонтанные роды начинаются в 26% случаев при массе плода 500–1000 г, в 51% при массе плода 1000–2500 г, в 81% случаев при массе плода более 2500 г [2, 3].

Особое внимание в последние годы отводится изучению патогенеза преждевременного отхождения околоплодных вод в сроки гестации 22–34 недели беременности, когда еще далеко не завершено формирование плода, его гормональной, иммунной, эндокринной систем. В этих ситуациях, безусловно, достаточно быстро возникает угроза инфицирования плода, развития тяжелых соматических расстройств со стороны матери и ребенка. Однако данные литературы свидетельствуют о том, что даже при преждевременном отхождении околоплодных вод в сроки гестации 22–34 недели возможна пролонгация беременности на 3–4 недели с последующим родоразрешением при проведении своевременной адекватной комплексной терапии [2].

Критерием завершения пролонгации беременности у пациенток с преждевременным разрывом плодных оболочек является развитие синдрома системного воспалительного ответа, о чем свидетельствует развитие нейтрофильного лейкоцитоза с абсолютной и относительной лимфопенией, усиление индуцибельного синтеза провоспалительных цитокинов [4].

В литературе имеются лишь единичные исследования относительно роли IL-6 и его нарушений при преждевременном прерывании беременности у беременных с дородовым излитием околоплодных вод.

Цель исследования: определение информативности IL-6 при прогнозировании пролонгации беременности у беременных с дородовым излитием околоплодных вод.

Материал и методы

Мы ретроспективно изучили клинко-лабораторные особенности 196 пациенток с дородовым излитием околоплодных вод (ДИОВ) из контингента клиник Гагуа и Пинео, которые лечились в 2016–2018 гг. в сроки гестации 22–34 недели. Мы сравнили пациенток с пролонгированием более 14 дней (основная группа) и пациенток с пролонгированием менее 14 дней (контрольная группа).

Содержание цитокинов (IL-6) в крови беременных определяли методом CLIA (иммунохимический анализ с хемилюминесцентной детекцией).

Материал был обработан с использованием вариационной статистики: вычисляли среднее, среднеквадратическое отклонение, сравнение количественных характеристик проводили с помощью критерия Стьюдента. Равенство дисперсии определялось с помощью теста Левена. С помощью ROC-анализа мы определили чувствительность и специфичность IL-6 для пролонгации беременности у беременных с дородовым излитием околоплодных вод. Относительный шанс определили с помощью регрессионного анализа. Корреляции между факторами были определены с использованием корреляции Пирсона.

Статистический анализ проводился с помощью программного пакета SPSS23.

Результаты и их обсуждение

У пациенток с несвоевременным излитием околоплодных вод при поступлении в стационар, то есть до начала пролонгации гестации, обнаружено одномоментное возрастание содержания в крови провоспалительных цитокинов IL-6 по сравнению с пациентками с целыми околоплодными водами.

Среди 196 беременных с несвоевременным излитием околоплодных вод пролонгация беременности удалась в 138 (70,40%) случаях. Среднее время пролонгирования беременности в нашем исследовании составило 31,2 дня. Пролонгация 14 и более суток наблюдалась в 120 (61,22%) случаях. Выявлена значимая отрицательная корреляция между значением IL-6 и количеством дней пролонгации $-r=-0,601$, $p<0,0001$.

Мы сравнили показатели ИЛ-6 в группах с пролонгацией беременности ≥ 14 и < 14 суток (или без пролонгации). Средние значения IL-6 приведены в таблице 1.

Таблица 1

Статистическая оценка значения IL-6 в группах при пролонгации и без пролонгации беременности

Показатель	Без пролонгации беременности, n=76	Пролонгация беременности ≥ 14 суток, n=120	t	p
	Mean \pm St. D.	Mean \pm St. D.		
IL-6, пг/мл	6,30 \pm 3,20	2,74 \pm 1,61	10,87	<0,0001

Как показано в таблице, в группе без пролонгации беременности уровень IL-6 является значимо высоким по сравнению с контрольной группой. Нами была проанализирована информативность показателей уровня IL-6 как диагностического теста пролонгации беременности.

Результаты ROC-анализа приведены на рисунке.

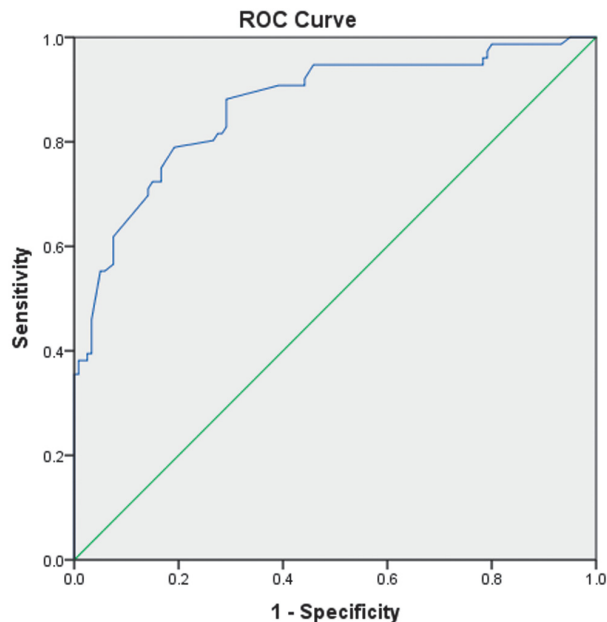


Рис. Чувствительность и специфичность IL-6 для прекращения пролонгации беременности < 14 суток

Чем ближе область под кривой к 1, тем выше специфичность и чувствительность теста. ROC-анализ показал, что область под кривой $=0,869\pm 0,027$ (95% CI: 0,816-0,922), что говорит о высокоинформативности IL-6, и пороговое значение IL-6 составляет 3,05 пг/мл.

Оценка относительного шанса прекращения протонгации беременности приведена в таблице 2

Таблица 2

Коэффициенты регрессии и оценка относительного шанса прекращения протонгации беременности. Прогнозирующий фактор – «протонгация <14 суток»

Показатель	B±S.E.	Wald	P	OR	95% CI for OR	
IL-6	0,705±0,103	46,478	<0,0001	2,024	1,652	2,478
Constant	-3,427±0,469	53,498	<0,0001	0,032		

Повышение IL-6 увеличивает относительную вероятность прекращения протонгации OR=2,024 (95% CI: 1,652-2,478)

Основываясь на данных ROC-анализа, и с помощью регрессионного анализа мы определили долю истинно положительных, ложноположительных, ис-

тинно отрицательных и ложноотрицательных случаев при оценке уровня IL-6 как диагностического теста при прогнозировании протонгации беременности у беременных с дородовым излитием околоплодных вод (табл. 3).

Таблица 3

Определение уровня IL-6 как диагностического теста для протонгации беременности у беременных с дородовым излитием околоплодных вод

Результаты	истинно положительный	ложно-положительный	ложно-отрицательный	истинно отрицательный
abs.	60	23	16	97
%	30,61	11,73	8,16	49,49

Чувствительность и специфичность теста определения уровня IL-6 для протонгации беременности при ДИОВ представлены в таблице 4.

Таблица 4

Чувствительность и специфичность теста определения уровня IL-6 для протонгации беременности

Значение	Чувствительность	Специфичность
95% CI	0,789	0,808
	0,698	0,738
	0,881	0,879

Как видно, чувствительность и специфичность теста высокая, что позволяет нам изучать прогностическую и диагностическую ценность теста (табл. 5).

Таблица 5

Прогностическая и диагностическая ценность теста определения уровня IL-6

Значение	Прогностическая ценность положительного результата	Прогностическая ценность отрицательного результата	Диагностическая ценность
95% CI	0,723	0,858	0,801
	0,627	0,794	0,745
	0,819	0,923	0,857

Возрастание уровня IL-6 в крови беременных с дородовым излитием околоплодных вод отличается высокой чувствительностью и специфичностью, высокой прогностической и диагностической ценностью.

Преждевременный разрыв околоплодных мембран при недоношенной беременности не является локальным патологическим процессом, а неизбежно сочетается с системными функциональными и метаболическими изменениями, свойственными синдромом системного воспалительного ответа, который закономерно развивается при угрожающем прерывании беременности и завершается разрывом плодных оболочек в результате их альтеративно-деструктивных изменений [5]. При преждевременном дородовом разрыве плодных оболочек наблюдается прогрессивное увеличение уровня провоспалительных цитокинов [6].

Возрастание уровня IL-6 в крови беременных с дородовым излитием околоплодных вод свидетельствует об усилении антигенной стимуляции моноцитарно-макрофагальных, лимфоидных клеточных элементов, эндотелиоцитов, фибробластов различных органов и тканей в системе мать–плацента–плод, указывает на развитие синдрома системного воспалительного ответа и формирование адаптивных защитно-приспособительных реакций и реакций дезадаптации в сроки гестации 26–32 недели.

В литературе имеются противоположные мнения по вопросу значения повышения концентрации цитокинов в сыворотке крови беременных – неинфицированные преждевременные роды связаны с повышенными концентрациями IL-6, IL-8 и MCP-1 – в шейке матки [9]. По некоторым данным, материнский сывороточный IL-6 во время ДИОВ не имеет корреляции с латентным периодом [7].

Наши результаты показали, что уровень IL-6 выше 3,05 пг/мл у беременных с дородовым излитием околоплодных вод указывает на вероятность прекращения беременности.

Выводы

1. Определение уровня IL-6 в крови беременных с дородовым излитием околоплодных вод можно использовать как диагностический тест с высокой чувствительностью и специфичностью.
2. Увеличение в крови беременных уровня IL-6 является прогностическим признаком прекращения протонгации беременности до 14 суток у беременных с дородовым излитием околоплодных вод.
3. Использование в сочетании с другими прогностическими характеристиками до родов определения уровня IL-6 может дополнительно способствовать принятию клинических решений и оптимизировать исходы беременности у женщин с дородовым излитием околоплодных вод.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Набеева Д.А., Корняева Е.П., Микрюкова Т.В., Караваева А.А., Серебряков С.А., Мулкадарова С.Н., Осетрова М.А. Анализ факторов риска преждевременного излития околоплодных вод // Высокие технологии и инновации в науке. 2020. С. 62-68. [Nabeeva D.A., Kornyaeva E.P., Mikryukova T.V., Karavaeva A.A., Serebryakov S.A., Mulkadarova S.N., Osetrova M.A. Analysis of risk factors of preterm premature rupture of membranes. *Vysokie tekhnologii i innovatsii v nauke*. 2020:62-68. (In Russ.)]
2. Преждевременные роды. Клинические рекомендации (утверждены Минздравом России). Законы, кодексы и нормативно-правовые акты Российской Федерации; 2016 [обновлено 24.06.2020]. [Prezhdevremennyye rody. Clinical guidelines. 2016 [updated 24.06.2020]. (In Russ.)]
3. Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А., Савенкова И.В., Дамирова К.Ф., Хаддад Х. Преждевременные роды – нерешенная проблема XXI века // Кубанский научный медицинский вестник. 2020. № 4. [Radzinsky V.E., Orazmuradov A.A., Savenkova I.V., Damirova K.F., Haddad H. Preterm labor is an unsolved problem of the XXI century. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*. 2020;4. (In Russ.)]
4. Дятлова Л.И., Михайлов А.В., Чеснокова Н.П. и др. О роли нарушений баланса цитокинов в патогенезе преждевременного отхождения околоплодных вод, их диагностическое и прогностическое значение // Фундаментальные исследования. 2013. № 5-2. С. 271-275. [Dyatlova L.I., Mikhailov A.V., Chesnokova N.P. et al. On the role of cytokine balance disorders in the pathogenesis of premature discharge of amniotic fluid, their diagnostic and prognostic value. *Fundamental'nyie issledovaniya*. 2013;5-2: 271-275. (In Russ.)]
5. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Глухова Т.Н. и др. Междисциплинарный анализ и решение проблем патогенеза, диагностики преждевременно-

го излития околоплодных вод и возможности пролонгирования гестации при указанной патологии // Успехи современного естествознания. 2014. № 10. С. 39–40. [Chesnokova N.P., Ponukalina E.V., Glukhova T.N. et al. Interdisciplinary analysis and solution of the problems of pathogenesis, diagnosis of premature amniotic fluid outflow and the possibility of prolongation of gestation with this pathology. *Uspekhi sovremenno estestvoznaniya*. 2014;10:39-40. (In Russ.)]

6. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Глухова Т.Н., Дятлова Л.И. Динамические изменения иммунного статуса матери при пролонгации недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 5. С. 44-47. [Chesnokova N.P., Ponukalina E.V., Glukhova T.N., Dyatlova L.I. Dynamic changes in the mother's immune status during prolongation of a premature pregnancy complicated by premature rupture of the membranes. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018;5:44-47. (In Russ.)]

7. Бапаева Г., Джаманаева К., Сайдильдина Л., Карбозова Р. Особенности системы цитокинов при преждевременном родовом разрыве плодных оболочек на фоне проведения амниоинфузии // Медицина и экология. 2015. № 3(76). С. 57–60. [Bapaeva G., Dzhamanaeva K., Saidil'dina L., Karbozova R. Features of the cytokine system in case of premature prenatal rupture of the membranes during amniotic infusion. *Meditsina i ekologiya*. 2015;3(76):57-60. (In Russ.)]

8. Sayed Ahmed W.A., Ahmed M.R., Mohamed M.L., Hamdy M.A. et al. Maternal serum interleukin-6 in the management of patients with preterm premature rupture of membranes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016; 29(19):3162-3166.

9. Törnblom S.A., Klimaviciute A., Byström B., Chromek M., Brauner A., Ekman-Ordeberg G. Non-infected preterm parturition is related to increased concentrations of IL-6, IL-8 and MCP-1 in human cervix. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2005. Dec 1;3(1):39.

УДК 616.342-002-036.12-008.64:612.333

DOI 10.24412/2220-2021-3-32-38

ХРОНИЧЕСКАЯ ДУОДЕНАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И СОСТОЯНИЕ ИНТЕСТИНАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ

Вахрушев Я.М., Бусыгина М.С., Лукашевич А.П.

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия (426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281), e-mail: marina.busygina.login@gmail.com

Цель: комплексное изучение сопряженности изменений моторно-двигательной функции желудочно-кишечного тракта и состояния интестинальной микробиоты кишечника у больных с хронической дуоденальной недостаточностью. В исследование включено 40 пациентов с хронической дуоденальной недостаточностью (ХДН). Средний возраст пациентов составил 37,1±13,8 года, женщин было 18 (45,0%), мужчин – 22 (55 %). Контрольную группу составили 30 здоровых лиц (средний возраст их составил 40,5±13,47 года; было 10 (33,3%) женщин, 20 (66,7%) мужчин). В обследовании пациентов использованы анамнестические и физикальные данные, результаты биохимических, рентгенологических и эндоскопических исследований, внутриполостной манометрии, электрогастроэнтерографии. У большинства пациентов с ХДН преобладали диспепсические симптомы: у 23 (57,5%) – отрыжка горечью; у 31 (77,5%) – чувство горечи во рту; у 19 (47,5%) – изжога; метеоризм у 23 (57,5%) ($\chi^2=6,6$, $p=0,01$) и кашицеобразный стул у 26 (65%). У пациентов отмечено снижение в крови содержания общего бел-

ка, триглицеридов, жирорастворимых витаминов V_{12} , D: 25-ОН в отношении контрольной группы. По данным «Гастроскан-ГЭМ», в постпрандиальном периоде выражено нарушение пропульсивной моторики во всех отделах пищеварительной трубки. При исследовании состояния полости микробиоты у 22 (55,0%) пациентов с ХДН выявлен избыточный бактериальный рост. Между содержанием водорода в выдыхаемом воздухе и коэффициентом ритмичности тонкого кишечника выявлена достоверная обратная сильная связь ($r=-0,65$, $p=0,015$). При посеве кала на дисбактериоз выявлен в сравнении с контролем повышенный рост кишечной палочки лактозонегативной; стафилококка эпидермального, *Candida* и снижение лактобактерий и бифидобактерий. Между количеством выделенного стафилококка эпидермального и коэффициентом ритмичности толстого кишечника выявлена прямая сильная связь ($r=0,8$, $p=0,004$), между количеством выделенных бифидобактерий и коэффициентом ритмичности толстого кишечника связь обратная умеренная ($r=-0,61$, $p=0,015$). При ХДН угнетение двигательной функции двенадцатиперстной кишки в постпрандиальном периоде сопровождается нарушением пропульсивной моторики всех отделов пищеварительного тракта. На фоне нарушения моторики кишечника возникают энтеральный избыточный бактериальный рост и дисбиоз толстой кишки.

Ключевые слова: хроническая дуоденальная недостаточность, моторика желудочно-кишечного тракта, избыточный бактериальный рост, дисбиоз толстой кишки.

CHRONIC DUODENAL INSUFFICIENCY AND THE INTESTINAL MICROBIOTA

Vakhrushev Ya.M., Busygina M.S., Lukashevich A.P.

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia (426034, Izhevsk, Kommunarov St., 281),
e-mail: marina.busygina.login@gmail.com

The purpose of the research is a comprehensive study of the relationship between changes in the gastrointestinal motor function and the state of the intestinal microbiota in patients with chronic duodenal insufficiency. 40 patients with chronic duodenal insufficiency (CDI) took part in the study. The average age of the patients was 37.1 ± 13.8 years; among them there were 18 women (45.0%) and 22 men (55%). The control group consisted of 30 healthy individuals aged 40.5 ± 13.47 years (10 (33.3%) women, 20 (66.7%) men). The patients' examination included history and physical investigation, blood chemistry test, X-ray and endoscopic examination, intracavitary manometry and electrogastroenterography. The majority of the patients with CDI had dyspeptic symptoms, such as: bitter belching in 23 patients (57.5%), a feeling of bitterness in the mouth in 31 patients (77.5%), heartburn in 19 patients (47.5%), flatulence in 23 patients (57.5%) ($\chi^2=6.6$, $p=0.010$) and seedy stool in 26 patients (65%). The patients showed decreased total protein, triglyceride, V_{12} and 25-OH D vitamin levels in comparison with the control group. Electrogastroenterography revealed impaired propulsive motility in all divisions of the elementary tract in the postprandial period. Examination of the cavity microbiota in 22 (55.0%) patients with CDI revealed excessive bacterial growth. A significant relationship between hydrogen content in the exhaled air and the small intestine rhythmicity ($r=-0.65$, $p=0.015$) was observed. When sowing feces for dysbacteriosis, an increased growth of the following conditionally pathogenic microorganisms was revealed: *E. coli* lactose-negative, epidermal staphylococcus, *Candida*. At the same time a decrease in lactobacilli and bifidobacteria was observed. A direct significant relationship between staphylococcus epidermidis and the large intestine rhythmicity ($r=0.8$, $p=0.004$) was found out. The relationship between bifidobacteria and the large intestine rhythmicity was moderate inverse ($r=-0.61$, $p=0.015$). In cases of CDI, duodenal motor function suppression in the postprandial period is accompanied by impaired propulsive motility of all parts of the digestive tract. Impaired motor-evacuation function of the intestine cause enteral bacterial overgrowth and colonic dysbiosis.

Keywords: chronic duodenal insufficiency, gastrointestinal motility, bacterial overgrowth, colon dysbiosis.

Введение

Хроническая дуоденальная недостаточность (ХДН) – это сложный симптомокомплекс, возникающий на основе морфологического поражения двенадцатиперстной кишки (ДПК) и проявляющийся нарушениями моторно-эвакуаторной функции ДПК и дуоденальной гормональной недостаточностью [1]. ДПК входит в комплексную единицу моторной активности, состоящую из антрального отдела желудка, пилорического канала, дуоденума и кишечника [2, 3]. Однако при ХДН вопрос изменений двигательной активности ДПК и того, в какой мере они отражаются на моторике тонкой и толстой кишки натощак и в постпрандиальном периоде, практически не изучен.

Длительный дуоденальный стаз приводит к инфицированию содержимого ДПК с последующим

забросом его в тонкую кишку [4]. Клинических исследований по выявлению частоты и механизма развития энтерального избыточного бактериального роста и оценке микрофлоры при дисбиозе толстой кишки при ХДН крайне мало [5].

Цель: комплексное изучение сопряженности изменений моторно-двигательной функции желудочно-кишечного тракта и состояния интестинальной микробиоты кишечника у больных с хронической дуоденальной недостаточностью.

Материал и методы

В исследование включено 40 пациентов с ХДН. Средний возраст пациентов составил $37,1 \pm 13,8$ года, женщин было 18 (45,0%), мужчин – 22 (55%). Контрольную группу составили 30 здоровых лиц (средний

возраст 40,5±13,47 года; было 10 (33,3%) женщин, 20 (66,7%) мужчин). Все пациенты в двух обследуемых группах сопоставимы по возрасту ($p=0,104$) и по полу ($\chi^2=2,59$, $p=0,114$).

Критериями исключения из исследования явились: беременность и лактация, воспалительные заболевания кишечника, заболевания эндокринной системы (установленный сахарный диабет I и II типов, заболевания щитовидной железы и других желез внутренней секреции), туберкулез и онкологические заболевания любой локализации, хронические вирусные гепатиты, циррозы печени, применение антибактериальных и слабительных препаратов за последние 4 недели.

В верификации ХДН использованы анамнестические и физикальные данные, результаты рентгенологических и эндоскопических исследований. Основными диагностическими эндоскопическими критериями ХДН [6] были: присутствие желчи в желудке натощак, постоянный рефлюкс желчи из двенадцатиперстной кишки в желудок, широкий диаметр двенадцатиперстной кишки, зияние привратника, окрашивание слизистого «озерца» в желто-зеленый цвет, желтый оттенок желудочной слизи, объем желудочного содержимого увеличен, луковица ДПК заполнена желчью, наличие антрального гастрита, рефлюкс-эзофагита, утолщение складок желудка, пептии, эритема слизистой оболочки желудка.

Исследование общего белка сыворотки крови проводилось биуретовым методом с помощью набора реактивов («Общий белок Агат», ООО «Агат-Мед»). Витамин B_{12} определялся иммуноферментным анализом в сыворотке крови с помощью набора реактивов Ridascreen@Fast Vitamin B_{12} (ООО «Стайлаб»). Определение активности альфа-амилазы в сыворотке крови проводилось амиластическим методом (по Каравею) с помощью набора реагентов «Альфа-амилаза Агат» (ООО «Агат-Мед»). Исследование трансферина сыворотки крови проводилось иммуноферментным анализом с помощью набора реактивов ADVIA Chemistry Transferrin Reagents (Siemens Healthcare Diagnostics). Содержание триглицеридов в сыворотке крови проводилось иммуноферментным анализом с помощью набора реактивов «ТРИГЛИЦЕРИДЫ – UTS». Определение витамина D проводилось набором «25-ОН Витамин D» с помощью иммуноферментного анализа (ЗАО «Техсистемс», г. Москва) [7].

Для проведения кратковременной рН-метрии использовался прибор «Гастроскан-5М» («Исток-Система», г. Фрязино), позволяющий изучить базальный уровень кислотности в антральном, кардиальном отделах и теле желудка (Ж) [8].

Оценка моторной функции желудка и ДПК проводилась с помощью гастроэнтеромонитора ГЭМ-01 «Гастроскан-ГЭМ». Полученные электрогастроэнтерограммы позволили выявить тип кривой электрической активности: нормокинетический, гиперкинетический, гипокинетический. При этом учитывались следующие параметры: P_i , P_i/P_s (%), P_i/P_i+1 . Коэффициент ритмичности [9] P_i отражает электрическую активность отдельно для каждого органа желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), параметр P_i/P_s – процентный вклад каждого частотного спектра в суммарный спектр, параметр P_i/P_i+1 – отношение электрической активности вышележащего органа к нижележащему, K_{itm} – коэффициент ритмичности, который пред-

ставляет собой отношение длины огибающей спектра обследуемого отдела к ширине спектрального участка данного отдела. Все показатели использованы натощак и в ответ на пищевую стимуляцию. В норме постпрандиально происходит увеличение электрической активности желудка в 1,5 раза, длительностью не менее 5–7 минут, с 10–14-й по 16–22-ю минуту исследования. Реакция ДПК при пищевой стимуляции происходит с 14–16-й минуты.

Определение избыточного бактериального роста в тонкой кишке осуществлялось путем анализа результатов водородного дыхательного теста (ВДТ). У пациентов определялось количество водорода в выдыхаемом воздухе натощак, затем через каждые 20 минут после нагрузки 20 г лактулозы в течение 2 часов. Нормальным результатом считался прирост концентрации водорода в выдыхаемом воздухе, начиная не ранее 60 минут исследования, более чем на 10 ppm по сравнению с исходным значением [10].

Исследование кала на дисбактериоз проводилось культуральным методом, основанным на применении различных питательных сред для выращивания микробных популяций в зависимости от метаболической активности [11].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением Excel® 2016, IBM SPSS v. 17.0. Определение объема выборки проводилось с уровнем статистической мощности исследования $p=0,80$ (IBM SPSS). Нормальность распределения признаков определялась критерием Колмогорова–Смирнова. Для анализа количественных признаков применялись: медиана (Me) и квартили [25; 75]. Для анализа качественных признаков применялись показатели распределения (%). При оценке статистической достоверности различий (p) использовались: для количественных признаков – критерий Манна–Уитни (U); для качественных признаков – сравнение распределений с помощью непараметрического критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2). Различия считались достоверными при уровне значимости $p<0,05$.

Обследование больных проводилось на основе информированного добровольного согласия больного согласно приказу № 3909н Минздрава России от 23 апреля 2012 г. (зарегистрирован Минюстом РФ 5 мая 2012 г. под № 240821) с соблюдением этических принципов.

Результаты исследования

У большинства пациентов выявлены диспепсические симптомы. 23 (57,5%) пациента отмечали отрыжку горечью. Чувство горечи во рту предъявлял 31 (77,5%) пациент. Изжога наблюдалась у 19 (47,5%), метеоризм у 23 (57,5%) ($\chi^2=6,6$, $p=0,010$) и кашицеобразный стул у 26 (65%) пациентов, у 30 (75%) – металлический привкус во рту, у 32 (80%) – чувство тяжести в правом подреберье, у 15 (37,5%) – чувство жжения кончика языка, сухость во рту.

Астенический синдром отмечался у 38 (95%) пациентов и проявлялся общей слабостью, раздражительностью, апатией, инсомнией.

При общем осмотре у пациентов с ХДН кожные покровы были сухие, снижены тургор и эластичность, у 30 (75%) пациентов с ХДН на лице выявлены признаки розеолезных высыпаний, у 17 (42,5%) элементы гнойничковых высыпаний, у 15 (37,5%) – афтозный стоматит, у 7 (17,9%) – признаки телеангиэктазий. Язык покрыт бело-желтым налетом

у 31 (77,5%) пациента, из них с островками десквамация эпителия у 7 (17,5%). Большинство пациентов – 34 (85%) имели астенический тип телосложения со сниженным индексом массы тела ($16,7 \pm 0,27\%$) по сравнению с показателями контрольной группы – $24,3 \pm 0,42\%$ ($p=0,025$).

При изучении белкового обмена выявлено снижение общего белка $62,24 \pm 0,17$ г/л в отношении контрольной группы ($72,3 \pm 0,21$ г/л, $p<0,05$), что, возможно, связано с нарушением всасывания белка в ДПК. Липидный дисбаланс у пациентов с ХДН характеризуется снижением содержания триглицеридов ($0,42 \pm 0,02$ ммоль/л) в сравнении с контрольной группой ($1,5 \pm 0,04$ ммоль/л, $p=0,022$). У пациентов было повышено содержание амилазы ($205,7 \pm 12,9$ ммоль/л) в сравнении с контрольной группой ($126,9 \pm 11,3$ ммоль/л, $p<0,01$).

На нарушение процесса мальабсорбции в ДПК указывает снижение жирорастворимых витамина V_{12} – $188,0$ пг/мл в крови по сравнению с контрольной группой ($328,6 \pm 18,9$ пг/мл, $p<0,01$) и 25-ОН витамина D – $26,87 \pm 0,12$ нг/мл в отношении к контрольной группе ($64,7 \pm 1,25$ нг/мл, $p=0,018$). При изучении обмена железа выявлено снижение коэффициента насыщения трансферрина ($13,2 \pm 0,03\%$) по сравнению с контрольной группой ($34,7 \pm 0,07\%$, $p=0,04$).

По данным ФГДЭС, у пациентов, помимо признаков ХДН, выявлены следующие изменения: у 37 (93,3%) пациентов эритематозная гастропатия, у 27 (67,5%) пациентов рефлюкс-эзофагит, у 17 (42,5%) атрофический гастрит, у 21 (52,5%) эрозивно-язвенные поражения слизистой, у 34 (85%) – рефлюкс-гастрит, у 38 (95%) – эндоскопические признаки ДГР.

По данным гистологического анализа биопсийного материала антрального отдела желудка, у пациентов с ХДН выявлены: атрофия у 16 (42,0%) человек, кишечная метаплазия – у 2 (5,6%) обследованных. У всех пациентов отмечены морфологические изменения слизистой ДПК: лимфоцитарная инфильтрация, хроническое воспаление, атрофия.

При эндоскопической рН-метрии при ХДН интрагастральное рН ($5,55 \pm 1,31$) было статистически выше, чем у здоровых лиц ($4,7 \pm 0,4$, $p=0,00001$), а в ДПК ($4,5 \pm 0,99$) ниже контроля ($6,5 \pm 0,28$, $p=0,0001$), что, по-видимому, связано с нарушением замыкательной функции привратника.

Содержание сиаловых кислот в пристеночной слизи гастродуоденальной зоны у пациентов группы наблюдения ($4,1 [3,9; 4,3]$ ммоль/л) достоверно выше значений контрольной группы ($3,1 [2,9; 3,3]$ ммоль/л).

Анализ показателей полостной манометрии выявил достоверное повышение интрагастрального давления до $119 [114, 126]$ мм вод. ст. и интрадуоденального давления до $168 [165, 172]$ мм вод. ст. соответственно в сравнении с контрольной группой ($70 [57; 74,8]$ $p=0,025$ и $116 [111,9; 124]$ ($p<0,005$). Коэффициент отношения интрадуоденального давления к интрагастральному, отражающий замыкательную функцию привратника при ХДН $1,26 [1,19; 1,32]$, был

значимо ($p<0,005$) снижен в отношении контрольной группы: $1,7 [1,0; 2,4]$.

У пациентов с ХДН натошак отмечаются брадикастрия ($1,94 \pm 0,34$ цикл./мин.) и гипертопия желудка ($0,38 \pm 0,15$ мВ), а после приема пищи показатели электрической активности желудка по частоте ($5,4 \pm 0,02$ цикл./мин.) и по амплитуде ($0,42 \pm 0,13$ мВ) повышались. Со стороны ДПК выявлена гиперкинезия ($10,2 \pm 0,03$ цикл./мин.) и гипертопия ($0,34 \pm 0,01$ мВ) натошак, постпрандиально частота ($5,12 \pm 0,03$ цикл./мин.) ее снижается по сравнению с тощачковым исследованием. Данные показатели натошак у пациентов имеют достоверные отличия от контрольной группы ($p<0,01$). Электрическая активность на частотах ДПК повышается в 2,78 раза раньше, чем на частотах желудка. Значимое снижение биоэлектрической активности ДПК в постпрандиальном периоде у пациентов указывает на угнетение моторики. Со стороны тонкой кишки значимые изменения возникают в постпрандиальном периоде у пациентов и характеризуются гипокинезией ($7,18 \pm 0,15$ цикл./мин.), а со стороны толстого кишечника цифровой анализ сигнала показал повышение частотного компонента ($1,22 \pm 0,17$ цикл./мин.) в сравнении с показателями контрольной группы ($6,7 \pm 0,12$ цикл./мин., $0,6 \pm 0,21$ цикл./мин. соответственно, $p<0,01$). Процентный вклад каждого частотного спектра в суммарный спектр натошак показал значимые изменения в виде понижения со стороны желудка ($P_i/P_s=13,6 \pm 0,58\%$, $p=0,004$) и повышения со стороны ДПК ($P_i/P_s=4,4 \pm 1,02$, $p=0,000$). Постпрандиально наблюдается снижение вклада частотного спектра ДПК ($P_i/P_s=1,7 \pm 0,07$, $p=0,000$) и толстой кишки ($P_i/P_s=39,62 \pm 2,45$, $p=0,02$) в суммарный спектр по сравнению с голодным исследованием, одновременно наблюдается aberrантное значительное повышение вклада желудка в суммарный спектр ($46,5 \pm 5,8\%$, $p=0,000$). В спектре частот, характерных для тощей ($P_i/P_s=3,22 \pm 0,12$, $p=0,958$; Р тощая/Р подвздошная – $0,46 \pm 0,04$, $p=0,425$), подвздошной ($P_i/P_s=6,54 \pm 0,22$, $p=0,890$) и толстой кишки ($69,01 \pm 4,14$, $p=0,622$; Р подвздошная/Р толстая = $0,109 \pm 0,08$, $p=0,398$), значимых различий натошак у больных не выявлено. Однако К g_{tm} этих отделов кишечника при ХДН значимо отличался от контрольной группы ($p<0,05$), что свидетельствует о нарушении моторно-эвакуаторной функции тонкой ($3,077 \pm 1,39$, $p=0,021$) и ободочной кишки ($38,23 \pm 3,37$, $p=0,08$). В постпрандиальном периоде (рис. 1) также выражено нарушение пропульсивной моторики во всех отделах пищеварительной трубки, что доказывает изменение К g_{tm} ДПК ($0,3 \pm 0,01$, $p=0,000$), тощей ($1,519 \pm 0,21$, $p=0,003$) и подвздошной ($2,44 \pm 0,08$, $p=0,015$), толстой кишки ($6,33 \pm 1,25$, $p=0,000$). На нарушение координированности работы всех отделов ЖКТ указывает повышение коэффициентов ритмичности более чем в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой (рис. 2). Это ведет к функциональному нарушению эвакуации из желудка, появлению дуоденогастрального, илеоцекального рефлюксов.

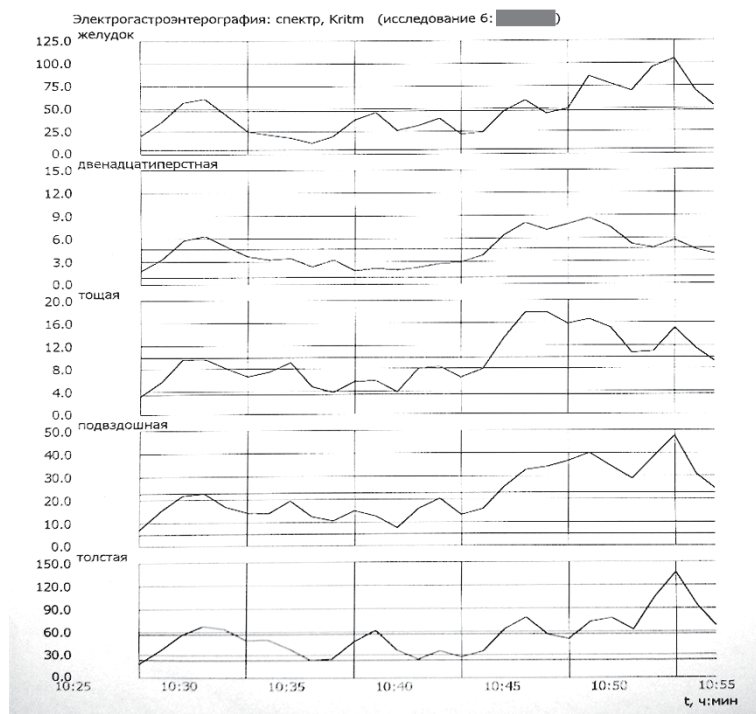


Рис. 1. K ритм отделов ЖКТ при ХДН в постпрандиальном периоде

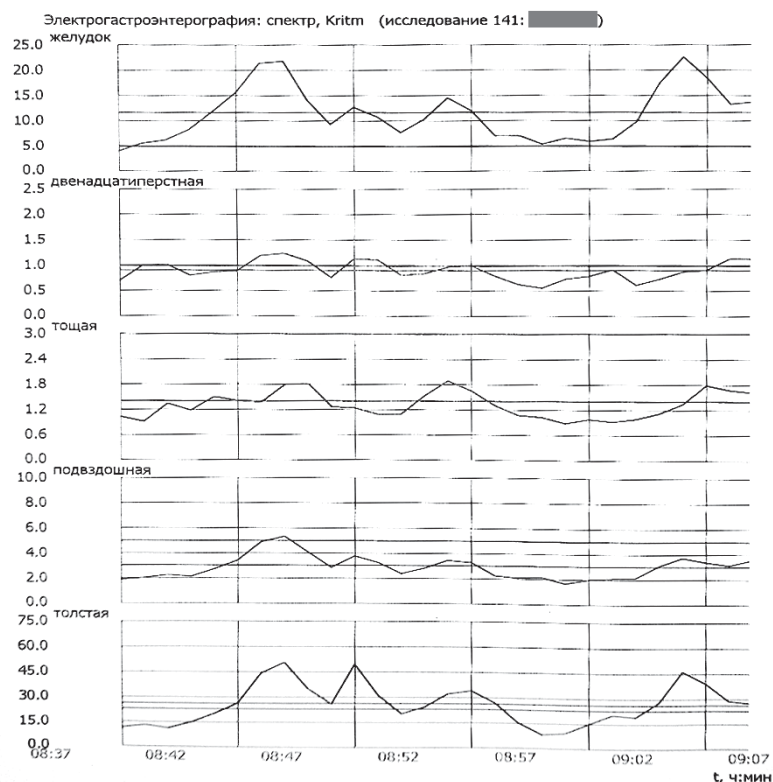


Рис. 2. K ритм отделов ЖКТ в контрольной группе в постпрандиальном периоде

При исследовании состояния полостной микрофлоры у 22 (55,0%) пациентов с ХДН выявлен ИБР. Из них у 19 (47,5%) пациентов он связан с бактериальной активностью в тонкой кишке (рис. 4), у 3 (7,5%) пациентов – с избыточной бактериальной ферментацией лактулозы в толстой кишке (рис. 3)

по сравнению с контрольной группой ($\chi^2=7,093$, $p=0,008$) (рис. 5).

При посеве кала на дисбактериоз выявлен повышенный рост следующей условно-патогенной микрофлоры: кишечной палочки лактозонегативной ($2,6 \cdot 10^8$ КОЕ/грамм), стафило-

кокка эпидермального ($4,7 \cdot 10^9$ КОЕ/грамм), *Candida* ($3,1 \cdot 10^5$ КОЕ/грамм); напротив, отмечено снижение лактобактерий ($3,0 \cdot 10^4$ КОЕ/грамм) и бифидобактерий ($2,1 \cdot 10^5$ КОЕ/грамм).

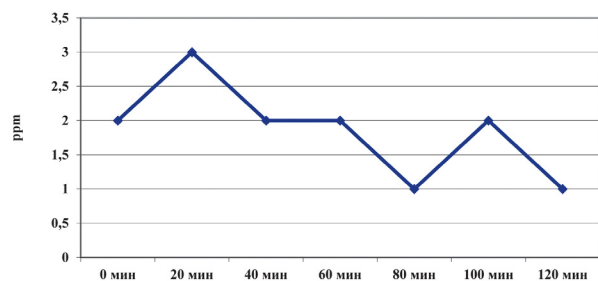


Рис. 3. Дисбиоз толстой кишки у пациентов с ХДН

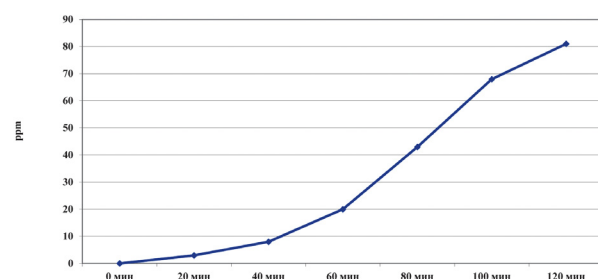


Рис. 4. ИБР с бактериальной активностью в тонкой кишке

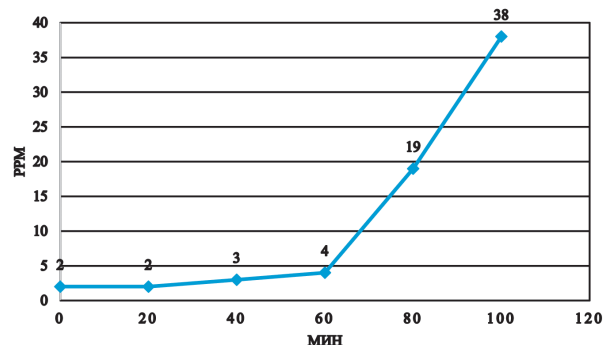


Рис. 5. График водородного дыхательного теста в контрольной группе

При проведении корреляционного анализа между содержанием водорода в выдыхаемом воздухе и коэффициентом ритмичности тонкого кишечника выявлена достоверная обратная сильная связь ($r=-0,65$, $p=0,015$). Значимых взаимосвязей с коэффициентами ритмичности других отделов пищеварительной трубки обнаружено не было.

Корреляционный анализ показал, что между количеством выделенного стафилококка эпидермального и коэффициентом ритмичности толстого кишечника выявлена прямая сильная связь ($r=0,8$, $p=0,004$), между количеством выделенных бифидобактерий и коэффициентом ритмичности толстого кишечника связь обратная умеренная ($r=-0,61$, $p=0,015$). Между другими условно-патогенными бактериями, лактобактериями и коэффициентами ритмичности толстого кишечника статистически значимых связей не выявлено.

Обсуждение

Основные клинические проявления ХДН во многом обусловлены нарушением моторики желудочно-кишечного тракта, избыточным бактериальным ростом условно-патогенной микрофлоры, приводящим к выраженным нарушениям пищеварения и всасывания в ДПК и тонкой кишке.

ХДН, как показано в нашей работе, сопровождается двигательными расстройствами не только ДПК, но и всего желудочно-кишечного тракта. Это вызвано тем, что любые изменения дистальных отделов пищеварительного тракта влияют на функции проксимально расположенных отделов, а проксимально расположенные отделы – на дистальные [12, 13].

По результатам наших исследований у больных с ХДН нарушаются барьерные факторы, поддерживающие физиологическое равновесие интестинальной микробиоты. При избыточном бактериальном росте наблюдались недостаточность илеоцекального клапана, снижение замыкательной функции привратника и нарушение пропульсивной моторики кишечника.

Развитие дисбактериоза в верхних отделах пищеварительного тракта приводит к усилению иммуновоспалительных реакций, дистрофических и некротических процессов, расстройству собственного пищеварительного процесса, нарушению полостного и пристеночного пищеварения [14, 15]. Освобождение бактериальных протеаз способствует повреждению слизистой оболочки, нарушению всасывания белков, жиров и углеводов и дефициту массы тела, что мы наблюдаем при ХДН. Также происходит нарушение связывания витамина B_{12} , что приводит к его недостатку в организме. По мнению Ардатской М.Д. [5], повышенная продукция фенолов, аминов, органических кислот способствует интоксикации и развитию астенического синдрома. Образование гидроокисей жирных кислот, дефицит желчных кислот приводят к нарушению всасывания жирорастворимых витаминов.

В нарушении моторики кишечника существенна роль микробиоты, которая приводит к снижению частоты миоэлектрической активности в проксимальном отделе тощей кишки [16]. Нами получены сходные результаты при комплексном исследовании моторики желудочно-кишечного тракта и микробиоты. Так, между содержанием водорода в выдыхаемом воздухе и коэффициентом ритмичности двенадцатиперстной кишки выявлена достоверная обратная связь, то есть увеличение ИБР сопровождается в постпрандиальном периоде угнетением дуоденальной моторики. В дистальном отделе присутствие стафилококка эпидермального сопровождается изменением коэффициента ритмичности толстого кишечника.

Выводы

1. При хронической дуоденальной недостаточности наблюдаются мальабсорбция витамина B_{12} и витамина D в ДПК и снижение протективных свойств гастродуоденальной слизи.

2. Угнетение двигательной функции ДПК в постпрандиальном периоде сопровождается нарушением пропульсивной моторики всех отделов пищеварительного тракта.

3. На фоне нарушения моторики кишечника возникают энтеральный избыточный бактериальный рост и дисбиоз толстой кишки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Вахрушев Я.М., Бусыгина М.С. Особенности клинического течения язвенной болезни с сопутствующей дуоденальной недостаточностью // Архив внутренней медицины. 2016. Т. 6. № 4. С. 30–36. [Vakhrushev Ya.M., Busygina M.S. Features of the clinical course of peptic ulcer disease with concomitant duodenal insufficiency. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2016;6(4):30–36. (In Russ.)]

2. Хронический дуоденит / Под ред. Маева И.В., Самсонова А.А. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ и СР РФ, 2005. 160 с. [Maev I.V., Samsonov A.A. *Chroniceskii duodenit*. Moscow: GOU VUNMTs MZ and SR RF; 2005. 160 p. (In Russ.)]

3. Bradshaw L.A., Cheng I., Kim J. Biomagnetic signatures of gastrointestinal electrical activity. *Lecture notes in computational vision and biomechanics*. 2013;3(10):141-165.

4. Luo H. Rate of Duodenal-Biliary Reflux Increases in Patients With Recurrent Common Bile Duct Stones: the Direct Evidence From Barium Meal Examination. *Gastrointestinal endoscopy*. 2015; 5(81): AB346–AB346.

5. Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Современные методы диагностики и подходы к лечебной коррекции // Медицинский совет. 2016. № 14. С. 88-95 [Ardatskaya M.D. Syndrome of bacterial overgrowth in the small intestine. Modern diagnostic methods and approaches to therapeutic correction. *Meditsinskii sovet*. 2016; 14:88-95 (In Russ.)]

6. Самигуллин М.Ф., Муравьев В.Ю., Иванов А.И. Эндоскопическая диагностика моторных нарушений верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Медицинский альманах. 2008. № 1. С. 33–34. [Samigullin M.F., Muravyov V.Yu., Ivanov A.I. Endoscopic diagnosis of motor disorders of the upper gastrointestinal tract. *Medical almanac*. 2008; 1:33–34. (In Russ.)]

7. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство в 2 томах / Под ред. Меншикова В.В., Долгова В.В. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 808 с. [Men'shikov V.V., Dolgov V.V., editors. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika: National guide in 2 volumes*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 808 p. (In Russ.)]

8. рН-метрия пищевода и желудка при заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта / Под ред. академика РАН Ф.И. Комарова. М.: ИД Медпрактика-М, 2005. 208 с. [Komarov F.I., editor.

pH-metriya pishchevoda i zheludka pri zabolevaniyakh verkhnikh otdelov pishchevaritel'nogo trakta. Moscow: ID Medpraktika-M; 2005. 208 p. (In Russ.)]

9. Периферическая электрогастроэнтерография в клинической практике: Пособие для врачей / Под ред. проф. Смирновой Г.О., Силуянова С.В., Ступина В.А. М.: РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 2009. 19 с. [Smirnova G.O., Siluyanov S.V., Stupin V.A., editors. *Perifericheskaya elektrogastroenterografiya v klinicheskoi praktike: Manual for doctors*. Moscow: Pirogov Medical University; 2009. 19 p. (In Russ.)]

10. Gabrielli M., D'Angelo G., Di Rienzo T., Scarpellini E. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in the clinical practice. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2013; 17: 230–235.

11. Полуэктова Е.А. Современные методы изучения микрофлоры желудочно-кишечного тракта человека // Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов. 2014. № 2. С. 85-91. [Poluektova E.A. Modern methods of studying the microflora of the human gastrointestinal tract. *Natsional'naya shkola gastroenterologov, gepatologov*. 2014; 2:85-91. (In Russ.)]

12. Лычкова А.Э. Взаимодействие электромоторной активности гладких мышц и микрофлоры кишечника // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012. № 11. С. 84-90. [Lychkova A.E. Interaction of electromotor activity of smooth muscles and intestinal microflora. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2012; 11:84-90. (In Russ.)]

13. Вахрушев Я.М., Лукашевич А.П. Комплексная оценка функционального состояния тонкой кишки у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // Архив внутренней медицины. 2020. Т. 10. № 6. С. 468-474. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-6-468-474>. [Vakhrushev Ya.M., Lukashevich A.P. Complex assessment of the functional state of the small intestine in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020; 10 (6): 468-474. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-6-468-474>].

14. Симбиотное пищеварение человека. Физиология. Клиника, диагностика и лечение его нарушений / Под ред. проф. Чернина В.В. Т.: Триада, 2013. 232 с. [Chernin V.V., editor. *Simbiotnoe pishchevarenie cheloveka. Fiziologiya. Klinika, diagnostika i lechenie ego narushenii*. Tver: Triada; 2013. 232 p. (In Russ.)]

15. Tabbaa R., Mumtaz G., Decker C. Bile reflux increased the incidence of hypergastrinemia. *Gastroenterology*. 2017;152(5):P.S885–S885.

16. Nakai Y., Hamada T., Isayama H., Koike K., Itoi T. Endoscopic management of combined malignant biliary and gastric outlet obstruction. *Digestive endoscopy*. 2017;29(1): 16–20.

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ РАЗНЫХ СОМАТОТИПОВ

Коледаева Е.В., Петров С.Б., Потехина С.В., Харинова Д.В., Обухов И.П.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: sveta.vadimova.97@mail.ru

В статье рассмотрены антропометрические особенности студентов-медиков младших курсов, представлена комплексная картина антропометрических данных современных юношей и девушек. Известно, что существует связь между типом телосложения, особенностями развития и риском развития определенных типов патологий. Отсутствие комплексной информации об антропометрических характеристиках юношей и девушек, проживающих в Кировской области, определило актуальность и цель исследования. Цель: комплексная оценка антропометрических параметров у студентов-медиков с учетом возраста и гендерных особенностей. В исследовании участвовали 268 студентов, обучающихся на 1-м и 2-м курсах. Исследование включало в себя измерение длины и массы тела, окружности грудной клетки, акромиального и межвертельного диаметров. По результатам расчета индекса Пинье нормостеников оказалось около половины среди обследуемых. Половина обследованных юношей по индексу Таннера была отнесена к мезоморфам. По индексу Риса–Айзенка все обследуемые девушки оказались в группе астеников. Индекс Эрисмана показал, что более 2/3 студентов имеют отклонения в развитии грудной клетки. Комплексом антропометрических исследований был создан «портрет» современного студента-медика младших курсов Кировской области.

Ключевые слова: индекс Таннера, индекс Пинье, индекс Эрисмана, индекс Риса–Айзенка, физическая активность.

ANTHROPOMETRIC AND SOMATOTYPE CHARACTERISTICS OF MALE AND FEMALE MEDICAL STUDENTS

Koledaeva E.V., Petrov S.V., Potekhina S.V., Kharinova D.V., Obukhov I.P.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: sveta.vadimova.97@mail.ru

The article presents a comprehensive picture of anthropometric data of junior medical students, presents a comprehensive picture of the anthropometric data of a modern young men and women. It is known that there is a strong relationship between the somatotype, developmental disorders and the risk of developing a certain kind of a disease. Lack of complete data about anthropometric characteristics of young men and women living in Kirov region determined the relevance and purpose of the study. The research aims at comprehensive assessment of medical students' anthropometric profile, taking into account students' age and gender. The study involved 268 first-year and second-year students. Anthropometric measurements included height, weight, chest circumference (CC), acromial and intertrochanteric diameters. Based on the Pignet index calculated, it was found out that about half of the subjects had normosthenic constitution. Based on the Tanner index half of the young men examined were categorized as mesomorphs. According to the Rees–Eysenck body index, all the examined girls seemed to have asthenic constitution. The Erismann index showed that more than 2/3 of the students had chest abnormalities. Thus, a profile of a junior medical student of Kirov region has been created as a result of a complex of anthropometric measurements.

Keywords: the Tanner index, the Pignet index, the Erismann index, the Rees–Eysenck body index, physical activity.

Введение

В последнее десятилетие отмечается отрицательная динамика в состоянии здоровья молодежи, что связано с ухудшением социально-экономических и экологических условий [1]. Реформирование системы высшей школы сопровождается необходимостью усвоения студентами возросшего объема учебного материала в сочетании с недостаточными навыками здорового образа жизни, снижением затрат жизненного времени на двигательную активность, психоэмоциональными нагрузками. Ухудшение состояния адаптивных возможностей студенческой молодежи, особенно студентов-первокурсников, приводит к перенапряжению ряда систем организма и повышению уровня заболеваемости [2].

В Кировской области отмечается хронизация патологических процессов у подростков. Среди под-

ростков в 2019–2020 годах, по сравнению с предыдущими годами, отмечен рост общей заболеваемости. Региональные особенности населения города Кирова и области формируются под влиянием совокупности факторов: социально-демографических, природно-климатических и экономических. Кировская область является одним из проблемных российских регионов с точки зрения депопуляции населения, высокого уровня смертности, старения населения и общей заболеваемости. Демографическая ситуация в области остается сложной: численность населения неуклонно снижается. Уровень жизни и доходов населения области остается низким и уступает наиболее развитым регионам России. При сравнимом уровне прожиточного минимума в Кировской области и Российской Федерации обращает на себя внимание тот факт, что среднедушевой доход в Кировской области

существенно ниже, чем в целом по Российской Федерации. В связи с этим очень важно учитывать региональные особенности антропометрических и соматотипологических показателей для оценки состояния здоровья и разработки комплекса профилактических мероприятий индивидуального здоровья студенческой молодежи.

Анализ литературных данных показал, что рядом авторов были проведены исследования по отдельным антропометрическим индексам [3–5]. Однако комплексной оценки не проводилось. Отсутствие комплексной информации об антропометрических характеристиках юношей и девушек, проживающих в Кировской области, определило актуальность и цель исследования.

Цель исследования: осуществить комплексную оценку антропометрических данных студентов с учетом возраста и гендерных особенностей.

Материал и методы

Когортное проспективное исследование выполнено на территории города Кирова, одного из региональных промышленных центров северо-востока России, на базе ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России. Основная масса обследованных постоянно проживают в экологических условиях города Кирова, Кировской области и областей Волго-Вятского региона. Исследования проводились на основании Конвенции о защите прав и достоинства человека в связи с применением достижений биологии и медицины – Конвенции о правах человека и биомедицине.

Объектом исследования послужила выборка, состоящая из 268 наблюдений: студенты 1-го и 2-го курсов лечебного и педиатрического факультетов, из них юношей – 121 (45,15%), девушек – 147 (54,85%). Медианный возраст $M_e (Q_1 - Q_3)$ в группе девушек составил 19 (17–21) лет, в группе юношей – 20 (18–22) лет.

Сравнительные данные гендерных особенностей телосложения студентов-медиков, полученные методом индекса Пинье

Телосложение	Количество обследованных, чел. (%)	Юноши, % (CI 95%)	Девушки, % (CI 95%)	Уровень статистической значимости, $\chi^2 (p)$
Гиперстеники	38 (14,2%)	50 (41,4-58,81)	17 (11,01-23,00)	$p < 0,01$
Нормостеники	121 (45,1%)	29 (21,05-36,96)	40 (32,19-47,82)	$p > 0,05$
Астеники	109 (40,7%)	21 (13,87-28,15)	43 (35,11-50,90)	$p < 0,01$

Анализ полученных результатов указывает на то, что из общего числа обследованных нормостеников оказалось больше, так как нормостенический тип является оптимальным в плане физического развития. При этом статистически значимых отличий по этому параметру между группами юношей и девушек выявлено не было. Среди юношей статистически значимо часто встречался гиперстенический тип, это объясняется тем, что в этом возрасте юноши особое

Измерение антропометрических показателей проводилось согласно требованиям и рекомендациям В.В. Бунака [6] и М.А. Негашевой стандартным набором антропометрических инструментов [7]. Исследование включало в себя измерение роста тела с помощью ростомера, массы тела, обхвата грудной клетки с помощью сантиметровой ленты. По определенным антропометрическим точкам на теле с помощью толстотного циркуля Бунака измерялись акромиальный и межвертельный диаметры. На основе данных измерений рассчитывались индексы пропорциональности и конституциональной морфологии. Пропорциональность развития оценивалась посредством индекса Пинье. Половой диморфизм высчитывали с помощью индекса Таннера. Конституциональную морфологию рассчитывали с помощью индекса Риса–Айзенка. Для оценки гармоничности развития грудной клетки использовали показатель Эрисмана, или индекс пропорциональности грудной клетки [8].

Статистическая обработка данных включала методы описательной и аналитической статистики. Количественные признаки представлены медианой и межквартильным размахом $M_e (Q_1 - Q_3)$. Качественные данные представлены относительными величинами (%) в виде 95%-ных доверительных интервалов CI 95%, рассчитанных по методу Уилсона [9]. Оценка статистической значимости различий выборочных количественных данных выполнена с помощью критерия Манна–Уитни, качественных данных – с помощью критерия хи-квадрат. В качестве критического уровня статистической значимости различия выборочных данных (p) выбрано значение $p < 0,05$. Статистическая обработка выполнена при помощи пакетов программ Microsoft Excel.

Результаты и их обсуждение

Антропометрические данные на основании расчета индекса Пинье представлены в таблице 1.

Таблица 1

внимание уделяют силовым тренировкам, по данным проведенного нами анкетирования в группе юношей больше половины имеют дополнительную физическую активность. Среди девушек, наоборот, статистически значимо часто встречался астенический тип телосложения.

Описание конституциональной морфологии тела студентов проводилось с помощью индекса Риса–Айзенка. Результаты обозначены в таблице 2.

Таблица 2

Сравнительные данные гендерных особенностей телосложения студентов-медиков, полученные методом индекса Риса–Айзенка

Телосложение	Количество обследованных, чел. (%)	Юноши, % (CI 95%)	Девушки, % (CI 95%)	Уровень статистической значимости, $\chi^2 (p)$
Астеники	190 (70,9%)	36 (27,59-44,42)	100 (100,01-100,01)	$p < 0,01$
Нормостеники	44 (16,4%)	36 (27,59-44,42)	-	$p < 0,01$
Пикники	34 (12,7%)	28 (20,14-35,88)	-	$p < 0,01$

Анализ результатов расчета индекса показал, что все обследованные девушки оказались в группе астеников. Каждый третий из группы юношей отнесен к астеникам, точно так, как и к нормостеникам, каждый четвертый – к пикникам. При этом получены статистически достоверные отличия между группами юношей и девушек по данному признаку ($p < 0,01$).

Известны научные работы, в которых проводится связь между соматотипом, особенностями развития и риском определенных видов патологий. Ретроспективными исследованиями установлено, что люди с астеническим типом телосложения имеют склонность к развитию патологий психоэмоциональной сферы (неврозы, неврастения). У таких лиц нередко развиваются гипотензивные состояния. Также они подвержены заболеваниям дыхательной (острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), туберкулез легких, бронхиальная астма) и пищеварительной

систем (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит с пониженной кислотностью) [10].

Нормостеники склонны к возникновению заболеваний верхних дыхательных путей и опорно-двигательного аппарата, гастриту с повышенной кислотностью. Лица с гиперстеническим типом телосложения имеют высокий риск развития ожирения различной степени, поэтому для данного соматотипа характерны заболевания, связанные, как правило, с высоким липидным профилем (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет II типа), а также подагра, холецистит и желчнокаменная болезнь [8].

Для оценки полового диморфизма использовался индекс Таннера. Данные значений расчета индекса приведены в таблице 3.

Таблица 3

Сравнительные данные гендерных особенностей телосложения студентов-медиков, полученные методом индекса Таннера

Телосложение	Количество обследованных, чел. (%)	Юноши, % (CI 95%)	Девушки, % (CI 95%)	Уровень статистической значимости, χ^2 (p)
Гинекоморфы	124 (46,3%)	14 (7,92-20,09)	73 (65,92-80,09)	$p < 0,01$
Мезоморфы	86 (31,9%)	50 (41,24-58,78)	17 (11,01-23,00)	$p < 0,01$
Андроморфы	58 (21,8%)	36 (27,59-44,42)	10 (5,22-14,79)	$p < 0,01$

В результате проведенного анализа среди юношей, попавших в группу гинекоморфов, был отмечен низкий рост, что свидетельствует об инверсии полового диморфизма [5]. Половина обследованных юношей оказались мезоморфами, что является легкой дисплазией пола [4]. В группе андроморфов каждый третий оказался юношей. Среди девушек большинство соответствует типично женскому (гинекоморфному) половому соматотипу и лишь часть из них оказались мезо- и андроморфами. Данные значений в группах юношей

и девушек по исследуемому параметру достоверно значимы.

По результатам некоторых исследований было установлено, что мезоморфный тип телосложения предполагает в ряде случаев образование тромбов и развитие тромбозов в коронарных сосудах, а также инфаркта миокарда [11, 12].

Для оценки гармоничности развития грудной клетки был использован показатель Эрисмана (индекс пропорциональности грудной клетки). Данные обследования представлены в таблице 4.

Таблица 4

Сравнительные данные гендерных особенностей телосложения студентов-медиков, полученные методом индекса Эрисмана

Телосложение	Количество обследованных, чел. (%)	Юноши, % (CI 95%)	Девушки, % (CI 95%)	Уровень статистической значимости, χ^2 (p)
Норма	61 (22,6%)	21 (13,87-28,15)	24 (17,19-30,82)	$p > 0,05$
Отклонение	207 (77,4%)	79 (71,87-86,15)	76 (69,19-82,82)	$p > 0,05$

В результате анализа полученных значений индекса выявлено, что практически каждый обследованный из группы юношей имеет отклонение в пропорциональности развития грудной клетки. Такая же закономерность наблюдалась и в группе девушек. Достоверных отличий по указанному параметру между группами получено не было.

Отклонение по индексу Эрисмана предполагает развитие узкой или широкой грудной клетки. При аномально развитом грудном отделе позвоночника отмечаются нарушения функций органов дыхания, при этом увеличивается риск развития ОРВИ и других инфекционных заболеваний дыхательных путей и легких [13].

Заключение

Комплексом антропометрических исследований создан «портрет» современного студента-медика младших курсов Кировской области. Среди юношей

наиболее часто встречается нормостенический соматотип по индексу Пинье и астенический по индексу Риса–Айзенка, для юношей наиболее характерен мезоморфный соматотип. У девушек преобладает астенический тип телосложения по индексам Пинье и Риса–Айзенка, по индексу Таннера все девушки соответствовали типично женскому соматотипу. Независимо от пола у большинства студентов имеются отклонения в развитии грудной клетки.

Наличие информации о телосложении и особенностях развития позволяет прогнозировать нарушения здоровья и заранее формировать группы риска, что может способствовать профилактике заболеваемости и смертности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Засека М.В. Оценка физического развития учащихся профессионально-технического учебного заведения с использованием индексов телосложения // Физическая культура, спорт, туризм, двигательная рекреация. 2016. Т. 1. № 4. С. 47-51. [Zaseka M.V. Assessment of the physical development of students in vocational schools using the index of constitution. *Fizicheskaya kul'tura, sport, turizm, dvigatel'naya rekreatsiya*. 2016; 1(4):47-51. (In Russ.)]

2. Горбунов Н.С., Чикун В.И., Горбунов Д.Н., Залевский А.А. Особенности телосложения мужчин, умерших от патологии сердца // Сибирское медицинское обозрение. 2015. № 1(91). С. 55-59. [Gorbunov N.S., Chikun V.I., Gorbunov D.N., Zalevsky A.A. Features of the physique of men who died of heart disease. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2015;1(91):55-59. (In Russ.)]

3. Бунак В.В. Антропометрия. М.: Учпедгиз, 1941. 367 с. [Bunak V.V. *Antropometriya*. Moscow: Uchpedgiz; 1941. 367 p. (In Russ.)]

4. Негашева М.А. Основы антропометрии: учебное пособие. М., 2017. 216 с. [Negasheva M.A. *Osnovy antropometrii: Manual*. Moscow, 2017. 216 p. (In Russ.)]

5. Николаев В.Г., Николаева Н.Н., Синдеев Л.В., Николаева Л.В. Антропологическое обследование в клинической практике. Красноярск: ООО «Верос». 2007. 173 с. [Nikolaev V.G., Nikolaeva N.N., Sindeev L.V., Nikolaeva L.V. *Antropologicheskoe obsledovanie v klinicheskoi praktike* Krasnoyarsk: Veros; 2007. 173 p. (In Russ.)]

6. Свиляр Е.В., Трухина С.И., Циркин В.И. Влияние образовательной деятельности на ежемесячную скорость прироста длиннотных размеров тела у первоклассников // Вятский медицинский вестник. 2010. № 2. С. 59-66. [Svinar E.V., Trukhina S.I., Tsirkin V.I. Vliyanie obrazovatel'noi deyatelnosti na ezhemesyachnuyu skorost' prirosta dlinnotnykh razmerov tela u pervoklassnikov. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2010;2:59-66. (In Russ.)]

7. Жижин К.С. Медицинская статистика: учебное пособие. Ростов н/Д: Феникс, 2007. 160 с. [Zhizhin K.S. *Meditsinskaya statistika: Manual*. Rostov-on-Don: Phoenix; 2007. 160 p. (In Russ.)]

8. Панев Н.И., Филимонов С.Н., Коротенко О.Ю., Панев Р.Н., Евсеева Н.А., Панева Н.Я., Ефи-

менко Н.А., Лузина Ф.А. Система прогнозирования вероятности развития дыхательной недостаточности при хроническом пылевом бронхите // Медицина в Кузбассе. 2017. Т. 16. № 3. С. 52-56. [Panev N.I., Filimonov S.N., Korotenko O.Yu., Panev R.N., Evseeva N.A., Paneva N.Ya., Efimenko N.A., Luzina F.A. System for predicting the likelihood of respiratory failure in chronic dust bronchitis. *Meditsina v Kuzbasse*. 2017;16(3):52-56. (In Russ.)]

9. Лопатина Л.А., Сerezhenko Н.П., Анохина Ж.А. Антропометрическая характеристика девушек по классификации Дж. Таннера // Фундаментальные исследования. 2013. № 12-3. С. 504-508. [Lopatina L.A., Serezhenko N.P., Anokhina J.A. Anthropometric characteristics of girls according to the classification of J. Tanner. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013;12-3:504-508. (In Russ.)]

10. Калинин О.В., Галкина Т.Н. Изменения антропометрических параметров женщин пензенского региона за последние девять лет // Морфологические ведомости. 2016; 24(1):33-40. [Kalinin O.V., Galkina T.N. Changes in the anthropometric parameters of women in the Penza region over the past nine years. *Morfologicheskie vedomosti*. 2016; 24(1):33-40. (In Russ.)]

11. Надеева С.Я., Клоц В.М., Звягинцева Л.А., Волков С.А., Филатова О.В. Определение морфофункциональных особенностей у спортсменов с разными соматотипами по классификации Дж. Таннера // Известия Алтайского государственного университета. 2011. Т. 5. № 2. С. 89-93. [Nadeina S.Ya., Klots V.M., Zvyagintseva L.A., Volkov S.A., Filatova O.V. Definition of morphofunctional features in athletes with different somatotypes according to J. Tanner's classification. *Izvestiya Altaiskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2011;5(2):89-93. (In Russ.)]

12. Шибкова В.П., Симонов С.М. Здоровье и здоровый образ жизни современной студенческой молодежи // Томский научно-практический вестник. 2009. Т. 14. № 1. С. 79-82. [Shibkova V.P., Simonov S.M. Health and healthy lifestyle of modern students. *Tomskii nauchno-prakticheskii vestnik*. 2009;14(1):79-82. (In Russ.)]

13. Лопатина Л.А., Сerezhenko Н.П., Соколов Д.А. Антропометрическая характеристика юношей по классификации Дж. Таннера // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2014. № 1. С. 141-147. [Lopatina L.A., Serezhenko N.P., Sokolov D.A. Anthropometric characteristics of young men according to the classification of J. Tanner. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2014;1:141-147. (In Russ.)]

УДК 616.248

DOI 10.24412/2220-2021-3-42-47

С-589Т-ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНА IL-4 В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

¹Руденко К.А., ^{1,2}Тугуз А.Р., ²Татаркова Е.А.

¹ФГБОУ ВО «Майкопский государственный технологический университет», Майкоп, Россия (385000, г. Майкоп, ул. Первомайская, 191), e-mail: KseniaR@yandex.ru

²ФГБОУ ВО «Адыгейский государственный университет», Майкоп, Россия (385000, г. Майкоп, ул. Первомайская, 208), e-mail: lab_genetic@mail.ru

Цель: исследовать распределение частот и определить ассоциации SNP C-589T гена IL-4 с риском развития бронхиальной астмы у жителей Республики Адыгея. Распределение SNP C-589T (rs2243250)

промоторного региона гена регуляторного цитокина IL-4 проанализировано в пилотном исследовании с информированного согласия пациентов пульмонологического отделения Адыгейской Республиканской клинической больницы (n=11), средний возраст 45 лет, с тяжелыми смешанными формами бронхиальной астмы (БА), диагностированными в соответствии с критериями GINA (2016), в стадии обострения. Группа неродственных доноров (n=32), средний возраст 25 лет, подобраны эмпирически, без клинических проявлений, наследственной отягощенности по исследуемой патологии, сердечно-сосудистым, онкологическим и аутоиммунным заболеваниям. Полиморфизмы гена IL-4 (C-589T, rs2243250) исследованы ПЦР-методом с электрофоретической детекцией результатов на коммерческих тест-системах (НПФ «Литех», Москва). Геномная ДНК выделена из периферической крови доноров и больных, концентрации и качество образцов ДНК тестированы на спектрофотометре NanoDrop 2000c Thermo Scientific (USA). Статистически значимые различия ($P < 0,05$) частот полиморфизмов гена IL-4 (C-589T, rs2243250) и ассоциация с бронхиальной астмой вычислены с использованием χ^2 (хи-квадрата), OR (odds ratio – отношения шансов), 95%-ного доверительного интервала (95% CI). Несмотря на то, что данные полиморфные варианты промоторного региона гена изменяют уровень продукции IL-4, оказывающего влияние на соотношения Th1/Th2-лимфоцитов, определяя тем самым тип иммунного ответа при БА, ассоциации с риском развития БА у жителей РА не установлено.

Ключевые слова: бронхиальная астма, Т-хелперы 1 (Th1), Т-хелперы 2 (Th2), воспаление, отек, гиперреактивность, спазм бронхов, провоспалительные цитокины, IL-4, (C-589T).

C-589T IL-4 GENE POLYMORPHISM IN THE PATHOGENESIS OF BRONCHIAL ASTHMA

¹Rudenko K.A., ^{1,2}Tuguz A.R., ¹Tatarkova E.A.

¹Maykop State Technological University, Maikop, Russia (385000, Pervomayskaya St., 191), e-mail: KceniaR@yandex.ru

²Adyge State University, Maikop, Russia (385000, Pervomayskaya St., 208), e-mail: lab_genetic@mail.ru

The distribution of SNP C-589T (rs2243250) of the promoter region of the regulatory cytokine IL-4 gene was analyzed with the help of the pilot research among patients of the pulmonary department of the Adygeya Republican Clinical Hospital who had given their informed consent (n=11, average age 45). They had severe mixed forms of bronchial asthma (BA) in the acute stage, diagnosed according to the GINA criteria (2016). A group of donors (non-related) was selected empirically (n=32, average age 25), without clinical manifestations, hereditary burdens on the pathology studied, cardiovascular, oncological and autoimmune diseases. Polymorphisms of the IL-4 (C-589T, rs2243250) were investigated by the PCR-method with electrophoretic detection of results on commercial test systems (NPF Litekh, Moscow). Genomic DNA was extracted from peripheral blood of donors and patients. Concentrations and quality of DNA samples were tested on a NanoDrop 2000c Thermo Scientific spectrophotometer (USA). Statistically significant differences ($P < 0.05$) of the frequencies of IL-4 gene polymorphisms (C-589T, rs2243250) and their associations with asthma were calculated using χ^2 (chi-squared distribution), OR (odds ratio), 95% confidence interval (95% CI). Despite the fact that these polymorphic variants alter the level of production of IL-4, which affects the Th1 / Th2 lymphocyte ratios, thereby determining the type of immune response in asthma, association with the risk of developing asthma in RA residents has not been established.

Keywords: bronchial asthma, T-helpers 1 (Th1), T-helpers 2 (Th2), inflammation, pro-inflammatory cytokines, IL-4, (C-589T), edema, hyper-reactivity, bronchospasm.

Введение

Устойчивая тенденция к росту заболеваемости и социальные потери от хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей среди всех возрастных групп населения многих стран мира становится глобальной проблемой здравоохранения. Более 300 миллионов человек во всем мире страдают и ежегодно 250 000 человек умирают от бронхиальной астмы (БА). При неопределенности причинно-следственных связей в развитии мультифакторной БА триггерная роль наследственной отягощенности и факторов внешней среды в патогенезе хронического воспаления дыхательных путей с участием клеточных элементов не вызывает сомнений [1].

Иммунологическая и патохимическая стадии развития воспалительной реакции, предшествующие доклиническим проявлениям БА с приступами кашля или свистящего дыхания, приводят к эскалации хронического воспалительного процесса в легочной

ткани и, как следствие, к дефициту систем, отвечающих за иммунологический контроль. В конечном итоге все это формирует стойкую и неадекватную реакцию организма с гиперреактивностью, обструкцией и отеком бронхов. Купирование клинических проявлений не обеспечивает полного излечения БА. Поэтому современные тенденции в исследовании БА характеризуются профилактической направленностью с поиском наиболее ранних молекулярно-генетических предикторов БА. Выявление протективных и ассоциированных с БА генов может способствовать определению степени риска развития БА и возможности осуществлять профилактику хронических воспалительных заболеваний легких на индивидуальном и популяционном уровнях [2].

При сканировании информационных баз данных (HuGEN, PubMed, NCBI, дата обращения: 04.2020) по молекулярно-генетическим маркерам, ассоциированным с аллергической и смешанной

формами БА в этнических группах населения мира, определен спектр генов, среди которых научный интерес представляют IL-13, TNF, IL-6, IL-17A, полиморфизмы генов цитокинов и, особенно, интерлейкин-4 (IL-4) [3].

Несмотря на ассоциативные связи IL-4 с риском развития БА, патогенетическая роль SNP IL-4 при БА не определена, но высказываются предположения о его участии в продукции иммуноглобулина E (IgE) – основного медиатора аллергической и смешанной форм БА, которые сопровождаются достоверным повышением IL-4. Показано, что IL-4 направляет дифференцировку Т-клеток в направлении Th2-ответа и выработку IgE, который индуцируется взаимодействием Т-клеток и антигенпрезентирующих клеток. Это приводит к стимуляции продукции IL-4 и подавлению секреции интерферона гамма (IFN γ), переключению синтеза IgE активированными В-клетками, экспрессирующими IgM. IL-4 одновременно повышает экспрессию молекул CD23, которые в свою очередь являются низкоаффинными рецепторами для IgE. Эти факты подтверждают ключевую

роль дисрегуляции секреции IL-4 в развитии аллергопатологии. Более того, повышенные уровни IL-4 в дыхательных путях больных БА коррелируют с гиперреактивностью и эозинофилией мокроты, экспрессией молекул адгезии на эндотелиальных клетках легких, рекрутацией эозинофилов в дыхательных путях и тяжести клинических проявлений БА [4].

Поскольку IL-4 играет центральную роль в развитии аллергического воспаления, анализ генетической регуляции его активности имеет большое значение для понимания механизмов развития астмы и астмы. Ген IL-4 протяженностью около 10 тпн содержит 4 экзона и расположен в 5q31.1-регионе. По данным геномных исследований, в этом же хромосомном локусе картированы гены предрасположенности к астме, выявленные для голландцев, американцев кавказского происхождения, гуттеритов и британцев. Полиморфизмы в промоторных регионах генов играют ключевую роль в экспрессии медиаторов иммунной системы и, в частности, регуляторного IL-4 (табл. 1).

Таблица 1

SNP IL-4 при БА (HuGEN, PubMed, NCBI, дата обращения: 04.2020)

№	Год исследования	Авторы	Страна	Выборка		Ассоциированные, протективные аллели, генотипы
				Экспериментальная группа	Контр. группа	
1	2018	Bai S. [et al.] [5]	Китай	385	250	C-589T rs2243250*
2	2018	Laurence C. [et al.] [6]	ЮАР	213	-	C-589T rs2243250*
3	2017	Hussein I.A. [et al.] [7]	Ирак	48	25	C-589T (C-590T) rs2243250 Аллель С* Генотип СС*, Аллель Т***, Генотип ТТ***
4	2015	Davoodi P. [et al.] [8]	Индия	100	50	C-589T rs2243250** C-33T rs2070874**
5	2015	Kuz'mina L.P. [et al.] [9]	Россия	-	-	C-589T rs2243250*
6	2016	Narozna B. [et al.] [10]	Польша	177	194	C-589T rs2243250**, T-2979G rs2227284**
7	2015	Zhang S. [et al.] [11]	Китай	Метаанализ		C-589T rs2243250*
8	2015	de Guia R. [et al.] [12]	Филиппины	-	-	C-589T (C-590T) rs2243250*
9	2015	Wang R.S. [et al.] [13]	Испания	392	849	T-2979G rs2227284***
10	2015	Klaassen E.M. [et al.] [14]	Нидерланды	248	-	C-589T rs2243250* C-33T rs2070874*
11	2014	Liang W. [et al.] [15]	Китай	400	200	C-589T rs2243250**
12	2014	Tang L. [et al.]	Китай	Метаанализ (европейцы)		C-33T rs2070874*, C-589T rs2243250*
13	2014	Liu Y. [et al.]	Китай	Метаанализ		C-33T rs2070874*
14	2013	Tursun K. [et al.]	Китай	30	46	C-589T rs2243250 Генотип СТ*
15	2013	Nie W. [et al.]	Китай	Метаанализ		C-589T rs2243250*
16	2013	Yang H.J.	Китай	Метаанализ		C-33T rs2070874*, C-589T rs2243250*
17	2013	Wang Z.D. [et al.]	Китай	Метаанализ		C-33T rs2070874*, C-589T rs2243250*
18	2013	Zhu N. [et al.]	Китай	Метаанализ		C-33T rs2070874 Аллель С* C-589T rs2243250*

19	2013	Micheal S. [et al.]	Пакистан	108	120	C-33T rs2070874** C-589T rs2243250 Генотип TT*, T-2979G rs2227284 Генотип GG*
20	2013	Miyake Y. [et al.]	Япония	89	1281	C-33T rs2070874** C-589T rs2243250** T-2979G rs2227284**
21	2012	Chiang C.H. [et al.]	Тайвань	476	115	C-589T rs2243250 Аллель T*
22	2012	Liu S. [et al.]	Китай	Метаанализ		C-589T rs2243250 Аллель T*
23	2012	Huang H.R. [et al.]	Китай	100	122	C-589T rs2243250 Генотип TT* C-33T rs2070874 Генотип TT*

Примечания: * – ассоциированный с БА полиморфный вариант гена IL-4; ** – неассоциированный с БА полиморфный вариант гена IL-4; *** – протективный к БА полиморфный вариант гена IL-4.

В международных базах данных за последние 7 лет (2012–2018 гг.) представлена обширная, но весьма противоречивая информация по аллельным вариантам гена IL-4, вовлеченным в патогенез БА: C-33T (rs2070874), C-589T (rs2243250), T-2979G (rs2227284) (табл. 1). Расположенный в промоторном регионе C-589T (rs2243250) гена IL-4 ассоциирован с БА, так как влияет на продукцию медиатора и тем самым обуславливает повышенный риск развития заболевания.

Распределение аллельных вариантов генотипов SNP C-589T (rs2243250) гена IL-4 и степень его ассоциации с риском развития БА зависят от этнической принадлежности обследованных групп (табл. 1). Для населения Китая, ЮАР, Ирака, России, Филиппин, Нидерландов, Пакистана установлена достоверная ассоциация C-589T (rs2243250) гена IL-4 с БА. Однако, по данным разных авторов, одна и та же аллель рассматривается в качестве протективной или ассоциированной. При ряде заболеваний, в том числе и БА, чаще выявляется «нормальная» аллель, а в группе доноров – «мутантная аллель», что может быть обусловлено этногенетическими различиями. Метаанализ 23 независимых исследований по БА позволил выявить специфику распределения и прогностическую значимость полиморфных вариантов гена IL-4 в зависимости от этнической принадлежности обследуемых групп: в этнических группах Индии, Польши, Японии SNP C-33T rs2070874, C-589T rs2243250, T-2979G rs2227284 гена IL-4 имеют низкую прогностическую значимость (табл. 1).

Цель исследования: выявить возможные ассоциации C-589T-полиморфизма с риском развития БА при сравнении распределения частот у больных и здоровых жителей Республики Адыгея.

Материал и методы

В пилотное исследование включено 43 неродственных жителя РА: доноры (n=32) в возрасте 21–32 лет (средний возраст 25 лет) без клинических проявлений, наследственной отягощенности БА и больные пульмонологического отделения Адыгейской республиканской клинической больницы (n=11) 24–56 лет (средний возраст 45 лет) с тяжелыми формами бронхиальной астмы, диагностированными в соответствии с критериями GINA (2016) [1]. Все обследования произведены с информированного

согласия пациентов и доноров. Полиморфизм гена IL-4 C-589T (rs2243250) исследован ПЦР-методом на тест-системах НПФ «Литех» (Москва) с электрофоретической детекцией результатов. Геномная ДНК выделена из периферической крови доноров и больных «ДНК-экспресс кровь» НПФ «Литех» (Москва). Концентрации и качество образцов ДНК тестированы на спектрофотометре NanoDrop 2000c Thermo Scientific (USA). Статистически значимые различия (p<0,05) частот полиморфизмов гена IL-4 C-589T и их ассоциации с бронхиальной астмой вычислены с использованием χ^2 (критерия хи-квадрат), OR (odds ratio – отношения шансов), 95%-ного доверительного интервала (95% CI).

Результаты и их обсуждение

В патогенезе хронических воспалительных заболеваний легких и, в частности, бронхиальной астмы смешанной формы, ключевую роль играют иммунные реакции 1, 3 и 4-го типов, но преимущественно 1-го типа [2]. Продуцируемые при макрофагально-лимфоцитарной инфильтрации цитокины аутокринно активируют спектр клеток, длительно поддерживающих хроническую воспалительную реакцию. Важнейшую роль в этом играет IL-4, регулирующий гуморальный ответ и динамику цитокинового каскада. Соответственно, реакция дыхательной системы, как и всего организма в целом, зависит от фазы течения заболевания и детерминации иммунного ответа по гуморальному типу с доминирующим влиянием цитокинов, продуцируемых Th2 (IL-4).

Согласно современным представлениям дисбаланс цитокинов а также поляризация иммунного ответа по Th1- или Th2-пути имеют решающую роль в патогенезе иммунозависимых заболеваний. При многих патологических состояниях субпопуляции Т-хелперов способны определять медиаторный профиль, активацию дифференцировки и пролиферации клеток эндотелия бронхов.

Уровни продукции медиаторов в норме и при патологических состояниях определяются единичными нуклеотидными заменами в промоторных регионах генов. Поэтому в экспериментальной части работы на образцах ДНК жителей РА (здоровых и больных БА) проанализировано распределение полиморфизма C-589T (rs2243250) гена IL-4 (табл. 2).

Частоты SNP гена IL-4 C-589T в обследованных группах доноров и больных с БА

Ген / n	Аллели / генотипы	Частоты аллелей и генотипов		χ^2	OR (95% CI)
		больные БА (n=11)	Доноры (n=32)		
IL-4 C-589T rs2243250	C	0,818	0,906	1,240	0,47 (0,12 – 1,83)
	T	0,182	0,094		2,15 (0,55 – 8,46)
	CC	0,636	0,813	1,420	0,40 (0,09 – 1,84)
	CT	0,364	0,188		2,48 (0,54 – 11,27)
	TT	0,000	0,000		2,83 (0,05 – 150,83)

В группе больных, по сравнению с контрольной группой, отмечено двукратное повышение частоты «патологической» аллели (589T) гена IL-4. Однако различия в распределении аллелей и генотипов по C-589T-полиморфизмам гена IL-4 в обследуемых группах доноров и больных БА статистически не значимы. Это может быть связано с тем, что в развитии БА могут участвовать и другие клетки, секретирующие интерлейкины. Иммунофенотипирование новых субпопуляций Th (3, 17, 22), продуцирующих широкий спектр медиаторов острого, хронического воспаления (IL-17A) и другие регуляторные молекулы, предполагает целесообразность исследования соотношений Th0, Th1, Th2 и Th17, Th21, Th22 при различных формах бронхиальной астмы.

Заключение

Определены частоты аллельных вариантов и генотипов C-589T гена IL-4 в группах доноров и больных БА. Протективные и ассоциированные с БА аллели/генотипы по C-589T SNP гена IL-4 не выявлены.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких / под ред. Чучалина А.Г. – М.: Издательский дом «Атмосфера», 2016. 104 с. [Chuchalin A.G., editor. Global strategy for asthma management and prevention. Moscow: Atmosfera; 2016. 104 p. (In Russ.)]
2. Рябова Л.В., Зурочка А.В., Хайдуков С.В. Местные и системные иммунные механизмы хронического воспаления у больных бронхиальной астмой легкой степени тяжести // Медицинская иммунология. 2009, Т. 11. № 2-3, С. 169-176. [Ryabova L.V., Zurochka A.V., Khaidukov S.V. Local and systemic immune mechanisms of chronic inflammation in the patients with mild bronchial asthma. *Med. Immunol.* 2009; 11(2-3):169-176. (In Russ.)]
3. Зиядуллаев Ш.Х., Хайтова Н.М., Арипова Т.У., Умарова А.А. Цитокиновый профиль при бронхиальной астме у подростков и юношей // Бюллетень СО РАМН. 2011. Т. 31. № 6. С. 17-20. [Ziyadullaev Sh.Kh., Khaitova N.M., Aripova T.U., Umarova A.A. Cytokine profile at adolescents with bronchial asthma. *Bulletin of the SB RAMS.* 2011; 31(6):17-20. (In Russ.)]
4. Суровенко Т.Н., Шелудько Я.С., Овчинникова О.В., Маркелова Е.В., Гельцер Б.И. Прогностическое значение исследования IL-4, IFN γ и IgE в конденсате выдыхаемого воздуха при бронхиальной астме и аллергическом рините у детей // Цитокины и воспаление.

2002. Т. 1. № 4. 38-42. [Surovenko T.N., Sheludko Y.S., Ovchinnikova O.V., Markelova E.V., Geltser B.I. Interleukin 4, interferon gamma and immunoglobulin E in expired air condensate in bronchial asthma and allergic rhinitis children – the prognostic value. *Cytokines and inflammation.* 2002; 1 (4):38-42. (In Russ.)]

5. Bai S., Hua L., Wang X., Liu Q., Bao Y. Association of a 4-Locus Gene Model Including IL13, IL4, FCER1B, and ADRB2 With the Asthma Predictive Index and Atopy in Chinese Han Children. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2018; 28 (6):407-134. doi: 10.18176/jiaci.0272.

6. Laurence C., van der Merwe L., Zhang G., Le Souef P., Levin M. Association between pro-inflammatory alleles and allergic phenotypes in Xhosa adolescents. *Pediatr. Allergy. Immunol.* 2018; 29 (3):311–317. doi: 10.1111/pai.12859

7. Hussein I.A., Jaber S.H. Genotyping of IL-4-590 (C>T) Gene in Iraqi Asthma Patients. *Dis. Markers.* 2017. 5806236. doi: 10.1155/2017/5806236

8. Davoodi P., Mahesh P.A., Holla A.D., Ramachandra N.B. A preliminary study on the association of single nucleotide polymorphisms of interleukin 4 (IL4), IL13, IL4 receptor alpha (IL4R α) & Toll-like receptor 4 (TLR4) genes with asthma in Indian adults. *Indian. J. Med. Res.* 2015; 142 (6):675-80. doi: 10.4103/0971-5916.174551.

9. Kuz'mina L.P., Izmerova N.I., Kolyaskina M.M. Role of Interleukin-4, Interleukin-10, and Tumor Necrosis Factor- α Polymorphic Genes in the Pathogenesis of Occupational Allergic Dermatoses. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2015; 159 (6):779-81. doi: 10.1007/s10517-015-3074-7.

10. Narożna B., Hoffmann A., Sobkowiak P., Schoneich N., Bręborowicz A., Szczepankiewicz A. Polymorphisms in the interleukin 4, interleukin 4 receptor and interleukin 13 genes and allergic phenotype: A case control study. *Adv. Med. Sci.* 2016; 61 (1):40-5. doi: 10.1016/j.advms.2015.07.003.

11. Zhang S., Li Y., Liu Y. Interleukin-4 -589C/T Polymorphism is Associated with Increased Pediatric Asthma Risk: A Meta-Analysis. *Inflammation.* 2015; 38(3):1207. doi: 10.1007/s10753-014-0086-9.

12. de Guia R.M., Echavez M.D., Gaw E.L., Gomez M.R., Lopez K.A., Mendoza R.C., Rapsing J.M., Retreta D.P., Tubog C.M., Ventolero M.H., Yao C.L., Ramos J.D. Multifactor-dimensionality reduction reveals interaction of important gene variants involved in allergy. *Int. J. Immunogenet.* 2015; 42(3):182-9. doi: 10.1111/iji.12200.

13. Wang Z.D., Lian D., Shen J.L., Sun R., Xu W., Xin Z., Lei L., Jin L.H., Jin S.D. Association between the interleukin-4, interleukin-13 polymorphisms and asthma: a meta-analysis. *Mol. Biol. Rep.* 2013; 40 (2):1365-76. doi: 10.1016/j.arbres.2014.11.004.

14. Klaassen E.M., Penders J., Jobsis Q., van de Kant K.D., Thijs C., Mommers M., van Schayck C.P.,

van Eys G., Koppelman G.H., Dompeling E. An ADAM33 polymorphism associates with progression of preschool wheeze into childhood asthma: a prospective case-control study with replication in a birth cohort study. *PLoS One*. 2015; 10 (3): e0119349. doi: 10.1371/journal.pone.0119349.

15. Liang W., Zhou Z., Ji Z., Wang Y., Xue W., Zhang X. Association study of bronchial asthma with polymorphisms of IL-4 and IL-4R receptor genes. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2014; 31(1):97–100. doi: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2014.01.023.

УДК 616-089.84:541.6

DOI 10.24412/2220-2021-3-47-51

ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ОСТЕОФИКСАТОРОВ ИЗ СПЛАВОВ ТИТАНА С МОДИФИЦИРОВАННЫМИ ПОВЕРХНОСТЯМИ В СТОМАТОЛОГИИ И ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ХИРУРГИИ

¹Старковский К.И., ¹Рубежов А.Л., ²Яременко А.И.

¹СПб ГБУЗ «Стоматологическая поликлиника № 9», Санкт-Петербург, Россия (191028, г. Санкт-Петербург, ул. Чайковского, 27), e-mail: persicorum@mail.ru

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия (197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8)

В статье приводятся литературные данные о применяющихся сплавах титана для изготовления титановых мини-пластин, которые используются для проведения остеосинтеза костей. Также рассмотрены покрытия, наносимые на поверхности мини-пластин для остеосинтеза, для придания им определенных свойств. Описан собственный опыт изготовления титановых фиксаторов из сплавов титана и нанесения пленкообразующих модифицированных покрытий для придания антимикробных свойств, а также опыт получения пироуглеродного покрытия на поверхности мини-пластины из сплава титана. Результаты исследования показали, что фиксаторы, изготовленные из цельнолитого титана с обработанной лазером поверхностью, обладают биосовместимостью, надежно фиксируют отломки, а пленкообразующее покрытие обладает антимикробным действием. Пироуглеродное покрытие на мини-пластине из сплава титана BT 1-0 имеет высокую твердость, высокую адгезионную прочность, износостойкость и обладает биосовместимостью и повышенными тромборезистентными свойствами.

Ключевые слова: биосовместимость, гидроксиапатит, модифицированное покрытие, пироуглеродные покрытия, оксид алюминия, остеосинтез, сплавы титана.

EVALUATION OF THE POSSIBILITY OF USING OSTEOFIXERS MADE OF TITANIUM ALLOYS WITH MODIFIED SURFACES IN DENTISTRY AND MAXILLOFACIAL SURGERY

¹Starkovskii K.I., ¹Rubezhov A.L., ²Yaremenko A.I.

¹Dental clinic № 9, St. Petersburg, Russia (191028, St. Petersburg, Chaikovsky St., 27), e-mail: persicorum@mail.ru

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia (197022, Saint Petersburg, Lev Tolstoy St., 6/8)

The article focuses on literary data on titanium alloys applied for manufacturing of titanic mini plates used for osteosynthesis of bones. It also considers the coatings applied on mini plates' surfaces for osteosynthesis to add them particular properties. The article describes the author's own experience of manufacturing of titanic clamps from titanium alloys, and the application of filmogenic modified coatings to add antimicrobial properties, and also the experience of receiving a pyrocarbon coating on a mini plate surface from titanium alloy. The research results show that the clamps made of all-cast titanium with laser processed surface have biocompatibility, reliably fix fragments, and the filmogenic coating possesses antimicrobial property. The pyrocarbon coating on a mini plate of titanium BT 1-0 alloy has high hardness, high adhesion strength, wear resistance and has biocompatibility as well as increased thromboresistance properties.

Keywords: biocompatibility, hydroxyapatite, the modified coating, pyrocarbon coating, aluminium oxide, osteosynthesis, titanium alloys.

Введение

В начальном периоде своего практического применения в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии остеосинтез с использованием металлических конструкций имел большие недостатки из-за отсутствия специальных биосовместимых сплавов для целей остеосинтеза, а также эффективных средств антимикробной защиты [1].

Успехи челюстно-лицевой хирургии в последние годы, как, впрочем, и в других разделах медицины, в значительной мере связаны с разработкой и внедрением в клиническую практику новых материалов на основе керамики, углерода, титана и его сплавов, а также других химических соединений. В настоящее время найдены и используются в клинической практике магнитные металлы и сплавы,

не обладающие вредным влиянием на костную ткань и окружающие мягкие ткани [2]. Они могут в течение длительного времени находиться в тканях, отрицательно не влияя на них и не подвергаясь коррозии.

Титан и его сплавы выгодно отличаются от других конкурирующих с ним металлов, ценными механическими свойствами: высокой технологической пластичностью, низкой электропроводностью, усталостной прочностью при знакопеременных нагрузках, что очень важно при изготовлении внутрикостных фиксаторов, наружных и внутренних протезов, которые постоянно подвергаются переменным нагрузкам [3].

Чистый титан обладает высокой химической активностью, и поэтому при нахождении его в среде, содержащей кислород, на его поверхности формируется тонкая химически инертная оксидная пленка – TiO_2 [4]. Этим объясняется исключительная коррозионная стойкость титана в большинстве агрессивных сред, в том числе и физиологических [5]; на поверхности пленки оксида титана многие токсичные соединения при воздействии ультрафиолетового излучения могут быть разложены до CO_2 и H_2O [6]. Оксид титана TiO_2 является универсальным биосовместимым материалом для нанесения покрытий. Он предоставляет возможность нанесения покрытий в диапазоне температур от комнатной до нескольких сотен градусов по Цельсию.

Лабораторные и клинические исследования свидетельствуют о биологической совместимости титана и основных его сплавов с тканями организма. Клинически доказана гипоаллергенность титана и его сплавов [7].

В лечении больных с открытыми инфицированными переломами нижней челюсти и их осложнениями помимо системного назначения антибактериальных препаратов следует применять их в виде лекарственных композиций с остеопластическими материалами для имплантации в костную рану после проведения хирургической обработки.

Самыми распространенными покрытиями, наносимыми на поверхность титановых фиксаторов, являются покрытия на основе гидроксиапатита и оксида алюминия [8–12].

Гидроксиапатит $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ является основным неорганическим компонентом костной и зубной ткани человека и животных, обладает биоинертностью, не токсичен, не вызывает воспалительных реакций при контакте с тканями человека, но механические свойства «чистого» порошка гидроксиапатита неудовлетворительные, что не позволяет ему нести соответствующую нагрузку. В связи с этим разработаны покрытия с включением частиц гидроксиапатита в биополимерную матрицу [13]. Такие составные покрытия наносятся с целью усиления пролиферации клеток костной ткани и стимулирования процессов остеогенеза [5]. В ходе опытно-экспериментальных исследований доказано отсутствие каких-либо антибактериальных свойств; при стерилизации титановых фиксаторов с нанесенным покрытием оно претерпевает дальнейшие изменения. В связи с этим сохраняется актуальность разработки новых, более совершенных, кальций-фосфатных покрытий на поверхности титановых имплантируемых конструкций [12, 14]. Доказано, что покрытия, нанесенные на имплантируемые титановые мини-пластины, изготовленные в несколько стадий, легко от-

слаиваются. Это свидетельствует о большей адгезии гидроксиапатита к биополимерам, чем к поверхности «чистого» титана [15].

Широкое применение в клинической челюстно-лицевой хирургии нашли инертные (ареактивные) покрытия на основе оксида алюминия, нанесенные на поверхность титановых мини-пластин. Они являются легкоизготавливаемыми и имеют низкую себестоимость. Они обладают высокой механической прочностью, твердостью, износостойкостью, химической инертностью. Экспериментально установлено, что покрытия на основе оксида алюминия обладают бактерицидным эффектом и способствуют образованию капиллярной сети вокруг мини-пластины и в дальнейшем образованию костной ткани [16].

Также анализ литературных данных и накопленный клинический опыт показали, что к материалам, обладающим повышенной биосовместимостью, антикоррозионной стойкостью, прочностью, способностью выдерживать большие многократные нагрузки, относят различные виды пироуглеродов.

Клинические исследования фиксаторов, изготовленных из титана марки ВТ 1-0, для иммобилизации отломков нижней челюсти при ее переломах показали, что при использовании мини-пластин отломки точно фиксируются и удерживаются в правильном физиологическом положении до окончательной консолидации. Дальнейшее теоретическое и клиническое изучение данной проблемы отражено в работах И.М. Байрикова, В.А. Дунаевского [17]. Была доказана высокая эффективность применения мини-пластин и мини-шурупов из титана. Преимущество данного метода лечения заключается в сохранении активных движений нижней челюсти, простоте ухода за полостью рта [4, 18]. Новым этапом в развитии остеосинтеза является разработка биопокрытий с антибактериальным эффектом, наносимых на поверхность фиксаторов, для профилактики воспалительных осложнений, а также поиска новых биосовместимых материалов для изготовления остеофиксаторов.

Материал и методы

Совместно с ФГБОУ ВО «СПбГМУ имени акад. И.П. Павлова» Минздрава России были разработаны следующие антимикробные покрытия:

– пленкообразующее антисептическое средство, включающее активные компоненты (масс. %) – метронидазола гемисукцинат (0,02-0,18) и хлоргексидина биглюконат (0,002-0,22) в заданной концентрации, и пленкообразующую композицию для иммобилизации активных компонентов, содержащую ПВС, крахмал, глицерин и растворитель (вода), используется для лечения гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области [19];

– фармакологическая антимикробная композиция пролонгированного действия, включающая (масс. %) пихтовое масло (0,8-1,2), мирамистин (0,002-0,004), депротенинизированный диализат из крови здоровых молочных телят (9-10), ретинола ацетат (0,8-12), аминокaproновую кислоту (23-27), лидокаина гидрохлорид (0,9-1,1) и пленкообразующую смесь ПВС, крахмала и глицерина на основе 0,89%-ного водного раствора хлорида натрия (NaCl), применяется для лечения воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области [20].

Одной из задач настоящей работы являлась разработка способа нанесения на поверхность титаново-

го фиксатора полимерных покрытий на основе поливинилового спирта (ПВС), а также пироуглеродного покрытия на поверхности титановых мини-пластин для металлоостеосинтеза.

Перед нанесением покрытий № 1 и № 2 проводили подготовку поверхностей титановых фиксаторов в несколько этапов. На первом этапе проводили обезжиривание титановых фиксаторов в специально приготовленном моющем растворе с pH=10,5 с последующим промыванием в дистиллированной воде. На втором этапе проводили высушивание образцов в термостате при температуре +37 °С в течение 5 часов.

Способ нанесения покрытия варьируется в зависимости от метода изготовления титанового фиксатора: методом порошковой металлургии или из цельнолитого титана с обработанной лазером поверхностью.

Готовый к нанесению покрытия титановый фиксатор, изготовленный из спеченного титана методом порошковой металлургии, помещали в просвет стеклянной гильзы, изготовленной из химически стойкого стекла, и фиксировали его при помощи разогретого до +40 °С зуботехнического воска (Формодент твердый – 02, АО «Стома»). Затем на наружную поверхность титанового фиксатора при помощи стеклянной палочки-аппликатора наносили слой полимерного покрытия гелеобразной консистенции толщиной 5 мм. Стеклянную гильзу с титановым фиксатором помещали в химический штатив. На верхнюю часть гильзы надевали резиновую канюлю, которая обеспечивала герметичность, и подсоединяли устройство со встроенным манометром для нагнетания воздуха в ее просвет. В течение двух часов под давлением 100 мм рт.ст. проводили прессование гелеобразного покрытия в микрорельеф титанового фиксатора. Под давлением гелеобразное покрытие проникало насквозь через титановый фиксатор. Далее его извлекали из просвета стеклянной гильзы, удаляли излишки гелеобразного покрытия при помощи стеклянной палочки-аппликатора, укладывали в стерильные чашки Петри и затем помещали в сушильный шкаф. Проводили высушивание покрытия, нанесенного на титановый фиксатор, в течение пяти часов при температуре +60 °С.

Фиксатор, изготовленный из цельнолитого титана с обработанной лазером поверхностью, закрепляли в мини-штативе при помощи металлических лапок и наносили на его наружную поверхность гелеобразное полимерное покрытие при помощи стеклянной палочки-аппликатора. Проводили его экспозицию в течение двух часов. За это время гелеобразное полимерное покрытие под собственным весом просачивалось в микропоры на поверхности фиксатора. По истечении времени экспозиции излишки гелеобразного полимерного покрытия тем же способом удаляли с поверхности фиксатора, укладывали их в стерильные чашки Петри и помещали в сушильный шкаф при температуре +60 °С на пять часов.

Для контроля и оценки адгезии разработанных покрытий к поверхности титановых фиксаторов использовали сканирующий зондовый микроскоп. Сканирующая зондовая микроскопия (СЗМ) была проведена на базе кафедры «Технология и исследование материалов» ФГАОУ ВО «СПбПУ имени Петра Великого».

Изучение реакции подлежащей костной ткани и окружающих мягких тканей на установленные ти-

тановые фиксаторы с биологически модифицированной поверхностью проводили при помощи визуального осмотра зоны имплантации, морфологического исследования аутопсийного материала.

Морфологическое исследование и его анализ проводили на базе патологоанатомического отделения ФГБУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России.

С целью оценки биологической совместимости полученных в результате такой обработки материалов нами было выполнено опытно-экспериментальное исследование на кафедре биологической химии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ имени акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

Среди изученных видов титановых фиксаторов с нанесенным полимерным покрытием в наибольшей мере требованиям отвечают те, которые изготовлены из цельнолитого титана с обработанной лазером поверхностью. Они не только надежно фиксируют отломки нижней челюсти, но и за счет нанесенного на поверхность биологически модифицированного полимерного покрытия препятствуют врастанию соединительнотканной капсулы в микрорельеф пластины, созданный при помощи лазерного луча. Результаты экспериментальных исследований на животных явились фактором для апробации этих титановых фиксаторов в клинической практике.

Получение пироуглеродного покрытия на поверхности мини-пластины из сплава титана марки ВТ 1-0 проводили на специальной установке, включающей высокотемпературную печь и кварцевую ампулу с подачей очищенных и осушенных газов аргона и пропана, при температурах 760–1000 °С и выдержкой 3–150 мин. Образцы подвергали металлографическому, рентгеноструктурному, локальному рентгеноспектральному и дюрOMETрическому анализу. Обнаружено, что наружный слой покрытия имеет структуру кристаллического графита, между основой и покрытием имеется переходная зона карбида титана.

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования свойств образцов показали, что пироуглеродное покрытие на сплаве титана ВТ 1-0 имеет высокую твердость (700 HV), высокую адгезионную прочность (при жестких условиях испытания на изгиб образцы с покрытием не разрушаются, покрытие не отслаивается и не растрескивается) и износостойкость (в условиях сухого трения покрытие не разрушается, обеспечивает низкое и устойчивое значение коэффициента трения: 0,2–0,27; оно также имеет повышенную стойкость к мокрому истиранию).

Кроме того, пироуглеродное покрытие обладает биосовместимостью и повышенными тромборезистентными свойствами. Индекс адгезии тромбоцитов составляет 2,5–5% в сравнении с 37% на образцах без покрытия.

Токсикологические испытания показали, что пироуглеродное покрытие не оказывает на организм общетоксического, алергизирующего и канцерогенного действий, не обладает гистотоксичностью. Гидрофобное пироуглеродное покрытие практически непроницаемо для биологических жидкостей и растущей костной ткани.

Выводы

1. Разработан алгоритм нанесения покрытий на поверхность титановых фиксаторов. Установле-

но, что разработанные покрытия обладают выраженными противомикробными свойствами, надежно удерживаются на поверхности титанового фиксатора и могут применяться у пациентов с хроническими очагами инфекции в полости рта.

2. Полимерные покрытия на основе поливинилового спирта (ПВС), нанесенные на поверхность титанового остеофиксатора, предупреждают врастание в текстуру рыхлой волокнистой соединительной ткани.

3. Накостные конструкции из титана с пироуглеродным покрытием могут быть рекомендованы для применения в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии с целью остеосинтеза костей лицевого черепа.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Лепилин А.И., Бахтеева Г.Р., Ноздрачев В.Г. Клинико-статистический анализ травматических повреждений челюстно-лицевой области и их осложнений по материалам работы отделения челюстно-лицевой хирургии за 2008–2012 гг. // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9. № 3. С. 425–428. [Lepilin A.V., Bakhteeva G.R., Nozdachev V.G. Clinical and statistical analysis of traumatic injuries of the maxillofacial region and their complications based on the materials of the Department of Maxillofacial Surgery for 2008–2012. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal*. 2013;9 (3):425–428. (In Russ.)]

2. Аталаев М.М. Применение компрессионных винтов при проведении остеосинтеза нижней челюсти во фронтальном отделе // Вестник медицинского института РЕАВИЗ. 2019. № 3. С. 204–208. [Atalaev M.M. The use of compression screws during osteosynthesis of the lower jaw in the frontal part. *Vestnik meditsinskogo instituta REAVIZ*. 2019 (3):204–208. (In Russ.)]

3. Bartlett P. The leads method for titanium cranioplasty construction. *Journal Oral Maxillofacial Surgery*. 2009 (47):238–240.

4. Kutenberger J.J., Hardt N. Long-term results following reconstruction of craniofacial defects with titanium micro-mesh systems. *Journal Craniomaxillofacial Surgery*. 2011;29 (2):75–81.

5. Stahe S.S. Histologic and clinical responses to porous hydroxylapatite implants in human periodontal defects. Three to months postimplantation. *Journal Periodontology*. 2017;38 (12):458–459.

6. Wong R.C. Biomechanics of mandibular reconstruction: a review. *Oral and Maxillofacial Surgery*. 2010;39(4):313–319.

7. Дюрягин Н.М. Экспериментальное исследование имплантатов из никелида титана при реконструкции нижней челюсти // Гены@Клетки. 2014. № 1. С. 41–47. [Duryagin N.M. Experimental study of titanium nickellide implants in the reconstruction of the lower jaw // *Geny@Kletki*. 2014(1):41–47. (In Russ.)]

8. Агатопоулус С., Дорожкин С.В. Биоматериалы: обзор рынка // Химия и жизнь. 2012. № 2. С. 8–10. [Agatopoulus S., Dorozhkin S.V. Biomaterials: market overview. *Khimiya i zhizn*. 2012 (2):8–10. (In Russ.)]

9. Ефимов Ю.В. Лечение больных с односторонним косым переломом нижней челюсти // Ме-

дицинский вестник Северного Кавказа. 2019. № 1. С. 94–97. [Efimov Yu.V. Treatment of patients with unilateral oblique fracture of the lower jaw. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. 2019;1(1):94–97. (In Russ.)]

10. Колобов Ю.Р. Медицинские имплантаты на основе субмикроструктурного и наноструктурного титана // *Rusnanotech*. 2008. № 14. С. 3–5. [Kolobov Yu.R. Medical implants based on submicrocrystalline and nanostructured titanium. *Rusnanotech*. 2008 (14):3–5. (In Russ.)]

11. Лебедеико И.Ю. Использование отечественных сплавов благородных металлов в ортопедической стоматологии // Стоматология. 2006. № 5. С. 52–55. [Lebedenko I.Yu. The use of domestic precious metal alloys in orthopedic dentistry. *Stomatologiya*. 2006 (5):52–55. (In Russ.)]

12. Rusu V.M. Size-controlled hydroxyapatite nanoparticles as self-organized organic-inorganic composite materials. *Biomaterials*. 2005 (26):414–426.

13. Baccetti T., Clerck H.J., Cevidanes L.H., Franchi L. Morphometric analysis of treatment effects of bone-anchored maxillary protraction in growing Class III patients. *European Journal of Orthodontics*. 2011 (33):121–125.

14. Cook S.D., Dalton J.E. Biocompatibility and biofunctionality of implanted materials. *Journal Alpha Omega*. 2017;85(4):41–47.

15. Bell L.C. Synthetic hydroxyapatite-solubility product and stoichiometry of dissolution. *Archives of Oral Biology*. 1978 (23):329–336.

16. Грудянов А.И., Ерохин А.И., Миронова Л.Л., Конюшко О.И. Лабораторное исследование активности фибробластов в сочетании с различными видами подсадочных материалов in vitro // Цитология. 2001. Т. 43. № 9. С. 854. [Grudyanov A.I., Erohin A.I., Mironova L.L., Konyushko O.I. Laboratory study of the activity of fibroblasts in combination with various types of plant materials in vitro. *Tsitologiya*. 2001;43 (9):854 (In Russ.)]

17. Дунаевский В.А. Остеосинтез при переломах нижней челюсти // Медицина. 1973. № 1. С. 127. [Dunaevskii V.A. Osteosynthesis in fractures of the lower jaw. *Meditsina*. 1973 (1):127. (In Russ.)]

18. Бельченко В.А., Ипполитов В.П., Ростокин Ю.Н., Каурова Л.А., Лизунков В.И., Колескина С.А. Эндопротезирование мозгового и лицевого черепа перфорированными пластинами из титана // Стоматология. 1996. № 2. С. 52–54. [Belchenko V.A., Ippolitov V.P., Rostokin Yu.N., Kaurova L.A., Lizunkov V.I., Koleskina S.A. Endoprosthetics of the brain and facial skull with perforated titanium plates. *Stomatologiya*. 1996 (2):52–54. (In Russ.)]

19. Патент РФ № 2009134067/15, 8.09.2009, АНО «Стоматологический центр «Стомус». Соловьев М.М., Криволицкая Е.Г., Матина В.Н., Дунаевская Н.А., Карпищенко С.А., Лавренова Г.В., Авхутская Г.С., Кравцова И.А., Старковский К.И., Седых А.В. Пленкообразующее антисептическое средство для лечения гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. Патент России № 2410092. 2009 (3):15. [Patent RF № 2009134067/15, 8.09.2009 ANO «Stomatologicheskii tsentr «Stomus». Solov'yov M.M., Krivolutskaya E.G., Matina V.N., Dunaevskaya N.A., Karpishchenko S.A., Lavrenova G.V., Avhutskaya G.S., Kravtsova I.A., Starkovskii K.I., Sedykh A.V. Plenkoobrazuyushchee antisepticheskoe sredstvo dlya lecheniya gnoino-

vospalitel'nykh zabolevanii chelyustno-litsevoi oblasti. Patent Rossii № 2410092. 2009(3):15. (In Russ.)]

20. Патент РФ № 2011134998/15, 19.08.2011, Яременко А.И., Карпищенко С.А., Авхутская Г.С., Лавренова Г.В., Матина В.Н., Кравцова И.А., Кузнецова О.Г., Николаева О.Ю., Павлова Е.В., Шумилова Н.А., Старковский К.И. Фармакологическая антимикробная композиция пролонгированного действия.

Патент России № 2463066. 2011(5):75. [Patent RF № 2011134998/15, 19.08.2011, Iaremenko A.I., Karpishchenko S.A., Avhutskaia G.S., Lavrenova G.V., Matina V.N., Kravtsova I.A., Kuznetsova O.G., Nikolaeva O.U., Pavlova E.V., Shumilova N.A., Starkovskii K.I. Farmakologicheskaya antimikrobnaya kompozitsiya prolongirovannogo deistviya. Patent Rossii № 2463066. 2011 (5):75. (In Russ.)]

УДК 618.714

DOI 10.24412/2220-2021-3-51-54

ГИСТЕРОСКОПИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ОСТАТКОВ ПЛАЦЕНТАРНОЙ ТКАНИ: КОГДА И КОМУ?

Тимофеева Н.Б., Гайворонских Д.И., Курманбаев Т.Е., Шмидт А.А., Иванов А.С., Назарко П.А.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Россия (194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 37, литера «Ж»)

Задержка частей плаценты в настоящее время встречается примерно в 0,5–3,0% случаев. Клинически остатки плацентарной ткани проявляются кровянистыми выделениями из половых путей, однако при небольших размерах остатков плацентарной ткани клиническая картина может отсутствовать. С целью диагностики применяются ультразвуковое исследование, а также гистероскопия. Цель исследования: уточнить группы риска и показания для проведения гистероскопии у пациенток в послеродовом периоде, с остатками плацентарной ткани по УЗИ. Использованы данные стационарных карт женщин, поступивших для родоразрешения в акушерское отделение клиникой акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова за период 2016–2020 г. Был проведен ретроспективный анализ данных 50 пациенток, которым в послеродовом периоде выполнялись гистероскопия и выскабливание стенок полости матки по поводу подозрения на остатки плацентарной ткани. В результате проведенного анализа установлены следующие факторы риска остатков плацентарной ткани: хронические воспалительные заболевания органов малого таза, инструментальные аборт, а также преждевременное излитие околоплодных вод. Поскольку гистологически диагноз подтвержден только у 44% пациенток, гистероскопия показана родильницам, имеющим описанные факторы риска.

Ключевые слова: остатки плацентарной ткани, послеродовый период, ультразвуковое исследование, гистероскопия, факторы риска.

HYSTEROSCOPY AS A METHOD TO DIAGNOSE RETENTION OF PLACENTAL TISSUE. WHEN IS IT INDICATED?

Timofeeva N.B., Gaivoronskikh D.I., Kurmanbaev T.E., Schmidt A.A., Ivanov A.S., Nazarko P.A.

S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia (194044, St. Petersburg, Ak. Lebedev St., 37, letter 'Zh')

Retention of the placenta currently occurs in about 0.5–3.0% of cases. Clinically, the remnants of placental tissue are manifested by bloody discharge from the genital tract. However, if the size of placental remnants is small, the clinical picture may be not vivid. For the purpose of diagnostics, ultrasound examination is used, as well as hysteroscopy. The objective is to clarify risk groups and indications for hysteroscopy in patients in the postpartum period whose ultrasound examination revealed remnants of placental tissue. The data of stationary records of women admitted for delivery to the obstetric department in the clinic of obstetrics and gynecology of Kirov Military Medical Academy for the period 2016–2020 were used. A retrospective analysis of the data of 50 patients who underwent hysteroscopy and curettage of the walls of the uterine cavity in the postpartum period was carried out on suspicion of placental remnants. As a result of the analysis, the following risk factors for placental remnants were identified: chronic inflammatory diseases of the pelvic organs, instrumental abortions, and premature rupture of amniotic fluid. Since the diagnosis was histologically confirmed only in 44% of patients, hysteroscopy is indicated for women in childbirth with the described risk factors.

Keywords: retention of the placenta, postpartum period, ultrasound examination, hysteroscopy, risk factors.

Введение

Послеродовый период – период, в течение которого у родильниц завершается обратное развитие изменений органов половой системы, возникших в период беременности и родов. Длительность этого периода – 6–8 недель [1, 2].

Задержка частей плаценты в настоящее время встречается примерно в 0,5–3,0% случаев [3]. Факторами риска развития остатков плацентарной ткани в послеродовом периоде принято считать преждевременные роды, наличие в анамнезе воспалительных заболеваний матки, выскабливаний полости матки,

индукцию родов, а также, по некоторым данным, преждевременный разрыв плодных оболочек [3, 4, 5].

Клинически остатки плацентарной ткани проявляются кровянистыми выделениями из половых путей, однако при небольших размерах остатков плацентарной ткани клиническая картина может отсутствовать. При присоединении инфицирования и развитии эндометрита может наблюдаться лихорадка [3, 5].

Через 1 месяц после родов остатки плацентарной ткани трансформируются в плацентарный полип, что увеличивает риск развития трофобластической болезни (частота хориоидкарциномы составляет примерно 1 на 50 000 случаев) [6].

Важное место в диагностике остатков плацентарной ткани занимает ультразвуковое исследование, при этом ультрасонографическая картина зависит от величины остатков и длительности их нахождения в полости матки, а также наличия сопутствующего воспалительного процесса. В первые дни послеродового периода определяется расширение полости матки, наличие в ней образования «губчатой» структуры со средней эхогенностью и неровными контурами. Позже части плаценты определяются как гипоехогенное образование с эффектом «акустического затенения». При доплерометрическом исследовании определяется наличие кровотока [5, 7, 8].

Однако информативность ультразвукового исследования в послеродовом периоде в диагностике остатков плацентарной ткани, по данным авторов, различна: в раннем послеродовом периоде чувствительность составила 44%, а положительная прогностическая значимость 58%. Однако к 21-м суткам послеродового периода чувствительность увеличивается до 75–80% [5].

Кроме ультразвукового исследования в диагностике остатков плацентарной ткани также используется гистероскопия. Гистероскопическая картина при этом характеризуется наличием в полости матки образования без четких контуров синюшно-багрового или желто-багрового цвета, а также гиперемией слизистой оболочки полости матки [9].

Окончательный диагноз устанавливался после получения результатов гистологического исследования.

Лечебная тактика заключается в прицельном удалении ткани, подозрительной на плацентарную, во время гистероскопии, что предпочтительнее, либо путем выскабливания стенок полости матки, а также в применении препаратов простагландинов [9, 10].

Цель исследования: уточнить группы риска и показания для проведения гистероскопии у пациенток в послеродовом периоде с остатками плацентарной ткани по УЗИ.

Материал и методы

Всего за период 2016–2020 годов в клинике акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова было 5360 родов. Гистероскопия и выскабливание стенок полости матки в послеродовом периоде по поводу подозрения на наличие остатков плацентарной ткани проведено в 50 случаях.

Показаниями к выполнению гистероскопии и выскабливания стенок полости матки послужило подозрение на наличие остатков плацентарной ткани по результатам ультразвукового исследования, а также клиническим данным.

В результате пациентки были разделены на две группы: первая группа – пациентки, у которых по результатам гистологического исследования плацентарной ткани обнаружено не было ($n=28$); вторая группа – пациентки с гистологически подтвержденным диагнозом «Остатки плацентарной ткани» ($n=22$).

В качестве предполагаемых факторов риска были проанализированы количество беременностей и их исходы (роды, аборт, выкидыши), наличие хронических воспалительных заболеваний органов малого таза, сопутствующая соматическая патология, особенности течения настоящей беременности и родов.

Полученные данные обработаны с использованием программ Microsoft Excel и программной среды R-Studio. Категориальные данные представлены в виде относительного показателя (доли, %), количественные данные – средних значений показателей (М), ошибки среднеквадратичного отклонения (m).

Сравнение групп по возрасту проводилось при помощи t-критерия Стьюдента.

Сравнение групп в зависимости от наличия предполагаемых факторов риска было проведено при помощи показателя отношения шансов (ОШ) и его 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ). Результаты рассматривались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Общая характеристика обеих групп исследования представлена в таблице.

Таблица

Общая характеристика групп исследования

	Первая группа (n=28)	Вторая группа (n=22)
Возраст пациентки, лет М (m)	28,7 (5,05)	34,6 (4,62)
Паритет родов		
Первобеременных	12 (43%)	8 (36%)
Повторнобеременных	16 (57%)	14 (64%)
Гинекологический анамнез		
Хронические воспалительные заболевания органов малого таза	5 (18%)	8 (36%)
Аборты (инструментальные)	3 (11 %)	12 (54%)
ЗППП	2 (7%)	1 (5%)
Эктопия шейки матки	4 (14%)	5 (23%)
Миома тела матки	2 (7%)	3 (14%)

Особенности течения настоящей беременности и родов		
Умеренная преэклампсия	1 (3%)	1 (5%)
Угроза преждевременных родов	1 (3%)	1 (5%)
СЗРП	1 (3%)	–
Сопутствующая соматическая патология		
Анемия легкой степени	3 (10%)	5 (23%)
Анемия средней степени тяжести	2 (7%)	2 (9%)
Инфекция мочевыводящих путей	2 (7%)	1 (5%)
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	2 (7%)	2 (9%)
Миопия слабой степени	3 (11%)	3 (14%)
Хронический аутоиммунный тиреоидит	3 (11%)	2 (9%)
Геморрой	1 (3%)	2 (9%)
Особенности течения родов		
Преждевременное излитие околоплодных вод	3 (11%)	8 (36%)
Быстрые роды	1 (3%)	2 (9%)
Клиническая симптоматика		
Отсутствие клинических проявлений	19 (68%)	17 (78%)
Кровотечение	9 (32%)	5 (22%)
Лихорадка	9 (32%)	–
Сроки проведения гистероскопии и выскабливания стенок полости матки		
До 5 суток	19 (68%)	17 (77%)
До 10 суток	2 (7%)	–
До 42 дня	7 (25%)	5 (22%)

У пациенток второй группы в анамнезе в 5 раз чаще встречались инструментальные аборт, в 2 раза чаще – хронические воспалительные заболевания органов малого таза, течение периода родов в 3 раза чаще осложнялось преждевременным излитием околоплодных вод.

На основании полученных данных выявлены следующие факторы риска остатков плацентарной ткани:

– наличие инструментальных абортов в анамнезе ОШ 9,6 (95% ДИ 2,2–41,5; $p < 0,05$);

– преждевременное излитие околоплодных вод ОШ 4,7 (95% ДИ 1,09–20,9; $p < 0,05$);

– воспалительные заболевания органов малого таза ОШ 2,6 (95% ДИ 1,0–9,6; $p < 0,05$).

Полученные нами данные согласуются с данными литературы [3, 4, 5].

При оценке клинических симптомов выявлено, что в обеих группах исследования у 70–80% пациенток отсутствовала клиническая симптоматика, у 22% пациенток второй группы единственной жалобой было наличие кровянистых выделений из половых путей с 11-го по 42-й день послеродового периода.

Во всех случаях предварительный диагноз устанавливался на основании заключения ультразвукового исследования. Гистологическое исследование полученных соскобов только в 44% случаев подтвердило наличие остатков плацентарной ткани.

Таким образом, результат ультразвукового исследования не может быть единственным диагностическим критерием наличия остатков плацентарной ткани и показанием для инструментальных внутриматочных вмешательств.

Выводы

Факторами риска развития остатков плацентарной ткани являются хронические воспалительные заболевания органов малого таза, инструментальные аборт, а также преждевременное излитие околоплодных вод.

При наличии подозрения на остатки плацентарной ткани у пациенток с наличием факторов риска (выскабливание стенок полости матки в анамнезе, хронические воспалительные заболевания органов малого таза) для уточнения диагноза необходимо проводить гистероскопию.

В остальных случаях целесообразно проведение консервативной утеротонической, при необходимости – антибактериальной терапии. В случае неэффективности целесообразно проведение аспирации содержимого полости матки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Савельева Г.М. Акушерство: национальное руководство / Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР–Медиа, 2018. 1088 с. [Savel'eva G.M. Akusherstvo: National leadership. Savel'eva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinsky V.E., editors. 2-nd ed., reprint. and add. Moscow: GEOTAR–Media; 2018. 1088 p. (In Russ.)]

2. Шмидт А.А., Гайворонский И.В., Гайворонских Д.И., Иванова Л.А., Атаянц К.М., Бескровный С.В. и др. Основы акушерства: учебное пособие. СПб.: СпецЛит, 2020. 255 с. [Schmidt A.A., Gaivoronsky I.V., Gaivoronskikh D.I., Ivanova L.A., Atayants K.M., Beskrovnyi S.V. et al. Osnovy akusherstva: Textbook. St. Petersburg: SpetsLit; 2020. 255 p. (In Russ.)]

3. Zmora I. et al. Risk factors, early and late postpartum complications of retained placenta: A case control study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2019; 236: 160–165.

4. Carusi D.A. The placenta accreta spectrum: epidemiology and risk factors. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2018;61 (4): 733–742.

5. Perlman N.C., Carusi D.A. Retained placenta after vaginal delivery: risk factors and management. *International Journal of Women's Health*. 2019; 11: 527.

6. Jiao L. et al. Intraplacental choriocarcinoma: systematic review and management guidance. *Gynecologic Oncology*. 2016;141 (3): 624-631.

7. Carlan S.J. et al. Appearance of the uterus by ultrasound immediately after placental delivery with pathologic correlation. *Journal of clinical ultrasound*. 1997;25 (6): 301-308.

8. Озерская И.А. Ультразвуковой мониторинг инволюции матки в послеродовом периоде // Пренатальная диагностика. 2019. Т. 18. № 1. С. 64–72.

[Ozerskaya I.A. Ultrasonic monitoring of uterine involution in the postpartum period. *Prenatal'naya diagnostika*. 2019;18(1):64-72. (In Russ.)]

9. Ампилова Е.А. и др. Значение гистероскопии для диагностики патологии полости матки в послеродовом периоде // Казанский медицинский журнал. 2018. Т. 99. № 3. С. 491-495. [Ampilova E.A. et al. The importance of hysteroscopy for the diagnosis of pathology of the uterine cavity in the postpartum period. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2018;99(3): 491-495. (In Russ.)]

10. Grillo-Ardila C.F. et al. Systematic review of prostaglandin analogues for retained placenta. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2018;143(1): 19-23.

УДК 616.366-003.7:612.018.2

DOI 10.24412/2220-2021-3-54-59

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ГОРМОНОВ В РАЗВИТИИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Хохлачева Н.А., Глазырина Н.Н., Воробьева А.В., Фаррахов А.М.

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Удмуртская Республика, Россия (426034, г. Ижевск, ул. Коммунарков, 281), e-mail: stoxel@yandex.ru

Целью нашего исследования явилось изучение гормонального статуса у пациентов с начальной стадией ЖКБ и определение его значимости в желчном камнеобразовании. Проведено комплексное исследование химических свойств желчи, липидного спектра крови, функционального состояния желчного пузыря и уровня гормонов крови у 210 пациентов с начальной стадией ЖКБ. Результаты лабораторно-инструментальных исследований сравнивались с данными контрольной группы, которую составили 50 практически здоровых лиц. Выявлены новые патофизиологические закономерности, касающиеся роли гормонов в развитии литогенной желчи при желчнокаменной болезни. Участие гастрин в процессах желчного камнеобразования реализуется путем его влияния на моторику желчного пузыря, инсулина – на липидный обмен. При повышении секреции кортизола наблюдается увеличение коэффициента атерогенности и развитие гипомоторики желчного пузыря. При увеличении ТТГ установлено снижение моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, желчный пузырь, литогенные свойства желчи, моторно-эвакуаторная функция желчного пузыря, липидный обмен, гормональный статус.

CURRENT IDEAS ON THE ROLE OF HORMONES IN THE DEVELOPMENT OF GALLSTONE DISEASE

Khokhlacheva N.A., Glazyrina N.N., Vorob'eva A.V., Farrakhov A.M.

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Udmurt Republic, Russia (426034, Izhevsk, Kommunarov St., 281), e-mail: stoxel@yandex.ru

The aim of the research is to study the hormonal state of patients with cholelithiasis in its initial stage and to determine its significant role in gallstone formation. Bile chemical properties, blood lipids, gallbladder functioning and blood hormone levels in 210 patients with stage I cholelithiasis were investigated. The results of laboratory and instrumental examination were compared with those of the control group, consisting of 50 apparently healthy individuals. New pathophysiological factors concerning the role of hormones in the development of bile lithogenicity have been revealed, namely: gastrin influences the gallbladder motility, insulin effects lipid metabolism. Increased cortisol secretion results in an increase in atherogenic lipid profile and the development of hypokinetic gallbladder dysfunction. Decrease in the motor-evacuation function of the gallbladder is associated with increased TSH.

Keywords: cholelithiasis, gallbladder, lithogenicity of bile, motor-evacuation function of the gallbladder, lipid metabolism, hormonal state.

Введение

По литературным сведениям, заболеваемость желчнокаменной болезнью (ЖКБ) удваивается каж-

дое десятилетие [1–3]. В нашей стране холелитиаз по праву считается одной из самых частых патологий, достигая распространенности от 5 до 40% в за-

висимости от региона проживания пациентов [4, 5]. Формирование конкрементов в желчном пузыре (ЖП) – длительный многостадийный процесс. Необходимым условием в формировании литогенной желчи [1, 6] является нарушение двигательной функции билиарного тракта [1, 6–8]. Однако механизмы изменений метаболизма желчи и сократительной способности ЖП изучены недостаточно и до настоящего времени ведутся дискуссии о патогенетических факторах холелитиаза [9, 10].

Цель: изучение гормонального статуса у пациентов с начальной стадией ЖКБ и определение его значимости в желчном камнеобразовании.

Материал и методы

Обследовано 210 пациентов с начальной стадией ЖКБ (классификация ЦНИИГ, 2001) [11], развившейся на фоне различной билиарной патологии (дисфункции желчевыводящих путей, хронический некалькулезный холецистит). Расчет необходимого числа наблюдений был проведен на основе расчета объема выборки с уровнем статистической мощности исследования $p=0,80$ и выполнен с помощью статистических программных пакетов Statistica 6.1 компании StatSoft, позволяющих оценить выборочную совокупность, как соответствующую нормальному распределению. Возраст пациентов составил от 25 до 72 лет. Мужчин было 78 (37,2%), женщин – 132 (62,8%).

Работа выполнена на базе ГЭО БУЗ УР ГКБ № 8 МЗ УР г. Ижевска в период с 2016 по 2020 год. Обследование больных проводилось на основе информированного добровольного согласия), исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «ИГМА» Минздрава России (протокол заседания 529 от 24 января 2017 г.).

При включении пациентов в исследование учитывались критерии включения и исключения. Критерии включения пациентов в исследование:

1. Пациенты мужского и женского пола с начальной стадией ЖКБ, находящиеся в удовлетворительном состоянии;
2. Наличие подписанного информированного согласия.

Критерии исключения пациентов из исследования: 1. Беременность и лактация; 2. Онкологические заболевания; 3. Болезни эндокринной системы; 4. Психические расстройства; 5. Отсутствие подписанного информированного согласия.

В верификации диагноза, наряду с анамнестическими и общеклиническими данными, учитывались результаты ультразвукового исследования (УЗИ) желчного пузыря SONIX OP, Канада. Всем больным проводилось многофракционное дуоденальное зондирование с последующим макроскопическим, микроскопическим и биохимическим исследованием желчи. В пузырной и печеночной порциях желчи изучали общее содержание желчных кислот (ЖКж) [12], холестерина (ХСж) [12] и рассчитывали холато-холестериновый коэффициент (ХХКж), являющийся индексом литогенности.

Оценка липидного обмена проводилась по содержанию в плазме общего холестерина крови (ХСкр), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), уровень которых определяли на анализаторе

FR-901(M) фирмы Labsystems (Финляндия). В соответствии с полученными данными рассчитывали коэффициент атерогенности (КА).

Для определения функционального состояния ЖП использованы данные холецистометрии и динамической гепатобилисцинтиграфии (ДГБСГ). При холецистометрии оценивали скорость опорожнения желчного пузыря (СОЖП) – отношение максимального сокращения ЖП к длительности фазы сокращения ЖП. ДГБСГ выполнялась на гамма-камере МВ-9200 с процессором Super Segams после внутривенного введения гепатотропного радиофармпрепарата (РФП) Бромезида-Тс99 общей активностью 185–370 МБк, с использованием желчегонной стимуляции. При анализе гепатограмм оценивалась моторно-эвакуаторная функция желчного пузыря по времени полувыведения РФП из ЖП (Т_{1/2} ЖП) и латентному времени желчегонного завтрака (ЛВЖЗ).

Для количественного определения гормонов периферической крови (гастрин, инсулин, кортизол, ТТГ) использовался метод электрохемилюминесцентного анализа, который основан на принципе конкуренции с применением поликлональных антител. Исследование гормонов выполнялось на автоматических иммунохемилюминесцентных анализаторах Immulite 1000, Immulite 2000 (Siemens, Германия).

Все полученные результаты исследований сопоставляли с данными контрольной группы, которую составили 50 практически здоровых лиц в возрасте от 21 до 60 лет.

Полученные результаты анализировали с помощью программ статистической обработки Microsoft Excel 2010 и PSPP. Тестирование данных на нормальность распределения признаков проводили с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Результаты исследований представлены в виде среднеарифметического (М) и стандартного отклонения (σ) в случае нормального распределения, при распределении, отличном от нормального, – в виде медианы (Me) и межквартильного размаха между 25-м и 75-м квартилями [25;75].

Сравнение количественных признаков между двумя группами осуществлялось при нормальном распределении с помощью параметрического t-критерия Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, – непараметрического U-критерия Манна–Уитни. При сопоставлении значений двух групп в качестве порогового критерия статистической значимости различий использовано значение $p<0,05$.

Наличие связи между изучаемыми количественными признаками определяли с помощью коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты исследования

При УЗИ желчного пузыря в 100% случаев выявлен билиарный сладж, при микроскопии желчи в 72,6% – кристаллы холестерина и билирубината кальция. У всех обследованных пациентов обнаружены изменения химического состава желчи, соответствующие начальной стадии ЖКБ (табл. 1).

В порциях В и С желчи наблюдалось повышение ХСж, снижение уровня ЖКж, что способствует выпадению ХСж в осадок, желчь становится литогенной, это подтверждается значительным уменьшением индекса литогенности желчи (ХХКж).

Показатели химического исследования желчи, Ме [25-75]

Показатели	Группа наблюдения (n=210)	Контрольная группа (n=50)	p
ХСж Порция «В»	17,94 [13,98–19,6]	7,48 [7,44–7,61]	0,0001
ХСж Порция «С»	8,81 [7,98–9,98]	3,45 [3,18–3,45]	0,0001
ЖКж Порция «В»	38,15 [34,7–45,6]	54,54 [53,97–54,8]	0,0001
ЖКж Порция «С»	10,5 [10,1–12,15]	19,66 [19,23–20,55]	0,0001
ХХКж Порция «В»	2,35 [1,82–2,89]	7,25 [6,97–7,37]	0,0001
ХХКж Порция «С»	1,18 [1,04–1,57]	5,69 [5,48–6,14]	0,0001

Примечания: распределение отличается от нормального (согласно критерию Колмогорова–Смирнова), p – достоверность межгрупповых различий согласно критерию Манна–Уитни.

На увеличение литогенности желчи, безусловно, влияет состояние липидного обмена. В начальной стадии ЖКБ выявлены существенные изменения липидного обмена в сторону уменьшения ЛПВП и увеличения ЛПОНП, ЛПНП и ТГ,

но при этом уровень ХСкр практически не изменялся (табл. 2).

ЖКБ развивается на фоне снижения двигательной функции ЖП (увеличение T1/2 ЖП, ЛВЖЗ, уменьшение СОЖП) (табл. 3).

Таблица 2

Показатели липидного обмена у пациентов обследуемых групп, Ме [25-75]

Показатели	Группа наблюдения (n=210)	Контрольная группа (n=50)	p
ХСкр, ммоль/л	5,75 [5,0–6,375]	5,05 [4,63–5,20]	0,0001
ЛПОНП, ммоль/л	0,83 [0,65–1,01]	0,40 [0,38–0,41]	0,0001
ЛПВП, ммоль/л	0,90 [0,80–1,0]	1,36 [1,3–1,4]	0,0001
ЛПНП, ммоль/л	3,92 [3,06–4,78]	3,26 [2,875–3,447]	0,003
ИА	5,25 [4,08–6,88]	2,65 [2,875–2,86]	0,0001
ТГ, г/л	1,66 [1,23–2,0]	0,89 [0,85–0,91]	0,0001

Примечания: распределение отличается от нормального (согласно критерию Колмогорова–Смирнова), p – достоверность межгрупповых различий согласно критерию Манна–Уитни.

Таблица 3

Показатели функционального состояния ЖП, Ме [25-75]

Показатели	Группа наблюдения (n=120)	Контрольная группа (n=50)	p
T ½ ЖП, мин.	86,0 [85,3–95,35]	63,8 [63,22–64,6]	0,0001
ЛВЖЗ, мин.	14,55 [13,25–14,7]	4,9 [4,5–5,1]	0,0001
СОЖП (%/мин.)	0,42 [0,33–0,48]	1,06 [1,01–1,08]	0,0001

Примечания: распределение отличается от нормального (согласно критерию Колмогорова–Смирнова), p – достоверность межгрупповых различий согласно критерию Манна–Уитни.

При изучении гормонального статуса у пациентов с начальной стадией ЖКБ в сравнении с контролем были достоверно повышены уровни кортизола,

инсулина, напротив, уровни тиреотропного гормона (ТТГ) и гастрина были снижены (табл. 4).

Таблица 4

Показатели уровня гормонов периферической крови, Ме [25-75]

Название гормона	Группа наблюдения (n=210)	Контрольная группа (n=50)	p
Инсулин (мкЕд/мл)	11,8±4,45 11,2 [9,37–12,7]	5,15±0,16 5,1 [5,1–5,3]	0,0001
Кортизол (нмоль/л)	764,65±222,37 833,5 [547,05–946,7]	480,55±9,04 480,65 [479,3–484,05]	0,0001
ТТГ (мкЕд/мл)	1,33±0,67 1,19 [0,94–1,68]	1,82±0,04 1,81 [1,8–1,85]	0,0001
Гастрин (пг/мл)	26,92±8,43 26,03 [22,42–29,2]	46,7±1,07 46,85 [45,98–47,4]	0,0001

Примечания: распределение отличается от нормального (согласно критерию Колмогорова–Смирнова); *p* – достоверность межгрупповых различий согласно критерию Манна–Уитни.

Корреляционный анализ между уровнем гормонов крови и биохимическими свойствами желчи показал, что существует тесная зависимость между этими показателями (табл. 5). Связь ХХКж с кортизолом и инсулином отрицательная, с гастрином

и ТТГ – положительная. Другими словами, чем выше уровень кортизола, инсулина и чем меньше уровень гастрина, ТТГ, тем более вероятно образование конкрементов в ЖП.

Таблица 5

Корреляция между уровнем гормонов и биохимическими свойствами желчи

	ХСж Порция В	ХСж Порция С	ЖКж Порция В	ЖКж Порция С	ХХКж Порция В	ХХКж Порция С
Гастрин	rS= -0,31 p=0,0001	rS= -0,31 p=0,004	rS=0,47 p=0,011	rS=0,35 p=0,068	rS=0,38 p=0,0001	rS=0,31 p=0,04
Инсулин	rS=0,59 p=0,023	rS=0,48 p=0,082	rS= -0,36 p=0,273	rS= -0,27 p=0,218	rS= -0,45 p=0,043	rS= -0,48 p=0,042
Кортизол	rS=0,44 p=0,049	rS=0,29 p=0,021	rS= -0,55 p=0,078	rS= -0,31 p=0,195	rS= -0,47 p=0,020	rS= -0,44 p=0,026
ТТГ	rS= -0,401 p=0,004	rS= -0,41 p=0,003	rS=0,317 p=0,026	rS=0,37 p=0,054	rS=0,433 p=0,002	rS=0,42 p=0,003

Примечания: rS – коэффициент ранговой корреляции Спирмена, *p* – статистическая значимость коэффициента корреляции (*p*<0,05).

Результаты проведенного корреляционного анализа между уровнем гормонов и липидным спектром крови (табл. 6), а также между уровнем гормонов и показателями функционального состояния

ЖП (табл. 7) позволяют определить, каким именно образом реализуется участие каждого из исследуемых гормонов в процессах желчного камнеобразования.

Таблица 6

Корреляция между уровнем гормонов и липидным спектром крови

	ХСкр	ЛПОНП	ЛПВП	ЛПНП	ТГ	КА
Гастрин	rS= -0,02 p=0,05	rS=0,03 p=0,82	rS=0,032 p=0,01	rS=0,03 p=0,04	rS=0,06 p=0,65	rS= -0,03 p=0,011
Инсулин	rS=0,36 p=0,19	rS=0,32 p=0,02	rS= -0,51 p=0,0001	rS=0,36 p=0,23	rS=0,33 p=0,007	rS=0,47 p=0,003
Кортизол	rS=0,33 p=0,05	rS=0,40 p=0,12	rS= -0,29 p=0,20	rS=0,40 p=0,11	rS=0,23 p=0,31	rS=0,37 p=0,03
ТТГ	rS= -0,27 p=0,03	rS=-0,13 p=0,34	rS=0,13 p=0,005	rS= -0,26 p=0,034	rS= -0,13 p=0,30	rS= -0,19 p=0,002

Примечания: rS – коэффициент ранговой корреляции Спирмена, *p* – статистическая значимость коэффициента корреляции (*p*<0,05).

Судя по данным таблицы 6, наиболее сильное влияние на уровень липидов крови оказывают инсулин и кортизол. Влияние этих гормонов однонаправленное – при возрастании секреции инсулина и кортизола наблюдается снижение ЛПВП, повышение атерогенных фракций липидов и как следствие повышение КА. Влияние на липидный обмен ТТГ сомнительно, а гастрина – по нашим данным, полностью исключается.

Не отмечено закономерности между изменением уровня инсулина и двигательной активностью ЖП (табл. 7). Результаты проведенного корреляционного анализа доказывают влияние других исследуемых гормонов на функцию ЖП. Причем влияние гастрина и ТТГ прямо противоположно влиянию кортизола: к гипомоторике ЖП, способствующей, как известно, холелитиазу, ведет повышение уровня кортизола и снижение уровня гастрина и ТТГ.

Таблица 7

Корреляция между уровнем гормонов и показателями функционального состояния ЖП

	СОЖП	ЛВЖЗ	T ½ ЖП
Гастрин	rS=0,48 p=0,04	rS= -0,49 p=0,03	rS= -0,59 p=0,0001
Инсулин	rS=0,06 p=0,06	rS=0,06 p=0,05	rS=0,06 p=0,07
Кортизол	rS= -0,46 p=0,01	rS=0,71 p=0,006	rS=0,52 p=0,008
ТТГ	rS=0,37 p=0,005	rS= -0,34 p=0,004	rS= -0,62 p=0,01

Примечания: rS – коэффициент ранговой корреляции Спирмена, *p* – статистическая значимость коэффициента корреляции (*p*<0,05).

Обсуждение

Полученные данные позволяют нам утверждать, что кортизол и ТТГ оказывают свое влияние на обра-

зование желчных камней, воздействуя сразу на оба звена патогенеза: и на липидный обмен, и на двигательную активность ЖП. Несмотря на очевидную

причастность гормонов гипофизарно-тиреоидной системы и гормонов коры надпочечников к развитию холелитиаза, исследования на эту тему, найденные нами в научных источниках, весьма ограничены и неоднозначны [14, 15].

Участие гастрина в процессах желчного камнеобразования реализуется путем его влияния на функциональное состояние ЖП. Уменьшение продукции гастрина оказывает прямое влияние на мышцу ЖП, поскольку в ней имеются рецепторы гастрина [1, 9], вызывая уменьшение сократительной функции ЖП. Необходимо учитывать и обратный эффект – снижение выработки гастрина может быть вторичным в ответ на снижение сократимости ЖП [9].

Участие инсулина в процессах холелитиаза определяется посредством его влияния на липидный обмен, что вполне объяснимо. По многочисленным литературным сведениям, инсулин является наиболее активным из гормонов, влияющих на процессы отложения жира [9, 13]. Действие инсулина на жировой обмен заключается в увеличении поглощения глюкозы жировой тканью и ускорении ее превращения в жиры, понижении мобилизации жиров из жировых депо, включении жирных кислот в триглицериды жировой ткани, стимуляции синтеза липидов и подавлении липолиза, стимуляции синтеза триглицеридов в печени [9].

Заключение

Исследование показателей химического состава желчи, липидного обмена и функционального состояния желчного пузыря с одной стороны и уровней гормонов с другой позволили выявить новые патофизиологические закономерности, касающиеся роли последних в развитии литогенной желчи при желчнокаменной болезни. Участие гастрина в процессах желчного камнеобразования реализуется путем его влияния на моторику желчного пузыря, инсулина – на липидный обмен. При повышении секреции кортизола наблюдается увеличение коэффициента атерогенности и развитие гипомоторики желчного пузыря. При увеличении ТТГ установлено снижение моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А. Желчнокаменная болезнь: эпидемиология, факторы риска, особенности клинического течения, профилактика // Архив внутренней медицины. 2016. № 3. С. 30–35. [Vakhrushev Ya.M., Khokhlacheva N.A. Gallstone disease: epidemiology, risk factors, clinical features, prevention. *Arkhiv vnutrennei meditsiny*. 2016; 3: 30-35 (In Russ.)]
2. Григорьева И.Н., Романова Т.И., Ямлиханова А.Ю., Логвиненко Е.В., Щербаклова Л.В. Желчнокаменная болезнь: результаты собственных 20-летних исследований (часть 2: качество жизни) // Дневник Казанской медицинской школы. 2016. № 13. С. 35-39. [Grigorieva I.N., Romanova T.I., Yamlikhanova A.Yu., Logvinenko E.V., Shcherbakova L.V. Gallstone disease: the results of our own 20-year research (part 2: quality

of life). *Kazan Medical School Diary* 2016;(13): 35-39. (In Russ.)]

3. Шкляев А.Е., Малахова И.Г. Летальные исходы от патологии органов пищеварения в ЛПУ Удмуртской Республики: анализ за 2005-2010 годы // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2012. № 1. С. 33-36. Shklyayev A.E., Malakhova I.G. Lethal outcomes from the pathology of the digestive system in the LPU of the Udmurt Republic: analysis for 2005-2010. *Health, Demography, Ecology of Finno-Ugric Peoples*. 2012;1: 33-36 (In Russ.)]

4. Дорощева С.Г., Конопля Е.Н., Максимова О.В., Шелухина А.Н., Анушонков О.С. Желчнокаменная болезнь: современные представления об этиологии и патогенезе // Интегративные тенденции в медицине и образовании. 2020. № 2. С. 21-25. [Dorofeeva S.G., Konoplya E.N., Maksimova O.V., Shelukhina A.N., Anyushonkov O.S. Cholelithiasis: modern concepts of etiology and pathogenesis. *Integrativnyye tendentsii v meditsine i obrazovanii*. 2020; 2: 21-25. (In Russ.)]

5. Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А., Глазырина Н.Н., Быстрова А.В. Диспансерное наблюдение пациентов с желчнокаменной болезнью. Ижевск, 2019. 142 с. [Vakhrushev Ya.M., Khokhlacheva N.A., Glazyrina N.N., Bystrova A.V. Dispansernoe nablyudenie patsientov s zhelchnokamennoi bolezn'yu. Izhevsk, 2019. 142с. (In Russ.)]

6. Тюрюмин Я.Л., Шантуров В.А., Тюрюмина Е.Э. Механизм формирования “литогенной” желчи // Дневник Казанской медицинской школы. 2017. № 4 (18). С. 123–127. [Tyuryumin Ya.L., Shanturov V.A., Tyuryumina E.E. The mechanism of formation of “lithogenic” bile. *Kazan Medical School Diary*. 2017; 4 (18): 123-127. (In Russ.)]

7. Ахмедов В.А., Гаус О.В. Современные представления о механизмах развития и тактике ведения больных желчнокаменной болезнью, ассоциированной с метаболическим синдромом // Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология». 2019. Т. 2. № 13 (388). С. 52–56. [Akhmedov V.A., Gaus O.V. Modern ideas about the mechanisms of development and management tactics of patients with cholelithiasis associated with metabolic syndrome. *Meditsinskii alfavit. Seriya «Prakticheskaya gastroenterologiya»*. 2019 (2); 13 (388): 52–56. (In Russ.)]

8. Cao A.M., Eslick G.D. Epidemiology and pathogenesis of gallstones. The Management of Gallstone Disease: A Practical and Evidence-Based Approach. 2018; 2: 53-66.

9. Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А., Глазырина Н.Н., Михеева П.С. О роли нейрогормональных регуляторных факторов в формировании литогенной желчи. // Материалы к 44-й сессии ЦНИИ гастроэнтерологии «Персонализированная медицина в эпоху стандартов» // Доказательная гастроэнтерология. 2018. Т. 7. № 1 С. 80. [Vakhrushev Ya.M., Khokhlacheva N.A., Glazyrina N.N., Mikheeva P.S. On the role of neuro-hormonal regulatory factors in the formation of lithogenic bile. Materials for the 44th session of the Central Research Institute of Gastroenterology “Personalized medicine in the era of standards.” *Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2018;7 (1): 80 (In Russ.)]

10. Fell G.L., Brooks D. Gallstone and Biliary Disease. *Gastrointestinal and Liver Disorders in Women's Health*. 2019; 5: 331-345.

11. Ильченко А.А. Классификация желчнокаменной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2002. № 1. С. 131. [Ishchenko A.A. Classification of cholelithiasis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2002; 1: 131. (In Russ.)]
12. Мирошниченко В.П., Громашевская Л.Л., Касаткина М.Г., Козачек Г.А. Определение содержания желчных кислот и холестерина в желчи // Лабораторное дело. 1978. № 3. С. 149-153. [Miroshnichenko V.P., Gromashevskaya L.L., Kasatkina M.G., Kozachek G.A. Determination of the content of bile acids and cholesterol in bile. *Laboratornoye delo*. 1978; 3: 149-153. (In Russ.)]
13. Pak M., Lindseth G. Risk factors for cholelithiasis. *Gastroenterology nursing: the official journal of the Society of Gastroenterology Nurses and Associates*. 2016 (39); 4:297-309.
14. Трифонова Э.В., Сайфутдинов Р.Г. Функция щитовидной железы и сократительная способность желчного пузыря у больных желчнокаменной болезнью // Медицинский алфавит. 2017. Т. 1. № 9 (306). С. 13-16. [Trifonova E.V., Sayfutdinov R.G. Thyroid function and contractility of the gallbladder in patients with cholelithiasis. *Meditsinskiy alfavit*. 2017 (1); 9 (306): 13-16. (in Russ.)].
15. Феськова А.А. Особенности нарушения обмена липидов при субклинической гипофункции щитовидной железы // Евразийский Союз Ученых. 2015. № 4-7 (13). С. 97-100. [Feskova A.A. Features of lipid metabolism disorders in subclinical hypofunction of the thyroid gland. *Evrazion Union Of Scientists*. 2015; № 4-7 (13); 97 - 100. (In Russ.)]

УДК 616.314-089.23:612.313.6:616.379-008.64-08-06

DOI 10.24412/2220-2021-3-59-62

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ПАЦИЕНТОВ С МЕДИКАМЕНТОЗНО КОМПЕНСИРОВАННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Шевкунова Н.А.

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия (426034, г. Ижевск, ул. Коммунарков, 281), e-mail: shevkunova.natalia@mail.ru

Цель: изучение влияния ортопедического лечения съёмными зубными протезами на показатели смешанной слюны больных медикаментозно компенсированным сахарным диабетом. При ретроспективном клиническом обследовании 111 пациентов, обратившихся в республиканскую стоматологическую поликлинику г. Ижевска в период с 2017 по 2020 год, проведено изучение влияния восстановления целостности зубного ряда на показатели саливации и кислотно-щелочного баланса полости рта. Установлено, что дефекты зубного ряда вызывают снижение фоновой и стимулированной секреции слюнных желез со смещением водородного показателя в кислую сторону, в большей степени выраженное у больных диабетом, чем у соматически сохранённых пациентов. Ортопедическая реабилитация усиливает секреторную функцию слюнных желез и уменьшает ацидоз, который играет важную роль в развитии патогенной инфекции и усвоении микроэлементов. Все это оказывает благоприятное влияние на общее состояние пациентов с медикаментозно компенсированным сахарным диабетом.

Ключевые слова: секреция слюнных желез, сахарный диабет, частичная вторичная адентия, съёмные протезы.

CHANGES IN ORAL FLUID PARAMETERS OF PATIENTS WITH DRUG COMPENSATED DIABETES MELLITUS UNDERGOING ORTHOPEDIC TREATMENT

Shevkunova N.A.

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia (426034, Izhevsk, Kommunarov St., 281), e-mail: shevkunova.natalia@mail.ru

The research aims to study the effect of orthopedic treatment with removable dentures on the biochemical indicators of mixed saliva in patients with drug compensated diabetes mellitus. A retrospective clinical examination of 111 patients who applied to the Republican Dental Polyclinic of Izhevsk from 2017 to 2020 was conducted. The influence of dental defects on salivation and acid-base balance of the oral cavity was studied. It was found that absence of teeth caused decreased salivary secretion and a hydrogen shift leading to increased acidity, which is more pronounced in diabetics. Orthopedic rehabilitation has a positive effect on a general condition of patients with drug compensated diabetes mellitus enhancing the salivary gland secretory function and reducing acidosis, which plays a major role in the development of infectious diseases and trace nutrient intake.

Keywords: salivary secretion, diabetes mellitus, partial secondary adentia, removable dentures.

Введение

Слюна, как биологическая жидкость, образующаяся в результате секреции больших и малых

слюнных желез, составляет физиологическую среду полости рта, обеспечивая трофическую, защитную функции и выполняя важную роль в процессе функ-

ционирования органов пищеварения [1, 2]. Уменьшение количества слюны – ксеростомия наблюдается в 43–52% случаев у пожилых пациентов [3, 4] и часто является симптомом сахарного диабета [5], особенно медикаментозно компенсированной формы.

Кислотность слюны – диагностический показатель изменений, происходящих в полости рта и в организме в целом. Кисотно-щелочное равновесие в ротовой полости (рН от 6,8 до 7,5) поддерживается благодаря содержащимся в составе слюны белкам и фосфатам, что является оптимальным для баланса микрофлоры полости рта и ферментативной активности в процессе расщепления пищи. Установлено, что стимулированная слюна имеет более высокие значения рН по сравнению с нестимулированной [6], где уровень бикарбоната более низкий и показатели могут составлять от 6,2 до 7,4 [7, 8]. Наблюдается прямая зависимость изменения концентрации бикарбоната и буферной емкости слюны от скорости слюноотделения: при низкой скорости секреции рН может понижаться до 5,3, а при высокой – подниматься до 7,8. Количественная характеристика слюноотделения и изменения показателей рН оказывают влияние на слизистую оболочку полости рта денатурацией белков и снижением ферментативной функции, что вызывает разрушение клеток, возникновение патологических изменений слизистой оболочки, способствует развитию заболеваний пародонта. Возникающие при этом болезненные ощущения [9] создают трудности в адаптации и пользовании ортопедическими конструкциями зубных протезов [10–12].

Цель: изучение влияния ортопедического лечения съемными зубными протезами на показатели смешанной слюны больных медикаментозно компенсированным сахарным диабетом.

Материал и методы

Ретроспективное популяционное исследование проводилось на базе республиканской стоматологической поликлиники г. Ижевска в период 2017–2020 годов. В исследовании участвовали пациенты в возрасте 48–63 лет, обратившиеся за ортопедической помощью. Методом случайного отбора были сформированы три группы наблюдения. Основная группа состояла из 34 больных (19 женщин и 15 мужчин) с верифицированным диагнозом «медикаментозно компенсированный сахарный диабет II типа» (СД2), группа сравнения – 49 соматически сохраненных лиц (28 женщин и 21 мужчина) и третья – контрольная, состояла из 28 здоровых пациентов с сохраненными или восстановленными мостовидными протезами зубными рядами. При клиническом обследовании у пациентов первой и второй групп наблюдались дефекты зубного ряда 1-го или 2-го класса по Кеннеди, согласно протокола ведения больных с частичной вторичной аден-

тией [13]. Исключение составили: пациенты с полной адентией (5 человек), дефектами зубного ряда 3-го класса по Кеннеди (7 человек), отказавшиеся принять участие в исследовании (4 человека).

Влияние съемных пластиночных протезов на секрецию слюнных желез, а также рН смешанной слюны – водородный показатель, определяющий кислотность ротовой жидкости, было изучено до ортопедического лечения и спустя месяц после изготовления протезов из базисной пластмассы горячей полимеризации одного производителя.

Состояние функциональной активности слюнных желез определяли по скорости секреции фоновой и стимулированной смешанной слюны по методике U. Heinze, D. Birkhed [14], заключающейся в заборе слюны путем сплевывания в градуированную пробирку в утреннее время в течение 10 минут.

Определение соотношения кислоты и щелочи – рН-баланса проводилось при помощи тестовых бумажных (индикаторных) полосок, пропитанных кислотой и кислотнo-щелочным индикатором. Изменение цвета индикатора возникало от нейтрализации слюной кислотой пропитки полоски, кислому уровню рН=4,5 соответствовал желто-коричневый цвет, слабокислому рН=4,5–5,5 – зеленый, нейтральному рН=6,8–7,4 – синий цвет (рН-тест).

Участие пациентов в исследовании было добровольным с заполнением информированного согласия.

Полученные результаты исследования обрабатывали статистически с использованием стандартного пакета программ STATISTICA 6.0. Если распределение изучаемых параметров не соответствовало нормальному (Гауссовому), применялся непараметрический метод и сравнение велось по критерию Уилкоксона–Манна–Уитни. При малом числе наблюдений, когда общая статистическая совокупность дробилась на группы, достоверность результатов рассчитывалась с использованием одностороннего варианта точного критерия Фишера. Различия признавались значимыми при доверительной вероятности $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Анализ полученных данных показал, что дефекты зубного ряда негативно влияют на состояние секреторной функции слюнных желез снижением секреции, а сахарный диабет является усугубляющим фактором (табл. 1). Показатели пациентов контрольной группы с сохраненными зубными рядами превышали аналогичные пациентов групп наблюдения: фоновое слюноотделение составляло $0,41 \pm 0,01$ мл/мин., а стимулированное – $0,62 \pm 0,02$ мл/мин. При незначительном различии показателей фоновой секреции стимулированный ответ был значительно снижен у пациентов с СД2, что подтверждает угнетение функции слюноотделения при этом заболевании.

Таблица 1

Показатели сиалометрии больных сахарным диабетом II типа при частичной адентии

№ п/п	Контингент	Число обследуемых	Фоновая секреция (мл/мин.)	Стимулированная секреция (мл/мин.)
1	Больные II типом СД	34	$0,24 \pm 0,01$ *	$0,36 \pm 0,02$ **
2	Соматически сохраненные пациенты	49	$0,26 \pm 0,01$	$0,50 \pm 0,03$

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

Снижение саливации у пациентов групп наблюдения повлияло на кислотность слюны, которая

у больных СД2 составляла 5,2–5,7 рН и 6,1–6,4 рН ($p < 0,05$) у соматически сохраненных респондентов

по сравнению с показателями кислотно-щелочного баланса контрольной группы 6,8–7,4 рН ($p < 0,01$).

ловым протезам, спустя месяц, наблюдалось повышение исследуемых показателей (табл. 2).

После адаптации к частичным съемным акри-

Таблица 2

Показатели сиалометрии больных сахарным диабетом II типа после изготовления съемных акриловых протезов

№ п/п	Контингент	Число обследуемых	Фоновая секреция (мл/мин.)	Стимулированная секреция (мл/мин.)
1	Больные II типом СД	34	0,32±0,03*	0,47±0,01**
2	Соматически сохраненные пациенты	49	0,43±0,04	0,68±0,01

Примечания: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

При этом фоновая секреция слюнных желез у больных СД2 значительно усиливалась, но оставалась ниже показателей соматически сохраненных

пациентов, которые достигали уровня показателей контрольной группы (рис.1).

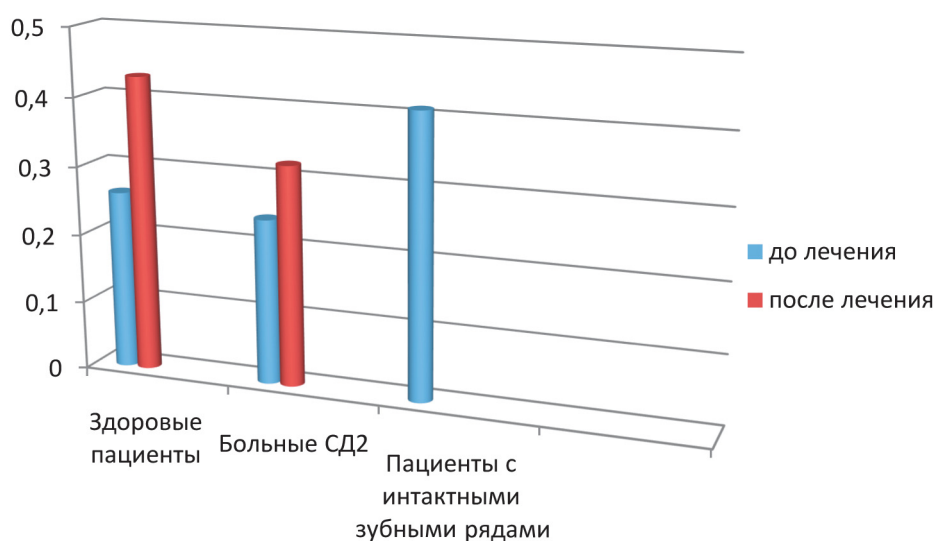


Рис.1. Динамика изменений показателей фоновой секреции слюнных желез при лечении съемными зубными протезами

Показатели стимулированной секреции также возросли у пациентов с диабетом, но были в 1,5 раза ниже относительно показателей соматически со-

храненных пациентов как со съемными протезами, так и интактными зубными рядами (рис. 2).

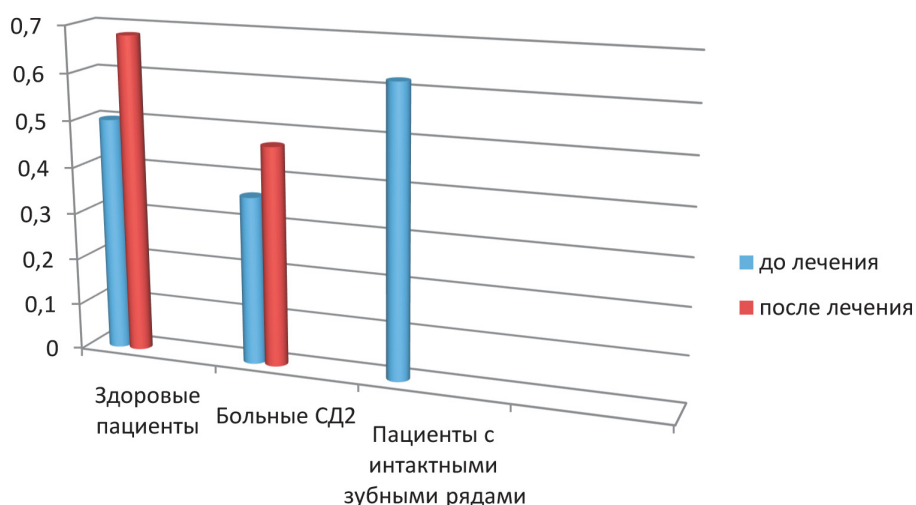


Рис.2 Динамика изменений показателей стимулированной секреции слюнных желез при лечении съемными зубными протезами

Наблюдалось позитивное изменение кислотно-щелочного баланса у больных СД2 до 5,9–6,3 pH, но при этом ацидоз оставался, что может быть связано с несостоятельностью буферных систем pH смешанной слюны и сопровождаться увеличением скорости деминерализации эмали, развитием кариозных и некариозных поражений твердых тканей зубов.

Показатели соматически сохраненных пациентов 6,7–6,9 pH незначительно отличались от показателей контрольной группы 6,8–7,4 pH ($p < 0,05$) и находились в пределах физиологической нормы.

Выводы

1. Частичное отсутствие зубов у пациентов с медикаментозно компенсированным сахарным диабетом вызывает снижение скорости слюноотделения и развитие ацидоза.

2. Ортопедическое лечение частичными съемными пластиночными протезами способствует увеличению количественных показателей ротовой жидкости пациентов с диабетом – фоновой и стимулированной секреции слюнных желез.

3. Улучшение функции слюнных желез при восстановлении целостности зубного ряда смещает кислотно-щелочной баланс в щелочную сторону, что важно для усвоения таких микроэлементов, как магний, калий, натрий, кальций, жизненно необходимых при диабете, так как магний влияет на чувствительность тканей к инсулину, калий и натрий участвуют в обменных процессах, кальций сохраняет костную ткань.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Saliva: its role in health and disease. Working Group 10 of the Commission on Oral Health, Research and Epidemiology (CORE) *Int. Dent. J.* 1998;42 (4) Suppl. 2.):287-304.

2. Лихорад Е.В., Шаковец Н.В. Слюна: значение для органов и тканей в полости рта в норме и при патологии // *Медицинский журнал.* 2013. № 3. С. 7–11. [Likhorad E.V., Shakovets N.V. Saliva: implications for organs and tissues in the oral cavity in health and disease. *Meditsinskii zhurnal.* 2013; 3: 7–11 (In Russ.)]

3. Горюнова М.В. Сухость в полости рта – «маленькая проблема» с большими последствиями // *Панорама ортопедической стоматологии.* 2006. № 4. С.10–14. [Goryunova M.V. Dryness in the oral cavity – «a small problem» with large consequences. *Panorama orthopedicheskoi stomatologii.* 2006;4:10–14. (In Russ.)]

4. Хетагуров В.В., Симонова М.В., Лебедеко И.Ю. Использование гелеобразного заменителя слюны при ортопедическом лечении больных с ксеростомией // *Панорама ортопедической стоматологии.*

2001. № 4. С. 25–29. [Khetagurov V.V., Simonova M.V., Lebedenko I.Yu. The use of a gel-like saliva substitute in the orthopedic treatment of patients with xerostomia. *Panorama orthopedicheskoi stomatologii.* 2001;4:25–29. (In Russ.)]

5. Гилева О.С., Смирнова Е.Н., Позднякова А.А., Либик Т.В. Особенности диагностики и лечения ксеростомического синдрома при заболеваниях пародонта и слизистой оболочки полости рта у пациентов с сахарным диабетом II типа // *Российский медицинский журнал. Эндокринология.* 2016. № 20. С. 1340–1345. [Gileva O.S., Smirnova E.N., Pozdnyakova A.A., Libik T.V. Features of diagnosis and treatment of xerostomic syndrome in periodontal diseases and oral mucosa in patients with type II diabetes mellitus. *Rossiiskii Meditsinskii Zhurnal. Endocrinologiya.* 2016;20:1340–1345 (In Russ.)]

6. Dawes C. Physiological factor affecting salivary flow rate, oral sugar clearance, and the sensation of dry mouth in man. *J. Dent. Res.* 1987; 66 (spec. issue): 648–653.

7. Amerongen A.V., Veerman E.C. Saliva – the defender of the oral cavity. *Oral Dis.* 2002;8(1):12–22.

8. Mandel I.D. The role of saliva in maintaining oral homeostasis. *J. Am. Dent. Assoc.* 1989.

9. Волков В.П. Актуальные проблемы геронтологии и гериатрии: монография. Новосибирск, 2015. 138 с. [Volkov V.P. Aktualnye problemy gerontologii i geriatrii: Monograph. Novosibirsk, 2015. 138 p. (In Russ.)]

10. Гилева О.С., Смирнова Е.Н., Позднякова А.А. Структура, факторы риска и клинические особенности заболеваний слизистой оболочки полости рта (по данным лечебно-консультативного приема) // *Пермский медицинский журнал.* 2012. № 6 (46). С. 18–24. [Gileva O.S., Smirnova E.N., Pozdnyakova A.A. Structure, risk factors and clinical features of diseases of the oral mucosa (according to the data of the medical and consultative reception). *Permskii meditsinskii zhurnal.* 2012;6(46):18–24. (In Russ.)]

11. Гилева О.С., Позднякова А.А., Смирнова Е.Н. Лекарственно обусловленная ксеростомия: новый взгляд на актуальную проблему // *Маэстро стоматологии.* 2015. № 4 (60). С. 30–35. [Gileva O.S., Pozdnyakova A.A., Smirnova E.N. Drug-induced xerostomia: a new look at the current problem. *Maestro stomatologii.* 2015; 4 (60): 30–35. (In Russ.)]

12. Ронь Г.И. Ксеростомия. Екатеринбург, 2008. 123 с. [Ron' G.I. Kserostomiya. Ekaterinburg. 2008. 123 p. (In Russ.)]

13. ГОСТ Р 52600.7-2008. Протокол ведения больных. Частичное отсутствие зубов (частичная вторичная адентия). М. 2008. [GOST R 52600.7-2008. Protocol vedeniya bolnykh. Chastichnoe otsutstvie zubov (chastichnaya vtorichnaya adentiya). Moscow: Izd-vo standartov; 2008. (In Russ.)]

14. Heinze U., Birkhed D. Biorh Secretion rate and buffer effect of resting and simulated whole saliva as a function of age. *Swed. Dent. J.* 1983; 7: 227-238.

ВЛИЯНИЕ ПРОДУКТОВ ПИТАНИЯ С ДОБАВКОЙ ПОРОШКА ИЗ ЯГОД ГОЛУБИКИ (*VACCINIUM ULIGINOSUM L.*) НА ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА

¹Еликов А.В., ¹Цапков П.И., ²Карпова Е.М., ²Локтев Д.Б., ³Нилова Л.П., ¹Шмакова Л.Н.

¹ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: anton_yelikov@mail.ru

²Общество с ограниченной ответственностью «Событие», отдел научных исследований и разработок в области биотехнологии (195084, г. Санкт-Петербург, Детский переулок, 5), e-mail: loktev81@bk.ru

³Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия (195251, г. Санкт-Петербург, ул. Политехническая, 29), e-mail: nilova_1_p@mail.ru

Изучено влияние включения в состав хлеба и творога порошка из ягод голубики (*Vaccinium Uliginosum L.*) на метаболические показатели крови 30 беспородных белых крыс-самцов. Биологический эффект включения порошка из ягод голубики достигался заменой эквивалентной части стандартного рациона вивария на белый хлеб (12 г в сутки на одно животное с содержанием порошка из ягод голубики в расчете 2 г/100 г продукта) и творог (6 г в сутки на одно животное с содержанием порошка из ягод голубики в расчете 7 г/100 г продукта) в течение 14 дней. Установлено положительное влияние добавки порошка из ягод голубики в рацион, которое проявлялось в статистически значимых изменениях показателей белкового обмена и оксидантного баланса. Научно обоснована эффективность включения порошка из ягод голубики в пищевые продукты повседневного потребления.

Ключевые слова: питание, пищевые добавки, метаболизм, антиоксиданты.

INFLUENCE OF BOG BILBERRY (*VACCINIUM ULIGINOSUM L.*) SUPPLEMENTS IN FOOD ON METABOLIC INDICATORS

¹Elikov A.V., ¹Tsapok P.I., ²Karpova E.M., ²Loktev D.B., ³Nilova L.P., ¹Shmakova L.N.

¹Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112). e-mail: anton_yelikov@mail.ru

²Limited liability company «Event», Department of research and development in the field of biotechnology, Saint-Petersburg, Russia (195084, Saint-Petersburg, Detskiy Lane, 5), e-mail: loktev81@bk.ru

³Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, Saint-Petersburg, Russia (195251, Saint-Petersburg, Polytechnicheskaya St., 29), e-mail: nilova_1_p@mail.ru

The effect of bog bilberry (*Vaccinium Uliginosum L.*) supplements in the composition of bread and curds on metabolic indicators in blood plasma was studied. The experiments were carried of 30 outbred white male rats. The biological effect of the bog bilberry nutrition supplements was achieved by replacing the equivalent part of the animals' standard diet. Each rat was given 12 g of bread and 6 g of curds containing bog bilberry supplements daily (2 g/100 g of bread and 7 g/100 g of curds respectively). Including bog bilberry supplements into the diet resulted in positive changes in the metabolic indicators. Changes in the indicators of protein metabolism and oxidative balance are statistically significant. The effectiveness of including bog bilberry powder into everyday foods to improve metabolic health is scientifically proven.

Keywords: nutrition, nutrition supplements, metabolism, antioxidants.

Введение

В настоящее время является актуальным создание функциональных продуктов питания, в рецептуре которых используются плоды пищевых растений, имеющие в своем составе биологически активные фитохимические соединения, в частности полифенольные соединения, оказывающих положительное влияние на гомеостаз. [1, 2]. Рядом работ показано благоприятное влияние применения антиоксидантов и продуктов, содержащих их в достаточных количествах, на состояние обмена веществ [3–5]. Ягоды голубики характеризуются высоким содержанием полифенольных соединений и веществ, обладающих антиоксидантными свойствами, таких, как аскорбиновая кислота, антоцианы, катехины, лейкоантоцианы, что обосновывает возможное включение порошка из ягод голубики в состав продуктов для лечебного и профилактического питания.

Биологический запас голубики в России составляет 400 тысяч тонн в год [6].

Целью данной работы было экспериментально обосновать возможность использования добавки порошка из ягод культивируемой голубики для создания функциональных продуктов питания.

Задачи.

1. Изучить химический состав порошка из ягод голубики (*VACCINIUM ULIGINOSUM L.*), выделить потенциально биологически активные компоненты и на основе органолептических свойств обосновать рецептуру обогащенных порошком повседневных продуктов питания.

2. Изучить влияние на метаболические показатели экспериментальных животных включения в рацион продуктов с добавкой порошка из ягод голубики.

3. На основе проведенных исследований разработать метаболические критерии для оценки вли-

нения функциональных продуктов питания на организм.

4. Дать научно обоснованные рекомендации о возможности использования в качестве функциональных продуктов с добавкой порошка из ягод голубики.

Материал и методы

Состав порошка из ягод голубики определен в соответствии с методами, рекомендованными для химического анализа пищевых продуктов. Аскорбиновую кислоту (АК) в высушенных ягодах голубики определяли методом экстракции с раствором хлороводородной кислоты и титрования экстракта краской Тильманса [7]. Содержание общих сахаров и моносахаров определяли фотометрически с пикриновой кислотой [8]. Количество пектиновых веществ определяли титриметрическим методом [9]. Азот определяли титриметрическим методом количественного учета аммиака после разложения органического вещества пробы кипящей концентрированной серной кислотой [10]. Количество фосфора определяли фотометрическим методом после минерализации пробы путем сухого озоления. Содержание калия, натрия и магния определяли с помощью атомно-абсорбционной спектроскопии [11]. Содержание золы определяли путем сжигания навески порошка голубики в муфельной печи [12]. Процентное содержание сухого вещества определяли путем высушивания навески голубики до постоянной массы при температуре 105 °С [7]. Образцы голубики собраны в Белохолуницком районе Кировской области. Высушивание ягод голубики осуществляли в инфракрасной сушильной камере при температуре 75 °С. Порошок из ягод голубики получали путем размалывания высушенных ягод голубики на роторной мельнице до мелкодисперсного состояния. Порошок из ягод голубики добавляли в тесто перед выпечкой хлеба. Творожный продукт получали путем смешивания порошка из ягод голубики с творогом жирностью 9%. Количество порошка из ягод голубики в хлебе и твороге определяли на основе органолептических исследований данных обогащенных продуктов.

Экспериментальные исследования проведены в соответствии с международными правилами правовых и этических норм использования животных на 30 взрослых беспородных крысах-самцах с массой тела 240–260 г. Результаты сравнивали с контролем. Распределение животных по группам было следующим: 1-я – контроль (животные на стандартном рационе вивария), 2-я – эквивалентная замена стандартного рациона вивария на белый хлеб (12 г в сутки на одно животное), 3-я – эквивалентная замена стандартного рациона вивария на белый хлеб (12 г в сутки на одно животное с содержанием порошка из ягод голубики в расчете 2 г/100 г продукта), 4-я – эквивалентная замена стандартного рациона вивария на творог (6 г в сутки на одно животное), 5-я – эквивалентная замена стандартного рациона вивария на творог (6 г в сутки на одно животное с содержанием порошка из ягод голубики в расчете 7 г/100 г продукта). Животных выводили из эксперимента путем декапитации в состоянии кратковременного эфирного наркоза на 14-й день эксперимента. Цельную кровь центрифугировали при 3000 об./мин. в течение 15 минут. Проводили биохимическое исследова-

ние плазмы крови. Содержание общего белка (ОБ) определяли унифицированным методом по биуретовой реакции со стандартным набором реактивов «ОЛЬВЕКС диагностикум» (Россия). Содержание среднемoleкулярных пептидов (СП) – по методу И.И. Габриэлян с соавторами [13]. Для изучения процессов свободнорадикального окисления (СРО) определяли содержание ТБК-активных продуктов (ТБКап) спектрофотометрически при длине волны 535 нм на спектрофотометре SHIMADZU 1240 (Япония). Для определения первичных продуктов СРО измеряли интенсивность хемилюминесценции (ХЛ), инициированной пероксидом водорода, в присутствии избытка ионов двухвалентного железа, за 30 (S30) и 60 (S60) секунд, а также максимальную вспышку ХЛ (Im) за исследуемое время на хемилюминометре Emilite 1105 (Россия) [14]. Оценку общей антиоксидантной активности (ОАА) осуществляли хемилюминесцентным методом, посредством определения соотношения уровня максимальной вспышки/светосумма за 30 секунд (Im/S30). Содержание аскорбиновой кислоты (АК) определяли колориметрическим методом с динитрофенилгидразиновым реактивом. В работе использован модифицированный метод определения АК и СП в одной пробе [15].

Полученный цифровой материал обработан методом вариационной статистики с использованием программы Statistica 10.0 с определением среднего арифметического (M), среднего квадратического отклонения ($M \pm \sigma$), ошибки репрезентативности средней ($M \pm m$) и 95%-ного доверительного интервала (95% CI) выборочных средних. После проверки на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка достоверность разницы определяли по t -критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Результаты химического анализа высушенных ягод голубики, с учетом погрешности метода анализа, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Химический состав высушенных ягод голубики

Показатель, %	Высушенные ягоды голубики
Аскорбиновая кислота, мг/100 г	87,0±0,9
Общие сахара	37,5±0,6
Моносахара	34,0±0,5
Пектиновые вещества	4,25±0,25
Азот	0,71±0,02
Фосфор	0,12±0,02
Калий	0,46±0,01
Магний	0,15±0,02
Натрий	0,14±0,01
Зола	1,54±0,04
Сухое вещество	93,03±2,2

При анализе состава высушенных ягод обращает на себя внимание большое содержание аскорбиновой кислоты, обладающей выраженным антиоксидантным действием.

Результаты исследования показателей метаболизма представлены в таблице 2.

Метаболические показатели крови белых крыс под влиянием использования в рационе продуктов с добавлением порошка из ягод голубики (95% CI; n=6)

Исследуемый показатель	Группы				
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
ОБ, г/л	71,1–76,9	72,3–77,1	72,0–78,2	75,1–80,9	75,7–81,9*
СП, Е×1000	243–283	241–277	211–243*	217–253	205–229*
ТБКап, нмоль/мл	2,98–3,60	2,92–3,70	2,68–3,16	2,76–3,34	2,58–3,06*
ОАА (Im/S30), у.е.	0,081–0,085	0,079–0,087	0,083–0,091	0,080–0,088	0,085–0,093*
АК, мг/л	14,6–17,0	14,6–17,0	16,3–18,3	15,5–17,1	17,2–18,8*

Примечание: * – различия по сравнению с контролем статистически достоверны ($p < 0,05$).

Исследование содержания ОБ в плазме крови выявило статистически значимую тенденцию к увеличению данного показателя по сравнению с контролем у животных 4-й группы (на 5,4%; $p=0,088$). У животных 5-й группы эти изменения носили достоверный характер на 6,5% ($p=0,050$). Увеличение этого показателя, по нашему мнению, обусловлено поступлением с творогом дополнительных количеств полноценного пищевого белка и, как следствие, усиление анаболической составляющей метаболизма. У животных 2-й и 3-й групп значимых изменений в содержании ОБ выявлено не было.

При исследовании содержания СП установлены достоверно более низкие значения изучаемого показателя относительно контроля у животных 3-й (на 13,7%; $p=0,022$) и 5-й (на 17,5%; $p=0,003$) групп. По нашему мнению, выявленные изменения данного показателя связаны со значительным содержанием в ягодах голубики соединений, обладающих антиоксидантными свойствами, что, в свою очередь, за счет ингибирования процессов СРО снижает как деградацию клеточных мембран, так и катаболическую составляющую метаболизма. Данное предположение подтверждается результатами исследования интенсивности реакций СРО и состояния антиоксидантной защиты у экспериментальных животных. Также следует отметить статистически значимую тенденцию к снижению на 10,6% ($p=0,054$) данного показателя у животных 4-й группы, что может быть связано с добавлением творога в рацион животных, за счет большого содержания в нем полноценного белка и липотропных факторов.

При исследовании содержания ТБКап установлены статистически значимые изменения данного показателя относительно контроля у животных 3-й и 5-й групп. При этом, если у животных 3-й группы анализ этих изменений позволяет говорить лишь о статистически значимой тенденции к снижению содержания ТБКап на 11,2% ($p=0,093$), то у животных 5-й группы снижение этого показателя является статистически достоверным и составляет 14,3% ($p=0,042$). Также статистически значимыми являются изменения со стороны показателя ОАА, который был выше у животных 3-й группы на 4,8% ($p=0,091$), а у животных 5-й группы на 7,2% ($p=0,024$) по сравнению с животными 1-й группы. У животных 2-й и 4-й групп статистически значимых изменений показателей, характеризующих оксидантный баланс, установлено не было. Подобные изменения показателей, характеризующих состояние процессов СРО и антиоксидантной защиты, указывают на значительное повышение антиоксидантных свойств хлеба и творога за счет добавки в данные продукты по-

рошка из ягод голубики, что в конечном итоге ведет усилению функциональных свойств этих продуктов. Обращают на себя внимание более значимые изменения метаболизма у экспериментальных животных при включении порошка ягод голубики в творог, по сравнению с хлебом.

АК имеет важнейшее значение в обмене веществ не только как антиоксидант, но и как участник значительного числа окислительно-восстановительных реакций. Следует отметить, что для крыс, в отличие от человека, АК не является витамином в полном смысле этого термина, поскольку в организме крыс возможна ее биосинтез. В нашем эксперименте установлена зависимость содержания АК в плазме крови от присутствия порошка из ягод голубики в рационе животных. Так, по сравнению с контролем, содержание АК в плазме крови у животных 3-й группы имело статистически значимую тенденцию к увеличению на 9,9% ($p=0,085$), а у животных 5-й группы достоверно выше на 13,9% ($p=0,012$). Данное явление мы связываем с двумя главными факторами:

1) поступлением дополнительного количества АК с продуктами питания, содержащими в составе порошок из ягод голубики;

2) экономией расходования АК в свободнорадикальных реакциях в организме экспериментальных животных за счет антиоксидантных свойств антоцианов и биофлавоноидов, содержащихся в ягодах голубики в значительных количествах.

Кроме того, для животных 5-й группы возможно повышение содержания АК за счет увеличения синтеза ферментов, отвечающих за процесс ее биосинтеза, вследствие поступления дополнительных количеств полноценного белка с творогом. Данное предположение подтверждается незначительной тенденцией к увеличению содержания АК (на 3,2%) у животных 4-й группы, при полном отсутствии изменений изучаемого показателя у животных 2-й группы.

Резюмируя результаты проведенного исследования, можно сделать следующие выводы:

Выводы

1. Добавка ягод голубики (*Vaccinium Uliginosum* L.) в хлеб и творог приводит к существенному увеличению антиоксидантных свойств этих продуктов. Это подтверждается статистически значимым снижением содержания в плазме крови экспериментальных животных ТБК-активных продуктов, на фоне увеличения показателя общей антиоксидантной активности.

2. Введение в рацион продуктов с добавкой ягод голубики оказывает благоприятное влияние на пока-

затели метаболизма. Это проявляется статистически значимым увеличением содержания общего белка и аскорбиновой кислоты на фоне достоверного снижения содержания среднемолекулярных пептидов.

3. Включение порошка ягод голубики в состав творага является более эффективным с точки зрения функциональных свойств продукта по сравнению с хлебом, что подтверждается более значимыми статистическими изменениями изучаемых показателей.

4. Содержание в плазме крови общего белка, среднемолекулярных пептидов, ТБК-активных продуктов, аскорбиновой кислоты, а также величина общей антиоксидантной активности являются надежными индикаторами состояния метаболизма при оценке влияния пищевых продуктов на состояние обмена веществ.

Литература/References

1. Петров Н.А., Сидорова Ю.С., Перова И.Б., Кочеткова А.А., Мазо В.К. Комплекс полифенолов черники, сорбированных на гречневой муке, как функциональный пищевой ингредиент // Вопросы питания. 2019. Т. 88. № 6. С. 68–72. [Petrov N.A., Sidorova Yu.S., Perova I.B., Kochetkova A.A., Mazo V.K. The complex of bilberry polyphenols sorbed on buckwheat flour as a functional food ingredient. *Voprosy pitaniya*. 2019; 88 (6): 68-72. (In Russ.) DOI: 10.24411/0042-8833-2019-10066]

2. Бабенко А.С., Струпан Е.А. Изучение пищевой ценности дикорастущих ягод семейства брусничных // Высокие технологии, наука и образование. Сборник статей III Международной научно-практической конференции. 2019. С. 174-177. [Babenko A.S., Strupan E.A. Izuchenie pishchevoi tsennosti dikorastushchikh yagod semeystva brusnichnykh (Conference proceedings). *Vysokie tekhnologii, nauka i obrazovanie. Sbornik statei III Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii*. 2019: 174-177. (In Russ.)]

3. Чернуха И.М., Котенкова Е.А., Василевская Е.Р., Иванкин А.Н., Лисицин А.Б., Федулова Л.В. Изучение биологических эффектов ягод годжи различного географического происхождения на крысах с моделью алиментарной гиперлипидемии // Вопросы питания. 2020. Т. 89. № 1. С. 37–45. [Chernukha I.M., Kotenkova E.A., Vasilevskaya E.R., Ivankin A.N., Lisitsin A.B., Fedulova L.V. The study of biological effects of different geographical origin goji berries in rats with alimentary hypercholesterolemia. *Voprosy pitaniya*. 2020; 89(1): 37-45. (In Russ.) DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10004]

4. Еликов А.В., Цапок П.И. Обмен холестерина и состояние процессов липопероксидации при гиподинамии. Эффект применения аскорбиновой кислоты и α -токоферола // Вопросы питания. 2010. Том 79. № 6. С. 38–41. [Elikov A.V., Tsapok P.I. Cholesterol metabolism and condition of lipid peroxidation processes in hypodynamia. Effect of use of ascorbic acid and α -tocopherol. *Problems of nutrition*. 2010; 79(6): 38-41. (In Russ.)]

5. Сокуренок М.С., Соловьева Н.Л., Бессонов В.В., Мазо В.К. Полифенольные соединения класса стильбеноидов: классификация, представители, содержание в растительном сырье, особенности структуры, использование в пищевой промышленности и фармации // Вопросы питания. 2019. Т. 88. № 1. С. 17–25. [Sokurenko M.S., Solov'eva N.L., Bessonov V.V., Mazo V.K. Polyphenolic compounds of the stilbenoid class: classification, representatives, content in plant raw materials, structural features, use in the food industry and pharmacy. *Voprosy pitaniya*. 2019; 88(1): 17-25 (In Russ.) DOI: 10.24411/0042-8833-2019-10002]

6. Экспертиза дикорастущих плодов, ягод и травянистых растений. Качество и безопасность. Учеб.-справ. пособие / Под общ. ред. В.М. Позняковского. Новосибирск: Сиб. унив. изд-во, 2007. 216 с. [Poznyakovskiy V.M., editor. *Ekspertiza dikorastushchikh plodov, yagod i travyanistykh rastenii. Kachestvo i bezopasnost'*. Reference manual. *Novosibirsk: Siberian University Publishing House*; 2007. 216 p. (In Russ.)]

7. Товароведение и экспертиза продовольственных товаров: Лабораторный практикум / Под ред. В.И. Криштафович. М.: «Дашков и К», 2009. 592 с. [Krishtafovich V.I., editor. *Tovarovedenie i ekspertiza prodovol'stvennykh tovarov: Manual*. Moscow: Dashkov and K; 2009. 592 p. (In Russ.)]

8. Определение растворимых углеводов фотометрически с пикриновой кислотой (модификация Соловьева): Практикум по агрохимии / Под ред. акад. РАСХН В.Г. Минеева. М.: Изд-во МГУ, 2001. 2-е изд. [Mineev V.G., editor. *Opreделение rastvorimyykh uglevodov fotometricheski s pikrinovoi kislotoi (modifikatsiya Solov'eva): Manual*. Moscow: Publishing house of Moscow State University; 2001. 2nd ed. (In Russ.)]

9. ГОСТ 29059-91. Продукты переработки плодов и овощей. Титриметрический метод определения пектиновых веществ. [GOST 29059-91. *Produkty pererabotki plodov i ovoshchei. Titrimetricheskii metod opredeleniya pektinovykh veshchestv*. (In Russ.)]

10. ГОСТ 26889-86. Продукты пищевые и вкусовые. Общие указания по определению содержания азота методом Кьельдаля. [GOST 26889-8686. *Produkty pishchevye i vkusovye. Obshchie ukazaniya po opredeleniyu soderzhaniya azota metodom K'el'dalya*. (In Russ.)]

11. ГОСТ 33462-2015. Продукция соковая. Определение натрия, калия, кальция и магния методом атомно-абсорбционной спектрометрии. [GOST 33462-2015. *Produktsiya sokovaya. Opreделение natriya, kaliya, kal'tsiya i magniya metodom atomno-absorbtsionnoi spektrometrii*. (In Russ.)]

12. ГОСТ 25555.4-91. Продукты переработки плодов и овощей. Методы определения золы и щелочности общей и водорастворимой золы. [GOST 25555.4-91. *Produkty pererabotki plodov i ovoshchei. Metody opredeleniya zoly i shchelochnosti obshchei i vodorastvorimoi zoly*. (In Russ.)]

13. Габриэлян И.И., Липатова В.И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей // Лабораторное дело. 1984. № 3. С. 138–140. [Gabrielyan I.I., Lipatova V.I. Experience of using the index of average molecules in the blood for the diagnosis of nephrological diseases in children. *Laboratornoye delo*. 1984; (3): 138-140. (In Russ.)]

14. Цапок П.И., Галкин А.А. Хемилюминесцентный метод определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови. Информационный листок № 175-98 Кировского ЦНТИ. Киров, 1998. 3 с. [Tsapok P.I., Galkin A.A. Khemilyuminescentnyi metod opredeleniya produktov perekisnogo okisleniya lipidov v syvorotke krovi. *Informatsionnyi listok № 175-98 Kirovskogo TSNTI*. Kirov; 1998. 3 p. (In Russ.)]

15. Цапок П.И., Еликов А.В., Бородулин О.В., Рясик И.О. Метод определения средних молекул и аскорбиновой кислоты в одной пробе // Информационный листок № 89-97 Кировского ЦНТИ. Киров, 1997. 3 с. [Tsapok P.I., Yelikov A.V., Borodulin O.V., Rysik I.O. Metod opredeleniya srednikh molekul i askorbinovoi kisloty v odnoi probe. *Informatsionnyi listok № 89-97 Kirovskogo TSNTI*. Kirov; 1997. 3 p. (In Russ.)]

ВЛИЯНИЕ ЧАСТИЧНО ГИДРИРОВАННЫХ ПИРИДИНОВ, ПРОИЗВОДНЫХ ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА, НА ПОКАЗАТЕЛИ ЛЕТАЛЬНОСТИ КРЫС С КАЛОВЫМ ПЕРИТОНИТОМ

¹Бибик Е.Ю., ¹Кривоколыско Б.С., ¹Венидиктова Ю.С., ¹Самокиш А.А., ¹Заболотная Н.Г., ^{1,2}Фролов К.А., ^{2,3}Доценко В.В., ^{1,2}Кривоколыско С.Г.

¹ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», Луганская Народная Республика (91045, Луганск, кв. 50-летия Обороны Луганска, 1г), e-mail: helen_bibik@mail.ru

²НИЛ «Химэкс» ГОУ ВПО «Луганский национальный университет им. Владимира Даля», Луганская Народная Республика (91034, Луганск, кв. Молодежный, 20а, корп. 7)

³ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет», Краснодар, Россия (350040, Краснодар, ул. Ставропольская, 149)

Одной из наиболее сложных проблем современной клинической медицины является лечение тяжелых форм перитонита. Несмотря на совершенствование методов хирургического лечения и фармакологической коррекции, летальность при разлитом гнойном перитоните на протяжении многих десятилетий не имеет тенденции к снижению на фоне нарастающей резистентности возбудителей к антибактериальным лекарственным средствам. Целью исследования является изучение показателей смертности крыс с экспериментальным каловым перитонитом после введения синтезированных нами малотоксичных образцов новых частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида. Проведенные исследования детоксицирующей и антитоксической активности шести образцов частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида, на модели калового перитонита показали их способность после однократного внутрижелудочного введения в дозе 5 мг/кг предотвращать гибель от 28,6% до 42,9% животных. При этом показатели ранней летальности от калового перитонита в первые 12 часов на фоне фармакокоррекции соединением CV043 были на уровне нулевых значений. Процент летальности крыс, получавших CV047, CV042 в качестве фармакокорректора острого экспериментального перитонита, был в три раза ниже, чем в контроле. Уровень смертности крыс в опытной группе CV146 в остром периоде был ниже, чем в контроле, в два раза.

Ключевые слова: каловый перитонит, частично гидрированные пиридины, летальность.

EFFECT OF PARTIALLY HYDROGENATED PYRIDINES, DERIVATIVES OF CYANTHIOACETAMIDE, ON THE INDEXES OF MORTALITY OF RATS WITH FECAL PERITONITIS

¹Bibik E.Yu., ¹Krivokolysko B.S., ¹Venidiktova Yu.S., ¹Samokish A.A., ¹Zabolotnaya N.G., ^{1,2}Frolov K.A., ^{2,3}Dotsenko V.V., ^{1,2}Krivokolysko S.G.

¹Lugansk State Medical University named after St. Luke, Lugansk, Lugansk People's Republic (91045, Lugansk, 50 years of Defense of Lugansk St., 1G), e-mail: helen_bibik@mail.ru

²Lugansk National University named after Vladimir Dahl, NIL «Himex», Lugansk, Lugansk People's Republic (91034, Lugansk, Molodezhniy Sq., 20A, bld. 7)

³Kuban State University, Krasnodar, Russia (350040, Krasnodar, Stavropolskaya St., 149).

One of the most difficult problems of modern clinical medicine is the treatment of severe forms of peritonitis. Despite the improvement of surgical treatment methods and pharmacological correction, mortality with diffuse purulent peritonitis for many decades has not tended to decrease against the background of increasing resistance of pathogens to antibacterial drugs. The aim of the study is to estimate the mortality rates of rats with experimental fecal peritonitis after using of the synthesized by us low toxicity samples of new partially hydrogenated pyridines, derivatives of cyanothioacetamide. Studies of the detoxifying and antitoxic activity of six samples of partially hydrogenated pyridines, derivatives of cyanothioacetamide, on the model of fecal peritonitis showed their ability to prevent death from 28.6% to 42.9% of animals after a single intragastric using of 5 mg/kg. At the same time, the indicators of early mortality from fecal peritonitis in the first 12 hours against the background of pharmacocorrection with CV043 were at the level of zero values. The mortality rate of rats treated with CV047, CV042 as a pharmacocorrector of acute experimental peritonitis was three times lower than in the control. The mortality rate of rats in the experimental group CV146 in the acute period was lower than in the control twice.

Keywords: fecal peritonitis, partially hydrogenated pyridines, mortality.

Введение

Одной из наиболее сложных проблем современной клинической медицины является лечение тяжелых форм перитонита. Несмотря на совершен-

ствование методов хирургического лечения и фармакологической коррекции, летальность при разлитом гнойном перитоните на протяжении многих десятилетий не имеет тенденции к снижению, находясь

в пределах, по данным различных авторов, от 32% до 86% [1]. Эта проблема приобретает еще большую актуальность в свете нарастающей резистентности возбудителей к антибактериальным лекарственным средствам. При этом неэффективная антибиотикотерапия в 2 раза увеличивает летальность при абдоминальном сепсисе [2]. В большинстве стран мира сепсис входит в десятку основных причин смертности пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии. При этом смертность при сепсисе может достигать 30%, а при септическом шоке – более 50%.

Отсутствие существенных сдвигов в результатах лечения осложненных форм перитонита находит свое отражение в многочисленных научных исследованиях, использующих различные подходы к лечению данной хирургической патологии.

В настоящее время особый интерес исследователей и клиницистов привлекает ряд синдромов, лежащих в основе патогенеза перитонита как одного из наиболее тяжелых осложнений различных хирургических заболеваний. К таковым относятся синдром системной воспалительной реакции, полиорганной недостаточности, сепсиса и септического шока, окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции, кишечной недостаточности и интраабдоминальной гипертензии [3].

Основными критериями оценки эффективности лечения перитонита и абдоминального сепсиса являются показатели летальности и осложнений. В этой связи целенаправленный поиск новых и безопасных средств для фармакотерапии острых септических состояний является весьма актуальной задачей современных фармакологических исследований.

Одной из потенциально новых лекарственных мишеней для фармакотерапии сепсиса, по данным некоторых авторов, следует считать аденозиновые рецепторы A_{2A} [4, 5]. В работе Martin C. et al. было показано десятикратное увеличение уровня аденозина в плазме крови у пациентов с септическим шоком [6].

Одним из перспективных направлений таких исследований может быть комплексное изучение частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида, которые обладают широким спектром фармакодинамической активности, синтезированных на базе НИЛ «Химэкс» ЛНУ им. Владимира Даля по известным методикам [7–11].

В серии ранее проведенных нами исследований на моделях острого тетрахлорметанового гепатита, острого тетрациклинового гепатита и парацетамольно-алкогольного поражения печени были установлены гепатопротекторные и детоксицирующие свойства 6 образцов частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида, при их внутрижелудочном введении в дозе 5 мг/кг.

Предварительно проведенное изучение острой токсичности исследуемых образцов осуществлялось в соответствии с Межгосударственным стандартом ГОСТ 32644-2014 (OECD, Test № 423:2001, IDT). За 14-дневный период наблюдения после затравки препаратами нами не было зафиксировано ни одного случая гибели крыс ни на одной из дозировок 50, 300 и 2000 мг/кг. Все животные были активны, сохранялся аппетит и потребность в воде. Даже введение максимальной (2000 мг/кг) дозировки изучаемых замещенных ди- и тетрагидропиридинов характеризовалось нулевой летальностью. Видимых признаков нейротоксичности, ульцерогенности, гепатотоксичности нами не было обнаружено. В связи с этим исследуемые образцы вновь синтезированных соединений следует отнести к малотоксичным препаратам, что подтвердило результаты ранее проведенного их предикторного анализа *in silico*.

Образцы исследуемых новых производных частично гидрированных пиридинов были протестированы нами по компьютерным программам виртуального биоскрининга [12]. Список предполагаемых биомишеней проанализирован и приведен в качестве примера для соединения с лабораторным шифром CV146 ниже в табл. 1.

Таблица 1

Перечень предполагаемых биомишеней для действия CV146

Target	Common name	Uniprot ID	ChEMBL ID	# sim. cmpds (3D / 2D)	Target Class
Microtubule-associated protein (by homology)	Mapt	D3ZKD9		767 / 6	Unclassified
Androgen receptor	Ar	P15207	CHEMBL3072	10 / 4	Transcription Factor
Protein LOC100911347 (by homology)	LOC100911347	M0RAG6		198 / 11	Membrane receptor
Adora3 protein (by homology)	LOC100363178	Q4V8H0		198 / 11	Membrane receptor
Adenosine receptor A1	Adora1	P25099	CHEMBL318	330 / 5	Membrane receptor
Adenosine receptor A2a (by homology)	Adora2a	P30543	CHEMBL302	239 / 7	Membrane receptor
Adenosine receptor A3 (by homology)	Adora3	P28647	CHEMBL3360	73 / 4	Membrane receptor
Adenosine A2B receptor (by homology)	Adora2b	B1WBR3		122 / 5	Membrane receptor
Cytochrome P450 2A3 (by homology)	Cyp2a3	D4A519		1 / 4	Enzyme
Cytochrome P450 2C7 (by homology)	Cyp2c7	D4ABM1		1 / 4	Enzyme

В связи с потенциальной возможностью их влияния на аденозиновые рецепторы актуальными и перспективными являются дальнейшие доклинические исследования частично гидрированных пиридинов, производных циантоацетамида, для поиска новых высокоэффективных и безопасных средств для фармакокоррекции перитонита и абдоминального сепсиса как наиболее частого и грозного осложнения абдоминальной хирургической патологии.

Целью исследования является изучение показателей смертности крыс с экспериментальным каловым перитонитом после введения синтезированных нами малотоксичных образцов новых частично гидрированных пиридинов, производных циантоацетамида.

Материал и методы

Для исследований использовались замещенные ди- и тетрагидропиридины с шифрами CV042, CV043, CV046, CV047, CV080 и CV146, химические формулы которых приведены на рисунке 1.

Экспериментальные исследования были проведены на 62 белых лабораторных крысах-самцах массой 180–220 г в осенне-зимний период в сертифицированной фармакологической лаборатории ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки». Животные были выбраны случайным образом.

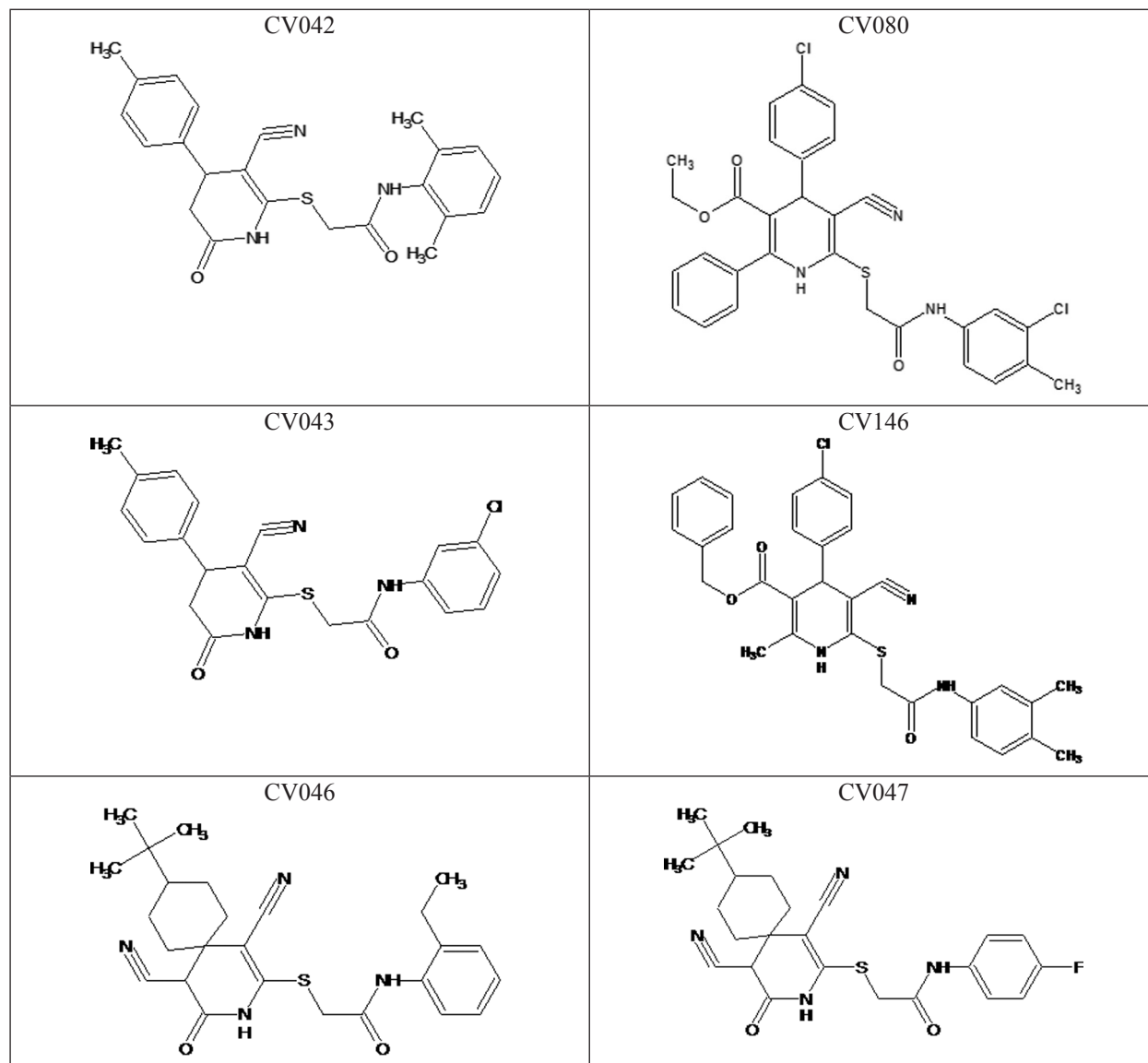


Рис. 1 Химические формулы изучаемых замещенных ди- и тетрагидропиридинов

Условия содержания животных и манипуляции, проводившиеся с ними, соответствовали требованиям, содержащимся в методических рекомендациях по этической экспертизе биомедицинских исследований. Перед началом эксперимента все животные были тщательно осмотрены, учитывались их вес, возраст, двигательная активность и состояние шерстяного покрова.

Экспериментальный перитонит вызывали путем внутрибрюшинной инъекции дважды про-

фильтрованной 20%-ной каловой взвеси из расчета 1 мл/100 г массы животного [13].

Перед началом эксперимента 62 лабораторные белые беспородные крысы были распределены на девять групп: первая – интактная (6) (крысы без патологии, которым вводили внутрибрюшинно эквивалентное каловой взвеси количество воды для инъекций), вторая и последующие группы включали по 7 животных – контрольная (животные с каловым перитони-

том), третья группа сравнения (тиотриазолин в дозе 50 мг/кг через 1 час после моделирования перитонита). Крысы шести опытных групп (с четвертой по девятую) получали с целью фармакокоррекции внутрижелудочно однократно через 1 час поле введения каловой взвеси образцы исследуемых производных пиридина в дозе 5 мг/кг. За животными всех групп осуществлялся визуальный мониторинг поведенческой активности, аппетита, жажды, состояния шерстяного покрова, реакции на звуковой раздражитель. На протяжении 14 суток оценивали динамику гибели крыс.

Для оценки условного риска смертности крыс при заданных значениях исходных признаков использовали модель Кокса. Она основана на предположении, что функцию риска можно факторизовать, т.е. представить в виде произведения двух функций:

$$h(t) = h_0(t)u(z_1, \dots, z_m), \quad (1)$$

где $h_0(t)$ – базовая функция интенсивности, $u(z_1, \dots, z_m)$ – функция изучаемых признаков [14].

В общем случае функция признаков, как и сами признаки, выбираются из соображений предметной области и целей исследования.

Факторизованная модель обладает тем замечательным свойством, что для оценки ее параметров требуется не так много наблюдений, как потребовалось бы для нефакторизованной модели. Существенным в этой модели считается то, что зависимость является мультипликативной. Это предположение иногда называется гипотезой пропорциональности. Для моделирования мы пользовались статистическим пакетом для общественных наук SPSS Statistics.

Результаты и их обсуждение

Животные контрольной группы после внутрибрюшинного введения 20%-ной каловой взвеси уже с первых часов наблюдения находились в возбужденном состоянии, проявляя друг по отношению к другу агрессию. Спустя 6 часов их состояние характеризовалось резко сниженной двигательной активностью, вялостью и заторможенностью. Гибель первой крысы в контрольной группе зарегистрирована на 9-м часу по-

сле моделирования калового перитонита. К 12-часовой отметке погибло 50% лабораторных крыс с моделируемой хирургической патологией. При вскрытии крыс контрольной группы из брюшинной полости вытекает мутная жидкость в количестве 1,4–2,1 мл (рис. 2). На органах брюшной полости, особенно на поверхности селезенки, обнаружены белые фибриновые нити.



Рис. 2. Фото погибшей крысы контрольной группы после вскрытия брюшной полости

В срок до 24 часов погибло еще одно животное. Оставшиеся в живых крысы не передвигались по клетке, лежали на боку, приняв атипичную сгибающую для живота позу, с упором на передние лапы, поджав задние. Они не принимали корм и воду. Шерсть животных была взъерошенной, дыхание поверхностным. Передняя брюшная стенка была резко болезненной.

Время гибели последней крысы контрольной группы зафиксировано на 100-часовой отметке. Животное не принимало пищу и воду, не передвигалось по клетке, не реагировало на звуковые и тактильные раздражители.

В группе сравнения крысы, получавшие с фармакотерапевтической целью антиоксидант тиотриазолин, показали указанный в таблице 2 процент летальности в значительно более ранние сроки после моделирования калового перитонита.

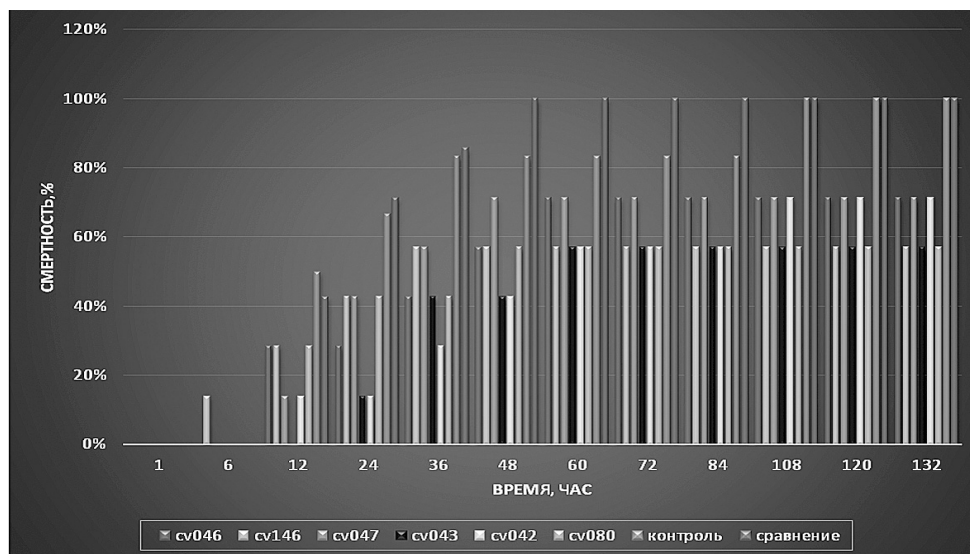


Рис. 3. Динамика показателя летальности крыс с каловым перитонитом и фармакокоррекцией частично гидрированными пиридинами, производными тиоацетамида

Таблица 2

Динамика гибели крыс с каловым перитонитом на фоне фармакокоррекции тиотриазолином

Время после введения каловой взвеси	% гибели	Клинические особенности
1 час	0%	Животные находятся в возбужденном состоянии
6 часов	0%	Отмечается вялость и заторможенность животных
12 часов	42,8%	Животные не употребляют корм
24 часа	71,4%	Крысы сбились в клубочки в углу клетки, не ложатся на живот, передняя брюшная стенка напряжена
36 часов	85,7%	Животное не употребляет ни воду, ни корм, не реагирует на звуковые раздражители
48 часов	100%	Наступила гибель последней крысы

Динамика показателя смертности крыс шести опытных групп, которым после внутрибрюшинного введения 20%-ной каловой взвеси осуществлялась фармакокоррекция частично гидрированными пиридинами, производными цианоацетамида, представлена на рис. 3. Так, уже к 12-му часу наблюдения нами зарегистрирован в два раза меньший процент гибели крыс в опытных группах в сравнении с контрольной и группой сравнения (на фоне тиотриазолина).

В период с 24 до 60 часов животные всех опытных групп были вялыми, заторможенными, лежали, сбившись в углу клетки. На 35-м часу после моделирования калового перитонита погибла четвертая крыса в опытной группе CV146. В дальнейшем гибели в этой опытной группе крыс не наблюдалось.

Анализ показателей ранней летальности к 12-му часу после моделирования, приведенный в табл. 3, в опытной группе CV043 свидетельствует о нулевой смертности.

Как видно из рис. 3, наиболее высокую протекторную активность в отношении абдоминального

сепсиса показали образцы CV043, CV080 и CV146. В соответствующих опытных группах зарегистрирована летальность на уровне 57,1% в первые 60 часов после введения каловой взвеси в брюшинную полость. Однако эти частично гидрированные пиридины, однократно введенные через час после моделирования перитонита, предотвратили гибель оставшихся крыс до конца эксперимента (табл. 4).

Оценивая клинические особенности течения экспериментального калового перитонита у крыс опытных групп, следует акцентировать внимание на том, что однократное введение образцов изучаемых замещенных ди- и тетрагидропиридинов с лабораторными шифрами CV042, CV043, CV046, CV047, CV080 и CV146 способствовало тому, что к 72-му часу у выживших лабораторных животных появились аппетит и желание потреблять воду, полноценная двигательная активность и реакция на звуковые раздражители. Видимых признаков общего интоксикационного синдрома с этого времени до окончания 14 суток наблюдения нами отмечено не было.

Таблица 3

Динамика ранней гибели крыс с каловым перитонитом и фармакокоррекцией частично гидрированными пиридинами, производными тиоацетамида

Час / Группа	1	6	12	24	36	48	60	72	84	96
Контроль	0%	0%	50%	66,6%	83,3%	83,3%	83,3%	83,3%	83,3%	83,3%
Сравнение	0%	0%	42,8%	71,4%	85,7%	100%	100%	100%	100%	100%
CV046	0%	0%	28,6%	28,6%	42,8%	57,1%	71,4%	71,4%	71,4%	71,4%
CV146	0%	14,1%	28,6%	42,8%	57,1%	57,1%	57,1%	57,1%	57,1%	57,1%
CV047	0%	0%	14,1%	42,8%	57,1%	71,4%	71,4%	71,4%	71,4%	71,4%
CV043	0%	0%	0%	14,1%	42,8%	42,8%	57,1%	57,1%	57,1%	57,1%
CV042	0%	0%	14,1%	14,1%	28,6%	42,8%	57,1%	57,1%	57,1%	71,4%
CV080	0%	0%	28,6%	42,8%	42,8%	57,1%	57,1%	57,1%	57,1%	57,1%

Таблица 4

Динамика отсроченной гибели крыс с каловым перитонитом и фармакокоррекцией частично гидрированными пиридинами, производными тиоацетамида

Час / Группа	108	120	132	7-е сутки	10-е сутки	14-е сутки
Контроль	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Сравнение	100%	100%	100%	100%	100%	100%
CV046	71,4%	71,4%	71,4%	71,4%	71,4%	71,4%
CV146	57,1%	57,1%	57,1%	57,1%	57,1%	57,1%
CV047	71,4%	71,4%	71,4%	71,4%	71,4%	71,4%
CV043	57,1%	57,1%	57,1%	57,1%	57,1%	57,1%
CV042	71,4%	71,4%	71,4%	71,4%	71,4%	71,4%
CV080	57,1%	57,1%	57,1%	57,1%	57,1%	57,1%

Нами осуществлялось моделирование исследования эффективности замещенных ди- и тетрагидропиридинов с шифром CV043 при изучении показателей смертности крыс с экспериментальным каловым перитонитом после введения синтезированных нами малотоксичных образцов новых частично гидрированных пиридинов, производных цианоацетамида.

Как и в любом регрессионном анализе, первая часть вывода содержит данные о базовой модели (Block 0), значение -2LL для модели без предикторов составляет 35,665. Затем представлена модель с одной независимой переменной CV043 (ID). В одной таблице представлены значения нескольких тестов для оценки качества построенной модели. Мы ви-

дим (рис. 4), что для модели с одной переменной значение -2LL уменьшилось (35,660), значение χ^2 составляет 0,005, на уровне значимости 0,944 (overall (score) test), что не позволяет нам принять нулевую гипотезу, значит, предиктор улучшает предсказательную способность модели. В данной таблице также представлены значения тестов likelihood ratio test, χ^2 при сравнении модели с таковыми из предыдущего шага (при этом представляет собой разность между -2LL шагов 0 и 1) и блока (разность между значениями -2LL блоков), но так как у нас модель одна и имеет единственный предиктор, то эти два показателя идентичны. Чаще всего показатели всех тестов имеют одну тенденцию и близки по значениям.

Универсальные критерии коэффициентов модели^а

-2 Log- правдоподобие	Общая (оценка)			Изменение от предыдущего шага			Изменение от предыдущего блока		
	Хи-квадрат	ст.св.	Знач.	Хи-квадрат	ст.св.	Знач.	Хи-квадрат	ст.св.	Знач.
35,660	,005	1	,944	,005	1	,944	,005	1	,944

Рис. 4. Оценка коэффициентов модели с одним предиктором

Далее следует таблица с переменными, вошедшими в модель (рис. 5). В модели Кокса нет константы. Коэффициент регрессионного уравнения (B) для единственного фактора «возраст» составляет

0,017 (однако его сложно интерпретировать, так как значение регрессионного коэффициента не дает информации о силе влияния переменной на риск развития исхода).

Переменные в уравнении

	B	SE	Вальд	ст.св.	Знач.	Exp (B)	ДИ 95,0% для Exp(B)	
							Нижняя	Верхняя
ID	,017	,247	,005	1	,944	1,018	,628	1,650

Рис. 5. Переменные в уравнении регрессии

Далее в таблице представлены стандартная ошибка коэффициента B (S.E.); критерий Вальда (Wald, критерий значимости коэффициента B для соответствующей независимой переменной, зависит от значения критерия и числа степеней свободы (df)); статистическая значимость критерия Вальда (Sig., при значениях <0,05 независимая переменная вносит значимый вклад в предсказательную способность модели); Exp(B) – экспонента B, или eB, отражает отношение рисков. При увеличении на единицу риск более раннего наступления исхода увеличивает-

ся в 1,018 раза, или на 2,1%. Границы 95%-ного ДИ (95,0% CI for Exp(B)) отражают, в каких пределах с вероятностью 95% находится значение этого коэффициента для популяции, из которой была сформирована изучаемая выборка. Чем шире будут границы интервала, тем менее точно значение коэффициента b отражает его значение переменной для генеральной совокупности, и наоборот.

На рис. 6 отражена графически вероятность того, что у крыс в первые 50 часов не будет зарегистрирована смертность в течение периода наблюдения.

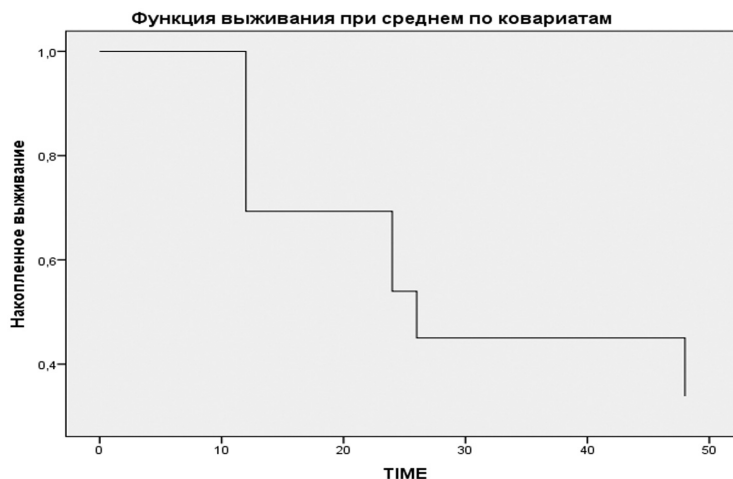


Рис. 6. График кумулятивной выживаемости в период наблюдения

Каждая точка на кривой показывает, какова вероятность того, что усредненное животное (то есть имеющее средние значения всех предикторов) нашей выборки будет живым, оставшись в выборке до момента времени, который мы выберем по оси абсцисс.

Выводы

Таким образом, проведенные скрининговые исследования детоксицирующей и антитоксической активности 6 образцов частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида, на модели калового перитонита показали их способность после однократного внутривенного введения в дозе 5 мг/кг предотвращать гибель от 28,6% до 42,9% животных.

При этом показатели ранней летальности от калового перитонита в первые 12 часов на фоне фармакокоррекции соединением CV043 были на уровне нулевых значений.

Процент летальности крыс, получавших CV047, CV042 в качестве фармакокорректора острого экспериментального перитонита, был в три раза ниже, чем в контроле.

Уровень смертности крыс в опытной группе CV146 в остром периоде был ниже, чем в контроле, в два раза.

В связи с этим, учитывая низкую токсичность исследуемых образцов изучаемых замещенных ди- и тетрагидропиридинов, их следует считать перспективными в плане дальнейших доклинических и клинических исследований в качестве эффективных средств фармакотерапии перитонита и абдоминального сепсиса.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Суковатых Б.С., Блинков Ю.Ю. Новые способы лечения распространенного перитонита // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2014. Т. 12. № 2. С. 165–176. [Sukovatykh B.S., Blinkov Yu.Yu. New methods of treatment of common peritonitis. *Vestnik eksperimental'noi i klinicheskoi khirurgii*. 2014;12(2):165-176. (In Russ.)]

2. Векслер Н.Ю. Оптимизация интенсивной терапии больных с гнойно-воспалительными заболеваниями брюшной полости методами детоксикации и дезинтоксикации // Медицинский альманах. 2013. № 3 (27). С. 100–101. [Veksler N.Yu. Optimization of intensive care in patients with purulent-inflammatory diseases of the abdominal cavity by detoxification and detoxification methods. *Meditsinskii al'manakh*. 2013;3(27):100-101. (In Russ.)]

3. Малков И.С., Салахов Э.К. Оценка эффективности лечения больных с распространенным перитонитом // Практическая медицина. 2010. № 1 (40). С. 82–84. [Malkov I.S., Salakhov Ye.K. Evaluation of the effectiveness of treatment of patients with advanced peritonitis. *Prakticheskaya meditsina*. 2010;1(40):82-84. (In Russ.)]

4. Сивак К.В., Васин А.В., Егоров В.В. и др. Аденозиновый рецептор A2A лекарственная мишень для терапии сепсиса // Молекулярная биология. 2016.

Т. 50. № 2. С. 231–245. [Sivak K.V., Vasin A.V., Egorov V.V. et al. Adenosine receptor A2A drug target for sepsis therapy. *Molekulyarnaya biologiya*. 2016;50(2):231-245. (In Russ.)]

5. Головкин А.С., Асадуллина И.А., Кудрявцев И.В. Пуриnergическая регуляция основных физиологических и патологических процессов // Медицинская иммунология. 2018. Т.20. № 4. С. 463–476. [Golovkin A.S., Asadullina I.A., Kudryavtsev I.V. Purinergic regulation of basic physiological and pathological processes. *Meditsinskaya immunologiya*. 2018;20(4):463-476. (In Russ.)]

6. Martin C., Leone M., Viviani X. et al. High adenosine plasma concentration as a prognostic index for outcome in patients septic shock. *Crit. Care Med*. 2000;28(9):3198-3202.

7. Dyachenko V.D., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P. A new method for the synthesis of N-methylmorpholinium 4-aryl-5-cyano-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-6-thiolates and their properties. *Russian chemical bulletin*. 1997;46(10):1758-1762.

8. Nesterov V.N., Krivokolysko S.G., Dotsenko V.V., Litvinov V.P. Synthesis, properties, and structures of ammonium 4-aryl-5-cyano-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-6-thiolates. *Russian chemical bulletin*. 1997;46(5):990-996.

9. Dyachenko V.D., Mitroshin A.E., Litvinov V.P. Synthesis and properties of 6-oxo-3,5-dicyano-1,4,5,6-tetrahydrospiro-(4'-R-cyclohexane-1',4-pyridine)-2-thiols and -selenols. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 1996;32(9):1058-1065.

10. Bauman L., Krauze A., Chernova L., Sile L., Duburs G., Stradins J. Synthesis and Electrochemical Oxidation of Nitriles of 4-Aryl-2-carbamoylmethylthio-5-ethoxycarbonyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic Acids. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2003;39(12):1591-1599.

11. Litvinov V.P., Krivokolysko S.G., Rusanov E.B. Cascade heterocyclization in the synthesis of new sulfur-containing 1,4-dihydropyridines and 1,4,5,6,7,8-hexahydroquinolines. *Doklady Chemistry*. 2001;377(4):94-100.

12. Gfeller D., Michielin O., Zoite V. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules. *Bioinformatics*. 2013;29(23):3073-3079.

13. Ермола Ю.А., Сатаева Т.П. Морфологические изменения легких при моделировании экспериментального перитонита // Современные научные исследования и инновации. 2017. № 2. [Ermola Yu.A., Sataeva T.P. Morfologicheskie izmeneniya legkikh pri modelirovanii eksperimental'nogo peritonita. *Sovremennye nauchnye issledovaniya i innovatsii*. 2017;2. (In Russ.)] Доступно по: <http://web.snauka.ru/issues/2017/02/77888>. Ссылка активна на 12.06.2020.

14. Шарашова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М.А., Гржибовский А.М. Применение регрессии Кокса в здравоохранении с использованием пакета статистических программ spss // Наука и здравоохранение. 2017. № 6. [Sharashova E.E., Kholmatoeva K.K., Gorbatova M.A., Grzybovsky A.M. Application of Cox regression in healthcare using the SPSS statistical software package. *Nauka i zdravookhranenie*. 2017;6. (In Russ.)] Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-regressii-koksa-v-zdravookhraneniis-ispolzovaniem-paketa-statisticheskikh-programm-spss>. Ссылка активна на 6.10.2020.

ПРОФИЛАКТИКА ЙОДНОГО ДЕФИЦИТА: ИНФОРМИРОВАННОСТЬ И ОТНОШЕНИЕ СТАРШЕКЛАССНИКОВ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

¹Грицинская В.Л., ²Гладкая В.С.

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия (194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2), e-mail: VGladkaya@mail.ru

²ФГБОУ ВО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова», Абакан, Россия (655017, Республика Хакасия, г. Абакан, ул. Ленина, 90)

Цель: определить уровень знаний школьников о последствиях недостаточности йода для организма человека и оценить приверженность подростков мегаполиса к профилактическому поведению. В статье представлены результаты интервьюирования школьников Санкт-Петербурга по проблеме профилактики йодного дефицита. Проведен анонимный опрос учащихся старших классов (n=672) общеобразовательных школ с помощью специально разработанной анкеты. На основании балльной оценки полученных ответов выделены группы с высоким, средним и низким уровнями информированности и профилактического поведения школьников. Выявлены недостаточная осведомленность учащихся о возможностях профилактики недостаточности йода в организме; низкая приверженность к регулярному употреблению йодированной соли (23,2%), богатых йодом продуктов (38,2%) и йодсодержащих препаратов (18,8%). Даже в группе школьников с высокой степенью информированности о влиянии дефицита йода на организм подростков достаточный уровень профилактики отмечается лишь у 35,1% учащихся. Подчеркнуто, что необходимым условием, способствующим сохранению здоровья и репродуктивного потенциала детского населения, является оптимизация методов образовательных программ для подрастающего поколения по профилактике заболеваний, обусловленных недостаточным обеспечением организма йодом.

Ключевые слова: йодный дефицит, профилактика, школьники, подростки.

ST. PETERSBURG HIGH SCHOOL STUDENTS' AWARENESS AND ATTITUDE TOWARD IODINE DEFICIENCY PREVENTION

¹Gritsinskaya V.L., ²Gladkaya V.S.

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia (194100, St. Petersburg, Litovskaya St., 2), e-mail: VGladkaya@mail.ru

²Khakass State University, Abakan, Russia (655017, Republic of Khakassia, Abakan, Lenin Ave, 90)

The purpose of the research is to determine the level of knowledge of schoolchildren about the effect of iodine deficiency on the human body and to teenagers' attitude to its prevention in megalopolis settings. The article presents the results of interviewing schoolchildren of St. Petersburg on the problem of iodine deficiency prevention. An anonymous survey of high school students (n=672) of secondary schools was carried out using a specially designed questionnaire. Based on the responses received, groups with high, medium and low levels of awareness and preventive behavior of schoolchildren were identified. The research revealed the following: lack of students' awareness of the possibilities of iodine deficiency prevention; low adherence to regular consumption of iodized salt (23,2%), iodine-rich food (38,2%) and iodine-containing supplements (18,8%). Even in the group of schoolchildren with a high degree of awareness of iodine deficiency effect on the human body, a sufficient level of prevention is observed only in 35,1% of the students. It is emphasized that optimization of educational programs for the younger generation on prevention of diseases caused by insufficient iodine supply is essential for maintaining health and reproductive potential of the child population.

Keywords: iodine deficiency, prevention, schoolchildren, adolescents.

Введение

До настоящего времени не теряет своей актуальности медико-социальная проблема: высокая распространенность патологических состояний организма человека, обусловленных низким уровнем йода в биосфере. Эндемичными по природному дефициту йода являются более 70% территории нашей страны. Заболевания, в основе которых лежит недостаток йода в почве, воде и продуктах питания в регионе, вы-

являются у 10–15% городского населения и у 13–35% жителей сельской местности в России [1].

Разнообразные клинические симптомы, связанные с недостаточным поступлением йода в организм, обусловлены неадекватным синтезом гормонов щитовидной железы. Для растущего организма устойчивый тиреоидный гомеостаз наиболее необходим в антенатальный период и первые годы жизни ребенка. Однако недостаточная обеспеченность йодом

в подростковом возрасте также способна негативно влиять на физическое, половое развитие и интеллектуальный уровень [2, 3].

В проведенных исследованиях в районах, эндемичных по зубу, выявлено понижение интеллектуального коэффициента населения; по мнению авторов, данный эффект в значительной степени обусловлен ростом доли людей старших возрастных групп с легкими психическими и ментальными нарушениями [1, 4].

Теоретически доказано, что поступление извне в организм адекватного количества йода способно в полной мере предупредить развитие йододефицитных заболеваний. Тем не менее существующие социально-экономические ограничения проведения различных способов дополнительного йодирования не позволяют уменьшить распространенность состояний, обусловленных йодным дефицитом. Мировая практика обогащения рациона питания продуктами с высоким содержанием йода и использования йодированной поваренной соли при приготовлении пищи доказала эффективность профилактики йододефицитных состояний [5]. Для реализации «Глобального плана действий по профилактике неинфекционных заболеваний на 2013–2020 годы» Всемирная организация здравоохранения (WHO) предусматривала широкое внедрение обогащения йодом пищевой соли с целью повсеместной ликвидации йододефицитных заболеваний [6]. В Российской Федерации в 2016 году во многих регионах проводилась Всероссийская акция «Соль + йод IQ сэкономит», целью которой была популяризация знаний по предупреждению заболеваний, связанных с дефицитом йода. Тем не менее данные проведенного в последующие годы опроса различных групп населения показали недостаточную информированность о методах профилактики дефицита йода [7–11]. Фактическое потребление йода жителями нашей страны составляет менее 80 мкг в день, что ниже физиологической нормы [8].

Результаты обследования жителей Санкт-Петербурга свидетельствуют, что Ленинградская область относится к регионам с легкой степенью природного дефицита йода. Авторы отметили недостаточную эффективность существующей в последние десятилетия профилактики йододефицита: 59,3% жителей города, вне зависимости от социального положения, не используют в питании йодированную соль; 35,5% – не употребляют препараты, содержащие йод [12, 13]. Учитывая вышесказанное, мы провели наше исследование.

Цель: определить уровень знаний школьников о последствиях недостаточности йода для организма человека и оценить приверженность подростков мегаполиса к профилактическому поведению.

Материал и методы

Нами методом случайной выборки проведено интервьюирование старшеклассников общеобразовательных школ Санкт-Петербурга. Всего на основе добровольности и анонимности в исследовании приняли участие 672 учащихся (334 девушки и 338 юношей) в возрасте от 15 до 17 лет. Для проведения исследования нами разработана анкета, включающая 12 вопросов и балльную оценку полученных ответов. Ответы на пункты анкеты позволили дать оценку уровня знаний респондентов о последствиях недостатка йода для человека; определить частоту употребления учащимися йодированной соли, про-

дуктов с высоким содержанием йода и йодсодержащих медикаментов. По сумме полученных баллов за ответы на вопросы школьники разделены на группы: с высоким, средним и низким уровнями информированности и профилактического поведения.

Статистическая обработка данных анкетирования проведена методами вариационной статистики с помощью прикладных программ STATISTICA 10.0 ©STATSOFT, USA. Значимость межгрупповых различий показателей определялась с использованием χ^2 -критерия Пирсона (с поправкой Йейтса). Различия результатов считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

На распространенность заболеваний, обусловленных недостатком йода, влияет множество факторов: экологические условия района проживания, уровень осведомленности жителей о последствиях йододефицита, доступность для населения качественных продуктов и качественной питьевой воды, национальные традиции [1]. На снижение уровня заболеваемости в экологически неблагоприятных регионах в значительной степени оказывает влияние эффективность образовательного компонента, который нивелирует недостаток знаний о негативных последствиях недостатка йода и формирует профилактическое поведение населения.

По данным нашего исследования, о наличии биосферного дефицита йода в Ленинградской области информировано 41,7% школьников; затруднились с ответом 34,9% учащихся и 23,4% старшеклассников считают, что данной проблемы в регионе не существует. Недостаток йода и обусловленная им дисфункция щитовидной железы в большей степени оказывают негативное влияние на формирование и функционирование центральной нервной системы. Также в перечень клинических проявлений йодного дефицита входят задержка физического и полового развития, снижение уровня работоспособности и иммунной защиты. Среди последствий йодного дефицита 16,9% учеников отметили нарушение нервно-психического развития; 26,8% – отставание в физическом развитии; 31,9% (24,8% юношей и 39,5% девушек; $p < 0,001$) – частые острые респираторные инфекции; 16,4% (18,9% юношей и 13,2% девушек; $p = 0,04$) – задержку полового развития. Затруднились с выбором ответа 31,2% (38,7% юношей и 24,3% девушек; $p < 0,001$) учащихся. Обусловленный дефицитом йода гипотиреоз оказывает негативное влияние на организм человека в любом возрасте, но его последствия наиболее значимы во внутриутробный период развития. Из обозначенных в анкете этапов онтогенеза, в которые недостаток йода наиболее неблагоприятен для организма, 16,4% школьников выделили внутриутробный период; дошкольный возраст – 20,2%; подростковый возраст – 36,7% (32,4% юношей и 41,0% девушек; $p = 0,015$). Выбор ответа вызвал затруднение у 29,9% (37,4% юношей и 23,8% девушек; $p < 0,001$) старшеклассников.

При оценке методов профилактики недостатка йода большинство школьников (62,5%) отметили их доступность и низкую стоимость; 27,7% подростков считают способы профилактики труднодоступными и дорогими; однако 9,8% не имеют информации о возможности профилактики. Аналогичное исследование, проведенное среди школьников Тюмени, показало, что 78,3% учащихся знают о доступности методов профи-

лактики йодного дефицита; причем с возрастом информированность у респондентов увеличивается [10]. Среди продуктов питания с высоким содержанием йода 57,4% респондентов назвали морскую капусту (62,7% девушек и 52,9% юношей; $p=0,016$). Морскую рыбу в качестве поставщика йода выбрали 48,2% учащихся (55,8% девушек и 40,1% юношей; $p<0,001$). К продуктам с высоким содержанием йода также были отнесены речная рыба (16,8% школьников; 11,2% юношей и 22,6% девушек; $p<0,001$), свежие овощи и фрукты (10,7%), мясо животных и мясные изделия (7,8%), молоко (0,3%), крупы и макаронные изделия (2,4%). Затруднились с выбором 20,8% респондентов (14,5% девушек и 26,8% юношей; $p<0,001$).

Йод относится к эссенциальным микроэлементам и должен поступать извне регулярно, поскольку не обладает возможностью депонироваться в организме человека. Доступный способ удовлетворить суточную потребность организма в йоде – использование при приготовлении пищи йодированной поваренной соли, которая имеет низкую стоимость, доступна всем слоям населения и не имеет противопоказаний к применению. Однако условия и длительность хранения поваренной соли способны существенно влиять на исходный уровень содержания в ней йода. Традиционно для йодирования поваренной соли применяют калий йодистый (йодид калия) и калий йодноватокислый (йодат калия). В 2018 году в Российской Федерации принят национальный стандарт, который регламентирует в качестве единственного варианта обогащения соли йодатом калия (KIO_3); что позволяет увеличить сохранность фактической массовой доли йода в соли на срок до 24 месяцев с момента производства.

В рекомендациях ВОЗ обозначено, что для адекватной профилактики йододефицитных состояний необходимый охват доступности йодированной соли должен составлять более 90% домохозяйств [9]. В настоящий момент в 95 странах мира законодательно закреплено обязательное йодирование поваренной соли; но в нашей стране такой закон до сих пор не принят [4].

Анализ ответов участников анкетирования выявил, что йодированную поваренную соль приобретает всего 18,5% домохозяйств (22,4% семей девушек и 14,2% семей юношей; $p=0,006$); данные представлены на рисунке 1. Морскую соль, которая также обогащена йодом, покупают 20,4% семей учащихся. Приобретают обычную пищевую соль или не обращают внимания на качество поваренной соли в 61,1% семей подростков.

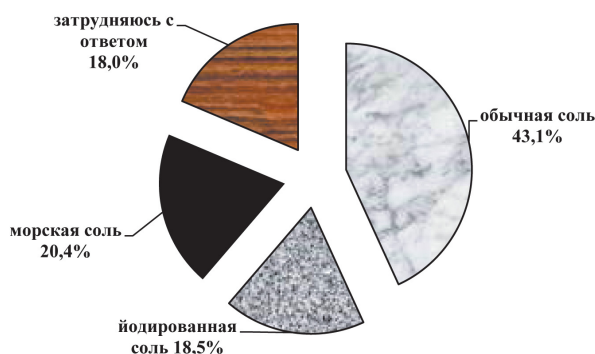


Рис. 1. Распределение респондентов по предпочтениям покупки соли

В домашних условиях употребляют чаще йодированную соль 23,6% подростков; в семьях остальных учащихся дотация йода с солью происходит редко или отсутствует совсем (рис. 2).

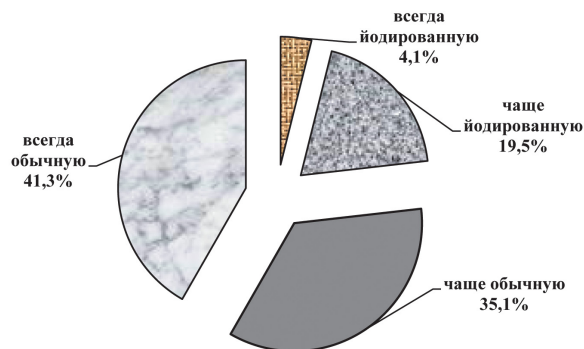


Рис. 2. Распределение респондентов по употреблению соли в домашних условиях

Уровень содержания йода в поваренной соли в значительной степени зависит от условий, в которых она хранится в домашних условиях. Оптимальные условия, обеспечивающие минимизацию потерь йода в соли, – хранение ее в сухом, темном и прохладном месте в герметичной таре. Знают, что йодированная соль лучше сохраняет свои свойства в емкости с плотной крышкой, 57,9% школьников (53,5% юношей и 64,2% девушек; $p=0,003$). Часть респондентов считают, что возможно соль хранить в открытой солонке (5,6%) и магазинной упаковке (12,4%); остальные 24,1% подростков (29,9% юношей и 18,5% девушек; $p=0,003$) затруднились в выборе ответа. Значительные потери йода, содержащегося в соли, возможны при нарушении технологии приготовления пищи. Так, при кипячении и/или длительном повторном нагревании йод, который содержался в соли, практически полностью улетучивается из блюда. Солят пищу непосредственно перед подачей блюда на стол только 12,1% участников опроса; в конце приготовления – 17,1% подростков.

Мы проанализировали рацион питания школьников с целью оценки возможности поступления в их организм йода из пищевых продуктов. В морепродуктах содержание йода достаточно высокое. Для участников опроса из морепродуктов в большей степени была доступна морская рыба, которая присутствовала в питании ежедневно у 4,7% обучающихся (у 3,0% девушек и у 6,2% юношей; $p=0,048$). Не чаще одного раза в недельном меню были морепродукты у 33,2% учащихся; не более 2–3 раз в месяц – у 29,7% респондентов. Практически исключены из питания морепродукты (в рационе присутствуют реже, чем один раз в месяц) у 32,4% школьников.

Учитывая, что в последние два десятилетия в России групповая (в организованных детских коллективах) профилактика йодного дефицита йодсодержащими препаратами не проводится, прием лекарственных и поливитаминных препаратов возможен лишь в индивидуальном порядке. В нашем исследовании регулярно круглогодично получали препараты, содержащие йод, лишь 5,9% респондентов (7,1% юношей и 4,7% девушек); данные представлены на рисунке 3.

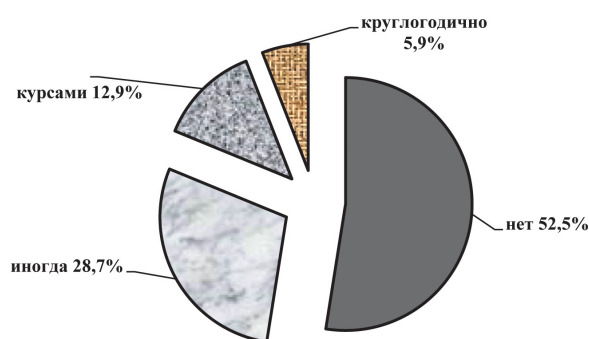


Рис. 3. Распределение респондентов по частоте приема препаратов йода

Курсами, преимущественно в составе поливитаминных препаратов, в осенне-зимний период йод получали 14,7% девушек и 11,2% юношей; эпизодически получают йод с медикаментами 31,4% учениц и 26,0% учеников. Более половины школьников (49,1% девушек и 55,7% юношей) никогда не получали йодсодержащие препараты. Следует отметить, что из числа учащихся, принимавших препараты йода, достаточные возрастные дозы для профилактики недостатка йода (150–200 мкг) получали лишь 8,3% респондентов. Принимали медикаменты, содержащие 100 мкг йода, 5,4% учеников; с дозировкой йода 50 мкг и менее препараты получали 8,4% респондентов; остальные участники опроса не смогли назвать дозу йода в принимаемых препаратах.

На основании балльной оценки полученных ответов выделены группы с высоким, средним, низким уровнями информированности и профилактического поведения школьников. Высокий уровень информированности выявлен у 39,0% (36,1% юношей и 41,9% девушек), средний уровень – у 46,4% (43,2% учеников и 49,7% учениц), низкий уровень – у 14,6% (20,7% юношей и 8,4% девушек; $p < 0,001$) школьников. Высокий уровень профилактического поведения отмечен менее чем у одного процента школьников (1,3% девочек и 0,6% мальчиков), средний уровень – у 22,6% (22,7% девочек и 22,5% мальчиков), низкий – у 76,5% (76,0% девочек и 76,9% мальчиков) учеников. Проанализированы виды профилактического поведения в зависимости от уровня информированности школьников. Среди школьников с высоким уровнем информированности лишь у 1,5% был высокий уровень профилактического поведения; у 33,6% – средний и у 64,9% – низкий уровень коррекции йододефицита. Таким образом, высокий уровень информированности не является гарантом ежедневной профилактической практики йододефицита, что совпадает с данными других авторов [10]. Еще более низкая приверженность к профилактическому поведению отмечена при снижении информированности школьников.

Так, у учащихся со средним уровнем информированности лишь у 0,8% респондентов был высокий уровень профилактического поведения; у 17,5% – средний уровень, а низкий уровень – у 81,7% учеников. Среди учащихся с низким уровнем информированности у 8,6% был средний и у 91,4% низкий уровень профилактического поведения.

Выводы

Учитывая, что подростковый возраст – период онтогенеза, когда недостаток йода может потенцировать задержку роста и биологического созревания, формирование и совершенствование основ здорового образа жизни является чрезвычайно актуальным. Проведенное нами исследование старшеклассников мегаполиса выявило:

1. Принявшие участие в анкетировании подростки Санкт-Петербурга имеют среднюю осведомленность о доступности мер профилактики и последствиях дефицита йода.

2. Даже среди школьников с достаточной степенью информированности о негативных последствиях недостаточного обеспечения организма йодом менее 1/3 понимают значимость регулярного использования в питании йодированной соли для снижения заболеваемости, повышения умственной и физической работоспособности, обеспечения репродуктивного благополучия.

3. Эффективность профилактики недостатка йода существенно зависит от уровня образовательного компонента, ликвидирующего недостаток информированности о существовании проблемы и потенцирующего профилактическое поведение школьников.

4. Обосновано проведение образовательных мероприятий, направленных на формирование у школьников осознанной необходимости в постоянном употреблении в пищу йодированной соли; обогащения рациона питания продуктами с высоким содержанием йода, а также фармацевтических препаратов йода.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Абдулхабилова Ф.М., Герасимов Г.А. Йододефицитные заболевания в Российской Федерации: время принятия решений. Москва, 2012. [Troshina E.A., Platonova N.M., Abdulhabirova F.M., Gerasimov G.A. Ioddefitsitnye zabolevaniya v Rossiiskoi Federatsii: vremya prinyatiya reshenii. Moscow, 2012. (In Russ.)]

2. Свиридонова М.А. Дефицит йода, формирование и развитие организма // Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2014. Т. 10. № 1. С. 9–20. [Sviridonova M.A. Iodine Deficiency and Human Development. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. 2014; 10(1): 9–20. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/cet201410121-30>.

3. Зарытовская Н.В., Калмыкова А.С. Становление биологического созревания в йододефицитном регионе в возрастном аспекте // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 4. С. 345. [Zarytovskaya N.V., Kalmykova A.S. Formation of biological maturation in iodine deficiency regions in the age aspect. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 4:345. (In Russ.)]

4. Жилиякова А.С. Проблема йодного дефицита в окружающей среде // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2013. Т. 3. № 2. С. 454. [Zhilyakova A.S. The problem of iodine deficiency in the environment. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsii*. 2013; 3(2): 454. (In Russ.)]

5. World Health Organization. Guideline: fortification of food-grade salt with iodine for the prevention and control of iodine deficiency disorders. Geneva. WHO. 2014.

6. ЮНИСЕФ; Глобальная сеть по йоду. Рекомендации по мониторингу программ йодирования соли и оценке статуса йодной обеспеченности населения (русскоязычная версия) // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2018. Т. 14. № 2. С. 100–112. [UNICEF; IGN. Guidance on the monitoring of salt iodization programmes and determination of population iodine status: Russian language version. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. 2018;14(2):100-112. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/ket9734>.

7. Ковальжина Л.С., Шарухо Г.В., Суппотова Л.А., Макарова О.Б. Йодированная соль как универсальное средство профилактики йодного дефицита: информированность и потребительский выбор населения йододефицитного региона // Здоровье населения и среда обитания. 2015. Т. 7. № 268. С. 21–24. [Koval'zhina L.S., Sharuhov G.V., Suppotova L.A., Makarova O.B. Iodized salt as a universal means of preventing iodine deficiency: awareness and consumer choice of population of the iodine deficiency region. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2015; 7(268): 21-24. (In Russ.)]

8. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Платонова Н.М., Савчук П.О., Якунчикова М.С. Осведомленность населения России о йододефицитных заболеваниях и способах их профилактики // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2016. Т. 12. № 3. С. 25–30. [Mel'nichenko G.A., Troshina E.A., Platonova N.M., Savchuk P.O., Yakunchikova M.S. The awareness of Russians about iodine deficiency diseases and methods of it's prevention. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. 2016;12(3):25-30. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/ket2016325-30>.

9. Степанова Е.М., Моругова Т.В., Авзалетдинова Д.Ш., Денисова С.А. Оценка эффективности йодной профилактики в г. Уфе // Медицинский вестник Башкортостана. 2016. Т. 11. № 6 (66). С. 71–75. [Stepanova E.M., Morugova T.V., Avzaletdinova D.Sh.,

Denisova S.A. Effectiveness of iodine prophylaxis in Ufa. *Meditsinskii vestnik Bashkortostana*. 2016; 11(6 (66)): 71-75. (In Russ.)]

10. Суплотова Л.А., Макарова О.Б., Ковальжина Л.С., Шарухо Г.В. Профилактика йодного дефицита в Тюменской области: успех или неудача? // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2015. Т.11. № 3. С. 39-46. [Suplotova L.A., Makarova O.B., Koval'zhina L.S., Sharuhov G.V. Prevention of iodine deficiency in the Tyumen region: success or failure? *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. 2015;11(3):39-46. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/ket2015339-46>.

11. Астахова Т.А., Рычкова Л.В., Погодина А.В., Климкина Ю.Н. Состояние здоровья подростков основных этносов Восточной Сибири // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018. № 1. С. 14–17. [Astahova T.A., Rychkova L.V., Pogodina A.V., Klimkina Yu.N. Status of health adolescents of main ethnic groups of Eastern Siberia. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. 2018; (1): 14-17. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13004>.

12. Скородок Ю.Л., Муллахметова З.И., Бондаренко В.Л., Новоселова Н.В., Шабалов Н.П. Распространенность недостаточности йода среди детского населения Санкт-Петербурга // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2014. Т. 93. № 5. С. 38–43. [Skorodok Yu.L., Mullahmetova Z.I., Bondarenko V.L., Novoselova N.V., Shabalov N.P. The prevalence of iodine deficiency among the child population of St. Petersburg. *Pediatriya. Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2014; 93 (5): 38-43. (In Russ.)]

13. Соболева Д.Е., Дора С.В., Каронова Т.Л., Волкова А.Р., Остоухова Е.Н., Быстрова А.А., Шляхто Е.В. Оценка эффективности профилактики дефицита йода у взрослого населения Санкт-Петербурга // Consilium Medicum. 2017. Т.19. № 4. С. 65–69. [Soboleva D.E., Dora S.V., Karonova T.L., Volkova A.R., Ostouhova E.N., Bystrova A.A., Shlyaheto E.V. Assessment of iodine prophylaxis effectiveness in adult population of Saint Petersburg. *Consilium Medicum*. 2017; 19(4): 65-69. (In Russ.)]

УДК 616-06

DOI 10.24412/2220-2021-3-78-82

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ В КИРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Розинова В.А., Симонова О.В., Пленкина Л.В.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: med@kirovngma.ru

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое воспалительное заболевание суставов, относящееся к группе спондилоартритов, при котором возможно поражение внутренних органов, в том числе почек. Цель исследования: изучить распространенность и клинические особенности хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с ПсА в Кировской области. Проведено ретроспективное одномоментное исследование. Выполнен анализ 222 историй болезни пациентов с ПсА (86 мужчин, 136 женщин). Средний возраст больных составил 50 [39; 56] лет. Длительность суставного синдрома – 6 [2; 13] лет. Стаж кожного псориаза – 10 [1; 22,5] лет. При исследовании учитывались анамнез пациентов, показатели лабораторных и инструментальных методов обследования. 55 пациентов из 222 имели ХБП (24,8%). Наиболее распространенной патологией почек являлся тубулоинтерстициальный нефрит (36,4%), достаточно часто встречались мочекаменная болезнь (16,3%) и хронический пиелонефрит (12,7%). Выявлена до-

стойверная связь уровня СКФ с активностью заболевания ($p=0,037$), возрастом пациентов ($p=0,00001$), мочевым синдромом в виде изолированной протеинурии ($p=0,014$). ХБП ассоциировалась с наличием артериальной гипертензии (АГ) ($p<0,001$) и коррелировала с длительностью суставного синдрома ($p=0,01$). ХБП встречается у пациентов с ПсА с высокой частотой (24,8%). Развитие ХБП связано с длительностью суставного синдрома, активностью заболевания и наличием артериальной гипертензии. Наиболее распространенной патологией является интерстициальный нефрит (36,4%).

Ключевые слова: псориатический артрит, хроническая болезнь почек.

PREVALENCE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS IN KIROV REGION

Rozinova V.A., Simonova O.V., Plenkina L.V.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: med@kirovgma.ru

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory joint disease belonging to the group of spondylo-arthritis, in which internal organs, including the kidneys, can be damaged. The objective is to study the prevalence and clinical features of chronic kidney disease (CKD) in patients with PsA in Kirov region. A retrospective cross-sectional study was conducted. Analysis of 222 medical histories of patients with PsA (86 men, 136 women) was performed. The average age of patients was 50 [39; 56] y.o. The duration of articular syndrome is 6 [2; 13] years. The experience of skin psoriasis is 10 [1; 22.5] years. The study took into account the history of patients, results of laboratory studies and instrumental examination. 55 out of 222 patients had chronic kidney disease (CKD). The most common kidney pathology was tubulointerstitial nephritis (36.4%); urolithiasis (16.3%) and chronic pyelonephritis (12.7%) were also quite common. There was a significant association between the GFR level and disease activity ($p=0.037$), patient age ($p=0.00001$), urinary syndrome in the form of isolated proteinuria ($p=0.014$). CKD was also associated with the presence of arterial hypertension (AH) ($p < 0.001$) and correlated with the duration of the articular syndrome ($p=0.01$). CKD occurs in patients with PsA with a high frequency (24.8%). The development of CKD is associated with the duration of articular syndrome, high disease activity and presence of arterial hypertension. The most common pathology is interstitial nephritis (36.4%).

Keywords: psoriatic arthritis, chronic kidney disease.

Введение

Псориатический артрит (ПсА) – это хроническое воспалительное заболевание суставов, обычно ассоциированное с псориазом. Распространенность псориаза составляет около 2–3%, при этом у пациентов с псориазом распространенность артритов составляет, по данным некоторых авторов, от 13,5 до 47,5% [1–2]. На тяжесть течения ПсА влияет не только степень поражения опорно-двигательного аппарата, но и наличие у пациента внесуставного поражения органов и тканей: поражение почек, сердечно-сосудистой системы, глаз, эндокринной системы и др. [1–6]. Причины смерти при данном заболевании тесно связаны с поражением почек и сердечно-сосудистой системы [7]. В связи с этим представляется актуальным изучение распространенности патологии почек у больных с ПсА.

В настоящее время в медицинской терминологии активно используется понятие хронической болезни почек (ХБП). Данное понятие отражает общие принципы формирования нефросклероза, формирует определенные факторы риска развития нефропатий, также дает представление об исходе любого хронического заболевания почек [8].

Учитывая высокую распространенность ПсА в популяции, вероятность поражения почек, во многом определяющее тяжесть течения и прогноз болезни, требуется изучение распространенности ХБП у данной категории пациентов.

Цель исследования: изучить распространенность и клинические особенности хронической болезни почек у пациентов с ПсА в Кировской области.

Материал и методы

Выполнено ретроспективное одномоментное исследование и проанализированы истории болезни 222 пациентов (86 мужчин, 136 женщин), находившихся на лечении в ревматологическом и нефрологическом отделениях Кировской областной клинической больницы 2014–2018 гг. Диагностика ПсА осуществлялась на основании критериев CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis). Критериями включения служили подтвержденный диагноз ПсА, согласно критериям CASPAR, и возраст пациентов старше 18 лет. В таблице 1 представлена характеристика пациентов, включенных в исследование. Средний возраст больных составил 50 [39; 56] лет. Длительность суставного синдрома – 6 [2; 13] лет. Стаж кожного псориаза – 10 [1; 22,5] лет. 28 пациентов были позитивными по HLA B, 27 и 29 пациентов – по HLA B13. Большинство имели умеренную степень активности по индексу DAS 28. Почти все пациенты (93,2%) получали базисную терапию: 70,2% – метотрексат, 10,8% – сульфасалазин, 6,3% – генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), 5% – лефлуномид, 0,9% – циклоспорин. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) принимали 95,5% больных. В структуре коморбидной патологии преобладали гипертоническая болезнь (61,6%), патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (24,3%). В качестве обследования пациентам выполнялись лабораторные тесты (общий анализ крови, СОЭ, общий анализ мочи, определялись биохимические показатели крови: креатинин, С-реактивный белок, также осуществлялось типирование по системе HLA), УЗИ почек и мочевого пузыря, по показаниям экскреторная урография, гистологическое исследова-

ние слизистой оболочки желудка или прямой кишки на амилоид. Скорость клубочковой фильтрации оценивалась по расчетной формуле СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Таблица 1

Характеристика пациентов с псориатическим артритом

Параметр	Значение
Мужчины/женщины, n	86/136
Средний возраст, годы	50 [39; 56]
Длительность суставного синдрома, годы	6 [2; 13]
Длительность кожного псориаза, годы	10 [1; 22,5]
Активность (DAS 28), n (%)	
0-я степень	5 (2,3%)
1-я степень	37 (16,7%)
2-я степень	174 (78,4%)
3-я степень	6 (2,6%)
Функциональная недостаточность суставов, n (%)	
I	30 (13,5%)
II	183 (82,4%)
III	9 (4,1%)
HLA B27+, n	28
HLA B13+, n	29
Терапия, n (%)	207 (93,2%)
Базисная терапия:	
Метотрексат	156 (70,2%)
Сульфасалазин	24 (10,8%)
Лефлуномид	11 (5%)
Циклоспорин	2 (0,9%)
ГИБТ	14 (6,3%)
Коморбидность, n (%)	189 (85,1%)
Гипертоническая болезнь	109 (61,6%)
Прочие кардиологические заболевания	7 (3,2%)
СД II типа	22 (9,9%)
Заболевания ЖКТ	54 (24,3%)

Диагноз ХБП ставился на основании наличия маркеров повреждения почек (протеинурии и/или эритроцитурии), при сохранении их длительности не менее 3 месяцев, также при наличии маркеров необратимых структурных изменений почек, выявленных однократно при прижизненном морфологическом исследовании органа или при выполнении инструментальных методов исследования, снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин./1,73 м², сохраняющегося в течение трех и более месяцев, вне зависимости от наличия других признаков повреждения почек [8].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 10. Для описания количественных переменных, имеющих нормальное распределение, использованы методы описательной статистики с вычислением средних величин и стандартных отклонений. Оценка статистической значимости различий выборочных средних количественных данных, не имеющих нормального распределения, выполнена с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. В качестве критического

уровня статистической значимости (p) выбрано значение p<0,05. Корреляционный анализ проведен с расчетом непараметрического коэффициента Спирмена. Для оценки качественных признаков использовался критерий Фишера. Статистически значимыми различия считались при значениях p<0,05.

Результаты и их обсуждение

Мочевой синдром и ХБП были выявлены у трети пациентов (30,1% и 24,8% соответственно). В таблице 2 представлена частота встречаемости поражения почек по нозологическим единицам, а также по характеру мочевого синдрома.

Таблица 2

Частота встречаемости поражения почек по нозологическим единицам и по характеру мочевого синдрома у пациентов с ПсА

Показатель	Значение, n (%)
Мочевой синдром	67 (30,1%)
Протеинурия	25 (45,5%)
Эритроцитурия	25 (45,5%)
Лейкоцитурия	17 (30,9%)
Мочекаменная болезнь	9 (16,3%)
Амилоидоз	3 (5,5%)
Гломерулонефрит	3 (5,5%)
Тубулоинтерстициальный нефрит	20 (36,4%)
Хронический пиелонефрит	7 (12,7%)
Диабетическая нефропатия	5 (9,1%)
Сочетанная нефропатия:	6 (10,9%)
– Тубулоинтерстициальный нефрит+вторичный амилоидоз	2 (3,6%)
– Гломерулонефрит+МКБ	1 (1,8%)
– Гломерулонефрит +хронический пиелонефрит	1 (1,8%)
– МКБ+вторичный амилоидоз	1 (1,8%)
– Хронический пиелонефрит в сочетании с гипоплазией почки	1 (1,8%)
Ангиомиолиптома	1 (1,8%)
Паранеопластическая нефропатия	1 (1,8%)
Инфекция нижних мочевыводящих путей	8 (3,6%)
ХБП	
1	27 (49%)
2	15 (27%)
3	9 (16%)
4	1 (2%)
5	3 (13%)

У 55 человек из исследованной группы имелась ХБП. Средняя концентрация креатинина в крови у пациентов, имевших ХБП, составила 75,95±5,69 мкмоль/л, средняя СКФ по ЕРІ 89,1±4,3 мл/мин./1,73 м². По результатам СКФ были выявлены группы пациентов с нормальной СКФ (выше 90 мл/мин.) – 64% больных, с пограничной СКФ (60–89 мл/мин.) – 29%, низкой СКФ (59 и ниже) – 7% больных. У 20 пациентов (9%) уровень СКФ был более 120 мл/мин., т.е. можно говорить о гиперфильтрации у данных пациентов. Все пациенты с ХБП С5-стадии имели амилоидоз. Выявлены отрицательная связь СКФ с возрастом (p=0,00001),

положительная связь между СКФ с активностью заболевания ($p=0,00044$), отрицательная связь между наличием протеинурии и уровнем СКФ ($p=0,014$). У 66,1% пациентов с наличием нефропатии имелась артериальная гипертензия, все пациенты с продвинутой стадией ХБП С3–С5 имели артериальную гипертензию. Развитие ХБП ассоциировалось с наличием АГ ($p<0,001$) и коррелировало с длительностью суставного синдрома ($p=0,01$). В группе пациентов, имеющих ХБП, 86,4% пациентов постоянно принимали НПВП. При анализе данных по корреляции у пациентов с ХБП была выявлена положительная связь между такими параметрами, как стаж псориаза и суставного синдрома, стажем псориаза и наличием протеинурии, уровнем креатинина и уровнем протеинурии, уровнем креатинина и уровнем эритроцитурии. Также наблюдалась отрицательная связь между стажем псориаза и уровнем СКФ; уровнем СКФ и уровнем протеинурии ($p<0,05$).

Обсуждение

ПсА на протяжении многих десятилетий считался заболеванием, отличающимся относительно благоприятным течением и прогнозом по сравнению с другими вариантами артритов. В настоящее время данная позиция пересмотрена. ПсА приводит не только к выраженному нарушению опорно-двигательного аппарата человека, но и к увеличению сердечно-сосудистого риска, повышая тем самым летальность в популяции. Согласно литературным данным, смертность при ПсА у женщин превышает популяционную на 59%, а у мужчин на 65%. Ведущими причинами смертности при ПсА являются сердечно-сосудистые заболевания и системный амилоидоз [9].

При анализе полученных результатов следует отметить, что частота встречаемости ХБП в группе пациентов с ПсА составила 24,8%. Полученные результаты приблизительно совпадают с данными др. авторов, где частота распространенности ХБП составляет 23,3% [3]. В нашем исследовании у пациентов, страдающих ХБП, азотовыделительная функция в основном была нормальной, тем не менее у части пациентов отмечено повышение уровня СКФ, что свидетельствует о гиперфилтрации. Проблема гиперфилтрации активно изучается в последние годы и рассматривается как один из механизмов формирования ХБП. В исследованиях, проведенных у пациентов с сахарным диабетом, ожирением, метаболическим синдромом и артериальной гипертензией, было показано, что гиперфилтрация выступает как ранний признак развития ХБП и в дальнейшем способствует более быстрому темпу ее прогрессирования [10, 11]. Одним из тяжелых осложнений ПсА является вторичный амилоидоз почек. В нашем исследовании все пациенты, страдающие ХБП С5, имели амилоидоз, что свидетельствует об актуальности данной проблемы и требует дальнейшего изучения [12]. Выявленная нами положительная связь между СКФ и активностью заболевания, вероятно, обусловлена увеличением в период обострения ПсА дозирровок НПВП и базисных препаратов, которые имеют преимущественно почечный путь выведения. Выявленная отрицательная связь между наличием протеинурии и уровнем СКФ свидетельствует о том, что повреждение гломерулярного аппарата приводит в дальнейшем к гибели действующих нефронов, что в свою очередь ведет к снижению уровня СКФ.

На современном этапе одним из факторов риска развития и прогрессирования ХБП рассматривается артериальная гипертензия [8], и в нашем исследовании все пациенты со стадиями С3–С5 страдали артериальной гипертензией.

Заключение

Таким образом, ХБП встречается у пациентов с ПсА с достаточно высокой частотой (24,8%). Развитие ХБП связано с длительностью суставного синдрома, активностью заболевания и наличием артериальной гипертензии. Наиболее распространенной патологией почек у пациентов с ПсА является интерстициальный нефрит (36,4%). Во всех случаях причиной развития ХБП С5 был амилоидоз. Высокая распространенность ХБП, нередко тяжелое течение с развитием вторичного амилоидоза требуют поиска новых эффективных методов ранней диагностики повреждения почек у пациентов с ПсА.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Молочков В.А. Псориаз и псориагический артрит //Товарищество научных изданий КМК. 2007. С. 197–276 [Molochkov V.A. Psoriasis and psoriatic arthritis. *Tovarishchestvo nauchnykh izdaniy*. 2007; 197-276. (In Russ.)]
2. Кошкин С.В., Рябова В.В., Евсева А.Л., Разумова Л.С., Гребнева В.А., Кушкин Н.С. Мониторинг факторов риска и оценка качества жизни у пациентов с псориазом в Кировской области // Вятский медицинский вестник. 2019. № 3. С. 58–62. [Koshkin S.V., Ryabova V.V., Evseeva A.L., Razumova L.S., Grebneva V.A., Kuklin N.S. Monitoring of risk factors and assessment of quality of life in patients with psoriasis in the Kirov region. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2019; 3: 58-62. (In Russ.)]
3. Alenius G.M. Renal abnormalities in a population of patients with psoriatic arthritis. *J. Rheumatol.* 2001; 30: 271-274.
4. Бадочкин В.В. Суставной синдром и системные проявления псориагического артрита: пособие для врачей. 2006. [Badokin V.V. Sustavnoi sindrom i sistemnye proyavleniya psoriaticheskogo artrita: Manual. 2006. (In Russ.)]
5. Зайцева Н.С. Увеиты. М.: Медицина, 1984. [Zaitseva N.S. Uveity. Moscow: Meditsina; 1984. (In Russ.)]
6. Lambert J.R. Eye inflammation in psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 1976; 35: 354-356.
7. Gladman D.D. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient center. *Arthritis Rheum.* 1998; 41: 1103-1010.
8. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению // Нефрология. 2012. Т. 16. № 1. С. 89–115 [Khronicheskaya bolezny' pochek: osnovnye printsipy skринinga, diagnostiki, profilaktiki i podkhody k lecheniyu. National recommendations. *Nefrologiya*. 2012; 16 (1); 89-115. (In Russ.)]
9. Gladman D., Helliwell P., Mease P. et al. Assesment in patients with Psoriatic Arthritis. *Arth. Rheum.* 2004; 50(1): 24-35.

10. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г. Проблема гиперфильтрации в клинической практике // Клиническая нефрология. 2009. № 1. С.29-40 [Arutyunov G.P., Oganezova L.G. The problem of hyperfiltration in clinical practice. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2009;1: 29-40. (In Russ.)]

11. Wiseman M.J., Saunders A.J., Keen H. et al. Effect of blood glucose control on increased glomerular filtration rate and kidney size in insulin-dependent diabetes. *N. Engl. J. Med.* 1985;312: 617–621.

12. Рамен В.В. Системный амилоидоз на современном этапе: роль поражения почек в прогрессировании заболевания, пути оптимизации диагностики и улучшения прогноза: автореф. дис. <...> д-ра мед. наук. Москва; 2020. 50 с. [Ramen V.V. *Sistemnyi amiloidoz na sovremennom etape: rol' porazheniya pochek v progressirovani zabolevaniya, puti optimizatsii, diagnostiki i uluchsheniya prognoza* [dissertation]. Moscow; 2020. 50 p. (In Russ.)]

УДК 340.692: [347.56:614.256]

DOI 10.24412/2220-2021-3-82-86

КРИМИНАЛИСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ПРЕСТУПЛЕНИЙ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ С ПОЗИЦИЙ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ

¹Калинин Р.Э., ¹Баринов Е.Х., ²Мальцев А.Е.

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия (127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, строение 1), e-mail: ev.barinov@mail.ru

²ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112); e-mail: kirov@sudmed.info

В 2016–2017 гг. наблюдался резкий рост числа уголовных дел, возбужденных по фактам неблагоприятных исходов медицинской помощи. Криминалистами Следственного комитета России были изучены материалы 143 дел и выявлены основные закономерности, присущие совершению преступлений в сфере профессиональной медицинской деятельности. Итогом этой работы стала криминалистическая характеристика данного вида преступлений, которая была направлена в Минздрав России официальным письмом. Данный документ представляет интерес для судебно-медицинских экспертов, организаторов здравоохранения и врачей-клиницистов, регулярно участвующих в проведении комиссионных экспертиз по «врачебным» делам. Особое внимание следует уделить такому элементу, как способ совершения преступления, поскольку в данном разделе характеристики речь идет о дефектах оказания медицинской помощи, сущность и содержание которых является предметом анализа в ходе судебно-медицинских экспертиз по материалам «врачебных» дел. В статье изложен краткий обзор криминалистической характеристики с точки зрения судебно-медицинской экспертизы, учитывая возможности судебной медицины как науки на современном этапе развития. Рассмотрены вопросы постановки целей и задач экспертного исследования на практике при проведении экспертиз по делам, связанным с ненадлежащим оказанием медицинской помощи.

Ключевые слова: судебно-медицинская экспертиза, ненадлежащее оказание медицинской помощи, криминалистическая характеристика.

CRIMINALISTIC CHARACTERIZATION OF PROFESSIONAL CRIMES OF HEALTH CARE PROFESSIONALS FROM THE POINT OF VIEW OF FORENSIC MEDICAL EXAMINATION

¹Kalinin R.E., ¹Barinov E.H., ²Mal'tsev A.E.

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia (127473, Moscow, Delegatskaya St., 20, building 1), e-mail: ev.barinov@mail.ru

²Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: kirov@sudmed.info

In 2016–2017 there was a sharp increase in the number of criminal cases initiated on the facts of unfavorable medical care outcome. Criminologists of Russia's Investigative Committee studied 143 case files and identified some common factors of crimes in the field of medical care. The report on the results of the investigation was sent to the Ministry of health of Russia. This information is of interest to forensic medical experts, public health officials and clinicians. Particular attention should be paid to the section devoted to different ways of committing a crime, where defects in healthcare delivery are described. The article below presents criminalistic characterization of the career crimes committed by health care professionals from the point of view of forensic medical examination, taking into account the possibility of forensic medicine as a science at the present stage of development. The major goals and objectives of forensic investigations in cases, related to improper healthcare delivery are discussed.

Keywords: forensic medical examination, improper healthcare delivery, criminalistic characterization.

Современный этап развития российского социума характеризуется обостренной реакцией общества на случаи неблагоприятных исходов медицинской помощи [1]. Повышенный социальный заказ на отправлении правосудия в таких случаях, широкая огласка «врачебных» дел прессе и общественный резонанс вынуждают правоохранительные органы к особо тщательному расследованию каждого случая [2]. При этом, согласно ст. 196 УПК РФ, судебно-медицинская экспертиза является обязательным следственным действием, без которого не могут быть приняты процессуальные решения, определяющие исход дела. В настоящее время невозможно представить себе ситуацию, когда уголовное дело, связанное с фатальным исходом оказания медицинской помощи, было бы прекращено или передано в суд без назначения хотя бы одной судебно-медицинской экспертизы.

В целях повышения эффективности работы правоохранительной системы при расследовании случаев ненадлежащего оказания медицинской помощи были проведены организационные преобразования в структуре Следственного комитета РФ, в результате чего появились специальные следственные отделы по расследованию «ятрогенных» преступлений, а также собственная экспертная служба [3]. Тем не менее нагрузка на отделы сложных экспертиз государственных судебно-экспертных учреждений продолжает расти именно за счет назначения большого количества экспертиз по «врачебным» делам, в том числе повторных и дополнительных экспертиз, а сложность экспертного процесса увеличивается из года в год как следствие постоянного развития высоких медицинских технологий, хирургии, микрохирургии и фармакологии [4]. Предметная область экспертиз по делам о ненадлежащем оказании медицинской помощи зачастую находится на стыке нескольких разделов клинической практики, что требует включения в состав экспертной комиссии врачей различных специальностей и комплексного, системного анализа имевшейся патологии и проведенного лечения на всех его этапах [5].

Однако успех экспертизы зависит не только от опыта и квалификации врачей, составляющих комиссию экспертов. Положительный результат любой деятельности может быть достигнут только при правильном планировании, а для этого необходимы адекватная постановка задач, соответствующих цели работы, и четкое понимание этой цели. Во всех случаях целью проведения судебно-медицинской экспертизы является обеспечение нужд следствия и суда и оказание помощи уполномоченным органам и должностным лицам при рассмотрении и разрешении дела по существу [6]. Одно из условий успеха экспертной деятельности – постоянное поддержание тесного организационно-методического контакта со следователями. В связи с этим при подготовке экспертов для работы в отделах сложных экспертиз необходимо учитывать современные научные разработки не только в области судебной медицины, но и в сфере юридических наук, таких, как криминалистика и криминология. Так, криминалистические характеристики преступлений могут быть полезны для лучшего понимания экспертами предмета доказывания в его взаимосвязи с предметной областью экспертизы, что может способствовать лучшему представлению о потребностях правовой процедуры уголовного про-

цесса и более качественной формулировке экспертных выводов, направленных на раскрытие именно тех аспектов дела, которые не могут быть оценены правоприменителем без использования специальных знаний эксперта.

В 2016–2017 гг. отмечен резкий рост числа уголовных дел, возбужденных по фактам неблагоприятных исходов оказания медицинской помощи. В связи с этим в Следственном комитете РФ была проведена аналитическая работа по материалам 143 уголовных дел, находившихся в производстве следователей в указанный период. Плодом проделанного труда стала криминалистическая характеристика преступлений, связанных с ненадлежащим оказанием медицинской помощи и медицинских услуг, которая была направлена в Минздрав России официальным письмом № Исх.ск-226/1-3267-19/84, а также опубликована в научной печати [7]. В медицинских и юридических кругах данный документ вызвал неоднозначную реакцию и нередко подвергался огульной критике, однако в нем содержится ряд положений, заслуживающих внимания судебно-медицинских экспертов, поскольку данная характеристика отражает тенденции следственной практики и демонстрирует современный взгляд следствия на состав преступления и предмет доказывания при расследовании «ятрогенных» преступлений. Попытки разработки подобных характеристик предпринимались и ранее [8, 9, 10], но впервые инициатива исходит непосредственно от федерального органа государственной власти.

В данной статье представлен краткий обзор криминалистической характеристики с точки зрения целей и задач судебно-медицинской экспертизы, ее возможностей на современном этапе развития и компетенции экспертов как субъектов специальных знаний.

Криминалистическая характеристика включает ряд элементов:

- личность обвиняемого;
- личность потерпевшего;
- обстановка преступления (место, время и др.);
- способ совершения преступления;
- типичные следы преступления.

Первые два элемента лежат за пределами компетенции экспертов и в данной статье не рассматриваются. Обстановка совершения преступлений в характеристике описана скудно; сведения, представляющие практический интерес для судебных медиков, в данном разделе отсутствуют. Особый интерес как для следователей, так и для экспертов представляют способ совершения преступлений [11], а также их типичные следы.

Раскрывая способ совершения преступлений, авторы характеристики отмечают, что лишь 3% преступных деяний совершаются путем бездействия, а все остальные – действием. Утверждение весьма спорное. В судебно-медицинской экспертизе такой поверхностный подход применяться не должен. Дефекты оказания медицинской помощи заключаются в неисполнении обязательных требований порядков, стандартов медицинской помощи, клинических рекомендаций или других общепринятых правил. Назначение необходимого обследования и лечения, невыполнение процедур, непроведение медицинских вмешательств, игнорирование медицинских показаний – все это различные варианты бездействия. Так, если в брюшной полости после операции была

оставлена салфетка, то дефект состоит не в том, что хирург путем действия поместил салфетку в брюшную полость, а в том, что после окончания операции не был проведен подсчет использованного материала и салфетка не была извлечена – бездействие. В случае анафилактического шока дефектом является не введение лекарственного средства в организм пациента (действие), а недостаточный сбор анамнеза, невыполнение аллергической пробы с тестовой дозой препарата и т.п. (бездействие). Эксперты должны ответить на вопрос, что не было сделано медицинскими работниками из того, что обязательно нужно было сделать. Если ответа на этот вопрос нет, то нет и бездействия, нет и дефекта, следовательно, и действия медработников не содержат дефектов, несмотря на неблагоприятный исход.

Далее следует классификация дефектов оказания медицинской помощи с указанием причин и условий, способствующих их допущению. Всего выделено 7 групп дефектов:

1. Неправильная диагностика, повлекшая неверное лечение. Причинами ошибочной диагностики названы:

- непривлечение врача необходимой специальности;
- отсутствие либо неверная интерпретация данных дополнительного обследования;
- непринятие во внимание анамнеза;
- ненадлежащее наблюдение;
- непринятие мер к госпитализации;
- неправильное ведение родов.

Такие дефекты вполне доступны экспертному анализу и оценке. Здесь же, в ряду причин, указаны такие обстоятельства, как «недооценка риска» и «неадекватная манипуляция». При этом данные категории никоим образом не уточняются. Однако риск – это вероятность наступления определенного события, а адекватность – это соответствие объектов друг другу, обычно говорят о соответствии реального объекта его идеальному образу. Не существует абстрактного риска, равно как не бывает адекватности без объекта. Подобные категории только создают путаницу в следственной и судебной практике, применять их в ходе судебно-медицинской экспертизы также не следует. Эксперты должны четко осознавать, какой конкретно риск подлежал оценке при оказании медицинской помощи, например, риск трудной интубации трахеи или операционно-анестезиологический риск, чему именно должны были соответствовать (быть адекватными) проводимые медицинские вмешательства: условиям оказания медицинской помощи, материально-технической базе медицинской организации, опыту и квалификации врача, состоянию пациента или другим условиям.

2. Нарушения при проведении медицинской процедуры (блокада, пункция, катетеризация и др.). При этом авторы характеристики вводят термин «медицинская процедура», определяя его как «порядок действий, направленных на достижение результата по оказанию медицинской помощи пациенту». Данное определение не учитывает специфику медицинской деятельности. Во-первых, под такое определение подходят действия, не имеющие медицинского характера. Например, регистрация адреса пациента при обращении на станцию скорой медицинской помощи – это действие, направленное на достижение результата, поскольку бригада не сможет прибыть

к пациенту, не зная адреса. Тем не менее называть процесс регистрации адреса медицинской процедурой представляется неверным. Во-вторых, не все воздействия на организм пациента осуществляются в целях оказания медицинской помощи данному пациенту. Так, санитарная обработка проводится для защиты других пациентов, в целях профилактики распространения инфекционных и паразитарных заболеваний. В действующем законодательстве имеются легальные определения медицинского вмешательства, медицинской услуги и медицинской помощи, они закреплены в ст. 2 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [12]. Определения вполне ясные и конкретные. При возникновении практической необходимости как экспертам, так и юристам следует использовать именно эти определения. Вводить новые понятия нецелесообразно, тем более в рамках документов, не имеющих силы нормативного правового акта. Кроме того, экспертам следует помнить о том, что развитие какого-либо осложнения в ходе медицинского вмешательства само по себе еще не означает наличия нарушений в методике и технике его выполнения, особенно если речь идет об инвазивных манипуляциях, таких, как чрескожные пункции, катетеризация центральных вен, трепанобиопсия, лапароцентез и т.п. Осложнение может быть следствием индивидуальных особенностей организма пациента, таких, как анатомические аномалии или наличие сопутствующей патологии, которую врач не мог предвидеть. Ни одна методика проведения медицинского вмешательства не может быть расценена как дефектная, если она прямо не запрещена нормативными правовыми актами или клиническими рекомендациями (как, например, Письмом Министерства здравоохранения РФ от 6 мая 2014 г. № 15-4/10/2-3185 запрещено проводить прием выдавливания плода по Кристеллеру).

3. Нарушения при проведении оперативного вмешательства. Здесь нужно подчеркнуть, что возможности экспертной оценки техники хирургических манипуляций в ходе операции в настоящее время ограничены. Достоверная оценка хирургической техники при выполнении того или иного оперативного приема возможна при исследовании видеозаписи операции, однако в большинстве хирургических клиник нашей страны видеозапись операций не проводится. По текстовому протоколу операции, который обычно имеется в распоряжении экспертной комиссии, можно оценить методику и тактику операции, но не технику ее проведения. Экспертам следует помнить об этом и не выходить в выводах за пределы методики экспертного исследования. Нужно проявлять осторожность при формулировке экспертных выводов, избегая в тексте необоснованных суждений о дефектах хирургической техники в виде слабого завязывания лигатур, неправильного наложения швов и т.п., если никто из членов экспертной комиссии непосредственно не наблюдал этапы операции в процессе их выполнения, а тем более отдельные манипуляции хирургов.

4. Неправильная тактика ведения пациента. При этом понятие тактики авторами не определено, хотя в медицине единого общепринятого определения нет. Тактика – это, прежде всего, рациональное использование имеющихся ресурсов для достижения поставленной цели. Однако тактика – собирательное

понятие, охватывающее все этапы диагностики, лечения, профилактики и реабилитации, она может изменяться в зависимости от состояния пациента, диагноза, условий оказания медицинской помощи и других факторов. Использование столь неоднозначной категории, как тактика, в рамках уголовного судопроизводства и судебно-медицинской экспертизы нередко создает дополнительные трудности для участников процесса. Целесообразность оперирования категорией тактики вызывает сомнения. Лучше ориентироваться на порядки, стандарты оказания медицинской помощи, критерии качества, клинические рекомендации и иную нормативную базу.

5. Непринятие мер к госпитализации пациента при наличии показаний. В рамках судебно-медицинской экспертизы необходимо конкретизировать, какая госпитализация требовалась пациенту: экстренная, неотложная или плановая, какие имелись к ней показания – относительные или абсолютные.

6. Проведение ненадлежащих реанимационных мероприятий. Экспертам нужно оценивать не только порядок действий медперсонала, но и возможность проведения сердечно-легочной реанимации надлежащим образом и в полном объеме, т.е. наличие необходимого оборудования и медикаментов.

7. Неоказание помощи больному, в том числе ненаправление на выезд бригады скорой медицинской помощи. В таких случаях нужно учитывать, что решение о направлении бригады на выезд принимается на основании той информации, которую сообщил диспетчеру пациент либо другое лицо. Как и во многих других случаях, пациент является соавтором диагноза, поскольку с его слов медработник узнает жалобы и анамнез. Целесообразно исследовать аудиозапись телефонного разговора диспетчера с лицом, обратившимся на станцию скорой медицинской помощи, чтобы установить, имел ли диспетчер возможность принять правильное решение, располагал ли он сведениями для его принятия и было ли сделано все необходимое, чтобы их получить.

Далее все преступления разделены на три группы: «Нарушение при диагностике и лечении», «Дефект на основе субъективного фактора» и «Дефект при медицинском вмешательстве», причем критерии отнесения деяний к той или иной группе четко не оговорены, а различия между группами не очевидны. В данном разделе характеристики информация, полезная для экспертных целей, отсутствует.

Напротив, завершающий раздел характеристики, посвященный следам преступлений, заслуживает внимания с точки зрения экспертной практики, ведь фактически речь идет о материалах, которые предоставляются на исследование экспертам. Все следы медицинских дефектов разделены на несколько групп:

- следы, оставленные в медицинской документации;
- следы на электронных и цифровых носителях (фотоснимки, аудио- и видеозаписи);
- внешние материальные следы (инструменты, аппараты, медицинские изделия);
- внутренние материальные следы (искусственные клапаны сердца, шунты, стенты, электрокардиостимуляторы, инородные тела в организме пациента);
- идеальные следы – показания свидетелей.

Примечательно, что в группу внутренних материальных следов включены только инородные тела, что представляется серьезной методической

ошибкой. Любое медицинское вмешательство оставляет следы в организме человека, и в ряде случаев их можно обнаружить специальными методами исследования. В случаях бездействия медработников следы в организме больного проявятся в форме прогрессирования патологического процесса. К следам следует отнести не только салфетку, оставленную в брюшной полости, но и сформировавшуюся вокруг нее фиброзную капсулу, толщина и строение стенки которой позволяют судить о давности пребывания инородного тела в организме, что чрезвычайно важно в случаях, когда пациент перенес несколько операций одну за другой. Внутренние материальные следы образуются не только на макроуровне, органном уровне, но и на микроуровне – тканевом и клеточном уровнях. Такие следы могут быть выявлены при проведении гистологического исследования, в том числе при повторном исследовании предметных стекол, парафиновых блоков и влажного гистологического архива, что должно быть обязательным во всех случаях, когда такое исследование возможно.

Наконец, особый интерес представляют идеальные следы. Стоит признать, что методика судебно-медицинского экспертного исследования документов, содержащих показания свидетелей, нуждается в совершенствовании. Тенденции экспертной практики таковы, что исследованию медицинских документов зачастую отдается не вполне обоснованный приоритет. В профессиональной экспертной среде принято считать, что объективные данные содержатся в медицинской документации, хотя широко известны случаи внесения в нее исправлений, полной замены (переписывания) документов, подлогов, фальсификаций и других действий по сокрытию следов допущенных дефектов. В то же время показания медицинских работников, пациентов и других лиц эксперты нередко рассматривают как заведомо субъективные и не придают им должного значения. В таком случае понятия объективности и субъективности данных подменяют собой понятия материальных и идеальных следов, что неверно как с позиций криминалистики, так и с точки зрения теории судебной экспертизы. Данные медицинской документации так же, как и протоколы допросов, отражают события, запечатленные в сознании человека – медицинского работника, который заполняет медицинскую карту или иной документ. Никакие данные не должны рассматриваться экспертами как заведомо субъективные, все данные подлежат комплексному анализу, проверке и оценке во взаимосвязи друг с другом на основе специальных познаний экспертов и данных современной медицинской науки.

В заключение необходимо отметить следующее:

1. Представленная Следственным комитетом РФ криминалистическая характеристика профессиональных преступлений медицинских работников содержит ряд спорных и противоречивых положений и нуждается в доработке. Вместе с тем сам по себе опыт составления подобного документа на основе анализа следственной и судебной практики достаточно интересен и заслуживает внимания.

2. Теоретическую разработку столь сложной проблемы, как преступно-ненадлежащее оказание медицинской помощи, целесообразно проводить с привлечением научно-педагогических кадров медицинских вузов и научно-исследовательских учреждений, в том числе в области судебной и клинической медицины.

3. Криминалистическая характеристика профессиональных преступлений медицинских работников может быть полезна сотрудникам отделов сложных экспертиз бюро судебно-медицинской экспертизы для лучшего понимания правовой позиции следствия, правовых последствий экспертных заключений по данной категории дел, целей и задач экспертизы. Начальники отделов сложных экспертиз могут использовать данную характеристику в организационно-методической работе.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Ненадлежащее оказание медицинской помощи. Судебно-медицинская экспертиза: учебное пособие / Под ред. Ромодановского П.О., Ковалева А.В., Барина Е.Х. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 144 с. [Romodanovskii P.O., Kovalev A.V., Barinov E.H., editors. *Nenadlezhashchee okazanie meditsinskoi pomoshchi. Sudebno-meditsinskaya ekspertiza: uchebnoe posobie*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 144 p. (In Russ.)]
2. Расследование преступлений, совершенных медицинскими работниками по неосторожности (ятрогенных преступлений) / Под ред. Багмета А.М. М.: ЮНИТИ-ДАНА, 2018. 159 с. [Bagmet A.M., editor. *Rassledovanie prestuplenii, sovershennykh meditsinskimi rabotnikami po neostorozhnosti (yatrogennykh prestuplenii)*. Moscow: YUNITI-DANA; 2018. 159 p. (In Russ.)]
3. Кузнецов С.В., Селиванов Е.А., Пучков А.А., Лаврентьев В.П., Плотникова Т.А. Трехлетний опыт производства судебно-медицинских экспертиз оказания медицинской помощи собственными экспертными силами Главного следственного управления СК РФ по городу Санкт-Петербургу // Вестник Академии Следственного комитета Российской Федерации. 2017. № 1 (11). С. 81–83. [Kuznetsov S.V., Selivanov E.A., Puchkov A.A., Lavrent'ev V.P., Plotnikova T.A. *Trekhletnii opyt proizvodstva sudebno-meditsinskikh ekspertiz okazaniya meditsinskoi pomoshchi sobstvennymi ekspertnymi silami Glavnogo sledstvennogo upravleniya SK RF po gorodu Sankt-Peterburgu*. *Vestnik Akademii Sledstvennogo komiteta Rossiiskoi Federatsii*. 2017;1(11):81-83. (In Russ.)]
4. Никишцев И.Н., Морозов Ю.Е., Гусева С.В. Об отдельных аспектах проведения комиссионных судебно-медицинских экспертиз оценки качества оказания медицинской помощи // Судебная медицина. 2016. Т. 2. № 2. С. 100–101. [Nikishtsev I.N., Morozov Yu.E., Guseva S.V. *Ob otdel'nykh aspektakh provedeniya komissionnykh sudebno-meditsinskikh ekspertiz otsenki kachestva okazaniya meditsinskoi pomoshchi*. *Sudebnaya meditsina*. 2016;2(2):100-101. (In Russ.)]
5. Новоселов В.П. О проведении комиссионных и комплексных экспертиз по ненадлежащему оказанию медицинской помощи и роли судебно-медицинского эксперта // Вестник судебной медицины. 2014. Т. 3. № 1. С. 5–10. [Novoselov V.P. *About Carrying out Commission and Complex Expertises of Inadequate*
6. Rendering Medical Care and a Role of the Forensic Medical Experts in Them. *Vestnik sudebnoi meditsiny*. 2014;3(1):5-10. (In Russ.)]
6. Нестеров А.В., Кирик Ю.В., Иванкин М.П. Качество производства судебно-медицинской экспертизы при ненадлежащем оказании медицинской помощи со смертельным исходом // Дальневосточный медицинский журнал. 2018. № 2. С. 75–79. [Nesterov A.V., Kirik Yu.V., Ivankin M.P. *Quality of Forensic Medical Examination in Cases of Improper Medical Care with Fatal Outcome*. *Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal*. 2018;2:75-79. (In Russ.)]
7. Бессонов А.А., Маланина Н.В. Криминалистическая характеристика преступлений, связанных с ненадлежащим оказанием медицинской помощи и медицинских услуг // Расследование преступлений: проблемы и пути их решения. 2018. № 4 (22). С. 150–157. [Bessonov A.A., Malanina N.V. *Criminalistic Characteristics of Crimes Related to Inadequate Provision of Medical Care and Medical Services*. *Rassledovanie prestuplenii: problemy i puti ikh resheniya*. 2018;4(22):150-157. (In Russ.)]
8. Пристанков В.Д. Ятрогенные преступления: медико-криминалистические критерии исследования профессиональной деятельности по оказанию медицинской помощи, имевшей неблагоприятный исход // Криминалист. 2008. № 2. С. 71–79. [Pristanskov V.D. *Iatrogenic Crimes: Medical-Criminalistic Criteria for Investigation of Professional Activities in Administration of Medical Aid Resulting in Unfavorable Outcome*. *Kriminalist*. 2008;2:71-79. (In Russ.)]
9. Гришин А.В. Криминалистическая характеристика преступлений против жизни и здоровья, связанных с ненадлежащим оказанием медицинской помощи, совершенных по неосторожности // Российское правосудие. 2014. № 1 (93). С. 75–80. [Grishin A.V. *Mechanism of Crime and Forensic Characteristics of Crimes against Life and Health, Connected with Improper Medical Aid, Committed through Negligence*. *Rossiiskoe pravosudie*. 2014;1(93):75-80. (In Russ.)]
10. Самитов Э.О., Амиров Р.Г. Криминалистическая характеристика преступлений, связанных с причинением тяжкого вреда здоровью вследствие ненадлежащего оказания медицинской помощи // Закон и право. 2015. № 2. С. 145–147. [Samitov E.O., Amirov R.G. *Forensic Characterization of Crimes Associated with Causing Grievous Bodily Harm due to Improper Care*. *Zakon i pravo*. 2015;2:145-147. (In Russ.)]
11. Семенова О.Ю. Способ совершения преступления как элемент криминалистической характеристики преступлений против жизни и здоровья, совершенных медицинскими работниками вследствие ненадлежащего исполнения своих профессиональных обязанностей // Правовое государство: теория и практика. 2018. Т. 1. № 51. С. 164–168. [Semenova O.Yu. *The Method of Committing a Crime as an Element of Forensic Characteristics of Crimes against Life and Health Committed by Medical Workers in Consequence of Medical Misconduct*. *Pravovoe gosudarstvo: teoriya i praktika*. 2018;1(51):164-168. (In Russ.)]
12. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» // СЗ РФ. 2011. № 48. Ст. 6724. [Federal law from 11/21/2011 No. 323-FZ «About bases of protection of health of citizens in the Russian Federation». SZ RF. 2011. No. 48. Art. 6724. (In Russ.)]

РАЦИОНАЛЬНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ НАСЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ НА ОСНОВЕ ОЦЕНКИ РАЗЛИЧНЫХ ДЕТЕРМИНАНТ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКИ

¹Хафизьянова Р.Х., ¹Бурыкин И.М., ²Алеева Г.Н.

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия (420012, г. Казань, Приволжский федеральный округ, ул. Бутлерова, д. 49), e-mail: pharmdoc@yandex.ru

²Автономное объединение «ШТАДА ФармДевелопмент», Москва, Россия (119017, г. Москва, ул. Б. Ордынка, д. 44, стр. 4)

Цель настоящего исследования – оценить эффективность детерминант лекарственной политики для обеспечения рациональности и эффективности обеспечения лекарственными препаратами в системе здравоохранения Российской Федерации. Для решения поставленной задачи был проведен анализ нормативных документов, регулирующих доступность, рациональность и эффективность использования лекарственных препаратов в Российской Федерации, за период 2006–2020 гг. Проанализированы отчеты по вопросам лекарственной политики исследовательских центров и государственных агентств. Был проведен анализ научных публикаций баз данных MEDLINE и eLIBRARY за период 2006–2020 гг. Оценку детерминант лекарственной политики Российской Федерации и зарубежных стран проводили по трем компонентам: формирование перечней, обеспечение доступности и качества фармакотерапии. Результаты сравнительного исследования позволили обосновать необходимость создания системы лекарственного обеспечения в Российской Федерации на основе системы лекарственного страхования медицинской помощи, оказываемой в амбулаторных условиях. Система лекарственного страхования должна базироваться на перечне лекарственных препаратов, обоснованном с позиции доказательной медицины, и возмещении пациенту референтной стоимости. Оптимально формирование единого регулирующего центра, определяющего лекарственную политику Российской Федерации и согласование ограничительных списков между собой на основе оценки технологий и анализа клинических рекомендаций врачебных сообществ. Необходимо совершенствовать систему контроля качества и оценки рациональности фармакотерапии на основе использования клинических рекомендаций.

Ключевые слова: лекарственное обеспечение, лекарственная политика.

RATIONALITY AND EFFECTIVENESS OF MEDICINES SUPPLY IN RUSSIAN FEDERATION BASED ON ASSESSMENT OF MULTIPLE DETERMINANTS IN MEDICINES POLICY

¹Khafiz'yanova R.Kh., ¹Burykin I.M., ²Aleeva G.N.

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia (420012, Kazan, Butlerov St., 49), e-mail: pharmdoc@yandex.ru

²STADA PharmDevelopment, Moscow, Russia (119017, Moscow, 44 B. Ordynka St., build. 4)

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of determinants in medicines policy in Russian Federation. The determinants included the rationality and effectiveness of medicines supply. We analyzed the legal documents regulating the availability, rationality and efficiency of medicines usage in Russian Federation for the period 2006–2020. Medicines policy reports from some research centers and government agencies were analyzed. Analysis of scientific publications of the MEDLINE and eLIBRARY databases for the period 2006–2020 was carried out. We assessed three determinants of the medicines policy in Russian Federation and foreign countries: formation of lists, ensuring availability and quality of pharmacotherapy. The results of a comparative study validate the need to create a medicines supply system in Russian Federation based on drug insurance for outpatient medical care. The drug insurance system should include a formulary of drugs based on evidence-based medicine, reimbursement of the reference cost to the patient. A single regulatory center is required to determine the medicines policy of Russian Federation. Restrictive lists of drugs, clinical recommendations of medical communities should be harmonized with each other according to technology assessment. The system of quality control and assessment of pharmacotherapy rationale should be based on the use of clinical guidelines.

Keywords: medicines supply, medicines policy.

Введение

Существенной частью политики здравоохранения является лекарственная политика (Drug policy). О важности этого элемента в повышении доступности и качества медицинской помощи свидетельствует то, что в 1975 году ВОЗ провозгласила содействие в построении эффективной государственной лекарст

венной политики в качестве одной из своих задач.

Так же, как и политика здравоохранения, государственная лекарственная политика – это обязательство достижения определенных целей и руководство к действию. Она определяет приоритет краткосрочных и долгосрочных задач правительства для фармацевтического сектора и формулирует основную стратегию

их достижения. Выделяют три основные цели лекарственной политики: доступность, качество и рациональность использования лекарственных препаратов.

На рабочем совещании ВОЗ в Дании в 1996 году были даны рекомендации по формированию эффективной лекарственной политики в странах СНГ и постсоветского пространства [1]. Среди мер были отмечены:

- обеспечение доступности на основе производства безопасных, эффективных препаратов и контроля цен;
- законодательное обеспечение лекарственной политики на основе законодательно-нормативных актов (законов и постановлений);
- создание государственных перечней жизненно важных лекарственных средств и формуляров лекарственных средств на разных уровнях: отдельных медицинских учреждений, региональном, государственном;
- создание стандартных инструкций по лечению распространенных заболеваний;
- издание независимых фармацевтических информационных бюллетеней о лекарственных средствах и создание центров информации о лекарствах;
- принятие сводов правил по рекламе лекарств, ограничивающих поступление необъективной информации;
- разработка и внедрение обучающих программ по рациональному отбору и назначению лекарств для врачей и фармацевтов на всех уровнях;
- просвещение пациентов по вопросам рационального применения лекарственных средств;
- выделение ресурсов на обеспечение политики на государственном уровне.

В Российской Федерации проводится непрерывное совершенствование законодательного регулирования обращения и использования лекарственных препаратов (ЛП). В 2010 году принят Федеральный закон № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», издано большое количество подзаконных нормативно-правовых актов, касающихся различных аспектов доступности и рационального использования лекарственных препаратов. Утверждены порядки, федеральные стандарты по лечению основных заболеваний, приняты клинические рекомендации.

Несмотря на это, доступность и эффективность лекарственной терапии остаются предметом постоянных дискуссий и критики. Одними исследователями декларируются успешность проводимых реформ и низкий уровень жалоб населения. Опросы, проведенные страховыми медицинскими организациями в 3537 стационарных и 6459 амбулаторных учреждениях здравоохранения, выявили увеличение удовлетворенности медицинской помощью с 53% до 72% за период 2011–2013 годов [2]. В то же время независимыми исследователями отмечено снижение удовлетворенности, в том числе снижение доступности

и качества медицинской помощи. Более половины обращений в Росздравнадзор касались низкой доступности дополнительного лекарственного обеспечения [3]. По данным социологического исследования, проведенного в 2008–2011 годах, 51,4% респондентов отметили отсутствие улучшения качества оказываемой медицинской помощи [4]. Соответственно повышение удовлетворенности за счет повышения доступности лекарственного обеспечения остается важной проблемой.

Указанные противоречия свидетельствуют о необходимости детального анализа существующей политики. Попытка системного критического анализа существующей системы лекарственного обеспечения в РФ проведена в ряде исследований [5–8]. Однако количество публикаций по данной проблеме в РФ существенно меньше числа исследований, проведенных в других странах. Непроработанность терминологии и недостаточное количество исследований, по нашему мнению, являются причинами ограниченности мероприятий, указанных в Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации [9]. Соответственно целью настоящего исследования явилась оценка эффективности детерминант лекарственной политики для обеспечения рациональности и эффективности обеспечения лекарственными препаратами в системе здравоохранения Российской Федерации.

Материал и методы

Для решения поставленной задачи была сделана выборка нормативных документов, регулирующих доступность, рациональность и эффективность использования лекарственных препаратов. Из баз данных «Гарант», «КонсультантПлюс» и других источников были выбраны различные нормативные документы за период 2006–2020 гг. Данные реализации лекарственной политики в странах Европы были изучены на основе анализа доступных отчетов исследовательских центров и государственных агентств. Был проведен анализ научных публикаций баз данных MEDLINE, eLIBRARY по ключевым словам за период 2006–2020 год: drug policy (3792 абстрактов), drug reimbursement (349 абстрактов), drug pricing (473 абстрактов), drug insurance (236 абстрактов), drug affordability (37 абстрактов). На основе булевого комбинированного поиска было получено 4099 абстрактов. Оценку материалов источников проводили по трем компонентам: формирование перечней, обеспечение доступности и качества фармакотерапии.

Результаты и их обсуждение

Результаты оценки по исследуемым критериям системы лекарственного обеспечения представлены в таблице.

Таблица

Сравнение основных детерминант систем лекарственного обеспечения населения РФ и зарубежных стран

Критерии оценки лекарственной политики	Российская Федерация	Исследованные страны
Доступность		
Критерий вхождения в льготную систему лекарственного обеспечения лечения пациента в амбулаторных условиях	Гражданство; принадлежность к социальной категории (инвалид, ветеран, члены семей и. т.д.)	Гражданство (страны Европы, Канада) Уровень дохода семьи (США) [10]

Возмещение затрат на амбулаторное лекарственное обеспечение	100% (безвозмездное) федеральный уровень 50% (региональный уровень)	Возмещение нормативной стоимости (референсной цены), фиксированные платежи за упаковку
Лекарственное обеспечение стационарной помощи	Перечень ЖНВЛП (сверх – по решению врачебной комиссии)	Клинические рекомендации
Сдерживание затрат на фармакотерапию при лечении в стационарных условиях	– Перечень ЖНВЛП; – финансовое возмещение по КСГ (с 2015 года); – тендеры на закупку ЛП	– Финансовое возмещение по DRG; – контроль страховыми медицинскими организациями
Сдерживание затрат на фармакотерапию при лечении в амбулаторных условиях	Контроль цен перечня ЖНВЛП, контроль оптовых и розничных наценок	Референсная цена, контроль наценки розничных продавцов
Ценовая доступность	– Регистрация цен перечня ЖНВЛП; – проведение тендеров на закупку ЛП	– Согласование цен; – льготное налогообложение производителей ЛП
Лекарственное обеспечение социально значимых заболеваний	Имеется	Имеется
Лекарственное обеспечение орфанных заболеваний	Имеется	Имеется
Доступность инновационных препаратов	Гранты на исследование разработки ЛП для социально значимых заболеваний	– Льготное налогообложение; – свободное ценообразование на период патентной защиты; – гранты на исследование разработки ЛП для социально значимых заболеваний
Формирование перечней ЛП		
Формирование перечней	Комиссия по формированию перечней ЛП*	Комитеты
Центры оценки технологий	Имеются	Имеются
Система контроля качества и рациональности		
Покупка ЛП без рецепта	Допускается [11]	Ограничено
Маркетинг (продвижение) ЛП в аптечных учреждениях	Имеется	Ограничено
Число аптечных учреждений	Не ограничено	Ограничено, регулируется профессиональными сообществами

* – Пункт 8 Постановления Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

Результаты сравнительной оценки свидетельствуют о том, что несмотря на сопоставимость основополагающих принципов построения лекарственной политики РФ и исследованных стран, имеются существенные отличия в их реализации.

Критерии включения в программу страхования

Общепринято, что основными категориями граждан, которым необходимо вмешательство со стороны государства для повышения доступности лекарственных препаратов, являются лица, страдающие редкими (орфанными), тяжёлыми (онкологические заболевания, заболевания крови), социально значимыми и представляющими опасность для окружающих заболеваниями (туберкулез, вирус иммунодефицита человека, венерические заболевания и др.), а также лица, нуждающиеся в социальной поддержке.

Система содействия пациентам, нуждающимся в социальной поддержке, в приобретении лекарственных препаратов в РФ включает в себя перечень ЛП, отпускаемых населению бесплатно при амбулаторном лечении, а также перечень ЛП, при амбулаторном лечении отпускаемых пациентам с пяти-

десятипроцентной скидкой. Критериями получения бесплатных ЛП являются вхождение человека в определенную группу населения и наличие определенного заболевания (Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», статья 81). В РФ согласно законодательству лица, нуждающиеся в социальной поддержке, определяются на основе принадлежности к группам: инвалиды, ветераны, члены их семей (Федеральный закон от 17.07.1999 № 178-ФЗ «О государственной социальной помощи»). В исследованных странах Европы основным критерием определения нуждаемости является уровень дохода человека или семьи. В США в каждом штате устанавливается «порог бедности» – уровень дохода домохозяйства, который является критерием вхождения человека в систему лекарственного страхования и субсидирования покупки лекарств за счет государства [10].

Это различие существенно меняет стимулы пациента. Необходимость получения инвалидности для получения льготных лекарств не стимулирует приверженность пациентов к лечению, поскольку в этом случае они могут лишиться ее. С другой стороны, пациенты имеющие легкое течение заболева-

ния, не имеющие инвалидности, но с низким уровнем жизни будут испытывать трудности с приобретением лекарственных препаратов.

Возмещение затрат на фармакотерапию в амбулаторных условиях

При возмещении стоимости лекарственных препаратов в амбулаторных условиях исследователи рекомендуют придерживаться двух принципов. Принцип софинансирования определяет, что государственная задача повышения доступности лекарственных препаратов для пациентов основана на субсидировании государством существенной части затрат, а не предоставлении бесплатного ЛП. Нарушение этого принципа порождает неуважительное отношение к представляемым государством благам, поскольку пациент не видит реальной стоимости оказанной ему медицинской помощи. В старых странах Европейского союза (Германия, Франция, Британия и др.), Канаде, Австралии, США существуют различные схемы возмещения: оплата за упаковку, возмещение референсной цены, фиксированный платеж и т.д. В РФ лекарственные препараты в рамках федерального льготного списка возмещаются по полной стоимости.

Показано, что система обеспечения лекарственными препаратами существенно влияет на показатели потребления ЛП населением. В частности, в Италии перевод липидснижающих препаратов с полного возмещения стоимости на сплатеж в размере 20–30% снизил потребление ЛП данной группы с 11,5 до 10,4 DDD/1000 жителей/день [12]. Полученные нами данные также свидетельствуют о влиянии льготного лекарственного обеспечения на потребление ЛП [13].

Предоставление лекарственных льгот в денежном эквиваленте (натуральном виде) порождает распространённое мнение у пациентов о низком качестве закупаемых в рамках льгот лекарственных препаратов. Это согласуется с высокой частотой монетизации льгот и отказом от льготного лекарственного обеспечения среди пациентов [14, 15]. Большинство исследователей не видят решения этой проблемы в рамках существующей системы лекарственного обеспечения.

Доступность ЛП для стационарного лечения.

Доступность ЛП для стационарной помощи в исследованной базе информационных ресурсов определяется на основе двух элементов. Действующие клинические рекомендации определяют показания и условия использования ЛП при лечении заболеваний в стационаре. Использование ЛП должно осуществляться на основе принципов доказательной медицины, т.е. использование лекарств, прошедших многоцентровые клинические испытания. Медицинское учреждение ограничено также размером возмещаемых средств в рамках клинко-статистической группы.

Регулирование доступности лекарственного обеспечения при оказании медицинской помощи в стационарных условиях в РФ имеет свои особенности. Федеральный закон 323-ФЗ (статья 80, пункт 2) определяет, что в рамках государственной программы при оказании гражданам медпомощи в стационарных условиях осуществляется обеспечение граждан лекарственными препаратами для медицинского применения, включёнными в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов

(ЖНВЛП). В соответствии с законодательством лекарственные препараты из перечня ЖНВЛП при назначении в стационарных условиях не подлежат оплате (323-ФЗ, статья 80, пункт 3). В законодательстве введена формулировка, запрещающая взимание денежных средств за лекарственные препараты, не входящие в указанный перечень и назначенные в случаях их замены из-за индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям. При этом законодательство не раскрывает юридическое содержание понятия «жизненное показание». С другой стороны, документом, определяющим возможность использования ЛП в стационаре при лечении различных заболеваний, являются национальные клинические рекомендации.

Это порождает определенное противоречие, поскольку стандарты оказания медицинской помощи приняты для расчета программы государственных гарантий бесплатной медицинской помощи. При этом назначение ЛП сверх перечня ЖНВЛП определяется не эффективностью ЛП с позиции доказательной медицины, а экспертным решением врачебной комиссии. В соответствии с действующим законодательством клинические рекомендации становятся основой оказания медицинской помощи с 1.01.2022 (пп. 3, ч. 1, ст. 37 Федерального закона 323-ФЗ).

С 2015 года в РФ был проведен переход на систему КСГ, которая является эквивалентом DRG-системы [16]. Соответственно финансовым механизмом сдерживания затрат на лекарственное обеспечение в стационарных условиях является величина финансирования случая по клинко-статистической группе.

Ценообразование для лекарственных препаратов, закупаемых стационарами в исследованных странах и РФ, различаются. В РФ система государственного регулирования цен на ЛП из перечня ЖНВЛП идентична как для закупки стационарными учреждениями, так и пациентами в аптечном учреждении за счет собственных средств.

Оценка политики ценовой доступности ЛП в РФ

Проведенное исследование показало, что ценообразование и возмещение затрат взаимосвязаны. Перечень мероприятий по контролю доступности в различных странах различается и включает в себя меры по ограничению роста цен. При этом включение ЛП в льготный перечень и возмещение стоимости подразумевают использование мероприятий по контролю цен [7, 17].

Финансовая доступность определяется на основе ряда допущений. Спрос на ЛП не обладает эластичностью, а возможность его замены крайне ограничена (в рамках одной группы) или невозможна (при индивидуальной непереносимости). На рынке для одного ЛП присутствует относительно небольшое количество производителей, поэтому существует вероятность сговора производителей по ценам с целью увеличения прибыли.

В лекарственной политике должна быть предусмотрена лекарственная ценовая политика [18]. Существует три основных подхода: контроль цен (product price control), установление референсной цены (reference pricing) и ограничение прибыли (profit control). В Великобритании используется контроль прибыли (profit control); референсные цены были введены впервые в Германии и Нидерландах и в дальнейшем почти во всех странах Европейского союза.

Свободное ценообразование лекарственных препаратов не принято практически ни в одной из развитых стран. В Германии свободное ценообразование существует только в отношении новых инновационных препаратов. В Италии, Франции и Испании существует система, основанная на соглашении по цене на ЛП между агентствами по здравоохранению и производителями. Только после определения цены лекарственный препарат может быть включен в программу государственного софинансирования [19]. Показано, что в США вариабельность цен на ЛП выше, чем в Италии, и это связано с отсутствием в США государственного регулирования цен [19].

Эти принципы также учтены в системе лекарственного обеспечения населения РФ, но механизм их реализации отличен. В РФ принята ценовая политика на основе фиксированных цен и наценок на ЛП списка ЖНВЛП. Первый перечень ЖНВЛП был утвержден в 1992 г. Данный перечень выполнял функцию ограничения выписки ЛП в стационарных условиях. С 2009 года для обеспечения финансовой доступности в РФ внедрена система государственной регистрации цен производителей, оптовых и розничных надбавок на торговые наименования ЛП, включенных в перечень ЖНВЛП по генерическому наименованию (Федеральный закон ФЗ-61, статья 60, п. 1; Постановление Правительства РФ от 29 октября 2010 года № 865 «О государственном регулировании цен на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов»).

Проблемы эффективности политики регулирования цен в РФ рассмотрены в других исследованиях [7, 24]. На основе проведенного сравнительного исследования Федеральная антимонопольная служба вынудило производителей добровольно снизить цены на 239 ЛП для лечения ВИЧ-инфекции, хронических гепатитов [25].

Соответственно, стратегия контроля цен в РФ основана на ограничении цен и контроле прибыли производителей и дистрибьюторов. Однако механизм согласования цены между производителями и государством в явном виде не установлен.

Сдерживание роста затрат

Финансовая доступность основана на сдерживании цен на лекарственные препараты за счет политики ограничения их стоимости. В соответствии с принципом «права выбора» пациент имеет право выбора лекарственного препарата в рамках одного международного непатентованного наименования, что обеспечивает свободу рынка и конкуренцию между производителями, не позволяя им завышать цены. Кроме того, при выводе генерического препарата на рынок компании ориентируются на уже существующие цены. В исследованных странах политика ограничения цен различается и основана на регистрации референсных цен и наценок.

Проведенное нами исследование показало существенные различия в стоимости одного месяца фармакотерапии артериальной гипертензии в масштабах минимальных и максимальных цен, которое составило 8,9 раза (542,72 руб./4870,80 руб.). Стоимость 1 мг препарата разных производителей может различаться от 2 до 5 раз [20]. В европейских странах различия в стоимости брендов и дженериков составляют по ряду исследований не более 30%. Высокая

доля личных затрат при фиксированной референсной стоимости будет стимулировать пациентов к выбору менее дорогих дженериков. Общепринято, что это должно стимулировать производителей к сдерживанию цен.

Центры оценки медицинских технологий в РФ

Важным элементом системы управления лекарственным обеспечением являются центры оценки медицинских технологий. К основным задачам, которые они выполняют, относят проведение независимых исследований безопасности и фармакоэкономических показателей лекарственных препаратов и медицинских технологий.

В РФ центры оценки технологий имеются, однако публикации результатов их оценки и иных сведений об их деятельности в доступной литературе крайне ограничены. При этом невозможно соотнести результаты исследований центров и существующие списки лекарственных препаратов.

Анализ процесса формирования перечней ЛП

В части формирования списков ЛП можно отметить следующие особенности (см. табл.). Обоснование включения ЛП в льготный список должно основываться на принципах клинико-экономического анализа. При этом для исключения конфликта интересов клинико-экономический анализ должен проводить исследовательские организации, не зависящие от производителей ЛП или медицинских технологий. Результаты исследования таких организаций должны публиковаться и быть доступными для широкого круга потребителей, включая врачей, государственных служащих, работников законодательной и исполнительной власти.

Для решения этой задачи во всех странах имеются центры оценки медицинских технологий: CEDIT (Франция), NHSC (Великобритания), IQWiG (Германия) и др. Результаты оценки медтехнологий публикуются и доступны всем желающим. На основе информации этих центров и результатов клинических испытаний эффективности безопасности лекарственных препаратов, проведенных производителями, органы управления здравоохранением принимают решения по включению/исключению ЛП в перечень/из перечня возмещения стоимости пациенту через систему лекарственного страхования.

Проведенный нами анализ существующей модели льготного лекарственного обеспечения и сопоставления с моделью, построенной на основе подходов, принятых в развитых странах, позволил выявить следующие особенности. В РФ клинико-экономический анализ проводится, однако результаты не публикуются для широкого доступа и косвенно используются для принятия управленческих решений. До 60% фармакоэкономических исследований выполняются в России в виде диссертационных работ [21]. По нашему мнению, крайне актуально создание органа, выполняющего работу по координации фармакоэкономических исследований на базе различных центров оценки технологий и выделению грантов на исследование новых лекарственных препаратов для заболеваний, значимых с точки зрения медико-социальных потерь. Следует отметить необходимость ограничения конфликта интересов, связанного с финансовой заинтересованностью фармкомпаний в публикации положительных результатов.

Анализ процесса контроля качества фармако-терапии

Существенным отличием системы лекарственного обеспечения является возможность в РФ купить многие лекарственные препараты без рецепта. В Германии, Франции, Испании, США и др. странах существуют утвержденные списки безрецептурного отпуска и за отпуск ЛП без рецепта установлены различные виды ответственности.

В странах Европы ограничено число аптечных учреждений. Медицинская ассоциация в Британии регулирует число аптечных учреждений. Это облегчает возможность контроля за деятельностью учреждений и выполнением ими необходимых требований.

В РФ принята многоуровневая система контроля фармакотерапии: внутри учреждения, на уровнях страховой медицинской организации, Росздравнадзора. Основу контрольных мероприятий составляют выборочные проверки медицинской документации с участием экспертов. Отмечено, что выборочный контроль дает смещенные оценки показателей генеральной совокупности [22].

Основу контроля назначения ЛП в Германии, Испании, Британии и др. странах составляет непрерывный контроль, основанный на направлении чеков и рецепта пациентами в страховую компанию для возмещения затрат. Соответственно страховая компания на основе анализа чеков может оценивать приверженность пациентов к лечению, эффективность фармако-терапии и стоимость ЛП всех застрахованных пациентов. Соответственно система контроля в развитых странах Европы основана не на выборочном контроле, а на оценке фармакоэпидемиологических показателей генеральной совокупности. Эта информация позволяет принимать эффективные решения в отношении производителей ЛП, пересмотра существующих стереотипов назначения ЛП врачами. Также на основе поступающей информации проводится фармако-эпидемиологическая оценка потребления ЛП.

Основной задачей государственного регулирования рынка лекарственных препаратов является вмешательство государства в те сегменты рынка и экономические механизмы покупки и продажи, которые не функционируют эффективно и не решают государственные задачи по обеспечению доступности и качества фармакотерапии для пациентов. Различия в доходах граждан порождают различную доступность качественной лекарственной помощи для населения, желание увеличить прибыль приводит фармкомпаний к стимулированию продаж лекарственных препаратов на рынке и повышению цен. Решение этих противоречий является основой лекарственной политики государства.

Недостаточность фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических оценок усложняет принятие решений по совершенствованию лекарственной политики в РФ.

Отличия в реализации лекарственной политики в РФ порождают следующие особенности лекарственного обеспечения. В РФ около 15 миллионов человек при лечении в амбулаторных условиях имеют право на бесплатное льготное лекарственное обеспечение, еще 15 миллионов – на льготы регионального уровня [1]. В 2012 году право на льготное федеральное обеспечение имели 15,1 млн человек, что составило 10,5% населения, а воспользовались льготами только 4,5 млн (3,1%) человек [14]. С учетом широкой рас-

пространности хронических заболеваний величина обеспеченности льготными лекарствами недостаточна. С другой стороны, недостаточен уровень финансирования лекарственного обеспечения. Подушевые расходы на ЛП в амбулаторных условиях в 2008 году составили 228\$ из которых только 20% возмещалось государством, тогда как в развитых странах подушевые затраты составили 413\$, а возмещение достигает 60,5% [23]. Таким образом, доступность лекарственной терапии для населения РФ по сравнению со странами Европы недостаточна.

Выводы

1. Сравнительный анализ лекарственной политики Российской Федерации с учетом зарубежных исследований позволяет заключить, что рациональность и эффективность обеспечения лекарственными препаратами может быть улучшена за счет внедрения системы лекарственного страхования медицинской помощи, оказываемой в амбулаторных условиях. Система лекарственного страхования должна базироваться на перечне лекарственных препаратов, обоснованном с позиций доказательной медицины, на клинических рекомендациях и возмещении пациенту референтной стоимости.

2. Оптимизировать формирование единого регулирующего центра, определяющего лекарственную политику и согласование ограничительных списков между собой на основе оценки технологий и анализа клинических рекомендаций врачебных сообществ.

3. Совершенствовать систему контроля качества и оценки рациональности фармакотерапии на основе использования клинических рекомендаций.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Галкин Р.А. et al. Как разработать формуляр. Научные основы разработки формулярной системы региона. Руководство для врачей. Самара: ГП «Перспектива». 2001. [Galkin R.A. et al. Kak razrabotat' formulyar. Nauchnye osnovy razrabotki formulyarnoi sistemy regiona. Guide for doctors. Samara: Perspektiva; 2001. (In Russ.)]

2. Министерство здравоохранения РФ: Удовлетворенность населения медицинской помощью увеличилась. 2013. [Ministry of Health of the Russian Federation: Udovletvorennost' naseleniya meditsinskoi pomoshchyu uvelichilas'. 2013. (In Russ.)] Доступно по: <http://www.rosminzdrav.ru/health/med-service/213>. Ссылка активна на 29.01.2013.

3. Ковалев В.А., Маслова О.А. Обращения и письма граждан как форма социологического исследования удовлетворенности медицинской помощью // Вестник медицинского стоматологического института. 2009. № 2. С. 8–10. [Kovalev V.A., Maslova O.A. Citizens' appeals and letters as a form of sociological research of satisfaction with medical care. Vestnik Meditsinskogo stomatologicheskogo instituta. 2009;2:8–10. (In Russ.)]

4. Абдурахманова З.Ш., Ильясова У.Г., Исмаилова Г.А., Азимов А.А. Изучение мнения населения об организации и качестве амбулаторно-поликли-

- нической помощи // Менеджмент качества в сфере здравоохранения и социального развития. 2011. № 4. С. 31–32. [Abdurakhmanova Z.Sh., Piasova U.G., Ismailova G.A., Azimov A.A. Studying the opinion of the population about the organization and quality of outpatient care. *Menedzhment kachestva v sfere zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya*. 2011; 4:31–32. (In Russ.)]
5. Ягудина Р.И., Литвиненко М.М. Обзор системы лекарственного обеспечения в Российской Федерации // Современная организация лекарственного обеспечения. 2014. № 1. С. 5–12. [Yagudina R.I., Litvinenko M.M. Overview of the drug supply system in the Russian Federation. *Sovremennaya organizatsiya lekarstvennogo obespecheniya*. 2014;1:5–12. (In Russ.)]
6. Юбкин В.И., Замятин А.А., Жукова И.В. Государственная политика развития здравоохранения в области лекарственного обеспечения: российский и международный опыт // Электронный научный журнал «Системная интеграция в здравоохранении». 2013. Т. 19. № 1. С. 66–71. [Yubkin V.I., Zamyatin A.A., Zhukova I.V. State policy for the development of healthcare in the field of drug supply: Russian and international experience. *Elektronnyy nauchnyy zhurnal «Sistemnaya integratsiya v zdravookhraneni»*. 2013;19(1):66–71. (In Russ.)]
7. Сура М.В., Максимова Л.В., Назаров В.С. Ценовое регулирование и компенсационные схемы в системе амбулаторного лекарственного обеспечения зарубежных стран // Медицинские технологии: оценка и выбор. 2013. № 2 (12). С. 73–83. [Sura M.V., Maksimova L.V., Nazarov V.S. Price regulation and compensation schemes in the system of outpatient drug supply in foreign countries. *Meditsinskie tekhnologii: otsenka i vybor*. 2013;2 (12):73–83. (In Russ.)]
8. Казакова Е.В., Капитоненко Н.А. Лекарственное страхование как система повышения доступности населения к качественной и эффективной лекарственной терапии // Дальневосточный медицинский журнал. 2012. № 3. С. 104–107. [Kazakova E.V., Kapitonenko N.A. Medicinal insurance as a system for increasing the population's accessibility to high-quality and effective drug therapy. *Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal*. 2012;3:104–107. (In Russ.)]
9. Минздрав РФ. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 февраля 2013 г. № 66 “Об утверждении стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации” [Электронный ресурс]. Справочно-правовая система “КонсультантПлюс.” 2013. [Ministry of Health of the Russian Federation. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of February 13, 2013 № 66. “Ob utverzhenii strategii lekarstvennogo obespecheniya naseleniya Rossiyskoy Federatsii na period do 2025 goda i plana ee realizatsii” [Elektronnyi resurs]. *Spravочно-pravovaya sistema “Konsul'tantPlyus.”* 2013. (In Russ.)]
10. Ayanian J.Z. Michigan's Approach to Medicaid Expansion and Reform. *N. Engl. J. Med.* 2013;369:1–3.
11. Ростова Н.Б., Порцева Н.Ю. Порядок назначения, выписывания и отпуска лекарственных препаратов, существующая практика: мнение фармацевтических работников // Сибирский медицинский журнал. 2013. Т. 119. № 4. С. 93–95. [Rostova N.B., Porseva N.Yu. The procedure for prescribing, prescribing and dispensing drugs, current practice: opinion of pharmaceutical workers. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2013;119(4):93–95. (In Russ.)]
12. Larsen J. et al. Lack of adherence to lipid-lowering drug treatment. A comparison of utilization patterns in defined populations in Funen, Denmark and Bologna, Italy. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2000;49(5): 463–471.
13. Хафизьянова Р.Х., Бурькин И.М., Алеева Г.Н. Фармакоэкономические аспекты лечения коморбидных больных со стенокардией напряжения в условиях стационара // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2017. Т. 19. № 10. С. 351–355. [Khafiz'yanova R.Kh., Burykin I.M., Aleeva G.N. Pharmacoeconomic aspects of treatment of comorbid patients with exertional angina in a hospital setting. *Zhurnal nauchnykh statey «Zdorov'ye i obrazovanie v XXI veke»*. 2017;19(10):351–355. (In Russ.)]
14. Наталевич Т.Н., Амелина И.В., Гнатюк О.П. Факторный анализ при реализации информационной системы программы дополнительного лекарственного обеспечения // Вестник Росздравнадзора. 2013. № 6. С. 60–65. [Natalevich T.N., Amelina I.V., Gnatyuk O.P. Factor analysis in the implementation of the information system of the additional drug provision program. // *Vestnik Roszdravnadzora*. 2013(6): 60–65. (In Russ.)]
15. Шукиль Л.В., Мошкова Л.В., Коржавых Э.А. Проблемы потребителей льготной лекарственной помощи // Фармация и фармакология. 2015. № 3 (10). С. 33–39. [Shukil L.V., Moshkova L.V., Korzhavykh E.A. Problems of consumers of preferential drug care. *Farmatsiya i farmakologiya*. 2015;3 (10):33–39. (In Russ.)]
16. Бурькин И.М., Алеева Г.Н., Хафизьянова Р.Х. Методологические основы разработки эффективной системы возмещения затрат в государственной системе здравоохранения // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. 2012. № 2. С. 177–189. [Burykin I.M., Aleeva G.N., Khafiz'yanova R.Kh. Methodological foundations for the development of an effective cost recovery system in the public health system. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 11. Meditsina*. 2012;2:177–189. (In Russ.)]
17. Drug reimbursement systems: international comparison and policy recommendations. KCE Reports 147C. D/2010/10.273/90. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2010. P. 170.
18. World Health Organization. How to develop and implement a national drug policy. 2nd ed. Geneva: World Health Organization. 2001. P. 83.
19. Atella V., Bhattacharya J., Carbonari L. Pharmaceutical Price Controls and Minimum Efficacy Regulation: Evidence from the United States and Italy. *Health Serv. Res.* 2012;47(1):293–308.
20. Бурькин И.М., Алеева Г.Н., Хафизьянова Р.Х. Оценка стоимости лечения артериальной гипертензии в Республике Татарстан // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2017;19(8):76–80. [Burykin I.M., Aleeva G.N., Khafiz'yanova R.Kh. Estimation of the cost of arterial hypertension treatment in the Republic of Tatarstan. *Zhurnal nauchnykh statey «Zdorov'ye i obrazovanie v XXI veke»*. 2017;19(8):76–80. (In Russ.)]
21. Ягудина Р.И. Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в России // Вестник Росздравнадзора. 2009. № 2. С. 59–62. [Yagudina R.I. Development of pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology in Russia. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2009;2:59–62. (In Russ.)]

22. Хафизьянова Р.Х., Бурькин И.М., Алеева Г.Н. Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии. Казань: Медицина, 2006. [Khafiz'yanova R.Kh., Burykin I.M., Aleeva G.N. *Matematicheskaya statistika v eksperimental'noi i klinicheskoi farmakologii*. Kazan: Meditsina; 2006. (In Russ.)]

23. Улумбекова Г.Э. Здоровоохранение России. Что надо делать: научное обоснование «Стратегии развития здравоохранения РФ до 2020 года». Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. [Ulumbekova G.E. *Healthcare of Russia. Chto nado delat': nauchnoe obosnovanie «Strategii razvitiya zdravookhraneniya RF do 2020 goda»*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (In Russ.)]

24. Гильдеева Г.Н., Старых Д.А. Референтное ценообразование на лекарственные препараты в странах Европы // Проблемы социальной гигиены здравоохранения и истории медицины. 2013. № 3. С. 45–49. [Gil'deeva G.N., Starykh D.A. *Reference pricing for medicines in Europe. Problemy sotsial'noi gigieny zdravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2013; 3:45–49. (In Russ.)]

25. ФАС добилась снижения цен на 239 препаратов для лечения ВИЧ-инфекции, туберкулеза и вирусных гепатитов // Ремедиум. 2017. № 4. С. 4–5. [FAS achieved price reduction for 239 drugs for the treatment of HIV infection, tuberculosis and viral hepatitis. *Remedium*. 2017; 4:4–5. (In Russ.)]

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК: 616.314.163-022.7

DOI 10.24412/2220-2021-3-95-98

СОСТАВ БИОПЛЕНКИ КОРНЕВОГО КАНАЛА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМАХ ПЕРИОДОНТИТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Расков А.А., Громова С.Н., Пышкина О.А., Кайсина Т.Н., Колеватых Е.П., Мальцева О.А., Кренева В.А.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: raskov_96@mail.ru

Апикальный периодонтит – воспалительный процесс вокруг верхушки корня зуба, который является следствием микробного инфицирования пульпы. Состав микрофлоры полости рта формируется под воздействием окружающей среды, питания и взаимодействия с другими видами микроорганизмов. В корневом канале микробы образуют биопленку – сообщество микроорганизмов во внеклеточном матриксе. В инфицированном канале вегетируют грамположительные и грамотрицательные бактерии, среди которых преобладают облигатные формы анаэробов.

Ключевые слова: корневой канал, биопленка, хронический периодонтит, микроорганизмы, бактерии.

COMPOSITION OF ROOT CANAL BIOFILM IN CHRONIC FORMS OF PERIODONTITIS (LITERATURE REVIEW)

Raskov A.A., Gromova S.N., Pyshkina O.A., Kaysina T.N., Kolevatykh E.P., Mal'tseva O.A., Kreneva V.A.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: raskov_96@mail.ru

Apical periodontitis, an inflammatory process around the apex of a tooth root, is primarily a sequel to microbial infection of the pulp space. The microbial flora composed of a restricted group of the total oral flora is induced by such factors as anaerobiosis, nutrition and different species inhabiting the root canal. Thus a biofilm in the root canal is formed as a colony of germs within an extracellular matrix. The untreated infected canal generally contains a polymicrobial mix with approximately equal proportions of Gram-positive and Gram-negative species, dominated by obligate anaerobes.

Keywords: root canal, biofilm, chronic periodontitis, microorganisms, bacteria.

В структуре стоматологической заболеваемости осложненные формы кариеса зубов составляют 32–34%. В 86,4% случаев они сопровождаются воспалительно-деструктивными процессами в периапикальной области и как следствие – прекращением развития и формирования корня постоянного зуба у детей и подростков. Периодонтит, как единица, является одним из основных заболеваний обращения пациентов за стоматологической помощью – 30% случаев [1].

В полости рта насчитывается более 800 различных видов микроорганизмов [2, 3]. Ротовую полость как экологическую нишу можно разделить на несколько более мелких биотопов: слизистая оболочка, протоки слюнных желез, ротовая жидкость, десневая жидкость и зона десневого желобка, зубной налет. В норме пульпа и корневой канал не содержат микробов. Но при повреждении структур в результате кариеса, трещин или травм бактерии, грибок и вирусы проникают через дентинные каналы, которые особенно широкие в молодых зубах с несформированными верхушками корней.

Современные методы изучения биопленки в стоматологии зависят от вида клинического материала, полученного из различных биотопов. Биопленка слизистой оболочки структурирована, поэтому количественный и качественный состав микрофлоры варьирует в зависимости от характеристики оральных экологических ниш. При исследовании микробиома

корневых каналов чаще применяют микроскопические, культуральные и молекулярно-биологические методы. Культивирование бактерий на питательных средах ограничено, так как необходимо соблюдать условия выделения и дифференциации их по морфологическим, биохимическим, антигенным свойствам. Некоторые микроорганизмы являются некультивируемыми агентами. Также бактериологические, вирусологические и микологические варианты индикации микробов трудоемки и дорогостоящие. В последнее десятилетие молекулярно-генетическая диагностика позволила идентифицировать микроорганизмы в корневых каналах до видовой и штаммовой принадлежности. Высокая чувствительность и специфичность полимеразной цепной реакции (ПЦР) дает возможность установить уровень микробной контаминации и оценить контроль эффективности эрадикации патогенов корневого канала. В клинической практике существенную роль играет комплексное микробиологическое обследование пациентов. Только комбинированное исследование биологических свойств микробов может выявить этиологию заболеваний эндодонта.

Хронический деструктивный периодонтит представляет собой иммунологический ответ в виде защитной реакции организма на встречу между микрофлорой корневого канала вследствие инфицирования корневой пульпы, периодонтальной связки и защитными силами организма, что в свою очередь

приводит к развитию местного очага воспаления и резорбции периапикальных тканей. Являясь очагом интоксикации и десенсибилизации организма, он может служить причиной одонтогенных инфекций челюстно-лицевой области и также способствовать неблагоприятному течению заболеваний внутренних органов и их систем. В результате микробиологических исследований выделен 21 вид микроорганизмов с различным типом метаболизма [4].

Все микроорганизмы полости рта имеют одинаковые возможности проникновения в пространство корневого канала, однако только определенные группы были выявлены в инфицированных корневых каналах [5, 6]. Причина непропорционального соотношения между потенциальным и фактическим количеством различных видов бактерий состоит в том, что в корневом канале создается уникальная среда, в которой происходит биологический отбор. Анаэробные условия и наличие питательных субстратов являются основными факторами, определяющими состав микробной флоры.

В начальной фазе инфицирования корневого канала количество видов микроорганизмов обычно невелико. Если инфицирование происходит в результате развития кариеса, бактерии через кариозную полость достигают пульпы. В случаях отсутствия кариозной полости в зубе микроорганизмы проникают через дентинные каналы, как в случае травм без вскрытия пульпы [7, 8]. В инфицированном корневом канале могут персистировать более двенадцати видов бактерий и грибов, количество бактериальных клеток (колониеобразующие единицы, КОЕ/г) варьирует от <102 до >108 на 1 г образца.

Существует зависимость между размером периапикального поражения и количеством видов бактерий в корневом канале. Зубы с длительными инфекциями и обширными поражениями обычно содержат больше видов бактерий и имеют более высокую плотность бактерий в корневых каналах. Исследование динамики инфицирования корневых каналов показало, что относительные доли анаэробных микроорганизмов и бактериальных клеток увеличиваются со временем. При длительном поражении каналов более трех месяцев преобладают факультативно анаэробные микроорганизмы [9]. Кислород и кислородные продукты играют важную роль как экологические детерминанты в развитии определенных пропорций микрофлоры корневых каналов [10, 11]. Потребление кислорода и производство углекислого газа совместно с развитием низкого потенциала восстановительного окисления благоприятствуют росту и развитию анаэробных бактерий.

В первый период патологического процесса может не быть четких ассоциаций между бактериями, но возникают сильные положительные ассоциации среди ограниченной группы оральной микрофлоры из-за типа питательных веществ в окружающей среде [12-15]. Например, частота распространения *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*) связана с вегетацией *Peptostreptococcus* (*Micromonas*) *micro*s (*P. micros*), *Porphyromonas endodontalis* (*P. endodontalis*) и *Campylobacter rectus* (*C. rectus*) [12]. При проведении статистического анализа установлены сильные положительные ассоциации между *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*) и *P. micros* [12, 15] и *Peptostreptococcus anaerobius* (*P. anaerobius*) [12]. Выявлена также положительная связь между *P. intermedia* и *P. micros*, *P. anaerobius* и представителями рода

Eubacterium [12]. В целом *Eubacterium spp.*, *Prevotella spp.* и *Peptostreptococcus spp.* составляют основу консорциума бактерий каналов зубов [12, 13, 15]. Эти бактерии обладают высокой биохимической активностью (ферментация пептидов и аминокислот), являются облигатными анаэробами [16], что указывает на основные источники питания (продукты распада тканей, экссудат) в корневых каналах.

Бактерии, находящиеся в инфицированных корневых каналах, персистируют во внеклеточной матрице в виде взаимосвязанных сообществ как бактериальная биопленка. Ультраструктуру биопленки бактерии в инфицированном корневом канале впервые расшифровал P.N. Nair (1987), который описал их как конгломерат микроорганизмов, погруженный в экстрацеллюлярный аморфный матрикс [17]. Клиническое значение модели роста биопленки заключается в том, что бактерии-ассоцианты относительно более защищены по сравнению с планктонными формами и, как известно, устойчивы к противомикробным препаратам [18, 19, 20]. Перспективными являются исследования по механизмам развития и функционирования биопленки, резистентности к антимикробным препаратам.

Таким образом, биопленка в системе корневых каналов зуба – высокоорганизованная структура, включающая в себя бактериальные пленки, покрытые высокоадгезивной внеклеточной полимерной матрицей, с помощью которой они прикрепляются к поверхностям стенок корневых каналов и дентинных трубочек [17, 21].

Предварительные исследования, проведенные нами, показали, что в инфицированных каналах преобладают грамположительные микроорганизмы, а факторный анализ показал четыре комбинации их (таблицы 1–4) [22].

Таблица 1

Факторные нагрузки для фактора 1

Фактор № 1	Нагрузка
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0,93
<i>Fusobacterium spp.</i> (<i>F. nucleatum</i> , <i>F. varium</i> , <i>F. necrophorum</i>)	0,87
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,82
<i>Alistipes putredinis</i>	0,75
<i>Escherichia coli</i>	0,74
<i>Peptococcus sp.</i> (<i>P. niger</i>)	0,64
<i>Mitsuokella multacida</i>	0,61
<i>Candida sp.</i>	0,47

Фактор № 1 обуславливает наибольший процент дисперсии (28%) и имеет сильную корреляционную связь с группой грамположительных и грамотрицательных бактерий: *Staphylococcus epidermidis*, *Fusobacterium spp.* (*F. nucleatum*, *F. varium*, *F. necrophorum*), *Streptococcus pyogenes*, *Alistipes putredinis*, *Escherichia coli*. Связь средней силы наблюдается с представителями *Peptococcus sp.* (*P. niger*), *Mitsuokella multacida* и *Candida sp.*

Таблица 2

Факторные нагрузки для фактора 2

Фактор № 2	Нагрузка
<i>Klebsiella sp.</i>	0,96
<i>Bacteroides spp.</i> (<i>B. ovatus</i> , <i>B. vulgates</i> , <i>B. fragilis</i>)	0,80

<i>Capnocytophaga ochracea</i>	0,97
<i>Leptotrichia buccalis</i>	0,62

Фактор № 2 имеет сильную корреляционную связь с грамотрицательной микрофлорой: *Klebsiella sp.*, *Bacteroides spp.* (*B. ovatus*, *B. vulgates*, *B. fragilis*), *Capnocytophaga ochracea* и в меньшей степени (связь средней силы) связан с *Leptotrichia buccalis*.

Таблица 3

Факторные нагрузки для фактора 3

Фактор № 3	Нагрузка
Прочее (<i>Actinomyces odontolyticus</i> , <i>Bifidobacterium dentium</i> , <i>Lactobacillus sp.</i> , <i>Propionibacterium granulosum</i>)	0,22

Фактор № 3 имеет отрицательные корреляционные связи с практически всеми микроорганизмами, представленными в исследовании, за исключением слабой положительной связи с *Actinomyces odontolyticus*, *Bifidobacterium dentium*, *Lactobacillus sp.*, *Propionibacterium granulosum*.

Таблица 4

Факторные нагрузки для фактора 4

Фактор № 4	Нагрузка
<i>Peptostreptococcus sp.</i> (<i>P. anaerobius</i>)	0,96
<i>Acidaminococcus fermentans</i>	0,95
<i>Leptotrichia buccalis</i>	0,76
<i>Prevotella spp.</i> (<i>P. buccalis</i> , <i>P. intermedia</i> , <i>P. bivia</i> , <i>P. melaninogenica</i> , <i>P. oralis</i>)	0,67
<i>Mitsuokella multacida</i>	0,51
<i>Candida sp.</i>	0,45
<i>Peptococcus sp.</i> (<i>P. niger</i>)	0,43

Фактор № 4 обуславливает наименьший процент дисперсии изучаемых данных (12,73%) и имеет сильную корреляционную связь с *Peptostreptococcus spp.* (*P. anaerobius*), *Acidaminococcus fermentans* и *Prevotella spp.* (*P. buccalis*, *P. intermedia*, *P. bivia*, *P. melaninogenica*, *P. oralis*). Связь средней силы наблюдается с *Mitsuokella multacida*, *Candida sp.*, *Peptococcus sp.* (*P. niger*).

Заключение

Таким образом, в настоящее время нет единого мнения о структуре биопленки поверхности корневых каналов [23]. Исследование состава микробных консорциумов необходимо для обоснования применения конкретных методов обработки корневых каналов, выявления эффективности лечебных ирригантов, определения антибиотикочувствительности. Полученные результаты изучения эрадикации патогенных агентов будут использованы в алгоритме терапии стоматологических заболеваний эндодонта. Указанные мероприятия будут применены в профилактике распространения резистентных штаммов микроорганизмов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Березин К.А., Греков А.Х., Зарипова Э.М., Старцева Е.Ю. Статистические аспекты изучения распространенности хронического апикального периодонтита у взрослого населения // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 2-1. [Berezin K.A., Grekov A.Kh., Zaripova E.M., Startseva E.Yu. Statistical aspects of studying the prevalence of chronic apical periodontitis in the adult population. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 2-1. (In Russ.)] Доступно по: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=19306>. Ссылка активна на 2.01.2021.
2. Moore W.E.C., Moore L.V.H. The bacteria of periodontal diseases. *Perio* 2000. 1994;5:66-77.
3. Paster B.J., Boches S.K., Galvin J.L., et al. Bacterial diversity in human subgingival plaque. *J. Bacteriol.* 2001;183:3770-3783.
4. Лукиных Л.М. Кокунова А.С., Тиунова Н.В. Чувствительность к антимикробным препаратам микроорганизмов, ассоциированных с биопленками корневых каналов // Эндодонтия Today. 2013. № 1. С. 67-70. [Lukinykh L.M., Kokunova A.S., Tiunova N.V. Sensitivity to antimicrobial preparations of microorganisms associated with root canal biofilms today. *Ehndodontiya Today*. 2013;1:67-70. (In Russ.)]
5. Kantz W.E., Henry C.A. Isolation and classification of anaerobic bacteria from intact pulp chambers of non-vital teeth in man. *Arch. Oral Biol.* 1974;19:91-96.
6. Wittgow W.C., Jr., Sabiston C.B., Jr. Microorganisms from pulpal chambers of intact teeth with necrotic pulps. *J. Endod.* 1975;1:168-171.
7. Sundqvist G. Bacteriological studies of necrotic dental pulps. Umeå University Odontological Dissertations No. 7. Umeå: Umeå University, Sweden, 1976.
8. Sundqvist G. Taxonomy, ecology, and pathogenicity of the root canal flora. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994; 78: 522-530.
9. Fabricius L., Dahlén G., Öhman A.E., Möller Å.J.R. Predominant indigenous oral bacteria isolated from infected root canals after varied times of closure. *Scand. J. Dent. Res.* 1982; 90:134-144.
10. Loesche W.J. Importance of nutrition in gingival crevice microbial ecology. *Periodontics* 1968; 6:245-249.
11. Carlsson J., Frölander F., Sundqvist G. Oxygen tolerance of anaerobic bacteria isolated from necrotic dental pulps. *Acta Odont Scand.* 1977; 35:139-145.
12. Sundqvist G. Associations between microbial species in dental root canal infections. *Oral Microbiol Immunol.* 1992; 7: 257-262.
13. Gomes B.P., Drucker D.B., Lilley J.D. Positive and negative associations between bacterial species in dental root canals. *Microbios.* 1994; 80:231-243.
14. Lana M.A., Ribeiro-Sobrinho A.P., Stehling R. et al. Microorganisms isolated from root canals presenting necrotic pulp and their drug susceptibility in vitro. *Oral Microbiol. Immunol.* 2001; 16:100-105.
15. Peters L.B., Wesselink P.R., van Winkelhoff A.J. Combinations of bacterial species in endodontic infections. *Int. Endod. J.* 2002; 35:698-702.
16. ter Steeg P.F., van der Hoeven J.S. Development of periodontal microflora on human serum. *Microb. Ecol. Health. Dis.* 1989; 2:1-10.
17. Nair PNR. Light and electron microscopic studies of root canal flora and periapical lesions. *J. Endod.* 1987; 13:29-39.

18. Costerton J.W., Stewart P.S. Biofilms and device-related infections. In: Nataro J.P., Blaser M.J., Cunningham-Rundles S., eds. Persistent bacterial infections. Washington, D.C.: ASM Press, 2000:423-439.

19. Costerton W., Veeh R., Shirtliff M., Pasmore M., Post C., Ehrlich G. The application of biofilm science to the study and control of chronic bacterial infections. *J. Clin. Invest.* 2003; 112:1466-1477.

20. Abdullah M., Ng Y.L., Gulabivala K., Moles D.R., Spratt D.A. Susceptibilities of two *Enterococcus faecalis* phenotypes to root canal medications. *J. Endod.* 2005; 31:30-36.

21. Nair P.N.R. Pathobiology of the periapex. In: Pathways of the pulp. 8th ed. Cohen S., Burns R.C., editors. 2002, St. Louis: C.V. Mosby.

22. Громова С.Н., Расков А.А., Колеватых Е.П., Петров С.Б., Сметанина О.А. Видовой состав микроорганизмов в каналах моляров при хронических формах периодонтитов / В сборнике: Актуальные вопросы стоматологии. Сборник IV Все-

российской научно-практической конференции с международным участием / Под редакцией Л.М. Железнова. 2020. С. 53-56. [Gromova S.N., Raskov A.A., Kolevatykh E.P., Petrov S.B., Smetanina O.A. Vidovoi sostav mikroorganizmov v kanalakh molyarov pri khronicheskikh formakh periodontitov (Conference proceedings) In: Aktual'nye voprosy stomatologii. Sbornik IV Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem. Zheleznov L.M., editor. 2020. P. 53-56. (In Russ.)]

23. Румянцев В.А., Родионова Е.Г., Некрасов А.В., Черджиева Ф., Куприянова М.С. Биопленка в эндодонтии. Часть I. Свойства и методы изучения (обзор литературы) // Эндодонтия Today. 2018; 16(1):17-21. [Rumyantsev V.A., Rodionova E.G., Nekrasov A.V., Cherdzhieva F., Kupriyanova M.S. Biofilm in endodontics. Part I. Properties and methods of study (literature review). *Ehndodontiya Today.* 2018; 16 (1):17-21. (In Russ.)]

УДК 616.66-007.26-089

DOI 10.24412/2220-2021-3-98-103

ЗНАЧЕНИЕ УКРЫТИЯ НЕОУРЕТРЫ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ГИПОСПАДИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹Задьян Р.С., ^{2,3}Каганцов И.М., ^{4,5}Сизонов В.В., ¹Задьян С.С., ^{3,6}Сварич В.Г.

¹ГБУЗ «Центр охраны материнства и детства города Сочи», Сочи, Россия (354000, г. Сочи, ул. Дагомысская, д. 46), e-mail: robs90@inbox.ru

²ФГБУ «Институт перинатологии и педиатрии "Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова"», г. Санкт-Петербург, Россия (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2), e-mail: ilkagan@rambler.ru

³ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина», Сыктывкар, Россия (167001, г. Сыктывкар, Октябрьский проспект, д. 55), e-mail: ilkagan@rambler.ru

⁴ГБУ Ростовской области «Областная детская клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия (344015, г. Ростов-на-Дону, ул. 339-й Стрелковой Дивизии, 14), e-mail: vsizonov@mail.ru

⁵ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия (344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, Россия)

⁶ГУ «Республиканская детская клиническая больница», Сыктывкар, Россия (167000, Сыктывкар, ул. Пушкина, 116/6), e-mail: svarich61@mail.ru

Гипоспадия является одним из самых частых пороков развития полового члена у мальчиков. За время развития хирургии было предложено большое количество методик оперативного лечения данного порока, но, несмотря на все достижения современной медицины, частота осложнений после первичных хирургических вмешательств порой достигает высоких цифр. Наиболее частыми осложнениями после оперативного лечения гипоспадии являются свищи уретры, несостоятельность швов и расхождение уретры, инфицирование послеоперационной раны, сужение искусственного меатуса и в редких случаях стеноз сформированной уретры. Частота осложнений при хирургической коррекции гипоспадии может достигать 60%. Она также зависит от возраста пациента и опыта хирурга. Одним из часто используемых способов предотвращения послеоперационных осложнений при оперативном лечении гипоспадии является укрытие сформированной неоуретры дополнительным слоем тканей, которые разделяют уретральные и кожные швы. Зачастую в выборе метода укрытия неоуретры хирург полагается на собственный опыт. С целью ознакомления в данном обзоре проанализированы и представлены данные отечественных и зарубежных клиник по использованию различных методов укрытия неоуретры при первичных и повторных уретропластиках с их сравнительной оценкой.

Ключевые слова: дети, гипоспадия, фибриновый клей, уретропластика, свищ уретры.

THE PURPOSE OF NEOURETHRA COVER IN SURGICAL CORRECTION OF HYPOSPADIAS (LITERATURE REVIEW)

¹Zadykhan R.S., ^{2,3}Kagantsov I.M., ^{4,5}Sizonov V.V., ¹Zadykhan S.S., ^{3,6}Svarich V.G.

¹Center for Maternal and Child Health of Sochi, Sochi, Russia (354000, Sochi, Dagomysskaya St., 46), e-mail: robs90@inbox.ru

²Institute of Perinatology and Pediatrics «V.A. Almazov National Medical Research Center», St. Petersburg, Russia (197341, St. Petersburg, Akkuratov St., 2), e-mail: ilkagan@rambler.ru

³Pitirim Sorokin Syktyvkar State University, Syktyvkar, Russia (167001, Syktyvkar, Oktyabrsky Ave., 55), e-mail: ilkagan@rambler.ru

⁴Regional Children's Clinical Hospital of the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia (344015, Rostov-on-Don, 339th Rifle Division St., 14), e-mail: vsizonov@mail.ru

⁵Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia (344022, Rostov-on-Don, Nakhichevanskii Lane, 29)

⁶Republican children's Clinical Hospital, Syktyvkar, Russia (167000, Syktyvkar, Pushkin St., 116/6), e-mail: svarich61@mail.ru

Hypospadias is one of the most common abnormalities in fetal development of penis. Multiple surgical treatment techniques of this defect have been proposed so far. However, in spite of recent achievements in medicine, the complication incidence after primary surgery is relatively high. The most common post-surgical complications in hypospadias are fistulas of the urethra, the insolency of the sutures and the divergence of the urethra, infection of the postoperative wound, the narrowing of the artificial meatus and, in rare cases, stenosis of the formed urethra. The incidence of complications in surgical correction of hypospadias can reach 60%. Their frequency also depends on the age of the patient and the efficiency of the surgeon. One of the most commonly used techniques to prevent postoperative complications in the surgical treatment of hypospadias is to cover the formed neourethra with an additional layer of the tissue that separates the urethral and skin sutures. A surgeon often relies on his/her own efficiency in choosing a method for covering the neourethra. In order to raise awareness, this review analyzes and presents the data of Russian and foreign clinics on the use of various techniques to cover the neourethra in primary and recurrent urethroplasty with their comparative assessment.

Keywords: children, hypospadias, fibrin glue, urethroplasty, urethral fistula.

Введение

Гипоспадия входит в число наиболее частых пороков развития наружных половых органов у мальчиков. Частота встречаемости, по некоторым данным, достигает 1 на 250–300 рожденных мальчиков [1, 2]. Успешное хирургическое лечение гипоспадии преследует несколько целей: возможность мальчика опорожнять мочевой пузырь в вертикальном положении, презентабельный внешний вид полового члена, эффективное семяизвержение по достижении половозрелого возраста [3]. Совершенствование хирургической техники в настоящее время позволило достичь хороших послеоперационных результатов, как косметических, так и функциональных [4]. При дистальных формах гипоспадии в настоящее время отдают предпочтение одномоментным вариантам уретропластики. Наличие же проксимальной формы гипоспадии может потребовать этапного хирургического лечения [5, 6]. Несмотря на множество различных техник хирургической коррекции гипоспадии, проблема послеоперационных осложнений остается широко обсуждаемой и актуальной [7, 8].

Наиболее частыми осложнениями после оперативного лечения гипоспадии являются свищи уретры, несостоятельность швов и расхождение уретры, инфицирование послеоперационной раны, сужение искусственного меатуса и в редких случаях стриктура сформированной уретры. Частота осложнений при хирургической коррекции гипоспадии может достигать 60% [9, 10]. Существует ряд факторов, влияющих на послеоперационный результат: положение меатуса, степень искривления, особенности анатомии крайней плоти, наличие пенокротальной транспозиции. Частота осложнений может зависеть от возраста пациента и опыта хирурга [11, 12]. Выбор варианта хирургической коррекции и способа укрытия линии швов неоуретры, длительность антибактериального лечения и продолжительность катетеризации могут оказывать влияние на результат лечения гипоспадии [3, 13–15].

Для снижения частоты осложнений предложены современные методики и алгоритм, который позволил снизить послеоперационные осложнения, но тем не менее до сих пор не придумано идеальной техники, при которой будут отсутствовать вышеперечисленные нежелательные результаты оперативной коррекции [10].

Одним из важных моментов профилактики образования свищей и расхождения уретры является укрытие линии швов различными материалами. В 1973 году Smith впервые в своей публикации доложил о снижении частоты развития фистул после коррекции гипоспадии при использовании деэпителизованного лоскута для двухслойного укрытия уретры [16]. Позже Belman сообщил об использовании аналогичного лоскута для укрытия неоуретры при одномоментных пластиках, и также было отмечено значительное снижение (до 3%) частоты образования свищей [17]. Интраоперационно рядом авторов было предложено проводить спонгиопластику и/или покрытие линии швов одинарным или двойным слоем фасции dartos из деэпителизованной крайней плоти [10, 18]. Различными авторами были предложены несколько методик укрытия сформированной уретры фасцией dartos на питающей ножке. Retik et al. предложили использовать дорсальный подкожный лоскут мясистой фасции. Последний формировался с сохранением кровоснабжения путем мобилизации мясистой фасции от кожи дорсальной поверхности крайней плоти и ствола полового члена до его основания, затем лоскут рассекался посередине, и одна половина переносилась на вентральную сторону; при достаточной площади укрытия оставшаяся половина иссекалась. Данная методика была использована у 204 больных, оперированных по Mathieu, ни у одного из них не было свищей [19].

Arrigiani и соавт. применяли обе половины рассеченного лоскута дорсальной подкожной мясистой фасции: одна подшивалась над сформированной уретрой продольно, а другая – в поперечном направлении

поверх первого слоя, таким образом, техника была названа DCFP (double-cross flap protection). Авторы оперировали 137 детей по методике TIP, и в ходе проведенного исследования было выявлено, что у 40 пациентов без укрытия фистулы появились у 6 (15%), из 40 с укрытием, как описано у Retik, – 4 (10%) и из 57 с DCFP ни у одного не было свищей [20].

Agef и соавт. провели исследование для выявления разницы между применением одинарного и двойного слоя фасции dartos оперированных по методике TIP, в ходе которого 100 пациентов были разделены на две группы (из исследования исключены пациенты, перенесшие обрезание крайней плоти и предшествующие операции по поводу гипоспадии). В результате исследования в группах не было выявлено достоверной разницы по развитию свищей уретры в послеоперационном периоде [21].

Альтернативным материалом для укрытия неоуретры является влагалищная оболочка яичка. При этом после формирования уретры одно из яичек подводится к ране в области члено-мошоночного перехода и выводится наружу, мобилизуется семенной канатик, над яичком рассекается влагалищная оболочка и яичко вывихивается наружу. Влагалищная оболочка выделяется проксимальнее яичка и отделяется от семенного канатика по направлению к наружному паховому кольцу. После этого яичко возвращается в мошонку, а влагалищная оболочка используется для укрытия уретры [9]. Впервые указанная методика была описана Snow в 1986 г. и, по данным его работы, частота возникновения свищей достигала 9% [22]. Использование влагалищной оболочки яичка имеет ряд преимуществ: она тонкая и эластичная, легко растягивается и выделяется; имеет независимое кровоснабжение от крематерных сосудов и питающая ножка свободно может быть мобилизована до наружного пахового кольца [23]. В проведенном исследовании Kurbet и соавт. сравнили результаты первичной TIP-пластики с укрытием линии шва уретры мясистой фасцией и влагалищной оболочкой яичка. В ходе исследования были сформированы 2 группы пациентов, не оперированных ранее по поводу гипоспадии и не имевших в анамнезе операции на паховом канале. В результате послеоперационного наблюдения было выявлено, что при использовании влагалищной оболочки яичка частота осложнений после операции была меньше, но эта разница не была статистически значимой. Также авторы отмечают, что использование влагалищной оболочки яичка в качестве пластического материала для укрытия уретры является вариантом выбора при повторных уретропластиках, сложностях выделения мясистой фасции с сохранением сосудистой ножки; использование влагалищной оболочки проще и безопаснее, а связанные с ее выделением осложнения редки и легко поддаются лечению [24].

Fahmy и соавт. проанализировали 51 сообщение о сравнении методик использования фасции dartos и влагалищной оболочки яичка. В общем, исследование включало 4550 пациентов. В ходе анализа было установлено, что укрытие двойным слоем фасции dartos имело наименьшую частоту развития свищей (0,6%) в сравнении с одинарным слоем (5,1%) и укрытием влагалищной оболочкой яичка (2,0%). При использовании однослойного укрытия мясистой фасцией при проксимальных формах гипоспадии частота фистул оказалась наибольшей (8,8%). При повторных вмешательствах частота возникновения свищей

при использовании влагалищной оболочки была значительно ниже (6,4%), чем при использовании фасции dartos (18,6%). Среди пациентов со свищами после первичной пластики частота рецидива фистулы была 12,2% при использовании мясистой фасции и 5,1% в случае с влагалищной оболочкой яичка. Таким образом, авторы пришли к выводу, что двойное укрытие фасцией dartos показано всем пациентам с дистальными формами гипоспадии. В случае проксимальных форм, рецидивов и формирования фистул вариантом выбора является влагалищная оболочка яичка [25].

Одним из предложенных вариантов укрытия неоуретры является обогащенная тромбоцитами плазма. Mahmoud и соавт. в своем сообщении проанализировали результаты коррекции гипоспадии по методике TIP с использованием укрытия швов сформированной уретры слоем обогащенной тромбоцитами плазмы и вентрального лоскута фасции dartos. В исследование были включены 180 мальчиков, оперированных в возрасте от 12 до 65 месяцев. Хирургическая коррекция выполнялась одним хирургом. По описанной методике в день операции у пациента забиралось 10 мл крови, которая путем центрифугирования разделялась на 3 фракции в зависимости от плотности. Для укрытия использовали среднюю фракцию, которая содержала богатую тромбоцитами и лейкоцитами плазму. При анализе результатов было выяснено, что формирование фистул при использовании обогащенной тромбоцитами плазмы (10%) и укрытия мясистой фасцией (13,3%) не имело достоверной разницы, но общее число осложнений в первом случае (13,3%) значительно меньше, чем во втором (26,7%). Таким образом, авторы считают, что использование обогащенной тромбоцитами плазмы стимулирует выработку факторов роста и биологически активных веществ, что уменьшает количество послеоперационных осложнений и является хорошей альтернативой стандартным методикам [26].

В литературе описывают исследования, основанные на использовании фибрин-адгезивного клея для герметизации швов при операциях на мочевых путях. Luke и Kvist в 1987 году описали использование двухкомпонентного фибринового клея у мужчин со свищами уретры. Двое мужчин 71 и 66 лет с рентгенологически подтвержденным свищем уретры, перенесшие попытку хирургического иссечения свищевого хода, и положительным бактериологическим исследованием отделяемого свищевого канала получили курс антибактериального лечения. Затем после получения отрицательного посева обоим было выполнено введение фибрин-адгезивного клея в свищевой ход через его наружное отверстие, с катетеризацией мочевого пузыря в течение 3 недель. После удаления мочевого катетера пациентам была проведена восходящая уретрография, на которой свищевых ходов не обнаружено. В течение 15 месяцев последующего наблюдения рецидивов фистулы не было выявлено [27].

Evans et al. в своей статье показали эффективность применения фибринового клея при различных урогенитальных повреждениях, свищах и хирургических осложнениях. Исследование включало 3 группы пациентов. В первой группе были представлены 6 повреждений мочевого пузыря в ходе гинекологических операций и 1 травматическое ранение мочеточника. В случаях с ранением мочевого пузыря фибриновый клей наносился поверх рассасывающегося шва мочевого пузыря, чтобы герметизировать шов перед за-

крытием раны влагалища. В случае повреждения мочеочника был выполнен уретеро-уретероанастомоз на внутреннем стенке, линия швов герметизирована фибриновым клеем. Вторая группа включала 5 мужчин и 1 женщину. Все имели различного происхождения мочевые свищи. Применяли как эндоскопическое введение клея в фистулу, так и герметизацию линии швов фибриновым клеем во время хирургического лечения. Все пациенты 3-й группы имели осложнения во время проведения урологических вмешательств и получали прямое введение фибринового клея в непосредственный очаг. После проведенного исследования авторы пришли к выводу, что фибриновый клей показал замечательные долгосрочные результаты у 94,7% (18 из 19) пациентов. Только одному пациенту потребовалось хирургическое лечение в связи с повторно возникшей проблемой на протяжении длительного наблюдения [28].

Kulkarni и соавт. в 2018 году провели исследование, в котором участвовали 40 пациентов возрастом от 1 до 12 лет, оперированных со свищами уретры после первичной пластики уретры. Исследуемые были поделены на 2 группы: в 1-й группе выполнялась уретропластика с укрытием шва уретеля фибриновым клеем; 2-я группа – уретропластика с укрытием влагалищной оболочкой. Все операции выполнялись одним хирургом через 6 месяцев после формирования свища, при коррекции использовался один шовный материал (6-0 polyglactin). Фибриновый клей 2-компонентный хранился в холодильнике при 40 °С, перед использованием доставлялся в операционную, где при комнатной температуре смешивались оба компонента, затем полученным раствором покрывали шов уретры, выдерживали экспозицию в 5 минут, затем накладывали кожный шов. В случае с влагалищной оболочкой – выкраивался лоскут через отдельный разрез мошонки, который подкожно проводился медиально, и выполняли укрытие неоуретры, затем накладывали кожный шов. В результате послеоперационного наблюдения в 1-й группе у 70% повторно образовался свищ, тогда как во 2-й группе свищ сформировался у 20% [29].

Kocherov и соавт. провели исследование применения фибринового клея при пластике уретры с различными формами гипоспадии как при первичной пластике, так и при повторном вмешательстве. Из 40 пациентов были сформированы 2 группы: в 1-й группе использовали фибриновый клей в качестве укрывающего материала; 2-я группа – контрольная, использовались традиционные методы укрытия неоуретры. Исследователями не было выявлено статистической разницы между группами в частоте развития послеоперационных осложнений: формирование свища отмечалось у 4(20%) пациентов из 1-й группы и 3 (15%) пациентов из 2-й группы; в 4 (20%) случаях, при использовании фибринового клея, имело место расхождение швов против 1 (5%) случая несостоятельности швов во 2-й группе. Также отмечено по 1 случаю меатостеноза в обеих группах. С точки зрения косметического результата – во второй группе последний был лучше (95%), чем при использовании фибринового клея (60%) [30].

Kajbafzadeh и соавт. сообщили о ликвидации уретральной фистулы у 11 пациентов после операций по поводу проксимальной гипоспадии, эписпадии и коррекции экстрофии мочевого пузыря. Технически после окаймления свищевого отверстия и иссечения

рубцовых тканей они наносили фибриновый клей поверх шва уретеля, затем укрывали слоем мясистой оболочки, поверх которого тоже наносили слой фибринового клея, сшивали кожу. Дренирование мочи осуществлялось через эпицистостому. В результате послеоперационного наблюдения только у одного пациента отмечалось точечное свищевое отверстие, которое в течение 3 месяцев самостоятельно зажило [31].

Gopal и соавт. опубликовали работу, в которой показали свое исследование 120 пациентов с проксимальными формами гипоспадии, оперированных в один этап по методике Duckett. Авторы поделили пациентов на 2 равные группы по 60 человек; в 1-й группе использовали покрытие фибриновым клеем швов неоуретры и укрытие мясистой оболочкой, в то время как 2-я группа была контрольной с использованием только фасции dartos. Все дети были оперированы одним хирургом. На основании полученных данных было выявлено снижение частоты формирования свищей уретры при использовании фибринового клея [32].

Также о положительном влиянии укрытия линии уретрального шва фибриновым клеем говорят в своей работе Ambriz-González и соавт. В своем исследовании авторы сообщают об использовании фибринового клея у пациентов с различными формами гипоспадии, оперированных одной операционной бригадой, но разными методиками. При анализе полученных данных авторы отметили выраженное снижение частоты формирования уретральных фистул (10%) в группе пациентов, у которых использовали фибриновый клей в качестве укрывающего швы материала, в сравнении с контрольной группой (41%) [33].

Nick и Mogeу сообщили о положительном эффекте использования фибринового клея во время уретропластики по поводу стриктур висячего отдела уретры у взрослых мужчин. Исследование включало 43 мужчины с различными по протяженности стриктурами висячего отдела уретры, все пациенты были оперированы одним хирургом. Фибриновый клей наносился поверх линии швов уретрального анастомоза, контрольная группа была оперирована без применения клея. В результате исследования авторы выяснили, что с применением фибринового клея пациенты были более удовлетворены проведенным вмешательством за счет сокращения сроков катетеризации мочевого пузыря [34].

В последние годы появляется все больше публикаций на тему герметизации швов при коррекции гипоспадии при помощи фибринового клея. Представленные данные в развитии послеоперационных осложнений при использовании фибринового клея в сравнении с «традиционными» способами укрытия уретры показывают его хорошую альтернативу, сокращающую травматизацию тканей и время операции, особенно при дефиците пластического материала во время повторных вмешательств. Если учесть относительную новизну данной методики, вопрос использования фибринового клея при пластике уретры требует дальнейшего изучения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Yusupov Sh.A., Sukhikh N.K., Shamsiyev A.M., Razin M.P., Pulatov P.A., Baturov M.A. Results of surgical treatment of hypospadias in boys in the Community of Independent States. *Medical Education Today*. 2020; 3(11): 51-57.
2. Baskin L.S. Hypospadias, anatomy, embryology, and reconstructive techniques. *Braz. J. Urol.* 2000; 26 (6): 621-629.
3. Duarsa G.W.K., Tirtayasa P.M.W., Daryanto B., Nurhadi P., Renaldo J., Tarmono T., Utomo T., Yuri P., Siregar S., Wahyudi I., Situmorang G.R., Palinrunngi M.A.A., Hutasoit Y.I., Hutahaean A.Y.A., Zulfiqar Y., Sigumonrong Y.H., Mirza H., Rodjani A. Common practice of hypospadias management by pediatric urologists in Indonesia: A multi-center descriptive study from referral hospitals. Open Access. *Maced. J. Med. Sci.* 2019; 7 (14): 2242-2245. doi: 10.3889/oamjms.2019.628.
4. Каганцов И.М., Акрамов Н.Р. Применение измененной тактики хирургического лечения гипоспадии // Практическая медицина. 2014. Т. 85. № 9. С. 155-159. [Kagantsov I.M., Akramov N.R. Use of a modified tactics for surgical treatment of hypospadias. *Prakticheskaya meditsina*, 2014; 85 (9):155-9. (In Russ.)]
5. Cook A., Houry A.E., Neville C., Bagli D.J., Farhat W.A., Pippi Salle J.L. A multicenter evaluation of technical preferences for primary hypospadias repair. *J. Urol.* 2005;174(6):2354-2357. doi: 10.1097/01.ju.0000180643.01803.43.
6. Springer A., Krois W., Horcher E. Trends in hypospadias surgery: results of a worldwide survey. *Eur. Urol.* 2011; 60(6): 1184-1189. doi: 10.1016/j.eururo.2011.08.031.
7. Cimador M., Vallasciani S., Manzoni G., Rigamonti W., De Grazia E., Castagnetti M. Failed hypospadias in paediatric patients. *Nat. Rev. Urol.* 2013; 10(11): 657-666. doi: 10.1038/nrurol.2013.164.
8. Коган М.И., Панченко С.Н., Митусов В.В., Сизонов В.В., Набока Ю.Л., Шангичев В.А. Микробная обсемененность тканей полового члена как фактор риска осложнений при лечении гипоспадии // Урология. 2011. № 2. С. 43-48. [Kogan M.I., Panchenko S.N., Mitusov V.V., Sizonov V.V., Naboka Yu.L., Shangichev V.A. Microbial contamination of penile tissues as a risk factor for complications in the treatment of hypospadias. *Urologiâ*. 2011; 2: 43-48. (In Russ.)]
9. Ширяев Н.Д., Каганцов И.М. Очерки реконструктивной хирургии наружных половых органов у детей. (Часть 1 – гипоспадия). С., 2012. 144 с. [Shiryayev N.D., Kagantsov I.M. Ocherki rekonstruktivnoi khirurgii naruzhnykh polovykh organov u detei. (Chast' 1 – gipospadiya). Syktyvkar; 2012. 144 p. (In Russ.)]
10. Snodgrass W., Bush N. Hypospadiology. Dallas: Operation happenis, 2015.
11. Bhat A. General considerations in hypospadias surgery. *Indian J. Urol.* 2008; 24(2): 188-94. doi: 10.4103/0970-1591.40614
12. Каганцов И.М., Акрамов Н.Р. Оптимальный возраст оперативного лечения дистальной гипоспадии у мальчиков в периоде раннего детства // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2013. № 5. С. 61-65. [Kagantsov I.M., Akramov N.R. Optimal age for distal hypospadias repair in boys. *Reproduktivnoe zdorov'e detei i podrostkov*. 2013; 5: 61-65. (In Russ.)]
13. Акрамов Н.Р., Шарабидзе Г.Г. Парахирургические аспекты лечения мальчиков с гипоспадией // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2010. № 5. С. 39-48. [Akramov N.R., Sharabidze G.G. Parasurgical aspects of the treatment of boys with hypospadias. *Reproduktivnoe zdorov'e detei i podrostkov*. 2010; 5: 39-48. (In Russ.)]
14. Суров Р.В., Каганцов И.М. Хирургическое лечение гипоспадии у детей: фундаментальные основы и новейшие тенденции // Андрология и генитальная хирургия. 2017. Т. 18. № 4. С. 34-42. [Surov R.V., Kagantsov I.M. Surgical treatment of hypospadias in children: fundamental foundations and latest trends. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya*. 2017; 18 (4): 34-42. (In Russ.)]
15. Дубров В.И. Методы хирургического лечения гипоспадии у мальчиков // Здоровоохранение. 2011. № 2. С. 55-58. [Dubrov V.I. Methods of surgical treatment hypospadias in boys. *Zdravookhranenie*. 2011; 2: 55-58. (In Russ.)]
16. Smith E.D. A de-epithelialized overflap flap technique in the repair of hypospadias. *Br. J. Plast. Surg.*, 1973;26: 106-114.
17. Belman A.B. De-epithelialized skin flap coverage in hypospadias repair. *J. Urol.* 1988; 140: 1273-176.
18. Каганцов И.М., Суров Р.В. Модификация двухэтапной операции BRACKA с сохранением и тубуляризацией уретральной площадки при коррекции проксимальной гипоспадии // Урология. 2018. № 5. С. 81-87. [Kagantsov I. M., Surov R. V. Modification of a two-stage BRACKA operation with preservation and tubularization of the urethral site in the correction of proximal hypospadias. *Urologiâ*. 2018; 5: 81-87. (In Russ.)] doi: 10.18565/urology.2018.5.81-87.
19. Retik A.B., Mandell J., Bauer S.B., Atala A. Meatal based hypospadias repair with the use of a dorsal subcutaneous flap to prevent urethrocutaneous fistula. *J. Urol.* 1994; 152(4): 1229-31. doi:10.1016/s0022-5347(17)32555-7.
20. Appignani A., Prestipino M., Bertozzi M., Nardi N., Falcone F. Double-cross flap protection: new technique for coverage of neourethra in hypospadias repair. *J. Urol.* 2009;182(4):1521-1527. doi: 10.1016/j.juro.2009.06.054.
21. Maaroufa A.M., Shalaby E.A., Khalil S.A., Shahina A.M. Single vs. double dartos layers for preventing fistula in a tubularised incised-plate repair of distal hypospadias. *Arab. J. Urol.* 2012; 10 (4): 408-413. doi: 10.1016/j.aju.2012.09.002.
22. Snow B.W. Use of tunica vaginalis to prevent fistulas in hypospadias surgery. *J. Urol.* 1986;136: 861-863.
23. Handoo Y.R. Role of tunica vaginalis interposition layer in hypospadias surgery. *Indian J. Plast. Surg.* 2006; 39: 152-156.
24. Kadian Y.S., Rattan K.N., Singh J., Singh M., Kajal P., Parihar D. Tunica vaginalis: An aid in hypospadias fi stula repair: Our experience of 14 cases. *Afr. J. Paediatr. Surg.* 2011; 8:164-167. doi: 10.4103/0189-6725.86054
25. Fahmy O., Khairul-Asri M., Schwentner C., Schubert T., Stenzl A., Zahran M.H., Gakis G. Algorithm for Optimal Urethral Coverage in Hypospadias and Fistula Repair: A Systematic Review. *European urology*. 2016; 70 (2): 293-298. doi: 10.1016/j.eururo.2015.12.047
26. Mahmoud A.Y., Gouda S., Gamaan I., Fahmy M.A. B. Autologous platelet-rich plasma covering urethroplasty versus dartos flap in distal hypospadias

- repair: A prospective randomized study. *Int. J. Urol.* 2019; 26(4): 475-480. doi:10.1111/iju.13912.
27. Luke M., Kvist E. Treatment of urethrocutaneous fistulae with a two-component fibrin adhesive. *British J. of Urol.* 1987; 60(1): 87-88. doi: 10.1111/j.1464-410X.1987.tb09148.x
28. Evans L.A., Ferguson K.H., Foley J.P., Rozanski T.A., Morey A.F. Fibrin sealant for the management of genitourinary injuries, fistulas and surgical complications. *The J. of Urol.* 2003; 169(4): 1360-1362. doi: 10.1097/01.ju.0000052663.84060.ea.
29. Kulkarni A., Dikshit V., Gupta A., Kothari P., Jayaswal S., Kekre G. Use of fibrin sealant and tunica vaginalis flap in the repair of urethro-cutaneous fistulas: experience in a tertiary care center. *Int. Surg. J.* 2018; 5(7): 2497-2500. doi: 10.18203/2349-2902.isj20182761.
30. Kocherov S., Lev G., Chertin B. Use of bioglue surgical adhesive in hypospadias repair. *Curr. Urol.* 2013; 7: 132-135. doi: 10.1159/000356265
31. Kajbafzadeh A.M., Abolghasemi H., Eshghi P., Alizadeh F., Elmi A., Shafaattalab S., Dianat S., Amirzadeh N., Mohseni M.J. Single-donor fibrin sealant for repair of urethrocutaneous fistulae following multiple hypospadias and epispadias repairs. *J. of Ped. Urol.* 2011; 7: 422-427. doi: 10.1016/j.jpuro.2010.06.004.
32. Gopal S.C., Gangopadhyay A.N., Mohan T.V., Upadhyaya V.D., Pandey A., Upadhyaya A., Gupta D.K. Use of fibrin glue in preventing urethrocutaneous fistula after hypospadias repair. *J. of Ped. Surg.* 2008; 43: 1869-1872. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2008.04.022.
33. Ambriz-González G., Velázquez-Ramírez G.A., García-González J.L., García de León-Gómez J.M., Muciño-Hernández M.I., González-Ojeda A., Basterra J.V. Use of fibrin sealant in hypospadias surgical repair reduces the frequency of postoperative complications. *Urol. Int.* 2007; 78: 37-41. doi: 10.1159/000096932.
34. Hick E.J., Morey A.F. Initial experience with fibrin sealant in pendulous urethral reconstruction. Is early catheter removal possible? *The J. of Urol.* 2004; 171(4): 1547-1549. doi: 10.1097/01.ju.0000118372.55710.dc.

КОКАРДНЫЙ СИФИЛИД В ПРАКТИКЕ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГА

¹Евсеева А.Л., ¹Кошкин С.В., ¹Рябова В.В., ²Коврова О.С., ³Катаева М.А.

¹ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: koshkin_sergei@mail.ru

²КОГБУЗ «Кировский областной клинический кожно-венерологический диспансер», Киров, Россия (610000, г. Киров, ул. Семашко, 2а)

³КОГБУЗ «Кировская городская больница № 9», Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. Дерендяева, 97)

Сифилис представляет собой серьезную медико-социальную проблему в связи с его широкой распространенностью. Известно, что заболевание называют «великой обезьяной», что особенно применимо к вторичному периоду заболевания, когда клиническая картина может быть крайне разнообразна. По своим морфологическим признакам сыпи вторичного периода могут быть представлены пятнистыми, узелковыми, пузырьковыми и гнойничковыми элементами, а также их всевозможными комбинациями. Также не следует забывать о ложном или эволюционном полиморфизме, когда со временем одни элементы трансформируются в другие. Клинические наблюдения показывают, что чаще других во вторичном периоде встречаются папулезные, или узелковые, а также макулезные, или пятнистые, высыпания. Любая сыпь на коже требует в первую очередь исключения диагноза «сифилис», в том числе с применением серологических методов диагностики. В статье представлен клинический случай вторичного сифилиса у молодой женщины. Внимание заслуживает форма заболевания, встречающаяся крайне редко, что может вызвать определенные сложности в постановке диагноза и дифференциальной диагностике. Очаг на коже, имеющий форму кольца, скорее заставит подумать о грибковой этиологии заболевания или о проявлениях эритемы, например, вирусного характера.

Ключевые слова: вторичный сифилис, кокардный сифилид, дифференциальная диагностика сифилиса.

ANNULAR AN COCKADE SYPHILID IN DERMATOVENEROLOGIST'S PRACTICE

¹Evseeva A.L., ¹Koshkin S.V., ¹Ryabova V.V., ²Kovrova O.S., ³Kataeva M.A.

¹Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: koshkin_sergei@mail.ru

²Kirov Regional Dermatology Hospital, Kirov, Russia (610000, Kirov, Semashko St., 2a)

³Kirov City Hospital No 9, Kirov, Russia (610027, Kirov, Derendyaev St., 97)

Syphilis remains a serious public health problem due to its overwhelming prevalence. The disease is called the «great ape», which is true especially when it comes to secondary syphilis, when clinical manifestations of the disease are extremely various. Secondary syphilis rashes are macular, papular, vesicular and pustular, or various combinations of them can also occur. Clinical observation shows that papular or nodular, as well as macular or spotty rashes are the most common. Any skin rash requires, first of all, some tests, including serologic examination, to exclude syphilis. The article below presents a clinical case of secondary syphilis in a young woman. Of interest, the form of the disease is extremely rare, which can cause certain difficulties in the diagnosis and differential diagnosis. A ring-shaped lesion on the skin is more likely to make one think of mycetogenic or viral disease.

Keywords: secondary syphilis, annular cockade syphilid, differential diagnosis of syphilis.

Введение

Сифилис – инфекционное заболевание с высокой медико-социальной значимостью, широкой распространенностью и преимущественно половым путем передачи [1, 2].

Наиболее богат на клинические проявления вторичный период сифилиса, когда на коже пациента могут появиться высыпания самого разнообразного вида. Вторичный период имеет волнообразное течение, что характеризуется сменой выраженных симптомов заболевания и периодов их полного отсутствия. Отличительной особенностью вторичного свежего сифилиса является мелкая симметричная

ярко-красная сыпь преимущественно розеолезного характера, без склонности к слиянию и группировке [1–3]. Как правило, сложности в диагностике данного периода заболевания не возникает, поскольку примерно у одной трети больных сохраняется твердый шанкр или его остатки в виде пигментации или рубцовой атрофии, а серологические реакции практически у 100% пациентов резкоположительны. Исключения составляют случаи, когда мы наблюдаем так называемый прозоно-феномен (ложноотрицательный результат серологического исследования, возникающий на фоне запредельно высоких титров антител при постановке реакции с неразведенной сы-

вороткой), например, у беременных или у пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией [4–7].

Вне зависимости от наличия или отсутствия терапии высыпания разрешаются бесследно и наступают латентный период сифилиса. Последующие рецидивы возникают примерно у 25% больных, причем половина из них отмечает появление новых высыпаний через полгода от момента заражения. Существует вероятность персистирующего течения вторичного сифилиса, когда латентные периоды практически отсутствуют, и каждый новый рецидив «наслаивается» на предыдущий [2, 3, 8, 9].

Сифилиды рецидивного периода имеют более крупные размеры в сравнении со свежими, располагаются преимущественно группами, в виде дуг и гирлянд (*syphilis papulosa lenticularis gyrata*), кругов (*syphilis papulosa lenticularis orbicularis*). Излюбленными местами локализации рецидивных сифилидов являются боковые поверхности туловища, естественные складки кожи, кожа ладоней и подошв, слизистые оболочки. Количество и яркость элементов закономерно уменьшаются с каждым новым рецидивом. Морфологически чаще всего определяются папулезные высыпания: от лентикулярных папул до нуммулярных и вегетирующих (широких кондилом). Папулы могут быть как самостоятельным единственным проявлением вторичного рецидивного сифилиса, так и комбинироваться с другими: пустулезными элементами, специфическим облысением или лейкодермой [2, 3, 8, 9].

В данной статье мы хотим подробнее остановиться на нуммулярной, или монетовидной, форме папулезного сифилида, а именно: на крайне редкой его разновидности – кокардном сифилиде.

Морфологическим элементом нуммулярного (монетовидного) папулезного сифилида (*syphilis papulosa nummularis, discoides*) является несколько уплощенная полушаровидная дермальная папула величиной 2–2,5 см.

Цвет папул буровато- или синюшно-красный, очертания округлые. Монетовидные папулы обычно появляются в небольшом количестве у больных вторичным рецидивным сифилисом, нередко группируются и комбинируются с другими вторичными сифилидами (чаще всего с лентикулярными папулами, реже с розеолезными и пустулезными сифилидами). При рассасывании монетовидных папул остается выраженная пигментация.

Разновидности нуммулярного сифилида:

1) бризантный (коримбиформный) сифилид (*syphilis papulosa cogymbiformis*) – вокруг крупной нуммулярной папулы беспорядочно разбросаны мелкие папулы, что напоминает разорвавшуюся бомбу (*bomben syphilid*);

2) кокардный папулезный сифилид (*syphilis papulosa en cocarde*) – в центре имеется одна большая нуммулярная папула, а в окружности в виде кольца расположены в большом количестве мелкие папулезные высыпания, при этом центральная папула отделена от орбикулярных кольцом здоровой кожи; в целом очаг поражения напоминает кокарду;

3) при расположении на коже крупных складок (пахово-бедренная, межъягодичная складка, подмышечные впадины) возможно слияние нуммулярных и лентикулярных папул с образованием крупных бляшек (*syphilis papulosa en nappe*), при мацерации которых появляются зуд, жжение и болезненность.

Помимо типичных разновидностей нуммулярного сифилида выделяют: псориазиформный сифилид, себорейный папулезный сифилид (*cozona Veneris*).

Приводим собственное клиническое наблюдение

Пациентка М. 1995 г.р. поступила в стационар 13.09.2016 г. с диагнозом «Вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек».

Из анамнеза заболевания: считает себя больной в течение 3 недель, когда впервые заметила появление высыпаний на коже промежности и половых губ. Предпринимала попытки самостоятельного лечения: протирала раствором хлоргексидина, наносила мазь Синаflan, эффекта данное лечение не принесло. Через неделю отметила появление подобных высыпаний на коже подмышек. Обратилась к дерматовенерологу, была обследована амбулаторно: реакция микропреципитации (РМП) 3+ (положительная) № 1934 от 12.09.2016 г.; микроскопическое исследование соскоба с кожи: мицелий гриба не обнаружен (от 12.09.2016 г.). Направлена на стационарное лечение в венерологическое отделение Кировского областного кожно-венерологического диспансера (КОККВД). При опросе выявлено, что примерно 3 месяца назад пациентка заметила розовую сыпь на коже груди и живота, зуда не было, посчитав ее аллергической реакцией, принимала самостоятельно Супрастин, наносила мазь Синаflan, сыпь полностью разрешилась через 3 недели.

Анамнез жизни: не замужем, проживает с матерью (обследована, здорова). Около 6 месяцев назад случайная половая связь, данных по контакту нет. С того времени половые контакты отрицает.

Начала половую жизнь в 17 лет. Гинекологический анамнез: начало *mensis* с 13 лет, регулярные, умеренные, по 4–5 дней, через 28 дней. Последние *mensis*: 28.08.2016. Беременности отрицает.

Перенесенные заболевания: ОРВИ, ветряная оспа.

Непереносимость лекарственных средств, вредные привычки, ВИЧ, туберкулез, гепатиты «А», «В», «С», гемотрансфузии, ОКИ, малярию, корь, ранее перенесенные ИППП – отрицает. ФЛГ от 12.09.2016. в норме.

Объективное состояние на момент поступления без особенностей, температура тела – 36,6 °С.

Локальный статус на момент поступления: патологический процесс распространенный, симметричный. На коже обеих подмышечных впадин наблюдаются нуммулярные папулы в стадии разрешения (пигментация в центре, по периферии – кольцо мелких узелковых элементов) (рис. 1–3). Наружные половые органы развиты согласно полу и возрасту. На коже промежности крупные папулезные элементы диаметром до 1,5 см, вокруг которых concentрически располагаются мелкие папулы, сливающиеся в кольцо (кокардный сифилид). На коже и слизистых больших половых губ и перинальной области наблюдаются множественные эрозивированные папулы, широкие кондиломы (рис. 4). При осмотре в зеркалах: шейка матки чистая, выделения слизистые, скудные. Полиаденит, лимфатические узлы до 1 см, безболезненные, плотноэластической консистенции, подвижные, кожа над ними не изменена.

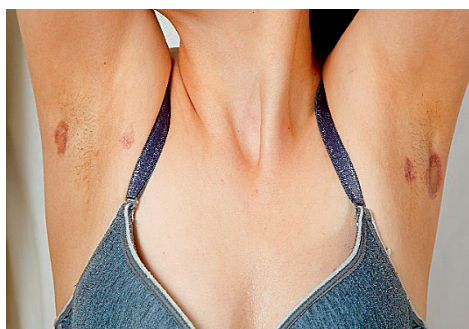


Рис. 1–3. Нуммулярные папулы в стадии разрешения, с пигментацией в центре



Рис. 4. Кокардный сифлид, эрозированные папулы, широкие кондиломы

Диагноз при поступлении: «Вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек».

Обследование в стационаре

Лабораторные исследования: в общем и биохимическом анализах крови, общем анализе мочи от 14.09.2016 отклонений от норм не выявлено. РМП (4+) титр 1: 64 от 14.09.2016 № 2015; РИФ 2(+) от 14.09.2016 № 621. ИФА 4(+) обнаружены антитела (IgG) к *Tr. pallidum* от 14.09.2016 № 1714. Антитела к ВИЧ, HBsAg, антиHCV не обнаружены от 14.09.2016. В мазках (19.05.2011): лейкоциты в уретре 0-1, в цервикальном канале 10-15 в поле зрения, гонококки и трихомонады не обнаружены.

Консультация невролога от 14.09.2016, гинеколога от 15.09.2016, офтальмолога и терапевта от 16.09.2016: данных за специфическую патологию не выявлено.

На основании анамнестических и клинических данных, а также лабораторного обследования установлен диагноз: А51.3. Вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек от 13.09.2016. Назначено специфическое лечение: натриевая соль бензилпенициллина по 1 000 000 ЕД 6 раз в сутки в/м в течение 28 дней [1]. После первого введения антибактериального препарата наблюдалась реакция обострения Яриша–Герксгеймера в виде повышения температуры тела до 38,5 °С.

Лечение получила в полном объеме.

Локальный статус на момент выписки: на коже подмышечных впадин папулезные элементы полностью разрешились, на их месте остается слабо выраженная пигментация, на коже и слизистых половых органов наблюдаются единичные папулы в стадии разрешения, пигментация.

Выписана на клинико-серологический контроль по месту жительства до снятия с учета.

Заключение

Описанный случай из практики представляет интерес не только в связи с исключительно редкой клинической картиной, но и с возможными затруднениями в дифференциальной диагностике сифилиса. Кольцевидные очаги на коже естественных складок с пигментацией в центре и плотным валиком из узелковых элементов по периферии в первую очередь наталкивают на мысль о грибковой природе заболевания: например, так могут проявляться генерализованный рубромикоз, паховая эпидермофития и даже поверхностная трихофития и микроспория гладкой кожи.

В данной ситуации сложностей в диагностике не возникло ввиду наличия специфических для вторичного рецидивного сифилиса высыпаний: эрозированных папул и широких кондилом. Тем не менее даже при такой патогномоничной для сифилиса клинической картине не исключена возможность диагностической ошибки при недостаточно тщательном осмотре пациента и невнимании к деталям анамнеза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Клинические рекомендации по дерматовенерологии для врачей / Под ред. Кубановой А.А. М., 2015. [Kubanova A.A., editor. *Klinicheskie rekomendatsii po dermatovenerologii dlya vrachei*. Moscow; 2015. (In Russ.)]
2. Кошкин С.В., Чермных Т.В. Клинические проявления ранних форм сифилиса. Атлас. Киров: Кировская ГМА. 2011. 142 с. [Koshkin S.V., Chermnykh T.V. *Klinicheskie proyavleniya rannikh form sifilisa*. Atlas. Kirov: Kirov SMA; 2011. 142 p. (In Russ.)]
3. Одинец А.В., Асхаков М.С., Чеботарев В.В. Вторичный период сифилиса (*syphilis secundaria*) // Вестник молодого ученого. 2016. № 2. С. 34–40. [Odinets A.V., Askhakov M.S., Chebotaryov V.V. The secondary period of syphilis (*syphilis secundaria*). *Vestnik molodogo uchenogo*. 2016; (2):34–40. (In Russ.)]
4. Sidana R., Mangala H.C., Muruges S.B., Ravindra K. Prozone phenomenon in secondary syphilis. *Indian J. Sex. Transm. Dis. AIDS*. 2011; 32(1): 47-49. doi:10.4103/0253-7184.81256.
5. Appak Ö., Manyaslı M., Cengiz M.M. et al. Konjenital Sifilis Olgusu ve Prozon Fenomeni. A Case of Congenital Syphilis and Prozone Phenomenon. *Mikrobiyol. Bul.* 2019; 53(3): 336-342. doi:10.5578/mb.68172.
6. Post J.J., Khor C., Furner V., Smith D.E., Whybin L.R., Robertson P.W. Case report and evaluation of the frequency of the prozone phenomenon in syphilis serology – an infrequent but important laboratory phenomenon. *Sex Health*. 2012; 9 (5): 488–490. doi:10.1071/SH11156.
7. Кошкин С.В., Зайцева Г.А., Чермных Т.В. Некоторые показатели иммунитета у больного вторичным сифилисом с отрицательными серологическими реакциями // Вестник дерматологии и венерологии. 2003. № 6. С. 53–54. [Koshkin S.V., Zaitseva G.A., Chermnykh T.V. Some indicators of immunity in a patient with secondary syphilis with negative serological reactions. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2003; (6): 53-54. (In Russ.)]
8. Соколовский Е.В., Михеев Г.Н., Красносельских Т.В. и др. Дерматовенерология: учебник для студентов учреждений высш. проф. мед. образования / Под ред. Е.В. Соколовского. Санкт-Петербург: СпецЛит. 2017. 687 с. [Sokolovskiy E.V., Mikheev G.N., Krasnoselskikh T.V. et al. *Dermatovenerologiya: Textbook*. Sokolovskiy E.V., editor. St. Petersburg: SpetsLit; 2015. 687 p. (In Russ.)]
9. Родионов А.Н. Сифилис. Практическое руководство. Питер. 2007. 320 с. [Rodionov A.N. *Sifilis. Practical Guide*. Piter; 2007. 320 p. (In Russ.)]
10. Завадский В.Н. Клинические признаки контагиозных проявлений сифилиса на слизистой оболочке рта // Клиническая стоматология. 2019. № 4 (92). С. 28–31. [Zavadsky V.N. The clinical features of contagious manifestations of syphilis on oral mucosa. *Clinical Dentistry*. 2019; 4 (92): 28-31. (In Russ.)]

Формат 60x84¹/₈. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman.
Печать офсетная. Усл. п. л. 13,95. Тираж 150 экз. Заказ 1374.
Подписано в печать 21.06.2021. Дата выхода в свет СМИ: 28.06.2021. Свободная цена.

16+

Отпечатано в ООО «Кировская областная типография».
610004, г. Киров, ул. Ленина, 2в.
www.printkirov.ru