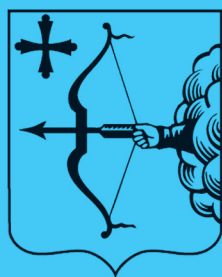


ISSN 2220-7880 (Print)
ISSN 2686-9861 (Online)



ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал



- клиническая медицина
- профилактическая медицина
- медико-биологические науки

1(73).2022



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

Ответственный секретарь

д.б.н., профессор Н.А. Макарова

Переводчики

к. фил. н., доцент Т.Б. Агалакова

Технический редактор

Н.В. Бушуева

Заведующий редакцией

О.М. Садыкова

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; 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. Адашкевич, 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-Чудаклова, 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. № ПИ 77-12440 от 19.04.2002.

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

Индекс издания в объединенном каталоге «Пресса России»: Э70579.

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: 09.03.2022.

Дата выхода в свет СМИ: 21.03.2022.

© ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России, 2022

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



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

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; 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 (Belarus); 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.K. Tetelyutina, MD, DMSci., professor (Russia); I.E. Torshina, MD, DMSci., professor (Russia); A.V. Uspensky, correspondent member of RAS (Russia); R.Kh. Khafizyanova, 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. Shamsiev, 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 № III 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 970579.

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: 09.03.2022.

Date of publication: 21.03.2022.

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

Железнов Л.М., Разин М.П., Дунаева Е.Б., Суегина И.Г. НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ РАБОТА В КИРОВСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ.....	4
--	---

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Кисличко С.А., Глушков Е.А., Кисличко А.Г., Попов М.Ю., Рамазанова М.С. РЕЗУЛЬТАТЫ ПАЛЛИАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МЕТАСТАЗАМИ В КОСТИ.....	8
Кудрявцева Ю.В., Подыниогина В.В., Демакова Л.В., Блинова О.А., Кислицына К.А. РЕЗУЛЬТАТЫ ИНТРАВИТРЕАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА РАЗЛИЧНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ	10
Наджафова В.А. НАРУШЕНИЕ ИММУННОГО БАЛАНСА У ДЕТЕЙ С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ.....	14
Соловьев А.Е. ЦИСТОСКОПИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО РЕФЛЮКСА ГИПОПЛАЗИРОВАННЫХ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ	19
Суегина И.Г., Хлебникова Н.В., Иллех Я.Ю. НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОТИВОМИКРОБНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И СОПУТСТВУЮЩИМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ, ПОЛУЧАВШИХ ОЗОНОТЕРАПИЮ	23
Трушников Н.С., Мальчикова С.В., Максимчук-Колобова Н.С., Казаковцева М.В. ПРОЯВЛЕНИЯ СИНДРОМА СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА	27
Чичерина Е.Н., Зубарева А.А. ВЛИЯНИЕ ИНФИЦИРОВАННОСТИ HELICOBACTER PYLORI НА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ И ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И СОПУТСТВУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА	34
Шкляев А.Е., Галиханова Ю.И., Зорина А.М. ВЛИЯНИЕ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ.....	39

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Еловицова Т.М., Карасева В.В., Кошечев А.С. ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ЖИДКОКРИСТАЛЛИЧЕСКИХ ТЕКСТУР СМЕШАННОЙ СЛЮНЫ У МОЛОДЫХ КУРИЛЬЩИКОВ ТАБАКА	44
Зыкина Е.Ю., Симонова Ж.Г. АПРОБАЦИЯ ОПРОСНИКА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ЛИЦ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ	47
Кибалина И.В., Фефелова Е.В., Цыбиков Н.Н. ДИНАМИКА УРОВНЯ ХЕМОКИНА IP-10/CXCL10 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И КОЖНОМ ЭКССУДАТЕ У ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ	51
Мартусевич А.К., Бочарин И.В., Гурьянов М.С. ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМОЙ ГЕМОДИНАМИКИ СТУДЕНТОВ СПЕЦИАЛЬНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ГРУППЫ	55
Патрушев А.С., Шемонаев В.И., Машков А.В., Малолеткова А.А., Осокин А.В. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РУЧНОГО СМЕШИВАНИЯ ВИНИЛПОЛИСИЛОКСАНОВЫХ ОТТИСКНЫХ МАТЕРИАЛОВ	59
Рустамова М.Ф. ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ НА СОДЕРЖАНИЕ РЕПРОДУКТИВНЫХ ГОРМОНОВ В КРОВИ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ	64
Тарасенко С.В., Благушина Н.А. ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОРЕЗОРБИРУЕМЫХ КОЛЛАГЕНОВЫХ МЕМБРАН ПРИ ЗАКРЫТИИ РАНЕВЫХ ДЕФЕКТОВ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ	67
Федосеев А.В., Бударев В.Н. НОВЫЙ СПОСОБ МОДЕЛИРОВАНИЯ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА ЖИВОТНЫХ.....	75

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ЭКОЛОГИЯ И ГИГИЕНА ЧЕЛОВЕКА

Ефимова С.В., Борщук Е.Л., Бегун Д.Н., Лаврик А.А. РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТИ ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ.....	80
Манин О.И., Ромодановский П.О., Баринев Е.Х., Дубова Л.В., Манин А.И., Золотницкий И.В., Мальцев А.Е. ОЦЕНКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ КОНФЛИКТНЫХ СИТУАЦИЙ МЕЖДУ ВРАЧАМИ-СТОМАТОЛОГАМИ И ПАЦИЕНТАМИ В ТЕЧЕНИЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КАРЬЕРЫ, ПУТИ ИХ РАЗРЕШЕНИЯ	85

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Гаврилок В.П., Стагина М.И., Северинов Д.А., Машошина Л.О. ИММУННЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ОСТРОМ ГЕМАТОГЕННОМ ОСТЕОМИЕЛИТЕ У ДЕТЕЙ	90
Романова Р.О., Зюлькина Л.А., Иванов П.В., Куряев И.И., Кашлевская М.Е. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	96

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Аксельров М.А., Белоцерковцева Л.Д., Присуха И.Н., Лизин К.А., Лизина Д.А. НАРУШЕНИЕ РОТАЦИИ И ФИКСАЦИИ КИШЕЧНИКА У НОВОРОЖДЕННЫХ (АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ И ОПИСАНИЕ РЕДКОГО КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ)	103
Пономарева Г.Л., Власова А.М. ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА У РЕБЕНКА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	107

CONTENTS

EDITORIAL

Zheleznov L.M., Razin M.P., Dunaeva E.B., Suetina I.G. CURRENT SCIENTIFIC RESEARCH AT KIROV STATE MEDICAL UNIVERSITY	4
---	---

CLINICAL MEDICINE

Kislichko S.A., Glushkov E.A., Kislichko A.G., Popov M.Yu., Ramazanova M.S. RESULTS OF PALLIATIVE TREATMENT OF PROSTATE CANCER PATIENTS WITH BONE METASTASES	8
Kudryavtseva Yu.V., Podyninogina V.V., Demakova L.V., Blinova O.A., Kislitsyna K.A. REAL-LIFE OUTCOMES OF INTRAVITREAL THERAPY FOR DIABETIC MACULAR EDEMA	10
Nadzhafova V.A. IMMUNE IMBALANCE IN CHILDREN WITH IRON DEFICIENCY ANEMIA	14
Solov'ev A.E. CYSTOSCOPIC EXAMINATION IN THE DIAGNOSIS OF VESICoureTERAL REFLUX IN CHILDREN	19
Suetina I.G., Khlebnikova N.V., Illek Ya.Yu. NONSPECIFIC ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS AND CONCOMITANT ALLERGIC RHINITIS AFTER RECEIVING OZONE THERAPY	23
Trushnikova N.S., Malchikova S.V., Maksimchuk-Kolobova N.S., Kazakovtseva M.V. GERIATRIC SYNDROMES IN ELDERLY PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION	27
Chicherina E.N., Zubareva A.A. INFLUENCE OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION ON INFLAMMATION MARKERS AND LIPID PROFILE IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME WITH CONCOMITANT UPPER GASTROINTESTINAL TRACT DISEASES	34
Shklyayev A.E., Galikhanova Yu.I., Zorina A.M. IMPACT OF GASTROINTESTINAL MANIFESTATIONS ON DAILY LIFE OF PATIENTS WITH NOVEL CORONAVIRUS INFECTION COVID-19	39

EXPERIMENTAL MEDICINE AND CLINICAL DIAGNOSIS

Elovikova T.M., Karaseva V.V., Kosheev A.S. VARIABILITY OF LIQUID CRYSTAL TEXTURES OF MIXED SALIVA IN YOUNG TOBACCO SMOKERS	44
Zykina E.Yu., Simonova Zh.G. QUESTIONNAIRE TESTING TO IDENTIFY PERSONS AT RISK OF DEVELOPING NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE	47
Kibalina I.V., Fefelova E.V., Tsybikov N.N. DYNAMICS OF CHEMOKINE IP-10/CXCL10 LEVEL IN BLOOD SERUM AND SKIN EXUDATE IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS	51
Martusevich A.K., Bocharin I.V., Guryanov M.S. HEMODYNAMIC FEATURES IN STUDENTS OF A SPECIAL HEALTH GROUP	55
Patrushev A.S., Shemonaev V.I., Mashkov A.V., Maloletkova A.A., Osokin A.V. EVALUATION OF THE MANUAL MIXING EFFECTIVENESS OF VINYL POLYSILOXANE IMPRESSION MATERIALS	59
Rustamova M.F. EFFECT OF PROLONGED USE OF NEUROLEPTICS ON THE LEVEL OF REPRODUCTIVE HORMONES IN THE BLOOD OF EXPERIMENTAL ANIMALS	64
Tarasenko S.V., Blagushina N.A. EXPERIMENTAL HISTOLOGICAL EVALUATION OF BIORESORBABLE COLLAGEN MEMBRANE USE IN SURGICAL ORAL MUCOSAL DEFECTS	67
Fedoseev A.V., Budarev V.N. A NEW METHOD FOR MODELING PORTAL HYPERTENSION ON ANIMALS	75

PUBLIC HEALTH AND PUBLIC HEALTH ORGANIZATION, HUMAN ECOLOGY AND HYGIENE

Efimova S.V., Borshchuk E.L., Begun D.N., Lavrik A.A. FEATURES OF DYNAMICS OF ORENBURG REGION POPULATION CANCER MORTALITY	80
Manin O.I., Romodanovsky P.O., Barinov E.H., Dubova L.V., Manin A.I., Zolotnitsky I.V., Maltsev A.E. ANALYSIS OF CONFLICT SITUATIONS BETWEEN DENTISTS AND THEIR PATIENTS, WAYS OF CONFLICT RESOLUTION	85

REVIEWS

Gavrilyuk V.P., Statina M.I., Severinov D.A., Mashoshina L.O. IMMUNE AND METABOLIC DISORDERS IN ACUTE HEMATOGENOUS OSTEO MYELITIS IN CHILDREN	90
Romanova R.O., Zyuilkina L.A., Ivanov P.V., Kuryaev I.I., Kashlevskaya M.E. MODERN ASPECTS OF ETIOPATHOGENESIS INFLAMMATORY PERIODONTAL DISEASES (REVIEW)	96

CLINICAL CASE

Akselrov M.A., Belotserkovtseva L.D., Prisukha I.N., Lizin K.A., Lizina D.A. IMPAIRMENT OF ROTATION AND FIXATION OF THE INTESTINAL IN NEWBORNS. ANALYSIS OF TREATMENT RESULTS AND DESCRIPTION OF RARE CLINICAL OBSERVATIONS	103
Ponomareva G. L., Vlasova A.M. A MALIGNANT COURSE OF WILSON DISEASE IN A CHILD: A CASE REPORT	107

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ РАБОТА В КИРОВСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Железнов Л.М., Разин М.П., Дунаева Е.Б., Суетина И.Г.

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

К своему 35-летию Кировский государственный медицинский университет подошел со значимыми показателями во всех направлениях своего развития, в том числе и в научно-исследовательской работе. Несмотря на все трудности, в университете нарастают объемы научной работы, ее финансирование, открываются новые научные подразделения и внедряются новые формы стимулирования этого важного направления деятельности медицинского вуза. Рекордными в юбилейный год оказались такие показатели, как объем привлеченных на научную работу финансовых средств, общий объем публикаций и цитирований авторов организации и некоторых других наукометрических показателей. По научной работе Кировский ГМУ прочно занял лидирующие позиции среди других вузов региона. Многие профессора нашего вуза являются авторитетными специалистами в своих областях медицины и признанными величинами на российском и международном научном небосклоне.

Ключевые слова: научно-исследовательская работа, высшая медицинская школа, наукометрия.

CURRENT SCIENTIFIC RESEARCH AT KIROV STATE MEDICAL UNIVERSITY

Zheleznov L.M., Razin M.P., Dunaeva E.B., Suetina I.G.

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

Kirov State Medical University has approached its 35th anniversary with significant indicators in all directions of its development, including research work. Despite all the difficulties, the volume of scientific work and its funding are increasing, new scientific departments are being opened and some new forms stimulating this important area of activity are being introduced. Record-breaking indicators in the anniversary year have been the following: the amount of funds attracted for research, the total number of publications and citations by the authors representing the organization and some other scientometric indicators. In terms of scientific work, Kirov State Medical University has firmly taken a leading position among other universities in the region. Many professors working for this university are reputable specialists in their fields of knowledge and rank highly by scientists and professionals in Russia and abroad.

Keywords: research work, medical university, scientometrics.

Российская наука вносит большой вклад в мировую по определению, являясь ее частью. Отрицать это так же нелепо, как не считать нашу Родину частью человечества [1]. Научно-исследовательской работе в Кировском ГМУ всегда отводилась приоритетная роль, так как это обязательное направление деятельности медицинского вуза всегда давало и будет давать неоценимый мультипликативный эффект, затрагивая и образовательную, и воспитательную, и медицинскую составляющие нашей комплексной работы [2–5]. И за более чем три десятка лет существования вуза в этом направлении удалось добиться немало.

С момента возникновения университета и до настоящего времени в нем сформировался и активно функционирует ряд известных научно-педагогических школ, признанных флагманами на постсоветском пространстве. Среди них: научная инфекционная школа (основатель – профессор, д.м.н., заслуженный деятель науки РСФСР В.Н. Дроздов, руководитель в настоящее время – профессор, д.м.н. А.Л. Бондаренко). Ее основные научные направления – «Вирусные

гепатиты» и «Природно-очаговые инфекции Кировской области». Хирургическая научная школа была заложена первым ректором университета, членом-корреспондентом РАМН, профессором В.А. Журавлевым, и сейчас ею руководит его ученик, профессор д.м.н. В.А. Бахтин. Основные научные направления – «Разработка вопросов хирургического лечения очаговых поражений печени и желчных путей с применением высокотехнологичных методик, разработка оперативных вмешательств на печени, желчевыводящей системе и надпочечниках из мини-доступов», «Хирургия поджелудочной железы, вопросы профилактики осложнений после операций на поджелудочной железе», «Разработка вопросов гнойной хирургии, лечения наружных кишечных свищей», «Хирургия пищевода», «Использование различных видов сосудистых трансплантатов в реконструктивной хирургии при облитерирующих заболеваниях артерий бедренно-подколенного сегмента, хирургическое лечение острых подвздошно-бедренных флеботромбозов», «Хирургическое лечение врожденных

и приобретенных пороков сердца и ИБС». Научная школа патофизиологии (руководитель – профессор, д.м.н. А.П. Спицин). Основное научное направление – «Физиология и патофизиология висцеральных систем организма». Научная школа психиатрии была сформирована профессором В.И. Багаевым, сегодня ее руководитель – профессор, д.м.н. М.В. Злоказова. Основное научное направление – «Организация психиатрической помощи, психиатрия и психотерапия в детско-подростковом возрасте». Научная школа по судебной медицине была основана профессором, д.м.н. В.С. Мельниковым (современный руководитель – профессор, д.м.н. А.Е. Мальцев). Основные научные направления – «Судебно-медицинская травматология и исследование микрообъектов, вопросы суицидологии и организации судебно-медицинской службы». Научная школа акушерства и гинекологии (руководитель – профессор, д.м.н. С.А. Дворянский). Основное научное направление – «Профилактика перинатальной и материнской заболеваемости и смертности». Достойным учеником Сергея Афанасьевича является действующий министр здравоохранения РФ, профессор, д.м.н. М.А. Мурашко. Научная ревматологическая школа была сформирована профессором Б.Ф. Немцовым, и сегодня его дело продолжает профессор, д.м.н. О.В. Симонова. Основное научное направление – «Изучение иммунопатологических механизмов патогенеза и разработка новых методов диагностики и лечения ревматоидного артрита и системных заболеваний соединительной ткани». Научная педиатрическая школа (руководитель – профессор, д.м.н. Я.Ю. Иллук). Основное научное направление – «Иммунные и эндокринные нарушения, их коррекция при болезнях почек, ревматических, бронхолегочных и аллергологических заболеваний у детей». Научная школа социальной медицины, медицинской экологии и гигиены (руководитель – профессор, д.м.н. Б.А. Петров). Основные научные направления – «Гигиена труда и промышленная экология», «Гигиена окружающей среды», «Медико-социальные проблемы общественного здоровья», «Медико-социальные и эколого-гигиенические аспекты охраны здоровья населения», «Медико-социальные проблемы охраны материнства и детства», «Патометрические системы в медицине и здравоохранении». Научная офтальмологическая школа в стенах университета прошла становление под руководством профессора, д.м.н. Д.А. Чупрова, и сегодня ее возглавляет доцент, д.м.н. О.Г. Леванова. Основные научные направления – «Патология преломляющих сред глаза», «Катарактогенез, изменение хрусталика человека с возрастом. Хирургия катаракты; коррекция пресбиопии», «Офтальмоиммунология», «Пластическая офтальмохирургия», «Исследование эффективности дренажной хирургии глаукомы», «Хирургическое лечение витреоретинальной патологии», «Макромикроскопическая анатомия и микротопография вспомогательных структур глаза и ретробульбарного отдела зрительно-го нерва в пренатальном онтогенезе».

Подготовка научно-педагогических кадров высшей квалификации осуществляется с помощью института соискательства и через обучение в аспирантуре. На сегодняшний день Кировский ГМУ имеет лицензию на обучение по программам аспирантуры следующих направлений: фундаментальная медицина, клиническая медицина, медико-профилактическое дело (профили: микробиология, клеточная био-

логия, цитология, гистология, внутренние болезни, кардиология, сердечно-сосудистая хирургия, кожные и венерические болезни, инфекционные болезни, нервные болезни, психиатрия, педиатрия, стоматология, хирургия, общественное здоровье и здравоохранение).

В университете активно выполняются научно-исследовательские (в том числе хоздоговорные) работы, ведется грантовая деятельность, бурно развиваются клинические исследования (руководитель центра клинических исследований – доцент, к.м.н. Н.В. Ягвчина), набирают обороты доклинические (руководитель центра биомоделирования и начальник научно-инновационного отдела – к.б.н. Е.Б. Дунаева).

В университете успешно работают 3 научных лаборатории: фармакологической биоэнергетики и мембранологии, направленного регулирования межмикробных взаимодействий, кариесологии. Лаборатория направленного регулирования межмикробных взаимодействий в экзо- и эндомикроэкологических системах занимается следующими видами исследований: определение гормонов, аллергенов, антител, цитокинов методом ИФА; индикация и идентификация микроорганизмов молекулярно-генетическим методом: полимеразная цепная реакция в режиме реального времени (качественный и количественный уровни); культуральный метод выделения бактерий и грибов, определение чувствительности к антимикробным средствам: химиопрепаратам, бактериофагам, антисептическим и дезинфицирующим растворам. Лаборатория фармакологической биоэнергетики и мембранологии решает такие научные задачи, как скрининг новых соединений по их фармакологической активности; изучение фармакокинетики лекарственных средств; изучение прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза организма для диагностики заболеваний и мониторинга фармакотерапии; изучение клеточной и тканевой биоэнергетики при разных видах патологии и фармакотерапии; подготовка аналитических материалов для экспертного заключения комиссии университета по оценке лекарственных препаратов, включаемых в Перечни МЗ РФ. Основными направлениями деятельности лаборатории кариесологии являются исследование биохимического состава ротовой жидкости при различных степенях активности кариеса; изучение влияния различных средств гигиены полости рта на процессы созревания эмали зубов. В настоящее время закончен ремонт площадей, осуществлена закупка оборудования, а в 2022 г. будет открыта еще одна научная лаборатория – морфологии.

Год от года все большие успехи показывает Научное общество молодых ученых и студентов (НОМУС, научный руководитель – доцент, к.м.н. И.Г. Суетина) университета. Его участниками ежегодно выполняются сотни докладов и публикаций; международный статус получила ежегодная научная конференция «Молодежь и медицинская наука в XXI веке».

Следует особо отметить, что в Кировском ГМУ издаются 2 собственных научно-практических журнала: «Вятский медицинский вестник» (индексруется в РИНЦ, входит в список ВАК РФ и является высокорейтинговым) и «Медицинское образование сегодня» (электронный, индексация в РИНЦ, динамично растущий импакт-фактор), популярные не только в профессиональном сообществе нашей страны, но и за рубежом.

Ежегодно сотрудниками Кировского ГМУ защищаются кандидатские и докторские диссертации, издаются около 20 монографий, публикуются более 1000 статей по самым актуальным тематикам (из них более 60 – в журналах, входящих в базы данных Web of Science и Scopus), получается около 2 десятков приоритетных справок и патентов на изобретения, проводятся более полсотни научно-практических конференций в год (от регионального до международного уровня), сотрудниками университета ежегодно делается 150–200 научных докладов в РФ, ближнем и дальнем зарубежье, проводится обучение в аспирантуре по 20 научным специальностям. Многие профессора Кировского ГМУ являются членами диссертационных советов в разных городах Российской Федерации. Неуклонно возрастает значимость проводимых университетом научно-практических мероприятий. Самыми масштабными мероприятиями за историю вуза стало проведение в Кирове в 2021 г. Российского симпозиума детских хирургов «Осложнения острого аппендицита у детей» и 27-й Всероссийской (60-й Всесоюзной) научной студенческой конференции СНО по детской хирургии [6].

С 2019 г. с успехом проводится ежегодный конкурс на соискание университетских научных грантов. В рамках программы «Университетский научный грант» начато взаимодействие с предприятиями, организациями Кировской области по привлечению инвестиций для реализации данной программы, выполнению заказов предприятий региона. Данная форма деятельности направлена на:

- создание условий для становления новых и развития существующих научных направлений университета, активное привлечение к научным исследованиям научно-педагогических работников, способных эффективно развивать фундаментальную и прикладную науку;
- наиболее полное и эффективное использование полученных результатов в образовательном процессе, в развитии научного потенциала университета, в практическом внедрении результатов научно-исследовательской работы;
- поддержку новых направлений научных исследований во всех подразделениях университета, развитие сотрудничества с отечественными и зарубежными партнерами университета, представителями бизнес-сообщества;
- реализацию научных исследований по тематике, сформированной посредством отбора инициативных предложений представителей бизнес-сообщества (лиц, осуществляющих предпринимательскую деятельность);
- создание научных заделов по новым направлениям исследований для участия в конкурсах в рамках национальных проектов, РФФ, РФФИ и других конкурсов федерального уровня;
- выявление наиболее перспективных научных проектов на различных этапах развития для привлечения внебюджетного финансирования грантовой программы и реализации проектов, дальнейшего практического внедрения и/или коммерциализации результатов исследований;
- содействие в создании результатов интеллектуальной деятельности, дальнейшее их внедрение в производство и вывод на рынок инновационной продукции;
- содействие в подготовке научно-педагогических кадров высшей квалификации и увеличение

доли молодых ученых в общем объеме научных исследований;

- привлечение бизнес-сообщества, российских и зарубежных ученых к научно-исследовательским работам университета и повышение качества проектов до мирового уровня;

- повышение публикационной активности в высокорейтинговых журналах, индексируемых в Web of Science и Scopus.

Основные направления научно-исследовательской деятельности университета строятся сегодня в рамках 14 научных платформ (онкология, кардиология и ангиология, неврология, эндокринология, педиатрия, психиатрия и зависимости, иммунология, микробиология, фармакология, профилактическая среда, репродуктивное здоровье, регенеративная медицина, инвазивные технологии, инновационные фундаментальные технологии в медицине).

В 2019 году университет с целью формирования стратегических направлений развития в сфере биотехнологических и иммунобиологических технологий принял участие в создании нового научно-образовательного центра «Биополис». Участниками НОЦ «Биополис» стали Кировский государственный медицинский университет, ведущие научно-исследовательские центры, такие как Курчатowski институт, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН, Российский фонд фундаментальных исследований, Вятская государственная сельскохозяйственная академия, Вятский государственный университет, фармацевтические компании «Нанолек» и «Инвак».

В мае 2020 года в Кировской области начаты испытания профилактической вакцины «БиВакполио». Вакцина разработана специалистами Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова и обычно применяется против полиомиелита у детей. Однако, по мнению создателей вакцины, она способна помочь взрослым выработать иммунитет к COVID-19. Исследования «БиВакполио» проведены на базе университета (главный исследователь – доцент, к.м.н. Н.В. Яговкина).

Осенью – зимой 2020 года на базе центра клинических исследований Кировского ГМУ проведены масштабные (более 160 добровольцев) клинические исследования противокоронавирусной цельновирионной вакцины производства Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова. Эта вакцина стала третьей отечественной вакциной против ковида и первой, произведенной по классической технологии.

Безусловно, 2020–2021 годы стали тяжелыми для многих отраслей РФ, в том числе и для высшей медицинской школы. Резко снизилось количество защит кандидатских и докторских диссертаций, очень сложно стало выполнять клинические научные исследования вследствие перепрофилирования стационаров в ковидные, мы столкнулись с высокой заболеваемостью сотрудников и обучающихся новой коронавирусной инфекцией и пр. Но были у нас в эти годы и важные приобретения. Мы существенно продвинулись в решении приоритетных научных задач: участвовали в клинических исследованиях глобальной важности (вакцина против COVID-19); до рекордных цифр вырос объем средств, привлеченных университетом по

статье «Наука» (более 150 тыс. руб. на 1 НПП, что составляет 300% от мониторингового норматива), значительно выросли наукометрические показатели издаваемых нами журналов [7]; успешно реализуется курируемая лично ректором внутривузовская программа «Университетский научный грант»; существенно возросла (и количественно, и качественно) публикационная активность наших сотрудников, выйдя по итогам 2021 года на свой исторический максимум. В планах руководства университета – продвижение еще многих перспективных проектов.

Результаты научной и инновационной деятельности Кировского ГМУ – прочный задел на будущее, в котором университет продолжит позиционировать себя как комплекс ведущих научно-практических коллективов Российской Федерации.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература / References

1. Разин М.П. К вопросам наукометрии <...> и не только // Вятский медицинский вестник. – 2013. – № 2. – С. 44-47. [Razin M.P. To questions of scientometrics <...> and not only // *Vyatskii meditsinskii vestnik*. – 2013; 2: 44-47. (In Russ.)]

2. Шешукова С.Д., Железнов Л.М., Ашихмин С.П. Повышение качества образования через реализацию проекта «Бережливый ВУЗ». Опыт применения симуляционных технологий в обучении применения инструментов бережливого производства в медицинской практике // Оренбургский медицинский вестник. – 2018. – Т. VI. – № 4 (24). – С. 74-79. [Sheshukova S.D., Zheleznov L.M., Ashikhmin S.P. Improving the quality of education through the implementation of the «Lean University» project. Experience of using simulation technologies in teaching the use of lean manufacturing tools in medical practice // *Orenburgskii meditsinskii vestnik*. – 2018. – VI (4-24): 74-79. (In Russ.)]

3. Разин М.П., Мищенко И.Ю. Новая образовательная парадигма: формирование профессиональных компетенций врача (скрытые резервы) // Вятский медицинский вестник. – 2013. – № 3. – С. 42-44. [Razin M.P., Mishchenko I.Yu. New educational paradigm: the formation

of professional competencies of a doctor (hidden reserves). // *Vyatskii meditsinskii vestnik*. – 2013; 3: 42-44. (In Russ.)]

4. Турабов И.А., Разин М.П. Воспитательный и образовательный потенциал студенческого научного общества в профессиональном становлении врача. Актуальные вопросы оказания медицинской помощи детям // Сборник научно-практических работ, посвященных 115-летию Городской Ивано-Матренинской детской клинической больницы г. Иркутска. – Иркутск, 2010. – С. 314-315. [Turabov I.A., Razin M.P. Vospitatel'nyi i obrazovatel'nyi potentsial studencheskogo nauchnogo obshchestva v professional'nom stanovlenii vracha. Aktual'nye voprosy okazaniya meditsinskoi pomoshchi detyam. // *Sbornik nauchno-prakticheskikh rabot, posvyashchennykh 115-letiyu Gorodskoi Ivano-Matryoninskoj detskoj klinicheskoi bol'nitsy g. Irkutsk*. – Irkutsk, 2010. – P. 314-315 (In Russ.)]

5. Копысова Л.А., Галанина А.В., Смирнов А.В., Кузнецова Е.В., Семакин А.С. Роль СНО в личностном становлении студентов-медиков // Материалы второй научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием, посвященной 30-летию Кировского ГМУ «Гистология. Клиническая и экспериментальная морфология». – Киров, 2016. – С. 7-11. [Kopysova L.A., Galanina A.V., Smirnov A.V., Kuznetsova E.V., Semakin A.S. Rol' SNO v lichnostnom stanovlenii studentov-medikov. Materialy vtoroi nauchno-prakticheskoi konferentsii studentov i molodykh uchenykh s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchennoi 30-letiyu Kirovskogo GMU «Gistologiya. Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya». – Kirov, 2016. – P. 7-11. (In Russ.)]

6. Железнов Л.М., Юсупов Ш.А., Батуров М.А., Щукина А.Ю. 30 лет кафедре детской хирургии Кировского ГМУ // Медицинское образование сегодня. – 2020. – № 2(10). – С. 25-31. [Zheleznov L.M., Yusupov Sh.A., Baturov M.A., Shchukina A.Yu. 30 years of the Department of Pediatric Surgery of the Kirov State Medical University. // *Meditsinskoe obrazovanie segodnya*. – 2020; 2(10): 25-31. (In Russ.)]

7. Минаев С.В., Щетинин Е.В., Григорова А.Н. и др. Наукометрические показатели в современной медицинской практике (обзор литературы) // Вятский медицинский вестник. – 2020. – № 4(68). – С. 94-98. [Minaev S.V., Shchetinin E.V., Grigorova A.N. et al. Scientometric indicators in modern medical practice (literature review). // *Vyatskii meditsinskii vestnik*. – 2020; 4(68): 94-98. (In Russ.)] DOI: 10.24411/2220-7880-2020-10138.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПАЛЛИАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МЕТАСТАЗАМИ В КОСТИ

Кисличко С.А., Глушков Е.А., Кисличко А.Г., Попов М.Ю., Рамазанова М.С.

¹ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112)

²КОГКБУЗ «Центр онкологии и медицинской радиологии», Киров, Россия (610021, г. Киров, проспект Строителей, 23)

В 2019 г. выявлено 45 763 новых случая РПЖ. Прирост заболеваемости с 2009 по 2019 год составил 80,4%. РПЖ имеет высокий потенциал к развитию костных метастазов (КМ). Наличие КМ сопряжено со значительным снижением выживаемости данной категории больных. Разработанный нами алгоритм диагностики клинически бессимптомных метастазов в кости способствует своевременному их лечению, уменьшению риска осложнений и повышению выживаемости. Цель: изучить результаты паллиативного лечения больных раком предстательной железы с метастазами в кости. У 50 больных РПЖ применили разработанный алгоритм. При этом у 20 (40%) больных РПЖ выявлены симптомные КМ, а у 18 (36%) больных – бессимптомные КМ. Всем больным проведено паллиативное лечение с использованием бисфосфонатов и гормональных препаратов в КОГКБУЗ «ЦОМР» с 2011 по 2015 год. При анализе непосредственных результатов лечения значимых отличий в группах с бессимптомными и симптомными КМ ($p=0,233$) получено не было. В свою очередь, выживаемость больных в группе с бессимптомными КМ была статистически значимо выше ($p<0,05$), чем в группе с симптомными КМ. Показатели 3-летней выживаемости при РПЖ с бессимптомными и симптомными КМ составили 88,9+7,4% и 45,0+11,1% соответственно. Таким образом, своевременное выявление клинически бессимптомных КМ и назначение этим больным паллиативного лечения с использованием бисфосфонатов и гормональных препаратов позволило значимо улучшить выживаемость больных РПЖ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, паллиативное лечение, метастазы в кости.

RESULTS OF PALLIATIVE TREATMENT OF PROSTATE CANCER PATIENTS WITH BONE METASTASES

Kislichko S.A., Glushkov E.A., Kislichko A.G., Popov M.Yu., Ramazanova M.S.

¹Kirov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112)

²KOGKBUZ Center of Oncology and Medical Radiology, Kirov, Russia (610021, Kirov, Stroiteley Ave., 23)

In 2019, 45 763 new cases of prostate cancer were detected. The increase in incidence in the period from 2009 to 2019 was 80.4%. Prostate cancer has a high potential for the development of bone metastases (BM). The presence of BM is associated with a significant decrease in the survival rate of this category of patients. The algorithm developed by us for the diagnosis of clinically asymptomatic bone metastases contributes to their timely treatment, reduces the risk of complications and increases survival. Objective: to study the results of palliative treatment of prostate cancer in patients with bone metastases. The developed algorithm was applied in 50 patients with prostate cancer. At the same time, symptomatic BM were detected in 20 (40%) patients with prostate cancer and asymptomatic BM was detected in 18 (36%) patients. All patients underwent palliative treatment with the use of bisphosphonates and hormonal drugs at the Oncology Medical Center from 2011 to 2015. When analyzing the immediate results of treatment, no significant differences were obtained in the groups with asymptomatic and symptomatic BM ($p=0.233$). In turn, the survival rate of patients in the group with asymptomatic BM was statistically significantly higher ($p<0.05$) than in the group with symptomatic BM. The 3-year survival rates for prostate cancer with asymptomatic and symptomatic BM were 88.9+7.4% and 45.0+11.1%, respectively. Thus, the timely detection of clinically asymptomatic BM and indicating palliative treatment with bisphosphonates and hormonal drugs to these patients significantly improved their survival.

Keywords: prostate cancer, palliative care, bone metastases.

Введение

В последние годы на территории Российской Федерации отмечается неуклонный рост заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ). Так, в 2019 г. выявлено 45 763 новых случая РПЖ, и стандартизованный показатель составил 49,6 на 100 тыс.

населения. В целом прирост заболеваемости с 2009 по 2019 год составил 80,4% [2].

Метастазы в кости наиболее часто развиваются у больных раком молочной железы и раком предстательной железы [3–6]. К сожалению, подавляющее большинство больных уже на этапе диагностики

костных метастазов (КМ) имеют болевой синдром, который может являться единственным признаком поражения костной системы.

Посредством ретроспективного анализа установлено, что при РПЖ через 24 месяца наблюдения КМ наблюдения чаще возникают при наличии III стадии с суммой баллов по шкале Глисона >7 и уровнем ПСА в диапазоне 21–50 нг/мл. На основании данных исследований нами разработан диагностический алгоритм диагностики клинически бессимптомных КМ. Принцип алгоритма заключается в том, что у больных РПЖ при наличии вышеуказанных параметров через 24 месяца после завершения радикального лечения выполняется остеосцинтиграфия (ОСГ) и при отсутствии данных за КМ или получения неопределенных результатов дополнительно проводят ОФЭКТ/КТ поясничного отдела позвоночника и костей таза [3]. Диагностика КМ в доклинической стадии способствует своевременному их лечению, направленному на снижение частоты костных осложнений и повышение выживаемости при сохранении необходимого уровня качества жизни. [1]

Цель исследования: изучить результаты паллиативного лечения больных раком предстательной железы с метастазами в кости.

Материал и методы

В исследование были включены 50 больных с морфологически подтвержденным РПЖ на II–III стадиях, находившихся на лечении в КОГКБУЗ «ЦОМР» с 2011 по 2015 год. У 38 (76%) пациентов были диагностированы КМ. С целью обнаружения доклинического поражения костной системы проводились ОСГ и, по показаниям, ОФЭКТ/КТ у больных, имеющих повышенный риск развития КМ, согласно разработанному алгоритму. Таким образом, у 18 (36%) больных выявлены бессимптомные КМ. В свою очередь, у 20 (40%) больных симптомные КМ выявлены по данным стандартного обследования скелета, которое проводилось при развитии болевого синдрома.

Группы больных РПЖ с бессимптомными и симптомными КМ были сопоставимы по возрасту, уровню ПСА, сумме баллов по шкале Глисона и особенностям поражения скелета, что позволило корректно провести сравнительный анализ результатов лечения.

Во всех случаях при наличии КМ проводилось паллиативное лечение с использованием бисфосфонатов и гормональных препаратов. Из группы бисфосфонатов использовался препарат золендроновой кислоты «Зомета» в дозе 4 мг внутривенно 1 раз в 28 дней. Из гормональных препаратов больные получали антиандрогены – бикалутамид в дозе 150 мг в сутки. Кроме того, применялись аналоги гонадотропин-рилизинг гормона «Золадекс» в дозе 3,6 мг 1 раз в 28 дней.

Полученные данные обрабатывались с использованием офисной системы OpenOffice Calc и пакетов статистического анализа SPSS Statistics Version 17.0. В работе применялись стандартные методы описательной и параметрической статистики. Для изучения статистической значимости различий между группами в случае нормального распределения признака использовался критерий Стьюдента (t), определялась вероятность различия p. Результаты рассматривались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Необходимо отметить, что паллиативное лечение больных РПЖ переносилось удовлетворительно. Нежелательные явления ограничивались I–II степенью токсичности и чаще сопровождалась развитием гинекомастии, снижением либидо, эректильной дисфункцией, лихорадкой, тошнотой и рвотой. Однако значимых отличий в группах с бессимптомными и симптомными КМ у больных РПЖ ($p = 0,233$) получено не было.

Анализ эффективности паллиативного лечения больных РПЖ с КМ по критериям RECIST 1.1 и ВОЗ (1979 г.) представлен в таблице 1.

Таблица 1

Непосредственная эффективность паллиативного лечения больных РПЖ с метастазами в кости

Эффект лечения	Больные с бессимптомными КМ (n=18)	Больные с симптомными КМ (n=20)
Частичная регрессия (ЧР)	5 (27,8%)	5 (25%)
Стабилизация (С)	8 (44,4%)	7 (35%)
Прогрессирование	5 (27,8%)	8 (40%)
Объективный ответ (ЧР+С)	13 (72,2%)	12 (60%)

При изучении результатов паллиативного лечения больных РПЖ с КМ полной регрессии не было отмечено ни в одном случае. Следует отметить, что несколько чаще прогрессирование метастатического процесса отмечалось у больных с симптомными КМ – 8 (40%) больных, чем в группе с бессимптомными КМ – 5 (27,8%) больных. Таким образом, объективный ответ отмечен у 13 (72,2%) из 18 больных с бессимптомными КМ и у 12 (60%) из 20 больных с симптомными КМ.

Для изучения качества жизни у больных РПЖ с метастазами в кости применялся опросник EORTC QLQ-PR25. У больных РПЖ с симптомными КМ показатели качества жизни до начала паллиативного лечения были низкими, что объясняется распространенным опухолевым процессом и наличием болевого синдрома. Через 3 месяца лечения установлено, что в группе больных РПЖ с симптомными КМ показатели качества существенно не изменились относительно исходных данных ($p > 0,05$). Значительно снизились «урологические» симптомы – с $36,4 \pm 2,5\%$ до $20,5 \pm 1,8\%$ ($p < 0,05$). При анализе показателей качества жизни у больных РПЖ с бессимптомными КМ зафиксированы подобные результаты, в том числе снижение «урологических» симптомов с $32,0 \pm 2,3\%$ до $17,1 \pm 1,6\%$ ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии проводимого паллиативного лечения на качество жизни больных РПЖ с симптомными и бессимптомными КМ.

Основным критерием оценки эффективности лечения является показатель выживаемости онкологических больных. Проведен анализ исходов паллиативного лечения больных РПЖ с метастазами в кости скелета. На протяжении всего периода наблюдения 16 (42,1%) из 38 больных РПЖ умерло в связи с прогрессированием основного заболевания. Стабилизация заболевания за время наблюдения отмечена у 10 (26,3%) из 38 больных РПЖ.

Медиана времени до прогрессирования у больных РПЖ в группе с бессимптомными КМ составила 18 мес. (95% ДИ: 3–49 мес.) и была достоверно выше ($p=0,01$) относительно группы с симптомными КМ – 8,6 мес. (95% ДИ: 3–23 мес.).

Медиана общей выживаемости больных РПЖ в группе с бессимптомными КМ также была значимо выше ($p=0,03$) и составила 33,6 мес. (95% ДИ: 18–53 мес.) против 25,2 мес. в группе с симптомными КМ (95% ДИ: 6–54 мес.).

Таблица 2

Выживаемость больных РПЖ с метастазами в кости

Выживаемость	Больные с бессимптомными КМ	Больные с симптомными КМ
1-летняя	100	85,0+7,9%
2-летняя	94,4+5,4%	61,7+10,9%
3-летняя	88,9+7,4%	45,0+11,1%

При анализе результатов паллиативного лечения показано, что выживаемость больных РПЖ в группе с бессимптомными КМ была статистически значимо выше ($p<0,05$), чем в группе с симптомными КМ. Так, показатели 3-летней выживаемости при РПЖ с бессимптомными и симптомными КМ составили 88,9+7,4% и 45,0+11,1% соответственно.

Таким образом, проведенное исследование позволило выявить больных РПЖ с высоким риском развития КМ. Своевременное выявление клинически бессимптомных КМ и назначение этим больным паллиативного лечения с использованием бисфосфонатов и гормональных препаратов позволило значимо улучшить выживаемость данной категории больных.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Еременко А.В., Косых Н.Э., Савин С.З. Информационные технологии в задачах прогнозирования выживаемости больных с диссеминированным раком предстательной железы с учетом объема метастатического поражения скелета // Новые информационные технологии в науке. Сборник статей международной научно-практической конференции. – Уфа: ОМЕГА САЙНС, 2016. – С. 131-133. [Eremenko A.V., Kosykh N.E., Savin S.Z. Informatsionnye tekhnologii v zadachakh prognozirovaniya vyzhivaemosti bol'nykh s disseminirovannym rakom predstatel'noi zhelezy s uchetom ob'ema metastaticheskogo porazheniya skeleta. // Novye informatsionnye tekhnologii v nauke. Sbornik statei mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii. – Ufa: OMEGA SAINS; 2016. – P. 131-133. (In Russ.)]
2. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинского, Г.В. Петрова. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2020. – 250 с.: ил. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrov G.V., editors. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2019 godu (zabolevaemost i smertnost). – Moscow: FSBI NMRRC; 2020. – 250 p. (In Russ.)]
3. Глушков Е.А., Кисличко С.А., Кисличко А.Г., Рамазанова М.С., Попов М.Ю. ОФЭКТ/КТ в диагностике доклинического метастатического поражения скелета при раке предстательной железы // Вятский медицинский вестник. – 2019. – №4 (64). – С. 31-34. [Glushkov E.A., Kislichko S.A., Kislichko A.G., Ramazanova M.S., Popov M.Yu. СПЕКТ/СТ in the diagnosis of preclinical metastatic skeletal lesions in prostate cancer. // *Vyatskii meditsinskii vestnik*. – 2019; 4(64): 31-34. (In Russ.)]
4. C. De Martel, Ferlay J., Franceschi S. et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. // *The Lancet Oncology*. – 2012; 13: 607-615.
5. Mazon J.J., Lang P., Simon J.M. et al. New devices in radiation oncology. // *Bull. Cancer*. – 2009; 94: 109-113.
6. Wasserman J. Le patient metastatique et son environnement. Douleur et metastases osseuses. // *Prog. Urol.* – 2008; 7: 399-409.
7. Qu Q., Zong Y., Fei X.C. et al. The importance of biopsy in clinically diagnosed metastatic lesions in patients with cancer. // *World J. Oncol.* – 2014; 12:93.

УДК 617.735-002-02-085:616.377

DOI 10.24412/2220-7880-2022-1-10-14

РЕЗУЛЬТАТЫ ИНТРАВИТРЕАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА РАЗЛИЧНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

^{1,2}Кудрявцева Ю.В., ^{1,2}Подыниногина В.В., ^{1,2}Демакова Л.В., ^{1,2}Блинова О.А., ¹Кислицына К.А.

¹ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112)

²КОГБУЗ «Кировская клиническая офтальмологическая больница», Киров, Россия (610011, г. Киров, Октябрьский проспект, 10а)

Сахарный диабет, являясь хроническим обменным заболеванием, требующим тщательного контроля уровня гликемии и пожизненной терапии, часто является причиной развития тяжелого осложнения со стороны сетчатки – диабетического макулярно отека и диабетической ретинопатии. Цель: анализ эффективности интравитреальной терапии диабетического макулярно отека различными препаратами на базе Кировской клинической офтальмологической больницы. Проведена оценка терапии у 40 пациентов (40 глаз), проходивших лечение в отделении дневного пребывания КОГБУЗ ККОБ с диагнозом диабетический макулярный отек, которым было проведено суммарно 195 интравитреальных инъекций различных препаратов: ранибизумаб, афлиберцепт, дексаметазон. При проведении сравнительного анализа получено, что толщина ЦЗС уменьшилась после терапии всеми препаратами, но в разной степени: при применении препарата ранибизумаб – в среднем на 8,6%, афлиберцепт – 33,9%, дексаметазон – 17,8%. По данным ОКТ, после терапии ранибизумабом отмечено снижение величины

макулярного отека в среднем на 19%; после терапии афлиберцептом – снижение величины макулярного отека в среднем на 36,4%; дексаметазоном – снижение величины макулярного отека в среднем на 20,8%. Согласно полученным данным, острота зрения улучшилась во всех группах, наиболее выражен во 2-й группе. Таким образом, все препараты, применяемые для интравитреальной терапии, эффективны в лечении диабетического макулярного отека, но более выражены результаты при применении препарата афлиберцепт: снижение величины кистозного макулярного отека у 90,5% в среднем на 33,9% и повышение остроты зрения в среднем на 0,1 у 61,9%.

Ключевые слова: макулярный отек, ранибизумаб, афлиберцепт, дексаметазон.

REAL-LIFE OUTCOMES OF INTRAVITREAL THERAPY FOR DIABETIC MACULAR EDEMA

^{1,2}Kudryavtseva Yu.V., ^{1,2}Podyninogina V.V., ^{1,2}Demakova L.V. ^{1,2}Blinova O.A., ¹Kislitsyna K.A.

¹Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112)

²Kirov Clinical Ophthalmological Hospital, Kirov, Russia (610011, Kirov, Oktyabrsky Ave., 10a)

Diabetes mellitus is a chronic progressive metabolic disorder that requires strict glycemic control and lifelong therapy. It is the most common cause of severe retinal complications, such as diabetic macular edema and diabetic retinopathy. The article below presents analysis of effectiveness of intravitreal drugs for diabetic macular edema. Treatment was given at the day patient department of Kirov Ophthalmological Hospital. 40 patients (40 eyes) with diagnosed diabetic macular edema took part in the research. The patients were given 195 intravitreal injections of ranibizumab, aflibercept, dexamethasone in total. The comparative analysis revealed that CGS thickness decreased after the therapy, but to different degrees: in cases of ranibizumab therapy – by an average of 8.6%, aflibercept therapy – by 33.9%, dexamethasone therapy – by 17.8%. OCT revealed that after ranibizumab therapy, there was a decrease in macular edema magnitude by an average of 19%; after aflibercept therapy – by an average of 36.4%; after dexamethasone therapy – by an average of 20.8%. According to the data obtained, visual acuity improved in all the groups, especially in group 2. In conclusion, all the drugs used for intravitreal therapy are found to be effective in treatment of diabetic macular edema, but aflibercept therapy shows the best results: a decrease in the severity of cystic macular edema in 90.5% of the patients by an average of 33.9% and visual acuity gain by an average of 0.1 in 61.9% of the patients.

Keywords: macular edema, ranibizumab, aflibercept, dexamethasone.

Введение

Сахарный диабет (СД), являясь хроническим обменным заболеванием, требующим тщательного контроля уровня гликемии и пожизненной терапии, часто становится причиной развития тяжелого осложнения со стороны сетчатки – диабетического макулярного отека (ДМО) и диабетической ретинопатии (ДР) [1]. Данные патологии приводят к слепоте и слабослыдению и, как следствие, к значительному снижению качества жизни и инвалидизации, в том числе трудоспособного населения [2, 3]. В основе патогенеза ДР лежит ишемия, связанная с окклюзией капилляров сетчатки, в результате чего стимулируется образование сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), что в итоге приводит к возникновению макулярного отека и неоваскуляризации. Стандартом лечения пациентов с ДМО долгое время оставалась фокальная лазерная фотокоагуляция. Современные подходы к лечению ДМО включают прежде всего применение антиангиогенных препаратов для интравитреального введения (ИВВ), механизм действия которых связан с блокированием VEGF-факторов. В настоящее время одобрены к применению ранибизумаб (Lucentis) – фрагмент гуманизированного антитела VEGF-A, афлиберцепт (Eylea) – рекомбинантный гибридный белок, состоящий из связывающихся с VEGF частей внеклеточных доменов рецепторов VEGF1 и VEGF2 [4, 5]. Контролируемые клинические исследования показали, что лечение каждым из этих ингибиторов VEGF у пациентов с ДМО более эффективно, чем лазер, для повышения остроты зрения и уменьшения отека сетчатки [6, 7].

Иногда макулярный отек сохраняется или рецидивирует, несмотря на проводимую анти-VEGF терапию, что позволяет предположить, что существуют другие механизмы формирования отека, помимо VEGF, в частности, воспаление и лейкостаз [8, 9]. В этих случаях для блокирования продукции медиаторов воспаления и подавления лейкостаза было предложено ИВВ глюкокортикостероидов. Позже были доказаны эффективность и безопасность препарата дексаметазон (Ozurdex) для интравитреального введения [10]. Системные стероидные препараты пациентам с СД обычно назначают с осторожностью, поскольку они влияют на уровень гликемии и повышают давление. Однако в случае их интравитреального введения системные побочные эффекты сводятся к минимуму и мы добиваемся желаемого локального эффекта от препарата.

Цель: анализ эффективности интравитреальной терапии диабетического макулярного отека различными препаратами на базе Кировской клинической офтальмологической больницы.

Материал и методы

Проведена оценка терапии у 40 пациентов (40 глаз), проходивших лечение в отделении дневного пребывания КОГБУЗ ККОБ с диагнозом диабетический макулярный отек, которым было проведено суммарно 195 интравитреальных инъекций различных препаратов. Средний возраст исследуемых составил 62,6 года (29–84 года). Для проведения сравнения эффективности различных препаратов были выделены три группы.

Первую группу составили пациенты, которым для интравитреального введения применяли препарат ранибизумаб (Луцентис, NOVARTIS PHARMA, AG) – 14 глаз. Возраст пациентов – от 53 до 71 года, средний возраст – 63,9 года. Соотношение мужчин и женщин составило 1:1 (7 мужчин и 7 женщин). Распределение по типу сахарного диабета (СД): 7,11% (1 пациент) – СД I типа и 92,9% (13 пациентов) – СД II типа. Среднее количество инъекций на пациента составило 5 (от 3 до 8).

Вторую группу составили пациенты, которым для лечения применяли афлиберцепт (Эйлеа, VETTER PHARMA-FERTIGUNG, GmbH & Co.KG) – 21 глаз. Возраст пациентов – от 29 до 84 лет, средний возраст – 63,2 года. Соотношение мужчин и женщин составило 1:1,1 (10 мужчин и 11 женщин). Распределение по типу сахарного диабета: 14,2% (3 пациента) – СД I типа, 85,8% (18 пациентов) – СД II типа. Среднее количество инъекций на пациента составило 5 (от 3 до 9).

ИВВ препарата в 1-й и 2-й группах осуществляли в условиях операционной под местной анестезией инъекционной иглой 30G в проекции плоской части цилиарного тела в 4 мм от лимба через прокол склеры. Доза вводимого препарата 1 на инъекцию составила 0,5 мг для ранибизумаба и 2 мг для афлиберцепта. Послеоперационную обработку проводили раствором повидон-йода в разведении 1:5. Проводили 5 следующих друг за другом «загрузочных» ИВВ препарата: с интервалом 1 месяц для ранибизумаба и с интервалом 1,5–2 месяца для афлиберцепта.

В третьей группе осуществляли интравитреальное введение препарата дексаметазон (Озурдекс, ALLERGAN PHARMACEUTICALS IRELAND) – 5 глаз. Соотношение мужчин и женщин составило 1:1,5 (трое мужчин и две женщины). Возраст пациентов – от 49 до 63 лет, средний возраст – 56,4 года. Распределение по типу сахарного диабета: 20,0% (1 пациент) – СД I типа, 80,0% (4 пациента) – СД II типа. Имплантацию микрогранулы проводили в условиях операционной под местной анестезией 0,7 мг однократно.

У пациентов всех групп оценивали динамику изменения толщины центральной зоны сетчатки (ЦЗС) и остроты зрения. Определяли максимальную корригированную остроту зрения (МКОЗ), проводили биомикроскопию, офтальмоскопию, офтальмотонометрию, оптическую когерентную томографию (ОКТ) на томографе Revo Soct Copernicus (Optopol technologi, Польша) в режиме 3D-macula. Обследование проводили перед первым введением препарата, на следующий день после инъекции и через 1 месяц после завершающей инъекции. Наблюдение осуществляли в среднем в течение 6 месяцев после последней инъекции.

Количественные данные анализировались с применением параметрических методов статистики. Вычисляли среднюю величину (X), стандартную ошибку средней (Sx), среднеквадратическое отклонение (σ), минимальное (min) и максимальное (max) значения.

Результаты и их обсуждение

При проведении сравнительного анализа получено, что толщина ЦЗС уменьшилась после терапии всеми препаратами, но в разной степени: при применении препарата ранибизумаб – в среднем на 8,6%, афлиберцепт – 33,9%, дексаметазон – 17,8%. Данные

по изменению толщины ЦЗС до и после терапии различными препаратами для интравитреального введения приведены в таблице 1.

Таблица 1

Динамика изменения толщины центральной зоны сетчатки до и после терапии различными препаратами для интравитреального введения

Толщина ЦЗС	ранибизумаб	афлиберцепт	дексаметазон
До ИВВ загрузочной дозы, мкм	374 (242–640)	483 (260–811)	387 (254–622)
После ИВВ загрузочной дозы, мкм	342 (159–555)	319 (183–750)	318 (221–625)

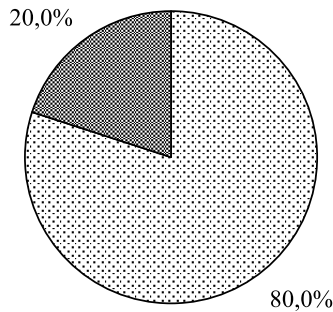
По данным ОКТ, в первой группе у 85,7% (12 глаз) отмечено снижение высоты ДМО в среднем на 19% (2,8%–38,3%); в 7,2% (1 глаз) динамики не наблюдали (рис. 1). Во второй группе в 90,5% (19 глаз) выявлено уменьшение ДМО в среднем на 36,4% (3%–75,9%) и в 4,8% (1 глаз) анатомических изменений не отмечено (рис. 2). В третьей группе у 80,0% (4 глаза) наблюдали снижение величины ДМО в среднем на 20,8% (5,5%–54%), и в одном случае динамики не наблюдали (рис. 3).



Рис. 1. Результаты лечения ДМО препаратом ранибизумаб по динамике изменения толщины ЦЗС

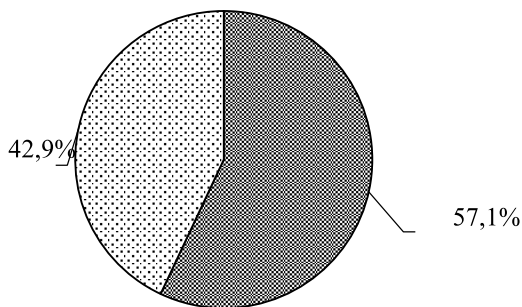


Рис. 2. Результаты лечения ДМО препаратом афлиберцепт по динамике изменения толщины ЦЗС



■ Положительная динамика (%)
 ■ Без динамики (%)

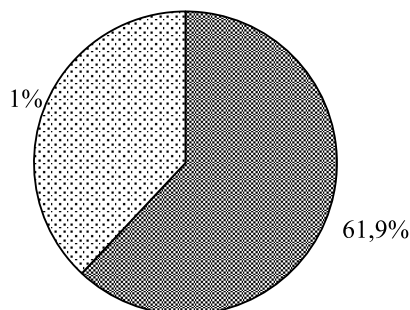
Рис. 3. Результаты лечения ДМО препаратом дексаметазон по динамике изменения толщины ЦЗС



■ Положительная динамика (%)
 ■ Без динамики (%)

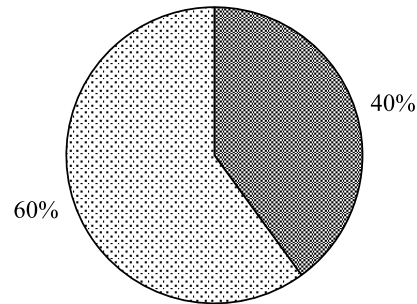
Рис. 4. Результаты лечения ДМО препаратом ранибизумаб по динамике остроты зрения

На основании полученных данных можно сделать вывод, что острота зрения улучшилась во всех группах. Острота зрения повысилась в 1-й группе у 57,1% (8 глаз) (рис. 4); во 2-й группе – у 61,9% (13 глаз) (рис. 5); в 3-й группе – у 40,0% (2 из 5) (рис. 6).



■ Положительная динамика (%)
 ■ Без динамики (%)

Рис. 5. Результаты лечения ДМО препаратом афлиберцепт по динамике остроты зрения



■ Положительная динамика (%)
 ■ Без динамики (%)

Рис. 6. Результаты лечения ДМО препаратом дексаметазон по динамике остроты зрения

Данные динамики изменения остроты зрения до и после терапии различными препаратами для интравитреального введения приведены в таблице 2.

Таблица 2

Динамика зрительных функций до и после терапии различными препаратами

	ранибизумаб	афлиберцепт	дексаметазон
До	0,31±0,02	0,20±0,01	0,60±0,01
После	0,39±0,09	0,30±0,08	0,60±0,06

В 1-й группе 28,6% (4 из 14) потребовалось дополнительное введение анти-VEGF препаратов, во 2-й группе в 14,3% (3 из 21) потребовалось дополнительное введение анти-VEGF препаратов, в 3-й группе дополнительные инъекции препарата не осуществляли. Однако эффективность препарата дексаметазон относительно других анти-VEGF препаратов следует оценить в дальнейшем на большей группе пациентов.

Заключение

Таким образом, все препараты, применяемые для интравитреальной терапии, эффективны в лечении диабетического макулярного отека, но более выражены результаты – при применении препарата афлиберцепт: снижение величины кистозного макулярного отека у 90,5% в среднем на 33,9% и повышение остроты зрения в среднем на 0,1 у 61,9%.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Дедов И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? Федеральный регистр больных сахарным диабетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России. Москва, Россия. 2019. [Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Dedov I.I. Epidemiologiya sakharnogo diabeta v Rossiiskoi Federatsii: chto izmenilos' za poslednee desyatiletie? Federal'nyi registr bol'nykh sakharnym diabetom FGBU «Natsional'nyi meditsinskii issledovatel'skii

tsestr endokrinologii» Minzdrava Rossii. – Moscow, Russia. – 2019. (In Russ.)]

2. Yau J.W., Rogers S.L., Kawasaki R., Lamoureux E.L., Kowalski J.W., Bek T. et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. // *Diabetes Care*. – 2012 Mar; 35(3): 556–64.

3. Ting D.S., Cheung G.C., Wong T.Y. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review. // *Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2016 May; 44(4): 260–77.

4. Амиров А.Н., Абдулаева Э.А., Минхузина Э.Л. Диабетический макулярный отек: эпидемиология, патогенез, диагностика, клиническая картина, лечение // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Том 96. – № 1. – С. 70-76. [Amirov A.N., Abdulaeva E.A., Minkhuzina E.L. Diabetic macular edema: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, clinical picture, treatment. // *Kazanskiy meditsinskii zhurnal*. – 2015; 96(1): 70-76.

5. Сергушев С.Г., Хомякова Е.Н. Анти-VEGF препараты в терапии пациентов с диабетическим макулярным отеком // РМЖ. Клиническая Офтальмология. – 2019. – № 4. – С. 238-244. [Sergushev S.G., Khomyakova E.N. Anti-VEGF

drugs in the treatment of patients with diabetic macular edema. // *RMZH Klinicheskaya Ofial'mologiya*. – 2019; 4: 238-244.

6. Mitchell P., Bandello F., Schmidt-Erfurth U. et al. RESTORE Study Group The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. // *Ophthalmology*. – 2011; 118(4): 615-625.

7. Brown D.M., Schmidt-Erfurth U., Do D.V. et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies. // *Ophthalmology*. – 2015; 122(10): 2044-2052.

8. Noma H., Mimura T., Yasuda K., Shimura M. Role of inflammation in diabetic macular edema. // *Ophthalmologica*. – 2014; 232(3): 127-35.

9. Noma H., Mimura T., Yasuda K., Motohashi R., Kotake O., Shimura M. Aqueous Humor Levels of Soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor and Inflammatory Factors in Diabetic Macular Edema. // *Ophthalmologica*. – 2017; 238(1-2): 81-8.

10. Cui Qi N; Stewart Jay M. Intravitreal Dexamethasone Implant (Ozurdex) as Primary Treatment for Diabetic Macular Edema. // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. – April 2014. – Vol. 55. – 1780.

УДК 616.155.194.8-053.2(075.8)

DOI 10.24412/2220-7880-2022-1-14-19

НАРУШЕНИЕ ИММУННОГО БАЛАНСА У ДЕТЕЙ С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ

Наджафова В.А.

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей имени А. Алиева, Баку, Азербайджан (1012, г. Баку, квартал 3165), e-mail: Statya2021@yandex.ru

Цель: исследование субпопуляций лимфоцитов у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет в Азербайджане для изучения некоторых аспектов влияния железодефицитной анемии (ЖДА) на клеточный иммунитет. В исследование были включены 123 ребенка. По гематологическим и биохимическим показателям крови у 95 детей (58 мальчиков, 37 девочек) была диагностирована анемия различной степени. Контрольную группу составили 28 детей (16 мальчиков, 12 девочек) без признаков ЖДА. В группе детей с ЖДА были выявлены более низкие показатели клеточного иммунитета (CD3+, CD4+, CD8+). Относительное количество клеток CD3+ составило 52.6±4.09%, в контрольной группе 62.6±5.49%, p<0,05. Проведенные исследования выявили положительную корреляцию клеток CD3+, CD4+, CD8+ с гемоглобином и сывороточным железом. Результаты высокой силы связи коэффициента корреляции сывороточного железа с относительным количеством клеток CD3+ и CD4+ в общей группе детей с ЖДА (r =+0.8) показали, что дефицит железа играет большую роль для активности клеточного иммунитета. Значимых различий в показателях гуморального иммунитета не наблюдалось. Частота встречаемости инфекций верхних и нижних дыхательных путей у детей с ЖДА была выше, чем в контрольной группе. Таким образом, в статье показано ослабление как врожденного (NK-CD56+), так и приобретенного (CD3+, CD4+, CD8+) компонентов клеточного иммунитета. Дефицит компонентов клеточного иммунитета свидетельствует о снижении устойчивости организма к вирусной инфекции. Полученные результаты могут быть оценены как нарушение иммунного баланса, связанное с недостаточностью клеточного иммунитета у детей с ЖДА.

Ключевые слова: дети, железодефицитная анемия, иммунная система, субпопуляции лимфоцитов.

IMMUNE IMBALANCE IN CHILDREN WITH IRON DEFICIENCY ANEMIA

Nadzhafova V.A.

Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A. Aliev, Baku, Azerbaijan (1012, Baku, quarter 3165), e-mail: Statya2021@yandex.ru

Objective: to study subpopulations of lymphocytes in children aged 6 months to 5 years in Azerbaijan to study some aspects of the effect of iron deficiency anemia (IDA) on cellular immunity. The study included 123 children.

According to hematological and biochemical blood parameters, 95 children (58 boys, 37 girls) were diagnosed with anemia of varying degrees. The control group consisted of 28 children (16 boys, 12 girls) without signs of IDA. In the group of children with IDA, lower indicators of cellular immunity (CD3+, CD4+, CD8+) were revealed. The relative number of CD3+ cells was $52.6 \pm 4.09\%$, in the control group $62.6 \pm 5.49\%$, $p < 0.05$. The conducted studies revealed a positive correlation of CD3+, CD4+, CD8+ cells with hemoglobin and serum iron. The results of a high correlation of the correlation coefficient of serum iron with the relative number of CD3+ and CD4+ cells in the general group of children with IDA ($r = +0.8$) showed that iron deficiency plays an important role for the activity of cellular immunity. There were no significant differences in the indicators of humoral immunity. The incidence of upper and lower respiratory tract infections in children with IDA was higher than in the control group. Thus, the article shows the weakening of both innate (NK-CD56+) and acquired (CD3+, CD4+, CD8+) components of cellular immunity. The deficiency of cellular immunity components indicates a decrease in the body's resistance to viral infection. The results obtained can be assessed as a violation of the immune balance associated with the insufficiency of cellular immunity in children with IDA.

Keywords: children, iron deficiency anemia, immune system, lymphocyte subpopulations.

Введение

Недостаточность железа является наиболее часто встречающимся дефицитом среди всех микроэлементов в человеческой популяции. Распространенность железодефицитной анемии (ЖДА) в развивающихся странах выше, чем в развитых. По данным Всемирной организации здравоохранения, более 3 миллиардов людей во всем мире страдают от ЖДА. Также ЖДА занимает первое место среди заболеваний, возникающих при нарушении питания. Самая высокая распространенность (43%) выявлена в детской популяции [1]. Статистические исследования также подтверждают наличие ЖДА у детей, проживающих в Азербайджане. Согласно Заключительному отчету Министерства здравоохранения «Исследование здоровья и демографии Азербайджанской Республики» за 2011 год в целом 44,6% детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет в Азербайджане имеют разные степени ЖДА [2]. Железо играет важную роль в нормальном функционировании иммунной системы, является ключевым компонентом ферментов, участвующих в процессе деления и роста иммунных клеток [3]. С этой точки зрения изучение негативного влияния дефицита железа на иммунную систему детей является также одной из актуальных проблем [4]. Дефицит белков, витаминов, микроэлементов, в частности железа, в рационе детей младшего возраста приводит к ослаблению клеточного иммунитета, процесса фагоцитоза, выработки цитокинов [5].

Термин «пищевой иммунитет» был введен для подчеркивания важности железа у детей вследствие быстрого истощения его запасов при неудовлетворительном питании [6]. Исследования показали, что негативное влияние дефицита железа на иммунную систему детей с ЖДА увеличивает риск заражения инфекционными заболеваниями [5]. При ЖДА снижается способность лейкоцитов уничтожать микроорганизмы, также снижается способность лимфоцитов делиться при мутагенной стимуляции [6, 7]. Многолетние исследования показали, что отрицательное влияние ЖДА на врожденный и приобретенный иммунитет противоречиво [8, 9]. Таким образом, с учетом возможных изменений иммунного баланса при дефиците железа оценка субпопуляций лимфоцитов у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет являлась частью нашего исследования.

Цель: исследование субпопуляций лимфоцитов у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет в Азербайджане для изучения некоторых аспектов влияния ЖДА на клеточный иммунитет.

Материал и методы

В исследование были включены 123 ребенка в возрасте от 6 месяцев до 5 лет, амбулаторно поступивших в отделение детской поликлиники Национального центра гематологии и трансфузиологии Азербайджана с сентября 2019 года по февраль 2020 года. По гематологическим и биохимическим показателям крови у 95 детей (58 мальчиков, 37 девочек) была диагностирована анемия различной степени. Из них у 32 детей была диагностирована легкая степень ЖДА, у 37 детей – средняя степень ЖДА, и 26 детей имели тяжелую степень ЖДА. 28 детей (16 мальчиков, 12 девочек) были включены в исследование в качестве контрольной группы. Средний возраст детей с ЖДА составлял $29 \pm 15,6$ месяца, а средний возраст детей контрольной группы – $26 \pm 1,6$ месяца. Согласно критериям ВОЗ при ЖДА у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет уровень гемоглобина составляет $Hgb < 110$ г/л, $Hct < 33$, средней объем эритроцита (MCV) < 79 фл, среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците (MCH) < 27 пг, $MCHC < 30\%$. Критерии ВОЗ использовались для оценки тяжести ЖДА у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет: $Hgb 90-110$ г/л – легкая степень анемии, $70-90$ г/л – средняя степень анемии, < 70 г/л – тяжелая степень анемии.

У всех детей были собраны клинические и анамнестические данные. У 33,7% детей, принимавших участие в исследовании, была выявлена легкая степень анемии, у 38,9% была выявлена средняя степень анемии и у 27,4% была выявлена тяжелая степень анемии.

В рамках исследования была оценена взаимосвязь между субпопуляциями лимфоцитов и железодефицитной анемией у детей.

Для достижения цели исследования были использованы следующие методы исследования:

– Определение общих клинических, иммунологических и биохимических показателей крови (общий клинический анализ крови, сывороточное железо, общая железосвязывающая способность, латентная железосвязывающая способность, коэффициент насыщения трансферрина железом и сывороточный ферритин) (Клинико-диагностическая лаборатория Национального центра гематологии и трансфузиологии Азербайджанской Республики).

– Для оценки лимфоцитов иммунной системы проводилось исследование клеточных фракций субпопуляций лимфоцитов плазмы (CD3+ все Т-лимфоциты, CD4+ Т-хелперы, CD8+ цитотоксические Т-супрессоры, CD19+ В-лимфоциты, CD56+

природные клетки-киллеры) иммунофлюоресцентным методом (панель моноклональных антител, ООО «Сорбент», Россия) (Центральная научно-исследовательская лаборатория Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей имени А. Алиева).

Полученный цифровой материал был обработан по методам вариационной статистики с использованием программы «SPSS Statistics». При сравнении статистических совокупностей использовали непараметрический критерий (U-критерий Манна – Уитни). Статистическую значимость данных определяли методом однофакторного дисперсионного анализа. Для

выявления связи между исследуемыми параметрами рассчитывали показатель линейной корреляции (коэффициент корреляции Пирсона (r)).

Результаты и их обсуждение

Общее количество эритроцитов у детей с легкой степенью ЖДА составило $3,5 \pm 0,16 \times 10^{12}$, в группе со средней степенью ЖДА $3,3 \pm 0,17 \times 10^{12}$, в группе с тяжелой степенью ЖДА $3,1 \pm 0,19 \times 10^{12}$, в общей группе с ЖДА $3,3 \pm 0,24 \times 10^{12}$, в контрольной группе $4,3 \pm 0,33 \times 10^{12}$, статистическая достоверность различий между всеми группами и контрольной группой составила $p < 0,05$ (табл. 1, 2).

Таблица 1

Анализ гематологических показателей крови детей в возрасте 6 мес. – 5 лет в зависимости от степеней ЖДА (M±SD)

Показатели	Легкая степень ЖДА n=32	Средняя степень ЖДА n=37	Тяжелая степень ЖДА n=26	P
Эритроциты $\times 10^{12}/л$	$3,5 \pm 0,16$	$3,3 \pm 0,17$	$3,1 \pm 0,19$	$p < 0,05^{1,2,3}$
Гемоглобин г/л	$94,6 \pm 3,23$	$82,3 \pm 5,35$	$64,0 \pm 6,64$	$p < 0,05^{1,2,3}$
Сывороточное железо ммоль/л	$8,5 \pm 0,68$	$7,7 \pm 0,64$	$6,8 \pm 0,88$	$p < 0,05^{1,2,3}$
Сывороточный ферритин нг/мл	$9,5 \pm 1,54$	$8,6 \pm 1,24$	$6,8 \pm 1,64$	$p < 0,05^{1,2,3}$

¹статистическая значимость различий между группами (легкая и средняя степень ЖДА) $p < 0,05$

²статистическая значимость различий между группами (легкая и тяжелая степень ЖДА) $p < 0,05$

³статистическая значимость различий между группами (средняя и тяжелая степень ЖДА) $p < 0,05$ (Согласно U-тесту Манна – Уитни)

Следующие результаты были получены в группе детей с ЖДА: Hgb $94,6 \pm 3,23$ г/л в группе с легкой степенью ЖДА, $82,3 \pm 5,35$ г/л в группе со средней степенью ЖДА, $64,0 \pm 6,6$ г/л в группе с тяжелой степенью ЖДА, $81,4 \pm 13,0$ г/л в общей группе с ЖДА и $118,0 \pm 5,01$ г/л – в контрольной группе.

Таблица 2

Анализ гематологических показателей периферической крови детей в общей группе с ЖДА и контрольной группе (M±SD)

Показатели	Общая группа с ЖДА n=95	Контрольная группа n=28	p*
Эритроциты $\times 10^{12}/л$	$3,3 \pm 0,24$	$4,3 \pm 0,33$	$p < 0,05$
Гемоглобин г/л	$81,4 \pm 13,0$	$118,0 \pm 5,01$	$p < 0,05$
Сывороточное железо ммоль/л	$7,7 \pm 0,97$	$14,3 \pm 1,46$	$p < 0,05$
Сывороточный ферритин нг/мл	$8,4 \pm 1,81$	$53,7 \pm 11,25$	$p < 0,05$

*статистическая значимость различий сравнительно с контрольной группой (Согласно U-тесту Манна – Уитни)

Сывороточное железо у детей с легкой степенью ЖДА составило $8,5 \pm 0,68$ ммоль/л, $7,7 \pm 0,64$ ммоль/л со средней степенью ЖДА, $6,8 \pm 0,88$ ммоль/л с тяжелой степенью ЖДА, $7,7 \pm 0,97$ ммоль/л в общей группе, $14,3 \pm 1,46$ ммоль/л в контрольной группе, статистическая достоверность различий между всеми группами и контрольной группой составила $p < 0,05$.

Сывороточный ферритин у детей с легкой степенью ЖДА составил $9,5 \pm 1,54$ нг/мл, $8,6 \pm 1,24$ нг/мл со средней степенью ЖДА, $6,8 \pm 1,64$ нг/мл с тяжелой степенью ЖДА, $8,4 \pm 1,81$ нг/мл в общей группе, $53,7 \pm 11,25$ нг/мл в контрольной группе, статистическая достоверность различий между всеми группами и контрольной группой составила $p < 0,05$.

На основании анамнестических данных было выявлено превалирующее значение алиментарного

фактора в развитии железодефицитной анемии у детей раннего возраста. В результате анализа исследования были выявлены погрешности при рациональном питании у детей, а также при введении прикорма.

У детей в возрасте 6–23 мес. ЖДА возникала в 52,1% случаях при раннем введении коровьего молока в питьевой форме, в 60,4% случаях – при введении необогащенных железом зерновых каш, 20,8% – при введении красного мяса, 6,3% – рыбных продуктов. Наблюдалось позднее введение твердой пищи в рационе детей. В рационе детей с тяжелой степенью ЖДА красное мясо отсутствовало.

Результаты исследования субпопуляций лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD56+ при ЖДА приведены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3

Оценка субпопуляций лимфоцитов периферической крови детей в зависимости от степеней тяжести ЖДА (M±SD)

Показатели (%)	Легкая степень ЖДА n=32	Средняя степень ЖДА n=37	Тяжелая степень ЖДА n=26	P
CD3+	$55,9 \pm 3,43$	$51,9 \pm 2,52$	$49,4 \pm 3,71$	$p < 0,05^{1,2,3}$

CD4+	29,2±2,02	26,4±2,49	25,3±2,36	p<0,05 ^{1,2,3}
CD8+	23,6±1,74	22,0±2,37	21,1±2,42	p<0,05 ^{1,2}
CD4+/CD8+	1,24±0,08	1,21±0,11	1,21±0,11	p<0,05 ¹
CD19+	20,0±3,72	18,6±3,43	15,8±2,8	p<0,05 ^{2,3}
CD56+	13,1±1,76	12,6±2,2	11,7±2,26	p<0,05 ^{2,3}

¹статистическая значимость различий между группами (легкая и средняя степень ЖДА) p<0,05

²статистическая значимость различий между группами (легкая и тяжелая степень ЖДА) p<0,05

³статистическая значимость различий между группами (средняя и тяжелая степень ЖДА) p<0,05 (Согласно U-тесту Манна – Уитни)

Таблица 4

Оценка субпопуляций лимфоцитов в периферической крови детей с ЖДА и контрольной группой (M±SD)

Показатели (%)	Общая группа детей с ЖДА n=95	Контрольная группа n=23	p*
CD3+	52,6±4,09	62,6±5,49	p<0,05
CD4+	27,1±2,78	31,7±6,0	p<0,05
CD8+	22,3±2,38	24,7±4,02	p<0,05
CD4+/CD8+	1,22±0,1	1,29±0,16	p<0,05
CD19+	18,3±3,73	17,1±4,45	p>0,05
CD56+	12,5±2,14	13,7±2,27	p<0,05

*статистическая значимость различий сравнительно с контрольной группой (Согласно U-тесту Манна – Уитни)

В нашем исследовании общее относительное количество (%) Т-лимфоцитов (CD3) в группе с ЖДА было значительно ниже, чем в контрольной группе, что свидетельствует об отсутствии механизмов защиты Т-клеток, которые иммунологически контролируют антигенный гомеостаз в организме. Таким образом, как видно из таблицы 3, показатели CD3+ (все Т-лимфоциты) в группе с легкой степенью ЖДА составили 55,9±3,43%, в группе со средней степенью ЖДА – 51,9±2,52%, в группе с тяжелой степенью ЖДА – 49,4±3,71%, в общей группе с ЖДА 52,6±4,09% и в контрольной группе 62,6±5,49%. Разница в статистической точности для всех групп детей с ЖДА по сравнению с контрольной группой клеток CD3+ составила p<0,05. В ходе исследования измерялась величина коэффициента корреляции относительного количества клеток CD3+ с гематологическими показателями крови (гемоглобин, сывороточное железо). В общей группе с ЖДА показатели относительного количества клеток CD3+ имели среднюю силу связи коэффициента корреляции с гемоглобином (r=+0,75) и сильную силу связи (r=+0,82) с сывороточным железом. Относительное количество Т-хелперов (CD4+) (%) в группе с легкой степенью ЖДА составило 29,2±2,02%, в группе со средней степенью ЖДА 26,4±2,49%, в группе с тяжелой степенью ЖДА 25,3±2,36%, в общей группе с ЖДА 27,1±2,78%, а в контрольной группе 31,7±6,0%. Разница в статистической точности для всех групп ЖДА по сравнению с контрольной группой клеток CD4+ составила p<0,05. Относительное количество клеток CD4+ также коррелировало с гемоглобином и сывороточным железом. Согласно результатам, величины коэффициентов корреляции в общей группе с ЖДА были r=+0,63 и r=+0,8 соответственно. Т-хелперы – это клетки, которые регулируют силу иммунного ответа организма на внешний антиген, обеспечивают стабильность внутренней среды организма (антигенный гомеостаз) и увеличивают выработку антител. В исследовании снижение этих показателей предполагает наличие иммунодефицита во время ЖДА.

В группах с ЖДА также наблюдалось снижение уровня Т-цитотоксических супрессоров с по-

верхностным маркером CD8+. Таким образом, оно составило 23,6±1,74% в группе с легкой степенью ЖДА, 22,0±2,37% в группе со средней степенью ЖДА, 21,1±2,42% в группе с тяжелой степенью ЖДА, 22,3±2,38% в общей группе с ЖДА и 24,7±4,02% в контрольной группе. Разница в статистической точности между группами с легким и тяжелым течением ЖДА составила p<0,05. Результаты корреляции CD8+ лимфоцитов с гемоглобином и сывороточным железом составляли соответственно r=+0,52, r=+0,66. Учитывая уменьшение относительного количества CD8+ лимфоцитов, можно предположить, что супрессорная активность Т-лимфоцитов снижена. Снижение супрессорной активности Т-лимфоцитов приводит к различным патологиям. Эти изменения были отражены в индексе субпопуляции CD4+/CD8+. Соотношение CD4+/CD8+ составило 1,24±0,08% в группе с легкой степенью ЖДА, 1,21±0,11% в группе со средней степенью ЖДА, 1,21±0,11% в группе с тяжелой степенью ЖДА, 1,22±0,1% в общей группе с ЖДА и 1,29±0,16% в контрольной группе. Была получена слабая сила связи коэффициента корреляции индекса CD4+/CD8+ с гемоглобином и сывороточным железом, оценка результатов была несущественной.

Как видно из таблиц 3 и 4, относительное количество NK-природных киллеров с поверхностным маркером CD56+ для всех групп ЖДА уменьшилось по сравнению с контрольной группой. Относительное количество CD56+ (%) в группе с легкой степенью ЖДА составило 13,1±1,76%, в группе со средней степенью ЖДА 12,6±2,2%, в группе с тяжелой степенью ЖДА 11,7±2,26%, в общей группе с ЖДА 12,5±2,14%, а в контрольной группе 13,7±2,27%. Это говорит об ослаблении цитолитической активности клеток CD56+. Разница в статистической точности для всех групп ЖДА клеток CD56+ составила p<0,05 по сравнению с контрольной группой. Была получена средняя сила связи коэффициента корреляции клеток CD56+ с гемоглобином и сывороточным железом в общей группе ЖДА r=0,42 и r=0,46 соответственно.

CD19+ В лимфоциты являются показателями гуморального иммунитета. В результате исследо-

вания было выявлено увеличение процентного соотношения показателей легкой и средней степеней ЖДА, общей группы с ЖДА и контрольной группы 20,0±3,72%, 18,6±3,43%, 18,3±3,73% (в контрольной группе 17,1±4,45%) соответственно.

Данное увеличение оценивается как компенсаторное. Было выявлено снижение относительного процентного соотношения CD19+ клеток в группе с тяжелой степенью ЖДА (15,8±2,8%) по сравнению с контрольной группой. Было выявлено значение вероятности $p < 0,05$ между показателями контрольной группы по сравнению

с показателями легкой и тяжелой степенями ЖДА. В общей группе с ЖДА не было выявлено значимой величины коэффициента корреляции ($r = +0,28$, $r = +0,32$).

На основании клинических анамнестических данных исследование также показало, что дети в группе с ЖДА имели более высокий риск развития инфекций верхних и нижних дыхательных путей, чем в контрольной группе.

В таблице 5 показана частота встречаемости инфекций верхних и нижних дыхательных путей между группами.

Таблица 5

Межгрупповое сравнение частоты встречаемости инфекций верхних и нижних дыхательных путей

Заболевания верхних и нижних дыхательных путей	Легкая степень ЖДА n=32	Средняя степень ЖДА n=37	Тяжелая степень ЖДА n=26	Общая группа детей с ЖДА n=95	Контрольная группа n=25
ОРВИ (3 раза и более в течении года)	16 (50,0%)	24 (64,9%)	20 (76,9%)	60 (63,2%)	5 (25%)
Пневмония	4 (12,5%)	7 (18,9%)	6 (23,1%)	17 (17,9%)	0 (0%)

Как показано в таблице 5, при ОРВИ в группе с легкой степенью ЖДА частота заражения в течение года (3 раза или более в течение года) составляла 50,0%, в группе со средней степенью ЖДА – 64,9%, в группе с тяжелой степенью ЖДА – 76,9% и в контрольной группе – 16,0%. Частота встречаемости инфекций нижних дыхательных путей (пневмония) составила 12,5% в группе с легкой степенью ЖДА, 18,9% – в группе со средней степенью ЖДА, 23,1% – в группе с тяжелой степенью ЖДА и 0% – в контрольной группе. Исходя из исследования, можно прийти к выводу, что частота ОРВИ (3 раза или более в течение года) была на 14,9% выше в группе со средней степенью ЖДА, чем в группе с легкой степенью ЖДА, и на 39,9% выше, чем в контрольной группе. В группе с тяжелой степенью ЖДА наблюдалось на 26,9% больше случаев, чем в группе с легкой степенью ЖДА, на 12,0% больше в группе со средней степенью ЖДА, на 51,9% больше, чем в контрольной группе, и на 38,2% больше в общей группе с ЖДА, чем в контрольной группе.

Заболеваемость пневмонией (в течение года) была на 4,5% выше в группе со средней степенью ЖДА, чем в группе с легкой степенью ЖДА, и на 18,9% выше, чем в контрольной группе. В группе с тяжелой степенью ЖДА частота была на 10,6% выше, чем в группе с легкой степенью ЖДА, на 6,4% выше, чем в группе со средней степенью ЖДА, на 23,1% выше, чем в контрольной группе, и на 17,9% выше в общей группе с ЖДА, чем в контрольной группе.

В нашем исследовании мы предположили, что высокая частота инфекций верхних и нижних дыхательных путей у детей при ЖДА была связана с дефицитом клеточного иммунитета.

Выводы

Дефицит также наблюдался в других естественных клетках-киллерах CD56+, которые являются индикаторами врожденного иммунитета. В группе с легкой степенью ЖДА 13,1±1,76%, в группе со средней степенью ЖДА 12,6±2,2%, в группе с тяжелой степенью ЖДА 11,7±2,26%, в общей группе с ЖДА 12,5±2,06% и в контрольной группе – 13,7±2,27% ($p < 0,05$).

По мере увеличения тяжести ЖДА у детей наблюдалось значительное ослабление клеточного компонента приобретенного иммунитета (CD3+, CD4+, CD8+). Таким образом, CD3+ Т-лимфоциты составляли 52,6±4,09% в общей группе с ЖДА, 62,6±5,49%

в контрольной группе ($p < 0,05$), CD4+ Т-хелперы в общей группе с ЖДА составляли 27,1±2,78%, в контрольной группе – 31,7±6,0% ($p < 0,05$). CD8+ Т-супрессоры в общей группе с ЖДА составляли 22,3±2,38%, а в контрольной группе – 24,7±4,02%, ($p < 0,05$). Высокая положительная корреляция сывороточного железа с относительным количеством клеток CD3+ и CD4+ в общей группе с ЖДА ($r = 0,8$) показала, что дефицит железа имеет существенное значение при ослаблении клеточного иммунитета.

Клетки CD19+ в общей группе с ЖДА составляли 18,3±3,73% (17,1±4,45% – в контрольной группе). Значительных результатов в показателе гуморального иммунитета не наблюдалось ($p > 0,05$).

В общей группе с ЖДА частота ОРВИ была в 2,5 раза выше, чем в контрольной группе. В общей группе с ЖДА каждый пятый ребенок болел пневмонией. В контрольной группе заболеваемость пневмонией составила 0%. Результаты могут быть оценены как нарушение иммунного баланса, связанного с дефицитом клеточного иммунитета у детей с ЖДА.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. World Health Organization. Nutritional anemias: tools for effective prevention and control. – Geneva: World Health Organization, 2017.
2. Заключительный отчет Министерства здравоохранения «Исследование здоровья и демографии Азербайджанской Республики». – Азербайджан, 2011. – С. 150-152. [Zaklyuchitel'nyi otchet Ministerstva Zdravookhraneniya «Issledovanie zdorov'ya i demografii Azerbaidzhanskoi Respubliki». – Azerbaijan, 2011. – P. 150-152 (In Azerb.)]
3. Cronin S.J.F., Woolf C.J., Weiss G., Penninger J.M. The Role of Iron Regulation in Immunometabolism and Immune-Related Disease. // *Front. Mol. Biosci.* – 2019; 6: 116. DOI: 10.3389/fmolb.2019.00116.
4. Attia M.A., Essa S.A., Nosair N.A., Amin A.M., El-Agamy O.A. Effect of iron deficiency anemia and its treatment on cell mediated immunity. // *Indian J. Hematol. Blood Transfus.* – 2009; 25(2): 70-77. DOI: 10.1007/s12288-009-0017-3.

5. Hassan T.H., Badr M.A., Karam N.A. et al. Impact of iron deficiency anemia on the function of the immune system in children. // *Medicine (Baltimore)*. – 2016; 95(47): e5395. DOI: 10.1097/MD.0000000000005395.

6. Ganz T. Iron and infection. // *Int. J. Hematol.* – 2018; 107: 7-15. <https://doi.org/10.1007/s12185-017-2366-2>.

7. Rahmani S., Demmouche A. Iron Deficiency Anemia in Children and Alteration of the Immune System. // *J. Nutr. Food*

Sci. – 2015; 5(333): 2-5. DOI:10.4172/2155-9600.1000333.

8. Hennigar S.R., Mc Clung J.P. Nutritional Immunity: Starving Pathogens of Trace Minerals. // *Am J. Lifestyle Med.* – 2016; 10(3): 170-173. DOI: 10.1177/1559827616629117.

9. Aly S.S., Fayed H.M., Ismail A.M., Abdel Hakeem G.L. Assessment of peripheral blood lymphocyte subsets in children with iron deficiency anemia. // *BMC Pediatr.* – 2018; 18(1): 49. DOI: 10.1186/s12887-018-0990-5.

УДК: 616.61-007.21-053.2-072.1

DOI 10.24412/2220-7880-2022-1-19-23

ЦИСТОСКОПИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО РЕФЛЮКСА ГИПОПЛАЗИРОВАННЫХ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

Соловьев А.Е.

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Рязань, Россия (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, 34), e-mail: beerzombie@rambler.ru

Цель: изучить состояние пузырно-мочеточникового соустья гипоплазированных почек у детей. **Обследованы** 82 ребенка с гипоплазией почек в возрасте от 3 до 18 лет. Мальчиков было 21, девочек – 61. Все дети были госпитализированы с диагнозом пиелонефрит. Производилось клиническое и лабораторное обследование, рентгенодиагностика, включая экскреторную урографию и микционную цистографию; исследовали функциональное состояние мочевыводящих путей на аппарате «Уротест-5», проводили ангиографию и УЗИ почек, компьютерные исследования на ангиографическом комплексе CGR-Tompson с компьютером ДТ-300 производства США. Производилось морфологическое исследование почек и мочеточников. Целенаправленно всем детям с гипоплазией почек производилась цистоскопия. Оценивали расположение устьев мочеточников, их конфигурацию, длину подслизистого слоя, выраженность треугольника Льюто. Из 82 детей с гипоплазией почек у 59 диагностирован ПМР различной степени тяжести, который зависел от уровня эктопии мочеточника, конфигурации и длины интрамурального отдела мочеточника. Цистоскопическое исследование позволяет получить важные сведения, имеющие решающие значения при выборе оптимального метода лечения. Эктопию устья, его конфигурацию в виде арки или лунки, резкое уменьшение длины интрамурального отдела мочеточника, наличие дивертикулов с учетом данных других методов исследования можно рассматривать как объективные показания к хирургической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса при заболеваниях гипоплазированных почек у детей.

Ключевые слова: гипоплазия почек, цистоскопия, дети, пузырно-мочеточниковый рефлюкс.

CYSTOSCOPIC EXAMINATION IN THE DIAGNOSIS OF VESICOURETERAL REFLUX IN CHILDREN

Solov'ev A.E.

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia (390026, Ryazan, Shevchenko St., 34), e-mail: beerzombie@rambler.ru

The article below aims to study the state of the ureter-vesicular junction of hypoplastic kidneys in children. 82 children with renal hypoplasia aged from 3 to 18 years were examined, 21 boys and 61 girls. All the children were hospitalized with diagnosed pyelonephritis. Clinical and laboratory examination, X-ray, including intravenous urography and voiding cystourethrography, were performed. The urinary tract function was assessed using Urotest-5. Kidney angiography and ultrasound, CT scan were carried out using CGR-Tompson angiographic set (the USA). A morphological examination of the kidneys and ureters was performed. All the children with renal hypoplasia underwent cystourethrography. The location and configuration of the ureteral orifices, the length of the submucosa and metric characterization of the trigone of the urinary bladder were assessed. 59 from 82 children with renal hypoplasia were diagnosed with vesicoureteral reflux of varying degrees of severity, which depended on the severity of ureteral ectopia, configuration and length of the intramural ureter. Cystourethrography provides key to appropriate treatment. Ectopic orifice, its arch or a hole configuration, a sharp decrease in the length of the intramural ureter, diverticula, can be considered objective surgical indications in diseases of hypoplastic kidneys in children.

Keywords: renal hypoplasia, cystourethrography, children, vesicoureteral reflux (VUR).

Введение

Цистоскопия имеет важное значение в обследовании детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом [1–3]. Метод позволяет во многих случаях установить

факт пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР), обосновать его лечение [4, 5]. Цистоскопия предполагает оценить состояние уретры и мочевого пузыря, обнаружить заболевания, которые могут стать причи-

ной вторичного пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР), диагностировать аномалии треугольника Льюто [5–7], стать лечебным мероприятием [8–11].

Цель исследования: изучить состояние пузырно-мочеточникового соустья гипоплазированных почек у детей.

Материал и методы

Работая в клинике детской хирургии г. Рязани (1971–1984; 2015–2021 г.) и в клинике детской хирургии г. Запорожья (1984–2015 г.) в качестве заведующего кафедрой, мы наблюдали 82 ребенка с пиелонефритом гипоплазированных почек в возрасте от 3 до 18 лет. Мальчиков было 21, девочек – 61. Все дети госпитализировались с диагнозом пиелонефрит. Производились клиническое и лабораторное обследование, рентгенодиагностика, включая экскреторную урографию и микционную цистографию; исследовали функциональное состояние мочевыводящих путей на аппарате «Уротест-5», проводили ангиографию и УЗИ почек, компьютерные исследования на ангиографическом комплексе «СGR-Tompson» с компьютером ДТ-300 производства США. Производилось морфологическое исследование почек и мочеточников. Целенаправленно всем детям с гипоплазией почек производилась цистоскопия. Оценивали расположение устьев мочеточников, конфигурацию их, длину подслизистого слоя, выраженность треугольника Льюто. Из 82 детей с гипоплазией почек у 59 диагностирован ПМР различной степени тяжести, который зависел от уровня эктопии мочеточника, конфигурации и длины интрамурального отдела мочеточника. Наиболее часто гипоплазия почки выявлена в возрасте от 6 до 18 лет и чаще – у девочек (74,4%). Односторонняя гипоплазия имела место у 80 детей (справа – у 44, слева – у 36), двусторонняя – у 2 детей.

Таблица 1

Распределение больных с гипоплазией почки по возрасту и полу

Возрастные группы	Мальчики	Девочки	Всего
До 3 лет	1	3	4
От 4 до 6 лет	4	11	15

Цистоскопическая картина при заболеваниях гипоплазированных почек у детей

Показатели	Степень ПМР				Без ПМР	Всего
	I	II	III	IV		
Место расположения:						
нормальное	3	14	2	–	18	37
умеренная эктопия	–	4	2	–	2	8
выраженная эктопия	–	5	22	7	3	37
Конфигурация устья:						
нормальная	3	16	2	–	16	37
в виде подковы	–	4	6	–	2	12
в виде арки	–	3	12	4	–	19
в виде лунки	–	–	6	3	5	14
Длина подслизистого отдела мочеточника:						
больше 0,5 см	3	11	4	–	19	37
меньше 0,5 см	–	12	22	7	4	45
Выраженность треугольника Льюто	3	18	9	–	13	43
Наличие цистита:						
катаральный	1	4	14	1	5	25
буллезный	–	3	9	1	1	14
фибринозный	–	1	2	3	–	6
геморрагический	–	–	1	2	–	3
Наличие парауретеральных дивертикулов	–	–	1	3	–	4
Всего больных	3	23	26	7	23	82

Таблица 3

От 7 до 10 лет	10	27	37
От 11 до 18 лет	6	20	26
*Всего	21	61	82

В 59 наблюдениях (71,9%) гипоплазированная почка сочеталась с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Из них рефлюкс I степени был у 3 детей (5,1%), II степени – у 23 (38,95), III степени – у 26 (44,1%), IV степени – у 7 детей (11,9%). Двусторонний ПМР наблюдался у 18 детей. В 2 случаях гипоплазированных почек выявлен гидронефроз и в 1 – обструктивный уретерогидронефроз.

Таблица 2

Распределение больных с гипоплазией почки в сочетании с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и без него

Степень ПМР	I	II	III	IV	Без ПМР	Всего
Количество больных	3	23	26	7	23	82

Проявлениями гипоплазированных почек были: транзиторная лейкоцитурия у 59,8% детей, острый пиелонефрит – у 30,5%, болевой синдром – у 28,1%, гипертония – у 9,8% детей, расстройство мочеиспускания – у 65,8% детей (табл. 2, 3).

Результаты исследования

Полученные результаты цистоскопии представлены в таблице № 1. Как видно из таблицы, цистоскопическая картина I степени ПМР при гипоплазии почек складывалась из нормальной конфигурации и локализации устья. Длина подслизистого слоя мочеточника была более 0,5 см. При этом был всегда хорошо выражен треугольник Льюто и отсутствовали парауретеральные дивертикулы. Невыраженные явления цистита были обнаружены только в одном случае. При II степени ПМР в большей половине случаев отмечались нормальное расположение устьев и редкое изменение их конфигурации в виде подковы и арки. Цистит встретился в 8 случаях. III степень ПМР при гипоплазии почки характеризовалась выраженной эктопией рефлюксирующих устьев с изменением их конфигурации в виде арки и лунки.

Длина подслизистого отдела мочеточника в большей половине случаев была меньше 0,5 см. Во всех случаях отмечались явления цистита различной степени выраженности. Парауретеральный дивертикул был обнаружен только у одного ребенка. У детей с IV степенью ПМР во всех случаях отмечалось выраженное эктопическое расположение устья с деформацией в виде лунки или арки. Постоянно отмечались явления выраженного цистита. В трех случаях обнаружен парауретеральный дивертикул. При гипоплазии почки без рефлюкса (у 23 детей) эктопия устья носила непостоянный характер, хотя встречалась различной степени выраженности, вплоть до зоны С. Длина подслизистого отдела мочеточника в большинстве случаев была более 0,5 см. Цистит выявлен у 6 детей.

Зона Zone	Кол-во больных Quantity patients	Процентное содержание Percentage
D	2	2,4%
C	10	12,2%
B	25	30,5%
A	8	9,8%
E	14	17,1%
F	23	28,0%
Всего	82	100,0%

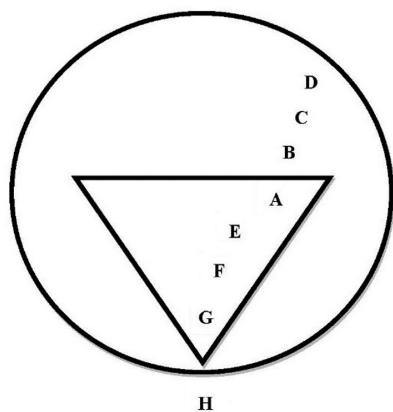


Рис. 1. Частота эктопии устья мочеточника гипоплазированной почки (зоны Lyon)

При оценке расположения устья мочеточника гипоплазированной почки особое внимание уделялось уровню эктопии (Рис. 1), которая определялась по зонам Lyon [12]. У 45,1% детей имелась значительная эктопия устьев мочеточников гипоплазированных почек (зоны В, С, D) и лишь в 9,8% наблюдений небольшая его латерализация (зона А). У остальных детей устье мочеточника располагалось в области тригонума (нормозоны Е и F).

Необходимо также отметить, что проведенное сопоставление уровня эктопии устья мочеточника и

функции почки показало, что чем дальше устье мочеточника гипоплазированной почки смещено от тригонума (зона D или зона В и С), тем более выражено снижение функциональных параметров почечной паренхимы [13–15, 17]. Следовательно, уровень эктопии устья мочеточника гипоплазированной почки может являться признаком тяжести поражения почечной паренхимы.

Обсуждение

Важное место в диагностике гипоплазии почек у детей принадлежит рентгенологическим методам исследования [15, 16, 18, 20]. Сопоставление площади гипоплазированной почки в различных возрастах выявило, что у детей до 8 лет площадь почки составляла $54,8\% \pm 0,8\%$, а в более старшем возрасте отмечалась тенденция к ее уменьшению. Резкое уменьшение площади отмечалось у 16 (19,5%) детей, а в остальных 66 случаях оно было в пределах от 30% до 80%.

Можно полагать, что усиленный рост органа в раннем возрасте связан с процессом дозревания почечной паренхимы, который заканчивается к 7 годам. На развитие гипоплазированной почки влияние оказывают длительно текущий пиелонефрит и ПМР. Следовательно, наиболее активную тактику лечения, направленную на ликвидацию причин, вызывающих задержку роста органа, необходимо проводить в дошкольном возрасте.

У всех детей функция контратеральной почки при односторонней гипоплазии была хорошей, а площадь ее была увеличена в $1,3 \pm 0,2$ раза возрастной нормы [15, 20, 21]. В лечении детей с гипоплазией почек нами выделены 2 этапа: I этап – 1984–2000 год, II этап – 2001–2021 год. Как на первом, так и на втором этапах применяли консервативное и оперативное лечение.

Консервативное лечение на I этапе производили всем больным (29 детей) независимо от степени ПМР в течение длительного времени (от 1 года до 3 лет). Степень нарушения функции оценивали по данным экскреторной урографии. У 14 детей производили эндоскопическое лечение I и II степени, 10 детям с ПМР III и IV степени произведена антирефлюксная операция по Politano-Leadbetter, 5 детям – первичная нефрэктомия, 2 детям произведена вторичная нефрэктомия.

На II этапе (53 ребенка) применялись новые методы диагностики и лечения гипоплазированных почек. Консервативное лечение было направлено не только на лечение пиелонефрита, но и на восстановление уродинамических нарушений мочевых путей, включая коферментную и метаболическую терапию. Эндоскопическое лечение произведено 20 детям с I и II степенью ПМР.

Метод Politano-Leadbetter применяли у 11 детей, Cohen – у 22. В послеоперационном периоде сроки дренирования пересаженного мочеточника решались индивидуально в зависимости от показателей уретероминометрии. Результаты приведены в таблице № 5.

Таблица 4

Результаты консервативного лечения больных с гипоплазией почки (II этап)

Результат лечения	Степень ПМР				Без ПМР	Всего
	I	II	III	IV		
Хороший	2	1	–	–	8	11
Удовлетворительный	–	8	9	–	3	20
Неудовлетворительный	–	3	8	5	6	22
Всего больных	2	12	17	5	17	53

Результаты антирефлюксных операций у больных с гипоплазией почки (II этап)

Результат лечения	Степень ПМП				Всего
	I	II	III	IV	
Хороший	–	11	8	–	19
Удовлетворительный	–	–	8	3	11
Неудовлетворительный	–	–	1	2	3
Всего больных	–	11	17	5	33

На II этапе первичная нефрэктомия произведена у 9 детей в связи с потерей функции гипоплазированных почек. Количество нефрэктомий на I этапе составило 24,1%, на II – 16,0%.

Заключение

Цистоскопическое исследование позволяет получить важные сведения, имеющие решающее значение при выборе оптимального метода лечения. Эктопию устья, его конфигурацию в виде арки или лунки, резкое уменьшение длины интрамурального отдела мочеточника, наличие дивертикулов с учетом данных других методов исследования можно рассматривать как объективные показания к хирургической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса при заболеваниях гипоплазированных почек у детей.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Урология: национальное руководство / Под редакцией Н.А. Лопаткина. – Москва: «ГЭОТАР-Медиа», 2018. – 1085 с. [Lopatkin N.A., editor. Urologiya: National guidelines. – Moscow: GEOTAR-Media; 2018. – 1085 p. (In Russ.)]
2. Исаков Ю.Ф., Разумовский А.Ф. Детская хирургия: национальное руководство. – Москва: «ГЭОТАР-Медиа», 2015. – 1036 с. [Isakov Yu.F., Razumovsky A.F. Detskaya khirurgiya: National Guide. – Moscow: GEOTAR-Media; 2015. – 1036 p. (In Russ.)]
3. Алиев Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкарь Д.Ю., ред. Урология. Российские клинические рекомендации. – Москва: «ГЭОТАР-Медиа», 2015. – 1269 с. [Aliiev Yu.G., Glybochko P.V., Pushkar' D.Yu., editors. Urologiya. Russian clinical guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. – 1269 p. (In Russ.)]
4. Барухович В.Я. Оптимизация диагностики и хирургического лечения заболеваний гипоплазированной почки у детей: автореф. дис. <...> канд. мед. наук. – Киев, 1996. [Baruhovich V.Ya. Optimizatsiya diagnostiki i khirurgicheskogo lecheniya zabolevanii gipoplazirovannoi pochki u detei [dissertation]. – Kiev, 1996. (In Russ.)]
5. Соловьев А.Е. Урология детского возраста. – Санкт-Петербург: «ЭКО-Вектор», 2018. – 291 с. [Solov'ev A.E. Urologiya detskogo vozrasta. – St.-Petersburg: EKO-Vector; 2018. – 291 p. (In Russ.)]
6. Ботвиньев О.К., Сафонова М.П. Асимметрия при врожденной гипоплазии почек и жизнеспособность детей в зависимости от латерализации поражения // Клиническая нефрология. – 2013. – № 5. – С. 45-47. [Botviniev O.K., Safonova M.P. Asymmetry in congenital renal hypoplasia and the viability of children depending on the lateralization of the lesion. // *Clinical Nephrology*. – 2013; 5: 45-47. (In Russ.)]
7. Сафронова М.П., Ботвиньев О.К. Клинические особенности гипоплазии почек в зависимости от возраста и лати-

низации поражения // *Terra Medica*. – 2013. – №3(73). – С. 55-56. [Safonova M.P., Botvin'ev O.K. Clinical features of renal hypoplasia depending on the age and romanization of the lesion. // *Terra Medica*. – 2013; 3 (73): 55-56. (In Russ.)]

8. Сухих Н.К., Черных В.Е., Разин М.П., Батуров М.А., Невиницына Д.А., Долотов Д.А. От чего зависит эффективность эндокоррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей: выбор метода или объемобразующего препарата? // Вятский медицинский вестник. – 2019. – № 1(61). – С. 28-31. [Sukhikh N.K., Chernykh V.E., Razin M.P., Baturov M.A., Nevinityna D.A., Dolotov D.A. What determines the effectiveness of endocorrection of vesicoureteral reflux in children: choosing a method or a volume-forming drug? // *Vyatskii meditsinskii vestnik*. – 2019; 1(61): 28-31. (In Russ.)]

9. King J.R. Editorial comment. // *Urol*. – 1980; 123: 926-928.

10. Scott IES. The single ectopic ureter and the dysplastic Kidney. // *Brit. Urol*. – 2011; 53 (4): 300-305.

11. Orikass S., Takamura T. Effect of vesico-ureteral reflux on renal growth. // *Urol*. – 2008; 118 (1): 25-30.

12. Lyon R.P., Mazshall S., Tanago E.A. The ureteral orifice: its confi: – duration and competency // *Urol*. – 1962; 88: 758.

13. Zyczynski Halina M., Sirls Larry T., Greer Jerod W. et al. Findings of universal cystoscopy at incontinence surgery and their sequelae. // *Am J. Obstet Gynecol*. – 2015; 210 (5): 480.e1–480.e8.

14. Hourigan Suchitra K., Zhu Wei, Wong Wendy S.W. et al. Studying the urine microbiome in superficial bladder cancer: samples obtained by midstream voiding versus cystoscopy BMC // *Urol*. – 2020; 20: 5.

15. Колобова Л.М., Соболевский А.Б. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс в гипоплазированную почку у детей // Урология. – 2004. – № 1. – С. 60-63. [Kolobova L.M., Sobolevsky A.B. Vesicoureteral reflux in a hypoplastic kidney in children. // *Urologiya*. – 2004; 1: 60-63. (In Russ.)]

16. Руденко А.Н. Выбор метода лечения гипоплазии почек у детей: автореф. дис. <...> канд. мед. наук. – М., 1985. – 125 с. [Rudenko A.N. Vybora metoda lecheniya gipoplazii pochek u detei [dissertation]. – Moscow, 1985. – 125 p. (In Russ.)]

17. Пугачев А.Г. Детская урология: руководство для врачей. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2009. – 862 с. [Pugachev A.G. Detskaya urologiya: Guide for doctors. – Moscow: GEOTAR-Media; 2009. – 862 p. (In Russ.)]

18. Трапезникова М.Ф., Соболевский А.Б., Колобова Л.М., Романов Д.В. Лечение пузырно-мочеточникового рефлюкса в гипоплазированную или вторично-сморщенную почку // Альманах клинической медицины 2002. – № 5. – С. 89-93. [Trapeznikova M.F., Sobolevsky A.B., Kolobova L.M., Romanov D.V. Treatment of vesicoureteral reflux in a hypoplastic or secondary contracted kidney. // *Almanac of Clinical Medicine*. – 2002; 5: 89-93. (In Russ.)]

19. Фрычковски М., Парадыш А. Динамика роста почек после антирефлюксных операций у детей // Урология и нефрология. – 1989. – № 6. – С. 6-8. [Frychkovsky M., Paradysh A. Dynamics of kidney growth after antireflux surgery in children. // *Urology and Nephrology*. – 1989; 6: 6-8. (In Russ.)]

20. Xiaowen Wang, Herui Wang, Jiaojiao Liu, Yinv Gong, Chi Zhang, Francia Fang et al. Gene mutation caused kidney hypoplasia and defective ureter-bladder connection in mice. // *Int*

J. Boil. Sci. – 2020; 16 (9): 1640-1647. DOI: 10.7150/ijbs.42855.

21. Державин В.М., Вишневецкий Е.Л., Казанская И.В., Абдурахманов Х.М. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс у детей. –

Бишкек: Илим, 1991. – 278 с. [Derzhavin V.M., Vishnevsky E.L., Kazanskaja I.V., Abdurakhmanov H.M. Puzyrno-mochetochnikovyi refluks u detei. – Bishkek: Ilim; 1991. – 278 p. (In Russ.)]

УДК 616.5-002:616.211-002-056.3-053.2:615.83:546 – 612.017.1

DOI 10.24412/2220-7880-2022-1-23-27

НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОТИВОМИКРОБНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И СОПУТСТВУЮЩИМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ, ПОЛУЧАВШИХ ОЗОНОТЕРАПИЮ

¹Суетина И.Г., ²Хлебникова Н.В., ³Иллек Я.Ю.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. Карла Маркса, 112); e-mail: yanillek@gmail.com

Цель исследования: определить влияние комплексного лечения в сочетании с озонотерапией на клинико-лабораторные показатели и состояние антибактериальной резистентности у детей со среднетяжелым атопическим дерматитом и сопутствующим среднетяжелым персистирующим аллергическим ринитом. Под наблюдением находились дети дошкольного и младшего школьного возраста со среднетяжелым атопическим дерматитом и сопутствующим среднетяжелым персистирующим аллергическим ринитом, которые были подразделены на две группы в зависимости от проводимого лечения. Первая группа больных получала комплексную общепринятую терапию, вторая группа больных – комплексное лечение в сочетании с озонотерапией. У больных атопическим дерматитом и сопутствующим аллергическим ринитом изучали в периодах обострения заболевания и полной клинической ремиссии клинико-лабораторные параметры, показатели фагоцитоза и экспрессию толл-подобных рецепторов на лейкоцитарных клетках. Установлено, что в первой группе больных атопическим дерматитом и сопутствующим аллергическим ринитом, получавших комплексную общепринятую терапию, в период клинической ремиссии сохранялись изменения показателей фагоцитоза при небольшом повышении функциональной активности толл-подобных рецепторов. Во второй группе больных атопическим дерматитом и сопутствующим аллергическим ринитом, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией, констатировалось более быстрое наступление продолжительной клинической ремиссии, нормализация показателей фагоцитоза, выраженное повышение экспрессии толл-подобных рецепторов на лимфоцитах, моноцитах и нейтрофилах, что указывает на высокую неспецифическую противомикробную резистентность.

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, персистирующий аллергический ринит, озонотерапия, антибактериальная резистентность.

NONSPECIFIC ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS AND CONCOMITANT ALLERGIC RHINITIS AFTER RECEIVING OZONE THERAPY

¹Suetina I.G., ²Khlebnikova N.V., ³Illek Ya. Yu.

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

The objective of the research is to determine the effect of complex treatment in combination with ozone therapy on clinical and laboratory parameters and the state of antibacterial resistance in children with moderate atopic dermatitis and concomitant moderate persistent allergic rhinitis. Preschool and primary school children with moderate atopic dermatitis and concomitant moderate persistent allergic rhinitis have been observed. The patients were divided into two groups, depending on the treatment modality. The first group of patients received complex conventional therapy. The second group of patients received complex treatment in combination with ozone therapy. In patients with atopic dermatitis and concomitant allergic rhinitis, clinical and laboratory parameters, indicators of phagocytosis and expression of toll-like receptors on leukocyte cells were studied during the period of exacerbation of the disease and during the period of complete clinical remission. It was found that in the first group of patients with atopic dermatitis and concomitant allergic rhinitis, who received complex conventional therapy, during the period of clinical remission, changes in phagocytosis indicators persisted with a slight increase in the functional activity of toll-like receptors. In the second group of patients with atopic dermatitis and concomitant allergic rhinitis, who received complex treatment in combination with ozone therapy, a more rapid onset of prolonged clinical remission, normalization of phagocytosis indicators, a pronounced increase in the expression of toll-like receptors on lymphocytes, monocytes and neutrophils were noted. These facts indicate a high nonspecific antimicrobial resistance.

Keywords: children, atopic dermatitis, persistent allergic rhinitis, ozone therapy, antibacterial resistance.

Введение

Атопический дерматит является самым распространенным хроническим заболеванием кожи и самым ранним проявлением аллергии у детей. В большинстве случаев атопический дерматит начинается в первые месяцы жизни, у больных атопическим дерматитом нередко развиваются другие аллергопатии. Особенно часто у больных атопическим дерматитом диагностируется сопутствующий аллергический ринит, первые проявления которого возникают обычно в возрасте 4–6 лет. В развитии атопического дерматита главная роль отводится наследственной предрасположенности, атопии и гиперреактивности кожи, в развитии аллергического ринита – наследственной предрасположенности, атопии и гиперреактивности слизистой оболочки носа. В соответствии с классификацией Vousquert J. (2001), рекомендованной экспертами ВОЗ (2003) для применения в клинической практике, выделяют [1] интермиттирующий (сезонный, острый, случайный) аллергический ринит и персистирующий (круглогодичный, хронический, длительный) аллергический ринит. У больных атопическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом выявляется поливалентная сенсibilизация, обострения заболеваний возникают при воздействии пищевых, бытовых, эпидермальных, пыльцевых, грибковых, бактериальных и вирусных аллергенов. Современное комплексное лечение детей с атопическим дерматитом основано на создании гипоаллергенных условий быта и назначении индивидуальной гипоаллергенной диеты, тщательном лечебно-косметическом уходе за кожей, использовании противовоспалительных нестероидных и стероидных препаратов, антимедиаторных и иммуномодулирующих средств, а современное комплексное лечение детей с персистирующим аллергическим ринитом базируется на элиминации аллергенов, применении деконгестантов, антигистаминных препаратов, кромонов и интраназальных глюкокортикостероидов. Однако современная комплексная терапия у детей с атопическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом может быть недостаточно эффективной и не обеспечивать наступления продолжительной клинической ремиссии у этих больных.

В настоящее время в комплексном лечении ряда острых и хронических заболеваний используется озонотерапия, которая обладает противовоспалительным, обезболивающим, дезинтоксикационным, бактерицидным, вируцидным, фунгицидным, антиоксидантным и иммуномодулирующим действиями, активирует метаболизм [2–5]. Однако в литературе отсутствуют данные о результатах применения озонотерапии у детей с атопическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом, что послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: определить влияние комплексного лечения в сочетании с озонотерапией на клинико-лабораторные показатели и состояние антибактериальной резистентности у детей со среднетяжелым атопическим дерматитом и сопутствующим среднетяжелым персистирующим аллергическим ринитом.

Материал и методы

Под наблюдением находились 100 детей в возрасте 5–10 лет (65 мальчиков и 35 девочек) со

среднетяжелым атопическим дерматитом (АтД) и сопутствующим среднетяжелым персистирующим аллергическим ринитом (ПАР), которые были подразделены на две группы в зависимости от проводимой терапии.

Первой группе больных атопическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом проводилась комплексная общепринятая терапия. Родителям больных детей давали советы по созданию гипоаллергенных условий быта, пациентам назначали индивидуальную гипоаллергенную диету, тщательный лечебно-косметический уход за кожей с использованием во время ежедневных купаний триактивной эмульсии для купания «Эмолиум П», а после купания – увлажняющего триактивного крема «Эмолиум П», смазывание пораженных участков кожи мометазона фуроатом («Элоком») в виде крема (один раз в день, в течение 7–10 дней); при наличии функциональных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта также проводили курсы лечения препаратами «Хилак-форте», «Линекс» и «Креон». Вместе с тем больным этой группы назначали перорально цетиризина гидрохлорид («Зиртек») в виде капель в дозе 10 мг/мл (внутри по 10 капель один раз в день, в течение двух недель), оксиметазолина гидрохлорид («Називин») в виде спрея (0,05%, по одной ингаляции два раза в день, в течение недели), флутиказона фуоатом («Авамис») в виде спрея (впрыскивания по одной дозе (27,5 мкг) в каждый носовой ход, один раз в день, в течение двух недель).

Второй группе больных атопическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом назначали в целом такое же комплексное лечение, но в сочетании с двумя курсами озонотерапии. Курс озонотерапии у второй группы больных атопическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом состоял в смазывании озонированным оливковым маслом пораженных участков кожи (два раза в день, в течение 15 дней) и ректальных инсуффляций озонкислородной смеси через день (всего 8 процедур). У второй группы больных атопическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом для проведения озонотерапии также использовали ультразвуковой низкочастотный оториноларингологический аппарат «Тонзиллор-ММ» (разработчик – НПП «Метромед», г. Омск). При этом через направляющую фторопластиковую втулку в область преддверья носа вводили волновод-инструмент «ВИ16», после включения блока управления осуществляли низкочастотную ультразвуковую санацию слизистой оболочки полости носа путем напыления струйно-аэрозольным факелом (пять напылений по 10 секунд для каждой половины носа, ежедневно, в течение 10 дней) озонированной 10%-ной масляной эмульсии [6].

Производство озона осуществлялось при помощи синтезатора «А-с-ГОКСФ-5-0503ОН» (сертификат соответствия № РОССТУ.001.11ИМ25). Соответствует требованиям нормативных документов ГОСТ Р 50444-92 (Рр-3.4), ГОСТ Р 0267.0267.0-92, ГОСТ Р 50267.0.2005), в котором озон получают действием тихого электрического разряда на кислород (изготовитель – ОАО «Электромашиностроительный завод «ЛЕПСЕ», г. Киров). Оливковое масло для наружного применения озонировали при концентрации озона на выходе из синтезатора 20 мг/мл; время барботирования 100 мл оливкового масла составляло

15 минут. При указанной концентрации озона его лечебная доза составляет 75 мг/кг массы тела больного. Средний объем озонотерапевтической смеси на одну ректальную инсуффляцию у больных «детской» формой атопического дерматита составлял 70–80 мл, а на один курс – 560–640 мл. 10%-ную масляную эмульсию «масло в воде» для напыления струйно-аэрозольным факелом в носовые ходы детей с персистирующим аллергическим ринитом готовили из озонированного оливкового масла.

Первый курс комплексного лечения в сочетании с озонотерапией у второй группы больных атопическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом (смазывание пораженных участков кожи озонированным оливковым маслом, ректальные инсуффляции озонотерапевтической смеси, введение в носовые ходы озонированной масляной эмульсии) начинали с 1–2 дня наблюдения, второй курс комплексного лечения в сочетании с озонотерапией назначали этим пациентам через три месяца от начала наблюдения. При проведении сеансов озонотерапии осложнений и побочных реакций у пациентов не возникало.

Для оценки состояния антибактериальной резистентности у наблюдаемых больных атопическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом в периодах обострения заболевания и клинической ремиссии исследовали показатели фагоцитоза (фагоцитарная активность нейтрофилов, фагоцитарный индекс, тест восстановления нитросинего тетразолия в цитоплазме нейтрофилов), определяли показатели экспрессии толл-подобных рецепторов-2 и толл-подобных рецепторов-6 на лейкоцитарных клетках. Контрольную группу составили 83 практически здоровых ребенка аналогичного возраста, проживающие в г. Кирове и Кировской области РФ.

Фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН) у больных оценивали, используя в качестве фагоцитируемого объекта частицы латекса размером 1,1 мкм («Sigma», США), по методу Потаповой С.Г. с соавт. [7]; результаты выражали в процентах. Фагоцитарный индекс (ФИ) рассчитывали как среднее количество частиц латекса, поглощенное одним нейтрофилом. Тест восстановления нитросинего тетразолия в цитоплазме нейтрофилов (спонтанный НСТ-тест) оценивали, подсчитывая количество клеток, образующих гранулы нерастворимого диформаза [8]; результаты выражали в процентах.

Исследование толл-подобных рецепторов-2 (TLR-2) и толл-подобных рецепторов-6 (TLR-6) у больных проводили на проточном цитофлуориметре «Erics XI» («Beckman Coulter Inc.», США). При этом оценивали показатели экспрессии маркеров CD282 и CD286, изготовленных в ЗАО «Био-Хим-Мак Диагностика» (г. Москва), на лимфоцитах, моноцитах и нейтрофилах; результаты выражали в процентах и пл.у.е.

Результаты исследований обрабатывали методом вариационной статистики с использованием таблицы Стьюдента – Фишера [9]. Данные, полученные в первой и во второй группах больных атопическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом, сравнивали между собой и с результатами исследований у практически здоровых детей аналогичного возраста.

Результаты и их обсуждение

Основной задачей комплексного лечения наблюдаемых детей со среднетяжелым атопическим дерматитом и сопутствующим среднетяжелым персистирующим аллергическим ринитом являлось устранение обострения аллергического воспаления кожных покровов и слизистой оболочки носа, других проявлений комбинированной аллергопатии, снижение готовности организма больных к возникновению аллергической реакции и увеличение продолжительности клинической ремиссии.

Установлено, что комплексная общепринятая терапия и комплексное лечение в сочетании с озонотерапией в соответствующих группах больных атопическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом приводило к улучшению самочувствия и аппетита, нормализации сна. Вместе с тем в обеих группах больных констатировалось исчезновение кожного зуда, гиперемии кожных покровов, исчезновение отечности, экссудации, папулезной сыпи, лихенификации и сухости кожных покровов, нормализации размеров периферических лимфоузлов, исчезновение охриплости голоса и спастического кашля, зуда в носу и чихания, слизистых и водянистых выделений из носа, нормализации носового дыхания и риноскопической картины. Наступление полной клинической ремиссии в первой группе больных атопическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом, получавших комплексную общепринятую терапию, регистрировалось спустя $18,7 \pm 0,7$ суток от начала лечения, а во второй группе больных атопическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией, – спустя $14,2 \pm 0,9$ суток от начала лечения, т.е. в среднем на 4,5 суток раньше ($p < 0,001$).

Результаты, полученные при исследовании показателей фагоцитоза, экспрессии толл-подобных рецепторов-2 и толл-подобных рецепторов-6 на лейкоцитарных клетках в первой и во второй группах больных атопическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом, представлены в таблице.

Как следует из материала, представленного в таблице, в первой и во второй группах больных атопическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом в период обострения заболеваний отмечалось повышение фагоцитарной активности нейтрофилов ($p < 0,001$, $p < 0,01$) при снижении значений фагоцитарного индекса ($p < 0,01$, $p < 0,001$) и НСТ-теста ($p < 0,01$, $p < 0,001$). В период клинической ремиссии в первой группе больных атопическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом, получавших комплексную общепринятую терапию (таблица), тоже регистрировалось повышение фагоцитарной активности нейтрофилов ($p < 0,001$) при снижении значений фагоцитарного индекса ($p < 0,001$) и НСТ-теста ($p < 0,02$), тогда как во второй группе больных атопическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией (таблица), показатели фагоцитарной активности нейтрофилов, фагоцитарного индекса и НСТ-теста существенно не отличались от указанных показателей у практически здоровых детей.

Показатели фагоцитоза, экспрессия TLR-2 и TLR-6 на лейкоцитах в первой группе больных АтД и сопутствующим ПАР, получавших комплексную общепринятую терапию, и во второй группе больных АтД и сопутствующим ПАР, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией (M±m)

Показатели	Здоровые дети, n = 83	Период обострения заболевания		Период клинической ремиссии	
		1-я группа больных АтД и ПАР, n = 43	2-я группа больных АтД и ПАР, n = 57	1-я группа больных АтД и ПАР, n = 43	2-я группа больных АтД и ПАР, n = 57
Показатели фагоцитоза:					
ФАН, %	66,70±1,11	76,27±2,23*	74,70±2,69*	77,07±2,73*	69,13±2,78
ФИ	10,80±0,17	8,78±0,23*	8,50±0,24*	9,37±0,33*	10,61±0,19
НСТ-тест, %	17,70±0,69	12,87±1,31*	12,30±1,15*	15,37±0,67*	17,77±0,50
Экспрессия TLR-2:					
на лимфоцитах, %	0,26±0,08	0,14±0,07	0,16±0,06	0,20±0,08	0,22±0,08
на лимфоцитах, пл.у.е.	1,38±0,14	1,87±0,25	1,83±0,25	2,68±0,31*	2,84±0,27*
на моноцитах, %	28,72±3,14	35,75±3,80	32,01±3,58	41,63±3,16*	49,90±2,80*
на моноцитах, пл.у.е.	1,22±0,04	1,36±3,80	1,33±0,09	1,47±0,12	1,35±0,08
на нейтрофилах, %	0,06±0,02	0,17±0,08	0,23±0,09	0,61±0,11	1,09±0,10*
на нейтрофилах, пл.у.е.	2,04±0,19	2,29±0,22	2,34±0,14	2,02±0,16	2,06±0,16
Экспрессия TLR-6:					
на лимфоцитах, %	0,04±0,02	0,09±0,03	0,13±0,04	0,10±0,03	0,11±0,02*
на лимфоцитах, пл.у.е.	3,46±0,42	2,70±0,25	2,55±0,19	2,34±0,57	3,18±0,23
на моноцитах, %	0,17±0,03	0,22±0,06	0,22±0,06	0,24±0,06	0,33±0,04*
на моноцитах, пл.у.е.	1,49±0,15	1,89±0,21	1,89±0,21	2,41±0,33	2,94±0,34*
на нейтрофилах, %	0,06±0,02	0,17±0,06	0,17±0,06	0,25±0,03*	0,31±0,03*
на нейтрофилах, пл.у.е.	1,71±0,14	2,02±0,24	2,02±0,24	2,14±0,20	3,20±0,20*

Примечание: «*» – $p < 0,02-0,001$ по сравнению с показателями у практически здоровых детей.

В первой и во второй группах больных атопическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом в период обострения заболевания достоверных изменений экспрессии толл-подобных рецепторов-2 и толл-подобных рецепторов-6 на лейкоцитарных клетках не обнаруживалось (таблица). В период клинической ремиссии в первой группе больных атопическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом, получавших комплексную общепринятую терапию (таблица), констатировалось увеличение относительного количества моноцитов ($p < 0,01$), экспрессирующих толл-подобные рецепторы-2, и увеличение относительного количества нейтрофилов ($p < 0,001$), экспрессирующих толл-подобные рецепторы-6, а также повышение плотности экспрессии толл-подобных рецепторов-2 на лимфоцитах ($p < 0,001$). Во второй группе больных атопическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией (таблица), в период клинической ремиссии отмечалось увеличение относительного количества моноцитов ($p < 0,001$) и нейтрофилов ($p < 0,001$), экспрессирующих толл-подобные рецепторы-2, увеличение относительного количества лимфоцитов ($p < 0,02$), моноцитов ($p < 0,01$) и нейтрофилов ($p < 0,001$), экспрессирующих толл-подобные рецепторы-6, а также повышение плотности экспрессии толл-подобных рецепторов-2 на лимфоцитах ($p < 0,001$), повышение плотности экспрессии толл-подобных рецепторов-6 на моноцитах ($p < 0,001$) и нейтрофилах ($p < 0,001$).

Установлено, что в первой группе детей с атопическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом, получавших комплексную общепринятую терапию, спустя 4,2±0,3 месяца

от начала клинической ремиссии вновь появлялись признаки обострения заболеваний. Во второй группе детей с атопическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом, которым наряду с комплексным общепринятым лечением были проведены два курса озонотерапии с интервалом между ними в три месяца, клинических признаков обострения заболеваний не регистрировалось в течение 8,5±0,2 месяца от начала клинической ремиссии. Таким образом, продолжительность полной клинической ремиссии во второй группе больных атопическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом превышала в два раза ($p < 0,001$) ее продолжительность в первой группе больных атопическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом.

Выводы

1. В группе больных АтД и сопутствующим ПАР, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией, отмечалось более быстрое (в среднем на 4,5 суток) наступление полной клинической ремиссии (через 14,2±0,9 суток от начала лечения) по сравнению с группой больных ПАР, получавших комплексную общепринятую терапию (через 18,7±0,7 суток от начала лечения).

2. В группе больных АтД и сопутствующим ПАР, получавших комплексную общепринятую терапию, в период клинической ремиссии выявлялись изменения показателей фагоцитоза (повышение ФАН при снижении значений ФИ и НСТ-теста) и сравнительно небольшое повышение экспрессии TLR-2 и TLR-6 на лейкоцитах, что указывает на сохранение нарушений неспецифической антибактериальной резистентности.

3. В группе больных АтД и сопутствующим ПАР, получавших комплексное лечение в сочетании с

озонотерапией, при наступлении клинической ремиссии констатировалась нормализация показателей фагоцитоза, выраженное повышение экспрессии TLR-2 и TLR-6 на лимфоцитах, моноцитах и нейтрофилах, что свидетельствует о высокой неспецифической антибактериальной резистентности.

4. Продолжительность полной клинической ремиссии в группе больных АтД и сопутствующим ПАР, получавших комплексную общепринятую терапию, составляла $4,2 \pm 0,3$ месяца, тогда как в группе больных АтД и сопутствующим ПАР, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией, продолжительность полной клинической ремиссии увеличилась в два раза и составила $8,5 \pm 0,2$ месяца.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Балаболкин И.И., Ксензова Л.Д., Рылеева И.В., Ревякина В.А., Студеникин Н.И. Аллергические риниты. В кн.: Детская аллергология (Под ред. А.А. Баранова, И.И. Балаболкина). – Москва, 2006. – С. 372-386. [Balabolkin I.I., Ksenzova L.D., Ryleeva I.V., Revyakina V.A., Studenikin N.I. Allergicheskie rinity. In: Detskaya allergologiya. Baranov A.A., Balabolkin I.I., editors. – Moscow, 2006. – P. 372-386. (In Russ.)]
2. Масленников О.В., Контрощикова К.Н., Шахов Б.Е. Руководство по озонотерапии. – 3-е изд., переработанное и дополненное. – Нижний Новгород, 2012. [Maslennikov O.V., Kontroshchikova K.N., Shakhov B.E. Rukovodstvo po ozonoterapii. – 3-rd ed., rev. and suppl. – Nizhny Novgorod, 2012. (In Russ.)]
3. Разин М.П., Батуров М.А., Лапшин В.И., Игнатъев С.В., Махнева В.А. Отдаленные результаты применения двух различных схем иммунокорректирующей терапии в комплексном лечении вторичного пиелонефрита у детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2015. – Т. 94. – № 3. – С. 68-73. [Razin M.P., Baturov M.A., Lapshin V.I., Ignatiev S.V., Makhneva V.A. Long-term results of the use of two different immunocorrective therapy regimens in the complex treatment of secondary pyelonephritis in children. // *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. – 2015; 94(3): 68-73. (In Russ.)]
4. Разин М.П., Иллек Я.Ю., Зайцева Г.А., Лавров О.В., Сухих Н.К. Иммунологические нарушения и их коррекция

у детей с врожденными obstructивными уропатиями и вторичным пиелонефритом // Детская хирургия. – 2007. – № 5. – С. 22. [Razin M.P., Illek Ya.Yu., Zaitseva G.A., Lavrov O.V., Sukhikh N.K. Immunological disorders and their correction in children with congenital obstructive uropathies and secondary pyelonephritis. // *Detskaya khirurgiya*. – 2007; (5): 22. (In Russ.)]

5. Разин М.П., Батуров М.А., Мищенко И.Ю., Лапшин В.И., Кулыгина Е.С. Возможности иммунокорректирующей терапии в комплексном лечении врожденного гидронефроза у детей // Вятский медицинский вестник. – 2015. – № 2 (46). – С. 93-95. [Razin M.P., Baturov M.A., Mishchenko I.Yu., Lapshin V.I., Kulygina E.S. Immunocorrecting therapy features in complex treatment of congenital hydronephrosis in children. // *Vyatskii meditsinskii vestnik*. – 2015; 2(46): 93-95. (In Russ.)]

6. Педдер В.В., Овчинников Ю.М., Хрусталева Е.В., Сургутскова И.В., Педдер А.В. и др. Озон/NO-ультразвуковые технологии в лечении заболеваний лор-органов: методические рекомендации / Под общей ред. В.В. Педдера и Ю.М. Овчинникова. – 2-е издание, исправленное и дополненное. – Омск, 2013. [Pedder V.V., Ovchinnikov Yu.M., Khrustaleva E.V., Surgutskova I.V., Pedder A.V. et al. Ozon/NO-ul'trazvukovye tekhnologii v lechenii zabolevanii lor-organov: Metodicheskie rekomendatsii. – 2-nd ed., rev. and suppl. – Omsk, 2013. (In Russ.)]

7. Потапова С.Г., Хрустинова Н.В., Ремизова Н.В., Кизинец Г.И. Изучение поглотительной способности нейтрофилов крови с использованием частиц латекса // Проблемы гематологии и переливания крови. – 1977. – № 2. – С. 58-59. [Potapova S.G., Khustinova N.V., Remizova N.V., Kizinet G.I. Izuchenie poglotitel'noi sposobnosti neutrofilov krovi s ispol'zovaniem chastits lateksa. *Problemy gematologii i perelivaniya krovi*. – 1977; 2: 58-59. (In Russ.)]

8. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Оценка иммунной системы при массовых обследованиях: методические рекомендации для научных работников и врачей практического здравоохранения // Иммунология. – 1992. – № 6. – С. 51-62. [Petrov R.V., Khaitov R.M., Pinegin B.V. Otsenka immunnoi sistemy pri massovykh obsledovaniyakh. Metodicheskie rekomendatsii dlya nauchnykh rabotnikov i vrachei prakticheskogo zdravookhraneniya. // *Immunologiya*. – 1992; 6: 51-62. (In Russ.)]

9. Мерков А.М., Поляков Л.Е. Санитарная статистика. – Ленинград, 1974. – 362 с. [Merkov A.M., Polyakov L.E. Sanitarnaya statistika. – Leningrad, 1974. 362 p. (In Russ.)]

УДК -616.12

DOI 10.24412/2220-7880-2022-1-27-34

ПРОЯВЛЕНИЯ СИНДРОМА СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Трушников Н.С., Мальчикова С.В., Максимчук-Колобова Н.С., Казаковцева М.В.

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

Цель: изучение гериатрического статуса у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) старческого возраста. **Методы.** Опросник «Возраст не помеха», Mini Nutritional Assessment (MNA), индекс Бартел, шкала IADL, тест равновесия, скорости ходьбы, «Встань и иди», динамометрия, Mini Mental State Examination (MMSE), тест рисования часов, гериатрическая шкала депрессии. Математическая обработка – Statistica 10. Из 92 пациентов, перенесших ИМ (возраст $81,6 \pm 4,2$) сформированы 3 группы: с синдромом старческой астении (ССА), с преастенией и без ССА. Ухудшение памяти, понимания, ориентации, способности планирования отмечали 85,7% «хрупких» и «прехрупких», 36,6% «крепких».

У пациентов с ССА – чаще нарушения зрения и слуха, снижение настроения, эпизоды недержания мочи и трудности при ходьбе. Базовая физическая активность (ФА) у больных без ССА и преастений одинакова. При выполнении домашних повседневных дел не могут обходиться без посторонней помощи 41,5% больных без ССА и большинство с преастенией и ССА. Для прохождения 4 метров, выполнения теста «Встань и иди», пациентам без ССА требуется меньше времени. Средняя сила пожатия в группе без ССА – 18,8±8,1 кг правой руки и 16,3±7,3 кг левой руки, с преастенией (11,1±5,6 кг и 8,3±3,9 кг) и ССА (10,0±4,7 кг и 8,5±4,6 кг). Не имели когнитивного дефицита опроснику MMSE 36,6% человек без ССА, 12,5% в группе с преастенией, 8,6% больных с ССА. Деменция – чаще у больных с ССА. «Крепкие» пациенты по тесту рисования часов получили 8,5, с преастенией – 7,6, «хрупкие» – 6,7. Гериатрическая шкала депрессии выявила вероятную депрессию у 34,1% пациентов без ССА, у 75% больных с преастенией и 88,2% с наличием ССА. Выявлены тесные ассоциации ССА с женским полом, возрастом, более низким уровнем образования, вдовством, одиночеством, наличием инвалидности.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, гериатрический статус, синдром старческой астении

GERIATRIC SYNDROMES IN ELDERLY PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

Trushnikova N.S., Malchikova S.V., Maksimchuk-Kolobova N.S., Kazakovtseva M.V.

Kirov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112)

The purpose of the article is to study the geriatric status in elderly patients with myocardial infarction (MI). Methods. Screening questionnaire «Age is no disqualification», Mini Nutritional Assessment (MNA), Barthel Activities of daily living Index, Instrumental Activities of Daily Living IADL, test of equilibration, gait velocity, «Get up and go», dynamometry, Mini Mental State Examination (MMSE), clock drawing test, geriatric depression scale. Statistical data processing was performed using the Statistica for Windows 10.0. From 92 patients with previous MI, mean age 81.6 ± 4.2 , 3 groups were formed: patients with the frailty syndrome (FS), those with preasthenia and patients who hadn't had FS. Memory impairment, understanding, orientation or planning ability was noted by 85.7% of «fragile» and 87.5% of «pre-fragile» persons. In patients with FS, visual and hearing impairments, urinary incontinence and difficulty gait were more often observed. The baseline PA in the group without FS and among patients with preasthenia was the same. A pronounced dependence on outside help was experienced by 5.7% persons, 25.7% – moderate, 40% – mild. When doing household daily chores, 41.5% of patients without FS, 75.0% in the group with pre-asthenia and 91.4% of patients with FS could not do without help. It takes less time for patients without SSA to pass 4 meters, perform the «Get up and Go» test. The average shaking force in the group without CSA was 18.8±8.1 kg of the right hand and 16.3±7.3 kg of the left hand, with preasthenia (11.1±5.6 kg and 8.3±3.9 kg) and CSA (10.0±4.7 kg and 8.5±4.6 kg). 36.6% of people without CA, 12.5% in the group with preasthenia, and 8.6% of patients with SSA did not have cognitive deficits in the MMSE questionnaire. Dementia is more common in patients with SSA. «Strong» patients on the drawing hours test received 8.5, with preasthenia – 7.6, «fragile» – 6.7. A questionnaire survey on the geriatric depression scale revealed probable depression in 34.1% of patients without FS, in 75% of patients with preasthenia and 88.2% with FS. Close associations of the frailty syndrome (FS) have been proved with the female sex, age, lower level of education, widowhood, loneliness, disability.

Keywords: myocardial infarction, geriatric status, frailty syndrome.

Введение

Современная демографическая ситуация во всем мире и Российской Федерации характеризуется прогрессирующим постарением населения, увеличением продолжительности жизни. Наиболее стремительно растет когорта людей старческого возраста, доживающих до 80 и более лет [1]. Это глобальное демографическое явление приводит к увеличению бремени сердечно-сосудистых заболеваний, особенно ишемической болезни сердца, одной из ведущих причин смертности и инвалидности во всем мире [2]. Это объясняется тем, что возраст старше 60 лет является основным предрасполагающим фактором риска развития коронарных синдромов, а также тем, что он усугубляет клинические проявления и смертность, связанные с инфарктом миокарда (ИМ) [3].

Население пожилого и старческого возраста представляет собой гетерогенную группу с заметными различиями между хронологическим и биологическим старением, что объясняется сопутствующими заболеваниями, физическим, когнитивным и соци-

альным функциональным статусом [4]. В то время, как кардиологи в основном сосредоточены на смерти, ИМ, инсульте, необходимости коронарной реваскуляризации или повторной госпитализации, наличие таких гериатрических синдромов, как астения, сильная зависимость и депрессия, оказывает существенное влияние на выздоровление пациента и должно учитываться при принятии решения о том, как лечить пациентов старших возрастных групп [5].

Несмотря на высокую долю острых коронарных синдромов (ОКС), встречающихся у пациентов старшего возраста, они недостаточно хорошо изучены в рандомизированных клинических исследованиях [6]. Стратегии, используемые в настоящее время у пациентов пожилого и, в особенности, старческого возраста, не основаны на конкретных доказательствах, полученных в этом возрастном сегменте. Наряду с этим даже в тех клинических исследованиях, где возраст не был критерием исключения, не оценивали влияние синдрома старческой астении (ССА) на исходы сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [7].

ССА – это гериатрический синдром, характеризующийся возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящий к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов и высокому риску развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти [8]. На сегодняшний день ни одно законченное проспективное исследование не было сосредоточено на ССА в качестве ориентира для принятия терапевтических решений при ОКС. У нас нет данных о том, можно ли как-то повлиять на ССА, как отягчающий фактор, и нужно ли корректировать терапию в связи с этим. Как указывается в экспертном мнении Российской Ассоциации геронтологов и гериатров, научные сообщества считают пожилых людей с ССЗ приоритетной популяцией для исследований с целью определения способов прогнозирования неблагоприятных исходов и выбора оптимальной тактики ведения в различных клинических случаях [9].

Материал и методы

В исследование включены 92 пациента, перенесшие инфаркт миокарда (ИМ), в возрасте от 75 до 93 лет (средний возраст $81,6 \pm 4,2$). Критерии включения в исследование: возраст пациента от 75 лет, наличие документированного диагноза ИМ (на основании общепринятых критериев клинической картины, данных ЭКГ, теста на тропонин), наличие информированного согласия на участие в исследовании. Критерии невключения: несогласие участвовать в исследовании.

Для диагностики ССА и выявления отдельных гериатрических синдромов в России разработан специальный алгоритм [8, 10]. Для скрининга ССА используется валидированный опросник «Возраст не помеха», включающий 7 вопросов, касающихся основных гериатрических синдромов. При результате 3–4 балла рекомендуется проведение краткой батареи тестов физического функционирования (КБТФФ) и теста Мини-Ког. КБТФФ включает 3 теста: проверку равновесия, оценку скорости ходьбы и тест с 5-кратным подъемом со стула. Максимальная сумма баллов за данный тест составляет 12 баллов. Результат ≤ 7 баллов является критерием диагностики ССА. Если пациент набирает 5–7 баллов по скрининговому опроснику «Возраст не помеха», рекомендуется проведение комплексной гериатрической оценки (КГО) мультидисциплинарной гериатрической командой. Нами тесты КГО проводились всем пациентам вне зависимости от результатов скрининга. Они включали: Mini Nutritional Assessment (MNA), индекс Бартел базовой функциональной активности, шкалу повседневной инструментальной активности IADL, тест равновесия, скорости ходьбы, «Встань и иди», динамометрию, Mini Mental State Examination (MMSE), тест рисования часов, гериатрическую шкалу депрес-

сии. Статистические расчеты выполнены на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatInc., США).

Для межгрупповых сравнений использовали U-тест Манна – Уитни и критерий Краскела – Уоллиса (для количественных и порядковых переменных); χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность Йейтса (при необходимости) или двусторонний точный тест Фишера (для качественных переменных). Взаимосвязи между переменными оценивали при помощи однофакторного анализа, для чего использовали бинарную логистическую регрессию с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Статистически значимыми считали различия при значении $p < 0,017$.

Результаты и их обсуждение

У пожилого пациента с ОКС само заболевание может приводить к увеличению числа ложноположительных результатов при диагностике ССА при поступлении в стационар. У стабильных пациентов после 24–48 часов от момента развития ОКС можно выполнить более полную диагностику ССА, включающую параметры, которые требуют демонстрации физической активности пациента. По мнению экспертов, остается неясным, в какое время лучше диагностировать ССА: при поступлении, до или после выписки [9]. Нами оценка гериатрического статуса проводилась не ранее 10-го дня от момента госпитализации.

По результатам скринингового опросника «Возраст не помеха» были сформированы 3 группы. В первую – с высокой вероятностью синдрома старческой астении ($\geq 5-7$ баллов) – были включены 13 (14,1%) пациентов с ИМ, во вторую группу с преастеническим состоянием (3–4 балла) – 39 (42,4%) человек и в третью группу – 40 (43,5%) пациентов без ССА (0–2 балла) по опроснику.

Средний балл по опроснику «Возраст не помеха» составил 2,5 (1; 3) балла. Только 12 (13,0%) пациентов ответили отрицательно на все вопросы. Никто не ответил положительно на все вопросы.

Далее пациентам, которые набрали по опроснику 3 или 4 балла, проводилась КБТФФ. Из 39 человек с предварительным преастеническим состоянием 16 набрали 8–9 баллов по КБТФФ и остались в этой категории, 1 пациент с 11 баллами перешел в группу «без ССА» и 22, набрав < 7 баллов – в группу с высокой вероятностью «ССА». Следовательно, были сформированы группы: «ССА» – 35 (38,0%) пациентов с ИМ, «преастения» – 16 (17,4%) человек и «без ССА» – 41 (44,6%).

При сопоставлении социально-демографических данных (таблица 1) было выявлено, что среди пациентов с высокой вероятностью ССА преобладали женщины достоверно старшего возраста.

Таблица 1

Социально-демографическая характеристика пациентов (n=92)

Показатель	Без ССА (n=41)	Преастения (n=16)	ССА (n=35)
Женщины/мужчины, n (%)	18/23 (43,9/56,1) *	12/4 (75/25)#	29/6 (82,9/17,1)
Возраст, годы (M \pm σ)	80,0 \pm 3,0*	81,2 \pm 3,2*	83,7 \pm 4,8
Высшее образование, n (%)	12 (29,3)*	7 (43,8)*	2 (5,7)
Средне-специальное образование, n (%)	13 (31,7)	4 (25,0)	10 (28,6)
Среднее образование, n (%)	10 (24,4)	2 (12,5)	8 (22,9)

Неоконченное среднее, n (%)	6 (14,6)*	3 (18,8)	15 (42,9)
Одинокое проживание, n (%)	10 (24,4)*	5 (31,2)	18 (51,4)
В доме-интернате, n (%)	–	–	1 (2,9)
Вдовы/вдовцы, n (%)	21 (51,2)*	10 (62,5)	31 (88,6)
Замужем/женаты, n (%)	20 (48,8)*	6 (37,5)	4 (11,4)
Продолжают работать, n (%)	1 (2,4)	–	–
Наличие инвалидности, n (%)	26 (63,4)	11 (68,8)	27 (77,1)
1-я группа инвалидности, n (%)	1 (2,4)	–	1 (2,9)
2-я группа инвалидности, n (%)	8 (19,5)*	8 (50,0)	18 (51,4)
3-я группа инвалидности, n (%)	17 (41,5)	3 (18,8)	8 (22,9)

Примечание: n – число больных; % – число больных в процентном отношении к общему количеству больных в группе; $M \pm \sigma$ – среднее значение \pm стандартное отклонение, * – различия с группой «ССА» достоверны ($p < 0,017$), # – различия с группой «без ССА» достоверны ($p < 0,017$).

Эти данные согласуются с рядом исследований [11, 12]. Напротив, возраст и пол не отличали пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) без и с ССА [13].

Пациенты с высокой вероятностью ССА реже имели высшее образование ($\chi^2=10,8$, $p=0,01$) и значительно чаще – неоконченное среднее ($\chi^2=6,8$, $p=0,009$). Пациенты с признаками ССА достоверно чаще были вдовами/вдовцами на момент исследования и жили в одиночестве, чем больные без ССА, – 88,6% против 51,2% ($\chi^2=10,5$, $p=0,001$) и 51,4% против 24,4% ($\chi^2=5,9$, $p=0,015$) соответственно. Больные без ССА реже имели группу инвалидности, достоверно для 2-й группы – 19,5% против 51,4% среди

пациентов с высокой вероятностью ССА ($\chi^2=8,6$, $p=0,004$). У них так же достоверно реже отмечались изменения по опроснику «Возраст не помеха».

Заключение о наличии ССА базировалось на основе клинической классификации старческой астении [8]. Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от наличия гериатрических синдромов представлена на рисунке 1.

Большинство пациентов отмечали ухудшение памяти, понимания, ориентации или способности планирования (когнитивные нарушения) – 30 (85,7%) в группе «ССА» и 14 (87,5%) в группе «Преастения», что было достоверно чаще, чем среди «Без ССА» пациентов – 15 (36,6%, $\chi^2=30,2$, $p < 0,001$).

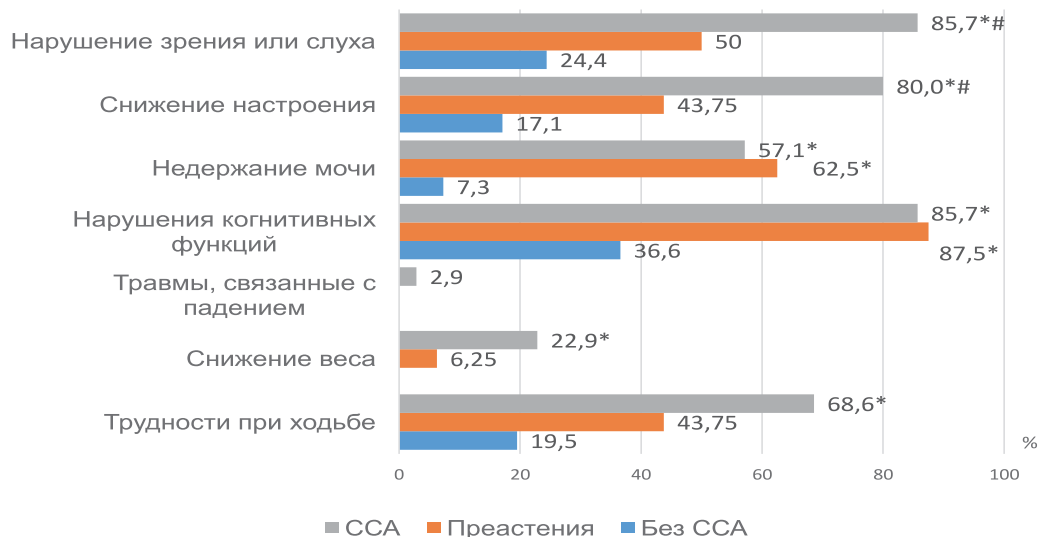


Рисунок 1. Сравнительная характеристика пациентов с ИМ в зависимости от наличия гериатрических синдромов

Примечание: % – число больных в процентном отношении к общему количеству больных в группе; * – различия с группой «Без ССА» достоверны ($p < 0,017$); # – различия с группой «Преастения» достоверны ($p < 0,017$).

У пациентов с ССА достоверно чаще отмечались нарушения зрения и слуха – 30 (85,7%) против 8 (50,0%) при наличии преастении и 10 (24,4%) – у пациентов без ССА ($\chi^2=28,5$, $p < 0,001$). При этом не было выявлено различий по использованию очков (75,6%; 75,0% и 57,1% соответственно) и слуховых аппаратов (9,8%; 6,3% и 5,7%).

Снижение настроения наблюдалось у 7 (17,1%), 7 (43,8%) и 28 (80,0%) соответственно ($\chi^2=28,5$, $p < 0,001$).

Положительные ответы на вопросы об эпизодах недержания мочи так же реже давали пациенты «Без ССА» – 3 (7,3%) по сравнению с группой «Преастения» – 10 (62,5%) и «ССА» – 20 (57,1%, $\chi^2=26,3$, $p < 0,001$).

Трудности при ходьбе испытывали 7 (43,8%) пациентов с преастенией, 8 (19,5%) среди пациентов без ССА, что было значимо реже, чем в группе с ССА – 24 (68,6%, $\chi^2=18,6$, $p < 0,001$). При этом трость при передвижении использовали 34,1% пациентов

«Без ССА», 75% в группе «Преастения» и 82,9% в группе «ССА» ($p_{к-п}=0,006$; $p_{к-х}=0,001$).

Физическая активность большинства больных старческого возраста перед эпизодом настоящего ИМ ограничивалась пешими прогулками. Не имели ограничений физической активности всего 2 (2,2%) пациента, относящиеся к группе преастения. Пациенты с

ССА либо вообще не выходили на улицу – 8 (22,9%), либо гуляли не чаще 3 раз в неделю – 14 (40,0%) пациентов. Напротив, большинство больных без ССА (85,4%) и пациентов с преастенией (81,3%) совершали ежедневные прогулки ($p_{п-х}=0,004$; $p_{к-х}=0,000$).

Основные причины ограничения физической активности представлены на рисунке 2.

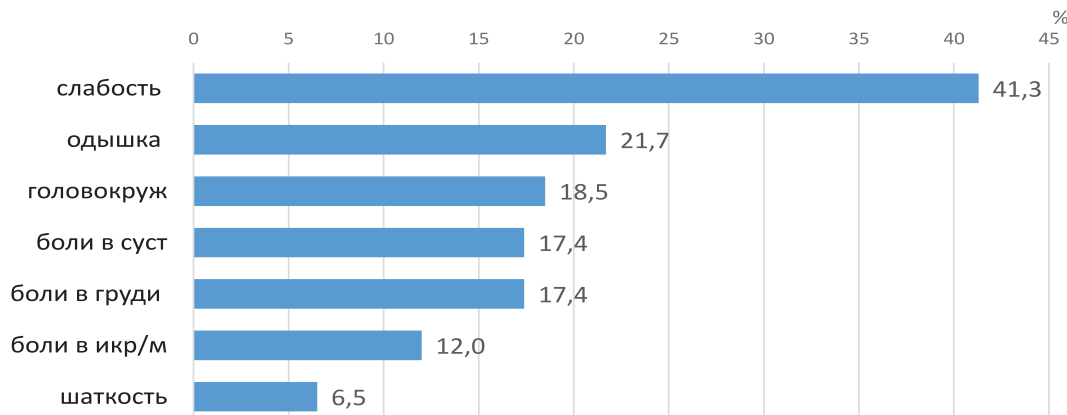


Рисунок 2. Основные причины ограничения физической активности у пациентов старческого возраста перед эпизодом настоящего ИМ

Примечание: % – число больных в процентном отношении к общему количеству больных в группе.

Как видно на рисунке 2, чаще всего пациенты ограничивали физическую активность из-за слабости, одышки и головокружения. Достоверная разница при сравнении групп в зависимости от гериатрического статуса была выявлена между пациентами без и с наличием ССА по головокружению ($p=0,012$).

Значительно ограничивает физическую активность пациентов и наличие хронического болевого синдрома. Постоянную боль испытывают 4 (9,8%) пациента без ССА, 1 (6,3%) – в группе «Преастения» и 11 (31,4%) – в группе с высокой вероятностью ССА ($p_{к-х}=0,016$). Периодические боли – 16 (39,0%); 12 (75,0%) и 18 (51,4%) соответственно. Регулярно нуждаются принимать обезболивающие лекарственные средства 4 (9,8%) пациента без ССА, 5 (31,3%) – с преастенией и 12 (34,3%) – в группе «ССА» ($p_{к-х}=0,012$).

Оценка домена физического здоровья также включает изучение статуса питания. По данным краткой шкалы оценки питания – Mini Nutritional Assessment (MNA), самые низкие баллы были выявлены в группе «ССА» по сравнению с больными без ССА ($23,2 \pm 2,5$ против $26,5 \pm 1,7$) у пациентов без ССА ($p=0,000$) и $25,4 \pm 1,6$ в группе «Преастения» ($p=0,002$). При этом опасность недоедания была выявлена у 3 (7,3%) человек без ССА, 3 (18,8%) – в группе с преастенией,

19 (54,3%) больных – с ССА ($p_{к-х}=0,000$). У 1 (2,9%) пациента с ССА имелась недостаточность питания.

Домен функционального статуса характеризуется уровнем функциональной активности, мобильности и мышечной силы пациента.

Базовая функциональная активность оценивалась с применением индекса Бартел. Число баллов в группе без ССА и среди больных с преастенией было одинаковым – 100 [100; 100], что свидетельствует об отсутствии зависимости от посторонней помощи на момент опроса. В группе больных с ССА индекс Бартел составил 95 [85; 100]. Кроме того, 2 (5,7%) пациента имели выраженную зависимость, 9 (25,7%) – умеренную, 14 (40%) – легкую и 10 (28,6%) могли обходиться без помощи.

Шкала повседневной инструментальной активности Лоутона (IADL) также выявила, что 17 (41,5%) больных без ССА, 12 (75,0%) в группе с преастенией и 32 (91,4%) больных с ССА ($p_{к-х}=0,000$) не могут обходиться без посторонней помощи при выполнении домашних повседневных дел.

Для оценки мобильности пациента использовали тесты для оценки равновесия, определения скорости ходьбы, «Встань и иди». Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Показатели мобильности пациентов с ИМ старческого возраста (n=92)

Показатель	Без ССА (n=41)	Преастения (n=16)	ССА (n=35)
Число больных, которые выполнили тест на равновесие, n (%)	17 (41,5)	1 (6,3) #	2 (5,7) #
Скорость ходьбы, м/с, (M±σ)	0,9±0,3	0,7±0,2#	0,5±0,2#
Время выполнения теста «Встань и иди», секунды (M±σ)	11,8±4,2	16,3±5,4#	20,3±6,3#

Примечание: n – число больных; % – число больных в процентном отношении к общему количеству больных в группе; M±σ – среднее значение ± стандартное отклонение, # – различия с группой «без ССА» достоверны ($p<0,017$).

Большинство пациентов не выполнили тест на равновесие. Скорость ходьбы составила $0,9 \pm 0,3$ м/сек. для пациентов без ССА, $0,7 \pm 0,2$ м/сек. при наличии преастений и $0,5 \pm 0,2$ м/сек. у больных с ССА ($p_{к-п} = 0,000$ и $p_{к-х} = 0,000$). Результаты теста менее $0,8$ м/сек. говорят о снижении мышечной функции. При использовании тех же параметров исследование у пациентов с ХОБЛ показало, что скорость походки $\leq 0,8$ м/сек. была связана с 10-кратным увеличением шансов ССА [13].

Время выполнения теста «Встань и иди» составило в среднем $11,8 \pm 4,2$ у больных без ССА, $16,3 \pm 5,4$ при преастении и $20,3 \pm 6,3$ в группе «ССА» ($p_{к-п} = 0,013$ и $p_{к-х} = 0,000$). В норме здоровые пожилые люди обычно выполняют тест «Встань и иди» за 10 и менее секунд [8, 10]. Результат теста более 14 секунд у пациентов пожилого и старческого возраста свидетельствует о наличии риска падений. Времени больше возрастного норматива использовали 21 (51,2%) пациентов без ССА, 14 (87,5%) пациентов с преастенией, 32 (91,4%) «хрупких» пациентов, а 3 (8,7%) вообще не смогли выполнить тест.

Мышечная слабость является одним из ключе-

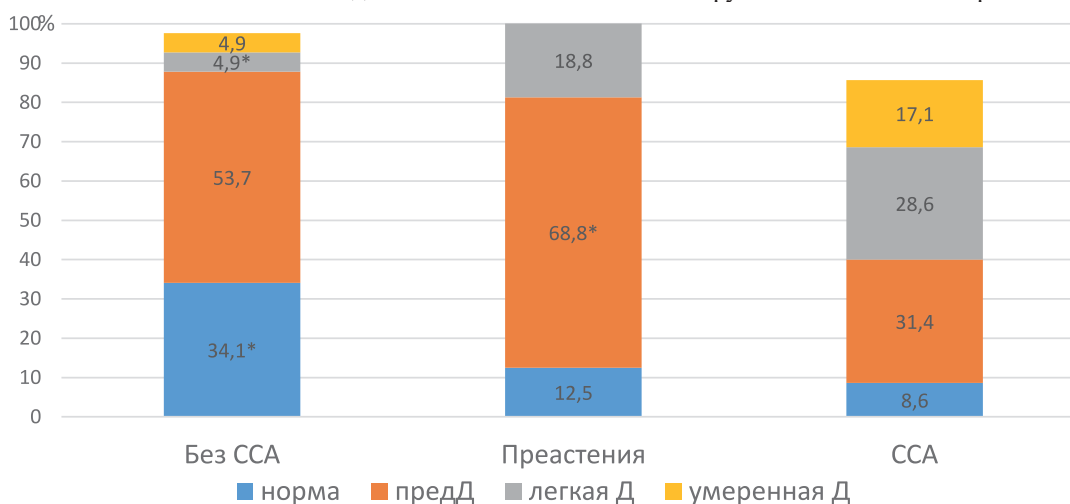


Рисунок 3. Распределение пациентов с ИМ по степени выраженности когнитивных нарушений в зависимости от гериатрического статуса

Примечание: предД – преддементное состояние, Д – деменция, % – число больных в процентном отношении к общему количеству больных в группе; * – различия с группой «ССА» достоверны ($p < 0,017$).

Не имели когнитивного дефицита и набрали 28–30 баллов 15 (36,6%) человек без ССА, 2 (12,5%) в группе с преастенией, 3 (8,6%) больных с высокой вероятностью ССА ($p_{к-х} = 0,009$). Преддементные когнитивные нарушения – у 22 (53,7%), 11 (68,8%) и 11 (31,4%) больных соответственно ($p_{к-п} = 0,0168$). Деменцией легкой степени выраженности страдают 2 (4,9%), 3 (18,8%) и 10 (28,6%) человек ($p_{к-х} = 0,012$). Деменцией умеренной степени выраженности – 2 (4,9%) пациента без ССА и 6 (17,1%) больных с высокой вероятностью ССА. 5 (13,9%) пациентов группы «ССА» не смогли пройти анкетирование по причине нарушений зрения и трудностей понимания.

Отказались от рисования часов 8 человек. Пациенты группы «Без ССА» получили 8,5 [8; 9] из 10 возможных, группы «Преастения» – 7,6 [7; 9], группы «ССА» – 6,7 [6; 8,5], $p_{к-х} = 0,000$. У большинства пациентов всех групп имелась вероятность когнитивных нарушений – у 32 (80%) без ССА, 15 (93,8%) больных

с преастенией и все 100% с наличием ССА ($\chi^2 = 7,3$; $p = 0,027$).

Оценка мышечной силы пациента проводилась с помощью кистевого динамометра. Из всех пациентов с ИМ старческого возраста только 3 (3,3%) пациента без ССА смогли показать результаты динамометрии, соответствующие полу и индексу массы тела. Средняя сила пожатия в группе больных без ССА составила $18,8 \pm 8,1$ кг правой руки и $16,3 \pm 7,3$ кг левой руки, что достоверно больше по сравнению с показателями в группе больных с преастенией ($11,1 \pm 5,6$ кг и $8,3 \pm 3,9$ кг, $p = 0,000$) и «ССА» ($10,0 \pm 4,7$ кг и $8,5 \pm 4,6$ кг, $p = 0,000$).

Домен психического здоровья включал оценку когнитивного и эмоционального статуса. Для оценки когнитивного статуса использовали краткую шкалу оценки психического статуса Mini Mental State Examination (MMSE) и рисование часов. Средние значения по опроснику MMSE составили в группе без ССА 27 [25; 28], в группе с преастенией – 26 [24; 26], в группе «ССА» – 23 [20; 26], что значимо меньше по сравнению с пациентами без ССА ($p = 0,000$). На рисунке 3 представлены результаты распределения когнитивных нарушений по степени выраженности.

с преастенией и все 100% с наличием ССА ($\chi^2 = 7,3$; $p = 0,027$).

Анкетирование по гериатрической шкале депрессии выявило вероятную депрессию у 14 (34,1%) пациентов без ССА, у 12 (75%) больных с преастенией и 30 (88,2%) с высокой вероятностью ССА ($p_{к-п} = 0,013$; $p_{к-х} = 0,000$).

Согласно исследованию [11], у пациентов с ССА также отмечались более выраженные изменения двигательной активности, независимости в повседневной жизни, когнитивных функций, нутритивного статуса, морального статуса.

Для поиска факторов, ассоциированных с синдромом СА, всех обследуемых распределили на 2 группы: 1) пациенты с ССА ($n = 35$); 2) пациенты без ССА ($n = 57$). Как следует из таблицы 3, ССА был ассоциирован с женским полом (отношение шансов (ОШ) 4,4; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,6–12,1), возрастом (ОШ – 8,8; 95% ДИ 2,8–27,2). С повы-

шением риска ССА были связаны более низкий уровень образования, вдовство, одиночество (отсутствие партнера), наличие 2-й группы инвалидности.

Таблица 3

Предикторы ССА у пациентов с ИМ старческого возраста (n=92)

Показатель	ОШ	95% ДИ
Женщины/мужчины	4,4	1,6-12,1
Возраст >85	8,8	2,8-27,2
Неоконченное среднее	4,0	1,5-10,6
Одинокое проживание	3,0	1,2-7,2
Вдовы/вдовцы	6,5	2-20,8
2-я группа инвалидности	2,7	1,1-6,5
Когнитивные нарушения	5,8	2,0-17,1
Деменция	8,2	2,8-23,7
Снижение настроения	12,3	4,4-34,2
Депрессия	7,2	2,4-21,1
Трудности при ходьбе	6,1	2,4-15,4
Снижение скорости ходьбы	6,7	1,8-24,6
Высокий риск падений	3,2	1,2-8,5
Зависимость от посторонней помощи при выполнении домашних повседневных дел	10,3	2,8-37,5
Хроническая боль	3,5	1,3-9,8
Нарушение зрения или слуха	13,0	4,3-39,0
Опасность недоедания	11,3	3,9-33,3
Снижение веса	16,6	2,0-139,
Недержание мочи	4,5	1,8-11,2

Примечание: ОШ – отношение шансов

При сравнении пациентов по параметрам комплексной гериатрической оценки также выявлены тесные ассоциации ССА с другими гериатрическими синдромами (когнитивные нарушения, деменция, снижение настроения, депрессия, дефициты зрения и слуха, недержание мочи, трудности при ходьбе, высокий риск падений, зависимость в повседневной жизни, мальнутриция) с ОШ от 3,2 до 16,6.

Наиболее вероятно, что проявления ССА и сочетание гериатрических синдромов не зависят от конкретной нозологии [14]. В исследовании Tamura Y. (2018) не наблюдалось существенных различий в распространенности слабости, когнитивных нарушений и саркопении между группами пациентов с различными заболеваниями (сахарным диабетом, артериальной гипертензией или дислипидемией) и без них, за некоторыми исключениями, при наличии множественных сердечно-сосудистых заболеваний [15].

Выводы

В данном исследовании была выявлена высокая распространенность ССА (38%) и преастенического состояния (17,4%) у больных старческого возраста, госпитализированных с ИМ.

ССА при ИМ был ассоциирован с женским полом, возрастом, низким уровнем образования, вдовством, одиночеством, наличием 2-й группы инвалидности, когнитивными нарушениями, деменцией, снижением настроения, депрессией, дефицитом зрения и слуха, недержанием мочи, трудностями при ходьбе, высоким риском падений, зависимостью в повседневной жизни, мальнутрицией.

У пациентов с ИМ с преастенией также достоверно чаще встречались такие гериатрические синдромы, как недержание мочи, снижение уровня мобильности и мышечной силы, депрессия, ухудшение памяти, понимания, ориентации или способности планирования.

Выявление нарушений гериатрического статуса может служить дополнительным критерием для прогнозирования рисков неблагоприятных исходов при инфаркте миокарда у лиц старческого возраста.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Дубашевский Р.А. Биологический возраст и темпы старения людей старческой группы и долгожителей с полиморбидностью // Научное обозрение. Педагогические науки. – 2019. – № 5-4. – С. 49-52. [Dubashevsky R.A. Biological age and the rate of aging of elderly people and centenarians with polymorbidity. // *Scientific review. Pedagogical sciences.* – 2019; 5-4: 49-52. (In Russ.)]
2. Beard J.R., Officer A.M., Cassels A.K. The World Report on Ageing and Health. // *The Gerontologist.* – 2016, (56): 163-166.
3. Padilla I.M., Martin-Asenjo R., Bueno H. Management of Acute Coronary Syndromes in Geriatric Patients. // *Heart, Lung and Circulation.* – 2017; (26): 107-113.
4. Sanchez E., Vidan M.T., Serra J.A., Fernandez-Aviles F., Bueno H. Prevalence of geriatric syndromes and impact on clinical and functional outcomes in older patients with acute cardiac diseases. // *Heart.* – 2011; (97): 1602-1606.
5. Garcia-Blas S., Bonanad C., Sanchis J. Invasive strategy in elderly patients with acute coronary syndrome in 2018: close to the truth? // *J. Geriatr. Cardiol.* – 2019, (16): 114-120.
6. Madhavan M.V., Gersh B.J., Alexander K.P., Granger C.B., Stone G.W. Coronary artery disease in patients \geq 80 years of age. // *J. Am Coll Cardiol.* – 2018; (71): 2015-2040.
7. Rich M.W., Chyun D.A., Skolnick A.H., Alexander K.P., Forman D.E., Kitzman D.W. et al. Knowledge Gaps in Cardiovascular Care of the Older Adult Population. // *J. Am Coll Cardiol.* – 2016; (67): 2419-40.
8. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Фролова Е.В., Наумов А.В., Воробьева Н.М. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения» // Российский журнал гериатрической медицины. – 2020. – № 1. – С. 11-46. [Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K., Frolova E.V., Naumov A.V., Vorobyeva N.M. et al. Clinical guidelines on frailty. // *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2020; 1: 11-46 (In Russ.)]
9. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Фролова Е.В., Мильто А.С., Алексанян Л.А. и др. Комплексная гериатрическая оценка у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Экспертное мнение Российской Ассоциации геронтологов и гериатров // Кардиология. – 2021. – № 61 (5). – С. 71-78. [Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K., Frolova E.V., Milt A.S., Aleksanyan L.A. et al. Comprehensive geriatric assessment in elderly and senile patients with cardiovascular diseases. Expert opinion of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians. // *Kardiologiya.* – 2021; 61(5): 71-78 (In Russ.)]
10. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Фролова Е.В., Наумов А.В., Воробьева Н.М. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Часть 2 //

Российский журнал гериатрической медицины. – 2020. – № 2. – С. 115-30 [Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K., Frolova E.V., Naumov A.V., Vorobyeva N.M. et al. Clinical guidelines frailty. Part 2. // *Russian Journal of Geriatric Medicine*. – 2020; 2: 115–30 (In Russ.)]

11. Соселия Н.Н., Багманова Н.Х., Виллевальде С.В., Кобалава Ж.Д. Проявления синдрома старческой астении у пациентов старческого возраста и долгожителей с острым коронарным синдромом // Вестник РУДН Медицина. – 2018. – № 2 (22). – С. 141-147 [Soselia N.N., Bagmanova N.H., Villevalde S.V., Kobalava J.D. Manifestations of senile asthenia syndrome in senile patients and centenarians with acute coronary syndrome. // *Bulletin of RUDN Medicine*. – 2018; 2 (22): 141-147 (In Russ.)]

12. Yanase T., Yanagita I., Muta K., Nawata H. Frailty in elderly diabetes patients. // *Endocr J*. – 2018; 65(1): 1-11.

13. Gephine S., Mucci P., Grosbois J.M., Maltais F., Saey D. Physical Frailty in COPD Patients with Chronic Respiratory Failure. // *Int. J. Chron Obstruct Pulmon Dis*. – 2021; 16: 1381-1392.

14. Couderc A.L., Boulahssass R., Nouguerède E., Gobin N., Guérin O., Villani P., Barlesi F., Paillaud E. Functional status in a geriatric oncology setting: A review. // *J. Geriatr. Oncol*. – 2019; 10(6): 884-894.

15. Tamura Y., Ishikawa J., Fujiwara Y., Tanaka M., Kanazawa N., Chiba Y., Iizuka A., Kaito S., Tanaka J., Sugie M., Nishimura T., Kanemaru A., Shimoji K., Hirano H., Furuta K., Kitamura A., Seino S., Shinkai S., Harada K., Kyo S., Ito H., Araki A. Prevalence of frailty, cognitive impairment, and sarcopenia in outpatients with cardiometabolic disease in a frailty clinic. // *BMC Geriatr*. – 2018; 18(1): 264.

УДК 616.34-612.397.81-616.127-005.8

DOI 10.24412/2220-7880-2022-1-34-39

ВЛИЯНИЕ ИНФИЦИРОВАННОСТИ *HELICOBACTER PYLORI* НА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ И ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И СОПУТСТВУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

¹Чичерина Е.Н., ²Зубарева А.А.

¹ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112)

²КОГБУЗ «Клинико-диагностический центр», Киров, Россия (610000, г. Киров, ул. Московская, 6), e-mail: sueruma@gmail.com

Целью исследования являлось изучение маркеров воспаления, липидного профиля у больных острым коронарным синдромом (ОКС) и сопутствующей патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В исследование включен 71 пациент с ОКС. Оценивались воспалительные маркеры, липидный профиль, коронароангиограммы. Пациенты были разделены на 2 группы: основная – 36 человек с ОКС и заболеваниями верхних отделов ЖКТ и группа сравнения – 35 человек с ОКС без сопутствующей патологии. Медианный возраст в группах составил 63 (56-67,5) года и 61 (55–65) год ($p>0,05$) соответственно. Для выявления заболеваний верхних отделов ЖКТ проводилась фиброгастроуденоскопия и оценивалась инфицированность *Helicobacter pylori* при помощи HeliPil test. Уровень триглицеридов был в 1,3 раза выше у коморбидных больных ($p=0,012$). У пациентов с ОКС и сопутствующими заболеваниями верхних отделов ЖКТ чаще встречались высокая и умеренная инфицированность *Helicobacter pylori*. Выявлена взаимосвязь триглицеридов с тяжестью коронарного атеросклероза, а уровень общего холестерина прямо коррелировал с инфицированностью *Helicobacter pylori*.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, коронароангиография, заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта, атеросклероз, маркеры воспаления, липиды.

INFLUENCE OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION ON INFLAMMATION MARKERS AND LIPID PROFILE IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME WITH CONCOMITANT UPPER GASTROINTESTINAL TRACT DISEASES

¹Chicherina E.N., ²Zubareva A.A.

¹Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112)

²Kirov Clinical Diagnostic Center, Kirov, Russia (610000, Kirov, Moskovskaya St., 6), e-mail: sueruma@gmail.com

The article below aims to study markers of inflammation, lipid profile in patients with acute coronary syndrome (ACS) and a concomitant upper gastrointestinal tract (GIT) pathology. The study included 71 patients with ACS. Inflammatory markers, lipid profile, coronary angiograms were assessed. The patients were divided into 2 groups: the control group consisted of 36 patients with ACS and upper GIT diseases; the comparison group included 35 patients with ACS without a concomitant pathology. The median age in the groups was 63 (56-67.5) and 61 (55-65) years ($p>0.05$), respectively. To detect upper GIT diseases fibrogastroduodenoscopy

was performed and *Helicobacter pylori* infection was diagnosed using rapid urease test. The patients with ACS and a concomitant upper GIT pathology had 1.3 times higher level of triglycerides ($p = 0.012$). In these patients, severe and moderate degree of *Helicobacter pylori* infection was more common. The correlation between triglycerides and the severity of coronary atherosclerosis was revealed. The level of total cholesterol strongly correlated with *Helicobacter pylori* infection.

Keywords: acute coronary syndrome, coronary angiography, upper gastrointestinal tract diseases, atherosclerosis, inflammation markers, lipids.

Введение

Патология сердечно-сосудистой системы, включающая ОКС [1], и заболевания верхних отделов ЖКТ – одни из самых распространенных заболеваний в России [2, 3], при этом ВОЗ отмечает, что ОИМ регистрируется у 0,2–0,6% мужчин в возрасте от 40 до 59 лет, тогда как в возрасте от 60 до 64 лет достигает уже 1,7%, а у женщин в средней возрастной группе ИМ выявляется в 2,5–5 раза реже, но к 60 годам и старше они догоняют по этому показателю мужчин [4]. Согласно данным Европейского общества кардиологов, опубликованным в 2018 году, ИМ до сих пор остается главной причиной смертности у женщин [1]. Остается высокой частота госпитальной смертности пациентов в России от ОКС [5]. В европейских странах госпитальная летальность колеблется от 4 до 12%, а годовая смертность от ИМ с подъемом ST составляет 10% [1].

Распространенность патологии верхних отделов ЖКТ не уступает по частоте ОКС. Язвенная болезнь в России официально диагностируется у 7–10% взрослых [6], составляя 1314,6 на 100 тысяч населения [2]. Остается высокой частота язвенных кровотечений, что в ряде случаев связывается с увеличением частоты использования НПВС [2], к числу которых относится и ацетилсалициловая кислота, применяемая для профилактики ОКС. Хронический гастрит и дуоденит диагностируются у 2239,7 больных на 100 тысяч взрослого населения России [6].

С возрастом вероятность наличия коморбидности увеличивается, в том числе сочетания ИБС и заболеваний верхних отделов ЖКТ. По данным многих авторов, эти заболевания обладают общностью патогенетических механизмов развития, среди которых называется и воспаление [7]. Одним из этиологических факторов активации воспалительных реакций при патологии верхних отделов ЖКТ, таких как хронический гастрит и язвенная болезнь различной локализации, является НР [2,3]. Согласно современным представлениям, в развитии атеросклеротического процесса взаимно переплетаются воспалительные механизмы и теория перекисного окисления липидов [8, 9].

По данным отечественных ученых, при острых формах ИБС высокая и умеренная степень обсемененности НР слизистой антрального отдела желудка определяется в 37,5% случаев по результатам биопсийного метода [10], в 77,4% – при использовании цитологического метода и в 96,3% – гистологического исследования [11].

Высокая степень обсемененности НР напрямую ассоциирована с выраженностью «окислительного стресса», который может привести к «оглушению» миокарда или постишемической дисфункции миокарда, что и возникает при острых формах ИБС. Проявление этого «окислительного стресса» достоверно увеличивает интервал QT – предиктор аритмий и внезапной сердечной смерти [10].

НР активизирует выработку циркулирующих медиаторов воспаления, которые оказывают проатерогенное действие в коронарных артериях, а также способствуют изменению состава липидов и активированию лимфоцитов, взаимодействующих в кровяном русле с атеросклеротическими бляшками и эндотелием сосудов [9, 12, 13]. Так происходит активация локального и системного воспалительного процесса, запущенная НР, что одновременно является дополнительным фактором риска возникновения и обострения ИБС [10, 12, 14–19].

Одним из воспалительных маркеров у пациентов с ОКС является СРБ, который связан с риском развития летального исхода, но не с риском развития повторного нефатального ОКС. Зарубежные авторы считают, что уровень СРБ отражает степень повреждения миокарда [20].

Важным показателем риска возникновения ОКС является непосредственное усиление атеросклеротического процесса в коронарных артериях. Этому способствует увеличение уровня ЛПНП. Уровень последних в ряде отечественных исследований напрямую коррелировал с высокой степенью обсемененности НР антрального отдела желудка [21].

Среди перечисленных выше маркеров воспаления и атеросклероза наиболее доступными и распространенными в медицинской практике, выполняемыми рутинно и входящими в стандарты ОМС при ОКС, в России являются лейкоциты, СОЭ, СРБ, фибриноген, общий ХС, ЛПНП, ТГ и ЛПВП. На основании этого в данном исследовании поставлена следующая цель: изучить особенности изменения маркеров воспаления, доступных в общеклинической практике (лейкоцитов, СОЭ, СРБ, фибриногена) и липидного профиля (общего ХС, ЛПНП, ТГ и ЛПВП) у пациентов с ОКС и сопутствующей патологией верхних отделов ЖКТ.

Задачи:

Оценить уровень воспалительных маркеров и липидный профиль у пациентов с ОКС и сопутствующими заболеваниями верхних отделов ЖКТ.

Определить связь между инфицированностью НР с изменениями уровней воспалительных маркеров и компонентов липидного профиля, а также тяжестью коронарного атеросклероза у пациентов с ОКС и заболеваниями верхних отделов ЖКТ.

Материал и методы

Проанализированы результаты воспалительных маркеров, липидного спектра, КАГ у пациентов с ОКС, находившихся в отделении неотложной кардиологии в Кировской областной клинической больнице с ноября 2016 по май 2018 года.

В исследование включен 71 пациент с ОКС, их медианный возраст составил 61 (56–66) год, среди них 54 (76%) мужчины и 17 (24%) женщины. По наличию или отсутствию заболеваний верхних отделов ЖКТ были сформированы две группы. I группа –

36 человек с ОКС и сопутствующими заболеваниями верхних отделов ЖКТ (в 100% случаев хронический гастрит, а язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки – в 28%), медианный возраст составил 63 (56–67,5) года, среди них было 26 (72%) мужчин и 10 (28%) женщин. II группа – 35 человек без патологии верхних отделов ЖКТ, медианный возраст – 61 (55–65) год, 28 (80%) мужчин и 7 (20%) женщин. Группы были сопоставимы по гендерным ($p=0,62$) и возрастным ($p=0,34$) признакам.

У всех пациентов оценивали уровень лейкоцитов, СРБ, фибриногена, СОЭ, общий ХС, липопротеиды, ТГ и результаты КАГ. Оценка воспалительных маркеров и липидного спектра проводилась сразу при поступлении в отделение неотложной кардиологии. Забор крови производился на 1 (0–4) день от момента развития ОКС. У пациентов I группы (36 человек) анализировали результаты фиброгастродуоденоскопии и данные биопсийного уреазного Хелпил теста [22], проведенных в Клинике Кировского государственного медицинского университета во время прохождения пациентами второго этапа реабилитации после перенесенного ОКС. Результат оценивался как положительный при наличии уреазной активности биоптата желудка или луковицы двенадцатиперстной кишки при появлении на индикаторном диске цветового пятна с оттенками синего цвета. Интенсивная окраска синего и фиолетового цветов, а также широкое цветовое пятно указывали на высокую уреазную активность, небольшое цветовое пятно невыраженной степени окрашивания – на невысокую, а если по истечении 3 минут на индикаторном диске не появлялось цветовое пятно, то результат считался отрицательным [23].

Статистическая обработка данных выполнялась при помощи методов описательной и аналитической статистики. Статистическая обработка данных про-

ведена при помощи программ Microsoft Excel 2013 и Statistica 10. Характер распределения количественных данных оценивался с использованием критерия Шапиро – Уилка или Колмогорова – Смирнова. Качественные признаки представлены абсолютными величинами (n) и относительными величинами (P) в процентах (%), а также в виде 95% доверительных интервалов (95% ДИ). Количественные данные, имеющие распределение, отличное от нормального, выражены медианой (Me) и 25-го и 75-го процентиллями (Q_{25} – Q_{75}) – для дискретных показателей и средней арифметической (M) и стандартным отклонением ($\pm m$) – для непрерывных величин. При помощи четырехпольных таблиц рассчитывались отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Оценка значимости различий количественных данных выполнялась при помощи критерия Манна – Уитни, качественных – критерия хи-квадрат (для значений более 10), критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса (для значений меньше 10), точный критерий Фишера (для значений менее 5). Корреляционный анализ выполнялся с использованием критерия Спирмена. Критический уровень статистической значимости различий выборочных данных (p) представлен значением $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При оценке уреазной активности биоптата в I группе выявлено, что 6 (17%) пациентов имели отрицательный результат Хелпил теста, 9 (25%) – невыраженную уреазную активность НР, а 21 (58%) – высокую ($p > 0,05$).

При проведении сравнительного анализа количества лейкоцитов, уровней СОЭ, СРБ и фибриногена на различий у пациентов основной группы с группой сравнения пациентов с ОКС, не имеющих заболеваний верхних отделов ЖКТ, не выявлено (табл. 1).

Таблица 1

Влияние наличия сопутствующих заболеваний верхних отделов ЖКТ на показатели маркеров воспаления у пациентов с ОКС

Показатель	ОКС с заболеваниями верхних отделов ЖКТ ($n=36$)			ОКС без заболеваний верхних отделов ЖКТ ($n=35$)			p
	n	M	m	n	M	m	
Лейкоциты, $10^9/л$	36	8,2	2,0	35	9,8	4,6	0,41
СОЭ, мм/ч	36	29,1	23,9	35	20,5	18,0	0,27
СРБ, мг/л	4	14,8	20,2	9	33,9	37,9	0,60
Фибриноген, г/л	18	423,1	159,7	28	408,5	155,7	0,56

Использованные статистические методы: критерий Манна – Уитни.

Корреляционный анализ, проведенный у пациентов с коморбидной патологией, не установил связи

между инфицированностью НР и отклонением маркеров воспаления (табл. 2).

Таблица 2

Влияние инфицированности НР на маркеры воспаления у пациентов с ОКС при наличии сопутствующих заболеваний верхних отделов ЖКТ

Показатель	Коэффициенты корреляции Спирмена	p
Лейкоциты	0,0065	$>0,05$
СОЭ	-0,144	$>0,05$
СРБ	-0,775	$>0,05$
Фибриноген	-0,063	$>0,05$

Использованные статистические методы: корреляционный анализ Спирмена.

Анализ уровней общего ХС, ЛПНП и ЛПВП не выявил различий в группах (табл. 3). Только уровень ТГ у пациентов в группе с заболеваниями верхних от-

делов ЖКТ был в 1,3 раза выше ($p < 0,05$), чем у пациентов без сопутствующей патологии (табл. 3).

Таблица 3

Влияние наличия сопутствующих заболеваний верхних отделов ЖКТ на показатели липидного профиля у пациентов с ОКС

Показатель	ОКС с заболеваниями верхних отделов ЖКТ (n=36)			ОКС без заболеваний верхних отделов ЖКТ (n=35)			p
	n	M	m	n	M	m	
Общий ХС, ммоль/л	36	4,6	1,6	35	4,7	1,3	0,60
ЛПНП, ммоль/л	36	2,8	1,3	35	2,9	1,1	0,61
ТГ, ммоль/л	36	1,6*	0,9	35	1,2*	0,6	0,012
ЛПВП, ммоль/л	36	1,1	0,4	35	1,1	0,3	0,68

Использованные статистические методы: критерий Манна – Уитни.

Примечание: * – $p < 0,05$.

Корреляционный анализ также показал умеренную прямую связь степени инфицированности НР с увеличением уровня общего ХС (табл. 4).

Таблица 4

Влияние инфицированности НР на компоненты липидного профиля у пациентов с ОКС при наличии сопутствующих заболеваний верхних отделов ЖКТ

Показатель	Коэффициенты корреляции Спирмена	P
Общий ХС	0,335*	<0,05
ЛПНП	0,266	>0,05
ТГ	0,043	>0,05
ЛПВП	0,013	>0,05

Использованные статистические методы:

корреляционный анализ Спирмена.

Примечание: * – $p < 0,05$.

По результатам КАГ (табл. 5) установлено, что поражение коронарных сосудов наблюдалось с одинаковой частотой в обеих группах. Но двухсосудистые поражения выявлены в 2,4 раза чаще у пациентов с ОКС без заболеваний верхних отделов ЖКТ (табл. 5), что подтверждается и при расчете ОШ возникновения двухсосудистого поражения в зависимости от наличия или отсутствия заболеваний верхних отделов ЖКТ (ОШ=0,27 [0,09–0,88], $p=0,048$). При этом отмечалась тенденция к увеличению поражения трех и более коронарных артерий в группе с сопутствующими заболеваниями верхних отделов ЖКТ – 67% против 47% в группе сравнения, но статистически достоверной разницы не получили ($p > 0,05$) (табл. 5).

Таблица 5

Влияние наличия сопутствующих заболеваний верхних отделов ЖКТ на результаты КАГ у пациентов с ОКС

Количество пораженных сосудов	ОКС с заболеваниями верхних отделов ЖКТ (n=36)			ОКС без заболеваний верхних отделов ЖКТ (n=35)			p	
	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ		
Однососудистые поражения	7	19	6–33	5	14	2–26	0,40	
Многососудистые поражения	29	81	67–94	30	86	74–98	0,40	
Из них:	2	5	14*	2–25	13	37*	21–53	0,023
	3 и более	24	67	16–67	17	49	14–35	0,12

Использованные статистические методы: хи-квадрат, хи-квадрат с поправкой Йейтса, точный критерий Фишера. Примечание: * – $p < 0,05$.

При статистических расчетах не удалось также установить влияния степени инфицирования НР на увеличение числа пораженных коронарных артерий

(табл. 6). Это подтвердили и расчет ОШ (табл. 7), и корреляционный анализ (коэффициент корреляции Спирмена = -0,241, $p > 0,05$).

Таблица 6

Степень инфицированности НР у пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных артерий при ОКС и наличии сопутствующих заболеваний верхних отделов ЖКТ

Инфицированность НР	1 сосуд (n=7)			2 сосуда (n=5)			3 сосуда и более (n=24)			P
	n	P, %	95% ДИ	n	P, %	95% ДИ	n	P, %	95% ДИ	
Отрицательная	–	–	–	1	20	0–56	5	21	4–37	0,42
Невысокая	3	43	5–80	–	–	–	6	25	7–43	0,24
Высокая	4	57	18–95	4	80	44–100	13	54	34–75	0,57
p	0,28			0,38			0,62			0,397

Использованные статистические методы: хи-квадрат с поправкой Йейтса, точный критерий Фишера.

Оценка влияния степени инфицированности НР на количество атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов с ОКС при наличии сопутствующих заболеваний верхних отделов ЖКТ

Инфицированность НР	ОШ	95% ДИ	p
Однососудистые поражения			
Отрицательная	н/д	н/д	н/д
Невысокая	2,88	0,5–16,48	0,47
Высокая	0,94	0,18–5	0,72
Двухсосудистые поражения			
Отрицательная	1,3	0,12–14,21	0,67
Невысокая	н/д	н/д	н/д
Высокая	3,29	0,33–32,94	0,57
Поражение 3 и более сосудов			
Отрицательная	2,9	0,3–28,07	0,64
Невысокая	1	0,2–4,96	0,68
Высокая	0,59	0,14–2,5	0,72

Использованные статистические методы: четырехпольные таблицы для расчета ОШ.

Таким образом:

1. Наличие сопутствующей патологии верхних отделов ЖКТ не влияет на изменение уровня воспалительных маркеров при ОКС.

2. У пациентов с ОКС и заболеваниями верхних отделов ЖКТ в 1,3 раза выше уровень триглицеридов в сравнении с пациентами без данной сопутствующей патологии.

3. Существует прямая взаимосвязь между инфицированностью НР и более высоким уровнем общего ХС у пациентов с ОКС и заболеваниями верхних отделов ЖКТ.

4. Наличие заболеваний верхних отделов ЖКТ достоверно не увеличивает частоту многососудистых поражений коронарных артерий.

Заключение

Согласно приведенным выше данным делаем вывод, что проблема коморбидной патологии – ОКС и заболеваний верхних отделов ЖКТ – остается актуальной и по сей день. Последняя группа заболеваний, сопровождая ОКС, вносит свои особенности в течение острых форм ИБС. Более высокие уровни ТГ и связь НР с повышением общего ХС у коморбидных пациентов заставляют практического врача уделить должное внимание выбору гиполипидемической терапии.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Ibanez B., James S., Agewall S. и др. Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017. Рабочая группа по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST Европейского общества кардиологов (ЕОК) // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23. – № 5. – С. 103-158. [Ibanez B., James S., Agewall S. et al. 2017. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. // *Russian Journal of Cardiology*. – 2018; 23(5): 103-158. (In Russ.)] <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-103-158>.

2. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В. и др.

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. Год утверждения 2016 // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26. – № 6. – С. 40–54. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Maev I.V. et al. Diagnostics and treatment of peptic ulcer: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. 2016. // *Russian journal gastroenterology, hepatology, koloproktology*. – 2016; 26 (6): 267-315. (In Russ.)]

3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27. – № 1. – С.50-61. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Sheptulin A.A. et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. // *Russian journal gastroenterology, hepatology, koloproktology*. – 2017; 26(1): 50-61. (In Russ.)]

4. Roffi M., Patrono C., Collet J.P. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). // *Eur Heart J*. – 2016; 37(3): 267-315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320.

5. Денисов И.Н., Кравченко А.Я., Будневский А.В. Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации. Руководство для врачей общей практики (семейных врачей). Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST. – 2014. [Denisov I.N., Kravchenko A.Ya., Budnevsky A.V. Assotsiatsiya vrachei obshchei praktiki (semeinykh vrachei) Rossiskoi Federatsii. Rukovodstvo dlya vrachei obshchei praktiki (semeinykh vrachei). Ostryi koronarnyi sindrom s pod'emom segmenta ST. – 2014. (In Russ.)]

6. Денисов И.Н., Шевкута Г.В. Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации. Руководство для врачей общей практики (семейных врачей). Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. – 2015. [Denisov I.N., SHEvkuta G.V. Assotsiatsiya vrachei obshchei praktiki (semeinykh vrachei) Rossiskoi Federatsii. Rukovodstvo dlya vrachei obshchei praktiki (semeinykh vrachei). Yazvonnaya bolezny' zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki. 2015. Association of General Practitioners (Family Physicians) of the Russian Federation. – 2015; 1-23. (In Russ.)]

7. Зубарева А.А., Чичерина Е.Н. Острый коронарный синдром и патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта // *Лечащий врач*. – 2016. – № 12. – С. 77-81. [Zubareva A.A., Chicherina E.N. Acute coronary syndrome and the upper gastrointestinal tract pathology. // *Lechaschi Vrach*. – 2016; 12: 77-81. (In Russ.)]
8. Айтбаев К.А. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез и возможности терапии. – Бишкек: «Гулчинар», 2009. [Aitbaev K.A. Ateroskleroz: sovremenniy vzglyad na patogenez i vozmozhnosti terapii. – Bishkek: Gulchinar; 2009. (In Russ.)]
9. Дворкин М.И. Этиопатогенетическая связь хеликобактерной инфекции с атеросклерозом // *Вестник КРСУ*. – 2014. – Том 14. – № 10. – С.101-104. [Dvorkin M.I. Etiopatogenetical relationship of the H. Pylori infection with atherosclerosis. // *Vestnik KRSU*. – 2014; 14(10): 101-104. (In Russ.)]
10. Кратов А.Е. Роль инфекции *Helicobacter pylori* в активации «окислительного стресса» у больных с обострением ишемической болезни сердца // *Медицинская иммунология*. – 2004. – Том 6. – № 6. – С. 541-546. [Kratov A.E. The role of *Helicobacter pylori* infection in the activation of «oxidative stress» in patients with exacerbation of ischemic heart disease. // *Medical immunology*. – 2004; 6(6): 541-546. (In Russ.)]
11. Павлов О.Н. Морфологические особенности хронического гастродуоденита у больных ишемической болезнью сердца // *Медицинский альманах*. – 2012. – № 1 (20). – С. 68-71. [Pavlov O.N. Morphological features of chronic gastroduodenitis in patients with ischemic heart disease. // *Medical almanac*. – 2012; 1(20): 68-71. (In Russ.)]
12. Arbustini E., Morbini P., Bello B.D. et al. From plaque biology to clinical setting. // *Am Heart J*. – 1999; 138 (2 Pt 2): 55-60.
13. Симонова Ж.Г., Мартусевич А.К., Тарловская Е.И. Функциональное состояние эндотелия у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и язвенной болезни гастродуоденальной зоны // *Медицинский альманах. Кардиология*. – 2013. – № 4 (28). – С. 115-118. [Simonova Zh.G., Martusevich A.K., Tarlovskaya E.I. Functional state of the endothelium in patients with a combination of ischemic heart disease and peptic ulcer of the gastroduodenal zone. // *Medical almanac. Cardiology*. – 2013; 4(28): 115-118. (In Russ.)]
14. Логинова С.В., Козлова И.В., Шварц Ю.Г. Показатели реполяризации миокарда, нарушения сердечного ритма у пациентов в сочетании ишемической болезни сердца и гастроэзофагиально-рефлюксной болезни в зависимости от наличия и степени выраженности хеликобактериоза // *Вестник аритмологии*. – 2005. – № 42. – С. 57-60. [Loginova S.V., Kozlova I.V., Shvarts Yu.G. The parameters of myocardial repolarization, cardiac arrhythmias in patients combined with coronary heart disease and gastroesophageal reflux disease, depending on the presence and severity of *Helicobacteriosis*. // *Journal of arrhythmology*. – 2005; 42:57-60. (In Russ.)]
15. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аллельный полиморфизм интерлейкина-1 β при хеликобактериозе // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. – 2008. – № 5. – С. 4-11. [Maev I.V., Kucheryavii Yu.A., Oganesyans T.S. Allelic polymorphism of interleukin-1 β in *Helicobacteriosis*. // *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. – 2008; 5: 4-11. (In Russ.)]
16. Colizzi C. et al. In vitro hyperreactivity to lipopolysaccharide in patients with history of unstable angina is not associated with seropositivity for Cytomegalovirus, *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae*. // *Cardiologia*. – 1999; 44(4): 377-380.
17. Rechciński T. et al. A comparison of titers of immunoglobulins A and G reacting with *Helicobacter pylori* antigens in patients with unstable angina and symptomless blood donors. // *Pol. Arch. Med. Wewn*. – 1999. – Vol. 102. – 5: 973-978.
18. Rader D.I. Inflammatory markers of coronary risk. // *North England Journal of Medicine*. – 2000; 343(16): 1179-82.
19. Ridker P.M., Hennekens C.H., Buring J.E., Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. // *North England Journal of Medicine*. – 2000; 342(12): 836-43.
20. Zimani P., Schwartz G.G., Olsson A.G. et al. Biomarkers of inflammation of the process, the incidence of recurrent non-fatal coronary events and deaths after acute coronary syndrome in the Miracl study (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering). // *Journal of American Heart Association*. – 2013; (1): 3-103.
21. Павлов О.Н. Корреляционные связи морфологических и гуморальных показателей при хеликобактериозе // *Терапевтическая гастроэнтерология*. – 2009. – С. 21-29. [Pavlov O.N. Correlation connections of morphological and humoral parameters in *Helicobacteriosis*. // *Therapeutic gastroenterology*. – 2009. – С. 21-29. (In Russ.)]
22. Хомерики С.Г., Касьяненко В.И. Лабораторная диагностика инфекции *Helicobacter pylori*. – С.-Петербург: ООО «АМА», 2011. [Homeriki S.G., Kasyanenko V.I. *Laboratornaya diagnostika infektsii Helicobacter pylori*. – St.-Petersburg: AMA; 2011. (In Russ.)]
23. Инструкция по применению тест-системы ХЕЛ-ПИЛ [Instruktsiya po primeneniyu test-sistemy HELPIL. (In Russ.)] Доступно по: <http://helicotest.com.ua/wp-content/uploads/2014/12/pdf>. Ссылка активна на 15.10.2021.

УДК 616.3:616.98:616-036.21

DOI 10.24412/2220-7880-2022-1-39-43

ВЛИЯНИЕ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

¹Шкляев А.Е., ²Галиханова Ю.И., ¹Зорина А.М.

¹ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия (426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281)

²БУЗ УР «Первая Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения УР», Ижевск, Россия (426039, г. Ижевск, Воткинское шоссе, д. 57), e-mail: galihanova_julia@mail.ru

Цель: уточнить влияние гастроэнтерологических проявлений на качество жизни пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Исследование проводилось на базе БУЗ УР ГКБ №8 МЗ УР и БУЗ УР 1 РКБ

МЗ УР. В исследовании участвовало 84 пациента с острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) в возрасте от 20 до 84 лет. Соотношение мужчин и женщин 1:1. С целью изучения качества жизни и состояния желудочно-кишечного тракта все пациенты отвечали на вопросы русскоязычной версии опросника GSRS. Всем пациентам была проведена ПЦР на новую коронавирусную инфекцию. При проведении исследования выявлены высокие баллы по данным опросника GSRS, что свидетельствует о неудовлетворительном качестве жизни пациентов с острой респираторной вирусной инфекцией; установлено, что выраженность гастроэнтерологических синдромов у женщин и у пациентов с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией была достоверно выше, чем у мужчин и пациентов с отрицательным результатом ПЦР на COVID-19 соответственно. В связи с поздним обращением пациентов за медицинской помощью и самостоятельным нерациональным приемом препаратов эффективность лечения острой респираторной вирусной инфекции снижается и дополнительно усугубляется течение гастроэнтерологической симптоматики.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, гастроэнтерологические симптомы, GSRS, острая респираторная вирусная инфекция.

IMPACT OF GASTROINTESTINAL MANIFESTATIONS ON DAILY LIFE OF PATIENTS WITH NOVEL CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

¹Shklyayev A.E., ²Galikhanova Yu.I., ¹Zorina A.M.

¹Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia (426034, Izhevsk, Kommunarov St., 281)

²First Republican Clinical Hospital, Izhevsk, Russia (426039, Izhevsk, Votkinskoe Shosse, 57),
e-mail: galihanova_julia@mail.ru

The article below aims to shed light on the impact of gastrointestinal manifestations on the quality of life of patients with novel coronavirus infection. The study was carried out in the city clinical hospital No. 8 and the first republican clinical hospital. The study involved 84 patients with acute respiratory viral infection (ARVI) aged 20 to 84 years. The ratio of men and women was 1:1. In order to study the quality of life and the state of the gastrointestinal tract, all the patients completed the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS). All the patients had PCR test for a novel coronavirus infection done. The GSRS answers showed high scores, which indicate that patients with ARVI were not quite satisfied with their life quality. It was found that the severity of gastrointestinal symptoms in women and patients with confirmed novel coronavirus infection was significantly higher than in men and patients with PCR-negative results, respectively. Many patients don't ask for medical help but take treatments all by themselves. It results in decrease of ARVI treatment effect and severity of gastrointestinal symptoms.

Keywords: coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, gastrointestinal manifestations, GSRS, acute respiratory viral infection.

Введение

В начале декабря 2019 г. в 11-миллионном городе Ухань (Китайская Народная Республика) произошла вспышка новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной одноцепочечным РНК-вирусом – SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) [1, 2]. 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения охарактеризовала принявшее мировой масштаб распространение новой коронавирусной инфекции COVID-19 как пандемию [3].

Известно, что новый вирус SARS-CoV-2 проникает в клетку через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2), который является точкой доступа вируса в клетку. Самой насыщенной АПФ-2-рецепторами тканью являются эпителиальные клетки альвеол легких, в связи с чем SARS-CoV-2 в первую очередь поражает клетки легких [4-6]. Тонкая кишка (ТК) также содержит большое количество АПФ-2-рецепторов в мембране энтероцитов и может вовлекаться в процесс, являясь входными воротами или депо SARS-CoV-2 [7]. Многочисленными сообщениями показано, что у пациентов с COVID-19 могут наблюдаться диарея и другие гастроэнтерологические проявления [8]. В когорте из 140 пациентов с COVID-19, проживающих в Ухане, симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

зарегистрированы у 39,6% лиц, включая тошноту (17,3%), диарею (12,9%) и рвоту (5,0%) [9]. Они являются следствием энтероколита, ассоциированного с инфекцией SARS-CoV-2 [10]. Некоторые авторы заметили, что у подобных пациентов прогноз хуже, чем у лиц без гастроинтестинальных симптомов [11, 12]. Дополнительным повреждающим фактором является агрессивная поликомпонентная терапия заболевания. Широкое применение антибактериальных препаратов приводит к увеличению частоты развития антибиотикоассоциированной диареи, в том числе и *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи [13, 14]. Степень тяжести диарейного синдрома связана с назначением комбинаций антибактериальных препаратов [15]. Также в этих условиях возможны обострение и декомпенсация хронической патологии пищеварительной системы, наличие и тяжесть которых могут значимо влиять на течение инфекции COVID-19 [16].

Одним из наиболее важных направлений современной медицины являются исследования в области качества жизни пациентов. В гастроэнтерологической практике с этой целью наиболее часто используется специфический опросник GSRS [17]. Качество жизни пациентов с новой коронавирусной инфекцией, имеющих желудочно-кишечные проявления, в настоящее время остается неизученным.

Цель работы: уточнить влияние гастроэнтерологических проявлений на качество жизни пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе БУЗ УР «ГКБ №8 МЗ УР» и БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР». В исследовании участвовало 84 пациента с острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) в возрасте от 20 до 84 лет (средний возраст составил $46,5 \pm 11,2$ года). Среди обследованных было 42 женщины (50,0%) и 42 мужчины (50,0%).

Исследование состояло из нескольких этапов. На первом этапе проводился сбор жалоб, данных анамнеза пациентов с ОРВИ для выявления симптомов поражения желудочно-кишечного тракта. С целью изучения качества жизни и состояния желудочно-кишечного тракта все пациенты отвечали на вопросы русскоязычной версии опросника GSRS, созданной исследователями Межнационального центра исследования качества жизни (Санкт-Петербург, 1998). Опросник GSRS состоит из 15 пунктов, которые преобразуются в 5 шкал: абдоминальная боль, рефлюкс-синдром, диарейный синдром, диспепсический синдром, синдром запоров. Показатели шкал колеблются от 1 до 7, более высокие значения соответствуют более выраженным симптомам и более низкому качеству жизни. После подписания информирован-

ного согласия пациенты самостоятельно заполняли опросники GSRS, включающие вопросы об их самочувствии за последние 7 дней. Затем производились подсчет баллов, сбор жалоб и анамнеза пациента. Следующий этап включал применение лабораторных методов, в том числе взятие ПЦР-теста на наличие РНК SARS CoV-2, по результатам которого были сформированы COVID-19-положительная группа и COVID-19-отрицательная группа.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с определением средних величин (M), ошибки репрезентативности ($\pm m$), критерия достоверности разницы показателей и коэффициента корреляции. Использовались методы вариационной статистики. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

На момент обращения в поликлинику 73,8% опрошенных считали себя больными в течение 1-й недели, 9,5% – менее 1-й недели, 7,1% – более 2–3 недель и 9,5% – более 1-го месяца. Стоит отметить, что мужчин в группе заболевших более 2–3 недель было 78,6% (на 57,2% больше, чем женщин в той же группе).

Основные жалобы пациентов, не связанные с желудочно-кишечным трактом, представлены на рисунке 1.

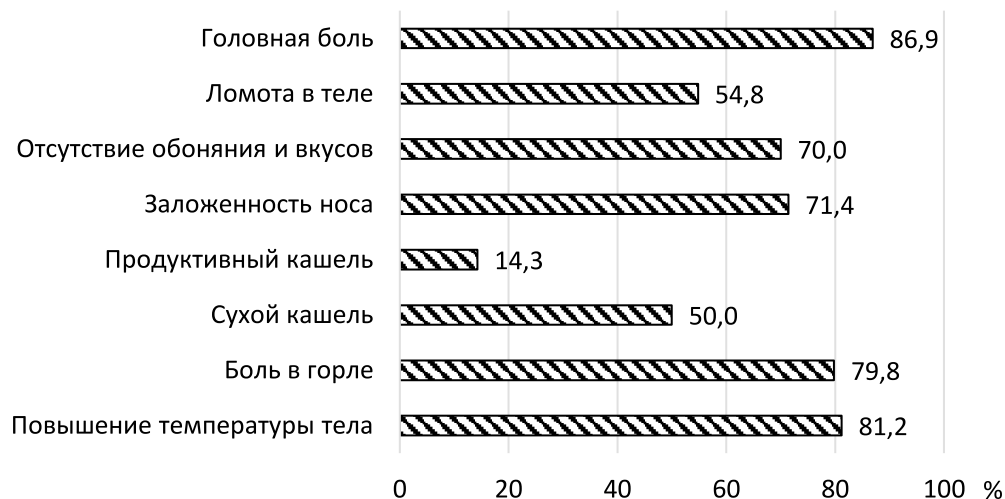


Рис. 1. Основные негастроэнтерологические жалобы пациентов

У абсолютного большинства (81,2%) участников исследования заболевание началось с повышения температуры тела, при этом у 76,5% опрошенных температура тела повышалась до субфебрильных цифр. Заложенность носа беспокоила чаще женщин, чем мужчин (соотношение 2:1), также женщины на 10,5% чаще отмечали отсутствие запахов и вкусов.

Из анамнеза была выяснено, что самостоятельно лечение до обращения в поликлинику начали 73,8% пациентов. В 87,0% случаев препаратами выбора были парацетамол и лекарственные средства, содержащие его в своем составе. В 5,0% случаев лечение начиналось с противовирусных препаратов. С антибактериальной терапии стартовали 8,0% пациентов. Симптоматическую терапию начали 88,0% опрошенных.

При детализации сопутствующих заболеваний пациенты чаще всего затруднялись ответить (42,0% опрошенных считали, что абсолютно здоровы, и только в ходе беседы выяснялся ряд хронических заболеваний). У 44,0% участников опроса в анамнезе имелись гипертоническая болезнь и другие заболевания сердечно-сосудистой системы, у 33,3% – патология желудочно-кишечного тракта (не имевшая обострений в предшествующие 6 месяцев), у 12,0% – сахарный диабет, у 9,5% – заболевания щитовидной железы, у 2,4% – онкологическая патология.

Для учета гендерных особенностей качества жизни пациенты были распределены по половому признаку (табл. 1).

Выраженность гастроэнтерологических синдромов, баллы (M±m)

Шкалы	Мужчины (n=42)	Женщины (n=42)	Все опрошенные (n=84)
Абдоминальный синдром	0,72±0,18	4,82±0,32*	2,77±0,25
Рефлюкс-синдром	3,75±0,36	5,16±0,33*	4,46±0,34
Синдром диареи	2,94±0,42	4,08±0,18*	3,51±0,31
Диспепсический синдром	4,50±0,27	5,40±0,42	4,95±0,34
Синдром запоров	4,35 ±0,30	3,66±0,24	4,01±0,27
Общий балл	16,26±0,31	23,12±0,29*	19,69±0,30

Примечание: * – статистическая значимость различий между группами $p < 0,001$.

При анализе выраженности всех синдромов средний балл ответов на вопросы опросника GSRS был выше 2, что свидетельствует о неудовлетворительном качестве жизни пациентов. Также стоит отметить, что выраженность абдоминального, диарейного и рефлюксного синдромов была достоверно выше у женщин. Пациенты с гастроэнтерологическими заболеваниями в анамнезе имели более высокие показатели по всем шкалам, чем пациенты без данной патологии.

По данным расчета корреляционной зависимости между продолжительностью болезни, симптоматикой ОРВИ, начала и способа лечения и выраженностью гастроэнтерологических синдромов выявлены следующие особенности.

Значимые корреляционные взаимосвязи у мужчин выявлены между выраженностью синдрома абдоминальной боли и длительностью заболевания более 2–3 недель ($r=0,39$, $p<0,05$), наличием сухого кашля ($r=0,32$, $p<0,05$), рефлюкс-синдромом и самостоятельным началом применения антибиотиков ($r=0,49$, $p<0,05$), синдромом диареи и началом применения антибиотиков ($r=0,46$, $p<0,05$), диспепси-

ческим синдромом и нарушением обоняния и вкуса ($r=0,36$, $p<0,05$).

У женщин корреляционные взаимосвязи были установлены между выраженностью синдрома абдоминальной боли и длительностью заболевания до 1 недели ($r=0,36$, $p<0,05$), выраженностью диспепсического синдрома и самостоятельным приемом противовирусных препаратов ($r=0,41$, $p<0,05$) и антибиотиков ($r=0,37$, $p<0,05$), выраженностью рефлюкс-синдрома и самостоятельным лечением антибиотиками ($r=0,38$, $p<0,05$), синдромом диареи и повышением температуры тела выше 38,0 градусов °C ($r=0,38$, $p<0,05$).

У всех пациентов с признаками ОРВИ был взят мазок из рото- и носоглотки для проведения ПЦР-исследования на новую коронавирусную инфекцию COVID-19. У 38,1% пациентов ПЦР тест на COVID-19 оказался положительным. Далее было проведено сравнение гастроэнтерологических проявлений у пациентов с отрицательным результатом ПЦР на новую коронавирусную инфекцию COVID-19 и пациентов с положительным результатом (табл. 2).

Таблица 2

Выраженность гастроэнтерологических синдромов у пациентов с учетом результата ПЦР на COVID-19, баллы (M±m)

Шкалы	Пациенты с ОРВИ с отрицательной ПЦР на COVID-19 (n=52)	Пациенты с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (n=32)
Абдоминальный синдром	0,64±0,16	4,90±0,34*
Рефлюкс-синдром	3,06±0,31	5,86±0,37*
Синдром диареи	2,79±0,22	4,23±0,40*
Диспепсический синдром	4,29±0,32	5,61±0,36*
Синдром запоров	3,49±0,24	4,53±0,30
Общий балл	14,27±0,25	25,13±0,36*

Примечание: * – статистическая значимость различий между группами $p < 0,001$.

При анализе данных опросника GSRS у пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19 наиболее частыми гастроэнтерологическими симптомами оказались диарея (56,3%), рвота (43,8%), боль в животе (25,0%), вздутие живота (53,1%). Выраженность абдоминального, диарейного, рефлюксного, диспепсического синдромов, а также суммарного балла опросника GSRS была достоверно выше у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. При этом сравниваемые группы были сопоставимы по имевшейся сопутствующей патологии органов пищеварения.

Всем пациентам было назначено лечение согласно клиническим рекомендациям по ведению больных с ОРВИ и новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Пациентам с выраженной гастро-

энтерологической симптоматикой дополнительно назначалась соответствующая терапия. Дальнейшая курация участников исследования осуществлялась терапевтом и гастроэнтерологом вплоть до реконвалесценции.

Выводы

1. Результаты исследования, проведенного с помощью опросника GSRS, свидетельствуют о неудовлетворительном качестве жизни пациентов с ОРВИ, в том числе с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

2. У пациентов с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией выраженность гастроэнтерологических симптомов достоверно выше, чем у пациентов с отрицательным результатом ПЦР на COVID-19.

3. При оценке гендерных различий при ОРВИ выраженность абдоминального, диарейного и рефлюксного синдромов достоверно выше у женщин.

4. Позднее обращение пациентов за медицинской помощью и самостоятельный прием антибиотиков не только снижают эффективность лечения ОРВИ, но и усугубляют имеющуюся гастроэнтерологическую симптоматику (выраженность абдоминального болевого, диспепсического и рефлюксного синдромов) у большинства пациентов.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

- Zhu N., Zhang D., Wang W. et al.; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. // *N. Engl. J. Med.* – 2020. Feb. 20; 382(8): 727-33. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
- Wu Y.C., Chen C.S., Chan Y.J. The outbreak of COVID-19: An overview. // *J. Chin. Med. Assoc.* – 2020 Mar; 83(3): 217-20. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000270.
- Вступительное слово Генерального директора на пресс-брифинге по COVID-19 11 марта 2020 г. [Opening address by the Director-General at a COVID-19 press briefing on March 11, 2020. Published online at WHO.int. (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.who.int/ru/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> Ссылка активна на 14.09.2021.
- Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical Characteristics of coronavirus Disease 2019 in China. // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Song Y., Liu P., Shi X.L. et al. SARS-CoV-2 induced diarrhea as onset symptom in patient with COVID-19. // *Gut.* 2020. – DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320891.
- Zhang W., Du R.H., Li B. et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. // *Emerg Microbes Infect.* – 2020; 9(1): 386-9. DOI: 10.1080/22221751.2020.1729071.
- Бахарев С.Д., Бауло Е.В., Быкова С.В., Дбар С.Р., Парфенов А.И. COVID-19 и тонкая кишка // *Терапевтический архив.* – 2021. – Т. 93. – № 3. – С. 343-347. [Bakharev S.D., Baulo E.V., Bykova S.V., Dbar S.R., Parfenov A.I. COVID-19 and the small intestine. // *Terapevticheskii Arkhiv.* – 2021; 93 (3): 343-347. (In Russ.)] DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200662.
- Маев И.В., Шпектор А.В., Васильева Е.Ю., Манчуров В.Н., Андреев Д.Н. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: экстрапульмональные проявления // *Терапевтический архив.* – 2020. – Т. 92. – № 8. – С. 4-11. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000767.
- Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y. et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan. // *China. Allergy.* – 2020. – Feb 19. DOI: 10.1111/all.14238. PMID: 32077115.
- Xiao F., Tang M., Zheng X. et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. // *Gastroenterology.* – 2020; 158(6): 1831-3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.055. e11833.
- Ahmed M. Coronavirus Disease 2019: A Gastroenterologist's Perspective in May 2020. // *Gastroenterology Res.* – 2020; 13(3): 89-95. DOI: 10.14740/gr1292.
- Ai J.-W., Zi H., Wang Y. et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Gastrointestinal Symptoms: An Analysis of Seven Patients in China. // *Front Med.* – 2020; 9(7): 308. DOI: 10.3389/fmed.2020.00308.
- Шкляев А.Е., Бессонов А.Г., Чушьялова Д.А., Михайлова М.Д., Мелешкина М.В. Сочетание новой коронавирусной инфекции COVID-19 и псевдомембранозного колита в раннем послеродовом периоде: клиническое наблюдение // *Акушерство и гинекология.* – 2021. – № 9. С. 232-236. [Shklyayev A.E., Bessonov A.G., Chushyalova D.A., Mikhailova M.D., Meleshkina M.V. Combination of new coronavirus infection COVID-19 and pseudomembranous colitis in the early postpartum period: clinical observation. // *Obstetrics and gynecology.* – 2021; 9: 232-236. (In Russ.)] DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.232-236>.
- Шкляев А.Е., Горбунов Ю.В., Комиссарова Н.В. Характеристика антибиотикоассоциированной диареи у больных с острым нарушением мозгового кровообращения // *Клиническая медицина.* – 2016. – Т. 94. – № 3. – С. 218-221. [Shklyayev A.E., Gorbunov Yu.V., Komissarova N.V. Characteristics of antibiotic-associated diarrhea in patients with acute cerebrovascular accident. // *Klinicheskaya meditsina.* – 2016; 94(3): 218-221. (In Russ.)] DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-3-218-221.
- Турчина М.С., Мишина А.С., Веремейчик А.Л., Резников Р.Г. Клинические особенности поражения желудочно-кишечного тракта у больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // *Актуальные проблемы медицины.* – 2021. – Т. 44. – № 1. – С. 5-15. [Turchina M.S., Mishina A.S., Veremeychik A.L., Reznikov R.G. Clinical features of gastrointestinal tract lesions in patients with new coronavirus infection COVID-19. // *Aktualnye problemy meditsiny.* – 2021; 44(1): 5-15. (In Russ.) DOI: 10.52575/2687-0940-2021-44-1-5-15.
- Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Педь В.И. и др. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации научного общества гастроэнтерологов России // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2020. – №7 (179). – С. 4-51. [Grinevich V.B., Kravchuk Yu.A., Ped' V.I. et al. Management of patients with diseases of the digestive system during the COVID-19 pandemic. Clinical recommendations of the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia. // *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* – 2020; 7(179): 4-51. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-179-7-4-51>.
- Шкляев А.Е., Горбунов Ю.В. Влияние пробиотической терапии на качество жизни пациентов с синдромом раздраженного кишечника // *Здоровье, демография, экология финно-угорских народов.* – 2015. – № 2. – С. 46-49. [Shklyayev A.E., Gorbunov Yu.V. Probiotic therapy effect on the quality of life of patients with irritable bowel syndrome. // *Health, Demography, Ecology of the Finno-Ugric Peoples.* – 2015; 2: 46-49. (In Russ.)]

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 616.316-008.8

DOI 10.24412/2220-7880-2022-1-44-46

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ЖИДКОКРИСТАЛЛИЧЕСКИХ ТЕКСТУР СМЕШАННОЙ СЛЮНЫ У МОЛОДЫХ КУРИЛЬЩИКОВ ТАБАКА

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

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия (620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3), e-mail: ugma-elovik@yandex.ru, vevaska500@mail.ru

²ФГАОУ ВО «Уральский федеральный государственный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург, Россия (620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19)

Смешанная слюна (СС) является обменной средой, поддерживающей гомеостаз полости рта, участвует в переработке пищевых продуктов, принимает участие в реализации патологических процессов и играет основную роль в сохранении интеграции тканей полости рта. СС – одна из важнейших и доступных для исследования биологических жидкостей организма человека. Цель: выявить различия жидкокристаллических текстур СС у молодых людей в норме и при курении. Проведено обследование 30 добровольцев (10 женщин и 20 мужчин) в возрасте от 20 до 27 лет (средний возраст – 23,5±1,6 года). Сформированы 2 группы по 15 человек: 1-я – курящие, 2-я – некурящие (группа сравнения). Результаты исследования показывают, что курение табака у молодых людей негативно влияет на жидкокристаллические текстуры. Функции слюны ухудшаются, создаются условия для возникновения и развития различных патологических процессов в полости рта. Диагностированы различия жидкокристаллических текстур СС у молодых людей в обеих группах ($p \leq 0,05$). В данной работе описаны морфологические признаки, характеризующие вариабельность жидкокристаллических текстур СС в норме и при курении (у молодых курильщиков). Анализ вариабельности оптических форм, количества, расположения и морфологии жидкокристаллических текстур смешанной слюны свидетельствует о нарушении свойств и состава слюны. Образование «патологического» типа текстур у молодых пациентов-курильщиков может рассматриваться как маркер, характеризующий неблагоприятное состояние полости рта, слюнных желез и организма в целом.

Ключевые слова: смешанная слюна, молодые курильщики, жидкокристаллические текстуры.

VARIABILITY OF LIQUID CRYSTAL TEXTURES OF MIXED SALIVA IN YOUNG TOBACCO SMOKERS

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

¹Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia (620028, Ekaterinburg, Repin St., 3), e-mail: ugma-elovik@yandex.ru, vevaska500@mail.ru

²Ural Federal State University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin, Ekaterinburg, Russia (620002, Ekaterinburg, Mira St., 19)

Mixed saliva (MS) is an exchange medium that supports oral homeostasis, participates in food processing, participates in the implementation of pathological processes and plays a major role in maintaining the integration of oral tissues. MS is one of the most important and accessible biological fluids of the human body. The objective of the article is to identify differences in the liquid crystal textures of MS in young smoking and non-smoking people. A survey of 30 volunteers (10 women and 20 men) aged 20 to 27 years (average age – 23.5±1.6 years) has been conducted. 2 groups of 15 people were formed: 1st – smokers, 2nd – non-smokers (comparison group). The results of the study show that tobacco smoking in young people has a negative effect on liquid crystal textures. The functions of saliva are affected, risks for emergence and development of various pathological processes in the oral cavity are increasing. Differences in liquid crystal textures of MS have been diagnosed in young people in both groups ($p \leq 0.05$). This paper describes morphological features that characterize the variability of liquid crystal textures of MS in young smoking and non-smoking people. Analysis of the variability of optical shapes, quantity, location and morphology of liquid crystal textures of mixed saliva indicates a violation of the properties and composition of saliva. The formation of «pathological» type of textures in young smokers can be considered as a marker characterizing the unfavorable state of the oral cavity, salivary glands and the body as a whole.

Keywords: mixed saliva, young smokers, liquid crystal textures.

Смешанная слюна (СС) – одна из важнейших и доступных для исследования биологических жидкостей организма человека. СС участвует в переработ-

ке пищевых продуктов, а также является обменной средой, поддерживающей гомеостаз полости рта. СС непосредственно связана с внутренней средой

организма, принимает участие в реализации практически любого патологического процесса и играет главную роль в сохранении интеграции тканей полости рта. Помимо этого, СС обладает текучестью, вязкостью, что сочетается с оптическими свойствами кристаллов (двулучепреломление и анизотропия), а также молекулярным упорядочением. Это позволяет провести систематизацию и анализ варибельности форм, количества, расположения и морфологии жидкокристаллических текстур (ЖКТ) СС как маркеров, характеризующих благоприятное и неблагоприятное состояние полости рта, слюнных желез и организма в целом [1–4].

Результаты исследований показывают, что при курении табака у молодых людей ухудшаются функции слюны, создаются условия для возникновения и развития различных патологических процессов в полости рта, что негативно влияет на ЖКТ [5–9].

Основным методом изучения ЖКТ является поляризационная микроскопия. Анализ оптических форм ЖКТ в поляризованном свете позволяет судить о молекулярном упорядочении СС в ЖК фазе. Весомая роль в реализации механизмов защиты принадлежит СС. Исследование варибельности ЖКТ в норме и при курении, приводящем к нарушению свойств и состава СС, весьма актуально [1–4]. Все это обусловило целесообразность проведения данной работы.

Цель исследования: выявить различия жидкокристаллических текстур смешанной слюны у молодых людей в норме и при курении.

Материалы и методы

Работа выполнена на кафедре терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний, на кафедре ортопедической стоматологии и стоматологии общей практики Уральского государственного медицинского университета (ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ), а также на кафедре моделирования управляемых систем и интеллектуальных информационных технологий ФГБОУ ВО Уральского федерального университета (УрФУ).

В исследовании участвовали 30 добровольцев (10 женщин и 20 мужчин) в возрасте от 20 до 27 лет (средний возраст – $23,5 \pm 1,6$ года). На основании обследования сформировано две группы участников по 15 человек. Первую группу составили курящие, вторая группа (группа сравнения) сформирована из некурящих добровольцев.

Клиническое обследование полости рта включало анализ анамнестических данных, осмотр, определение индекса гигиены Грина – Вермильона, КПУ зубов, состояния СОПР, индекса воспаления десны – РМА (Рампа), заполнение карты стоматологического обследования. Пациенты не имели медицинских противопоказаний.

Материалом исследования служила нестимулированная СС. У женщин слюну собирали в лютеиновую фазу менструального цикла. У каждого пациента стерильным инструментом забирали СС со дна полости рта натошак (или через 3 часа после приема пищи) после чистки зубов и полоскания полости рта дистиллированной водой.

Исследование СС проводили по следующим параметрам: качественный анализ секрета – характеристика цвета, прозрачности, определение включений,

вязкости, функциональной активности малых слюнных желез (ФАМСЖ), кристаллооптические характеристики.

Варибельность оптических форм ЖКТ СС исследовали методом поляризационной микроскопии на поляризационном микроскопе МБИ-15 при увеличении $\times 200$ раз в скрещенном положении поляризаторов (патент № 2109287), фотографировали и анализировали в соответствии с кодировкой структурных признаков для биожидкостей. В данной работе нами описаны морфологические признаки, характеризующие варибельность жидкокристаллических текстур СС в норме и у молодых курильщиков.

Результаты исследования обработаны с помощью методов математической статистики. Использован пакет прикладных программ Statistica 6.0. Данные представлены в виде средних арифметических величин и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Для установления достоверности различий использовано t -распределение Стьюдента. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ результатов пациентов первой группы выявил «патологические» оптические формы: атипичные формы (АФ), миелиновые формы (МФ) – в 28%, веерная текстура (ВТ) средних и крупных размеров – в 35% наблюдений (рис. 1а).

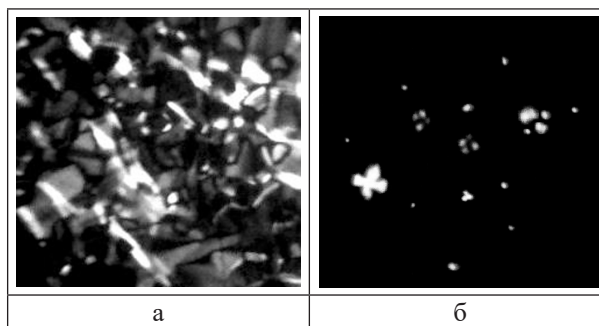


Рис. 1. Текстуры смешанной слюны у пациентов обеих групп исследования (а – веерная текстура, б – сферолиты)

Отмечены: морфологическая связь МФ–ВТ почти в 22% наблюдений, конфокальные (КТ) и полигональные (ПТ) текстуры – в 21%, встречаются окрашенные элементы (ОЭ) АФ серо-оранжевого цвета (яркое свечение в поляризованном свете). В то же время игольчатые кристаллы не выявлены. Иные ЖКТ – ЖК линии, конфокальные текстуры, сферолиты и дендриты – также не определены.

У пациентов второй группы «физиологические» оптические формы в СС выявлены: отсутствие текстур – в 48% случаев, в 20% наблюдаются единичные ЖК линии, в 10% – сферолиты мелких размеров (рис. 1б), дендриты, область анизотропии – примерно в равном соотношении, «патологических» оптических форм ЖК текстур не выявлено.

Варибельность жидкокристаллических текстур смешанной слюны у пациентов обеих групп исследования представлена на диаграмме (рис. 2).

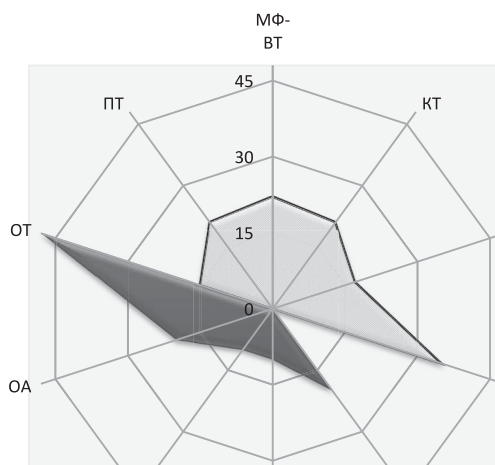


Рис. 2. Вариабельность жидкокристаллических текстур смешанной слюны молодых людей в норме и при курении у пациентов двух групп исследования

Наличие в значительном количестве ВТ и АФ, появление морфологической связи ВТ-МФ и особенно ОЭ текстуры является критерием дезадаптации, маркером патологических состояний, формирования неблагоприятных условий для процессов репарации в полости рта и развития возможных клинических осложнений. Наличие ЖК линий, сферолитов мелких размеров, дендритов, отсутствие текстур отражает структурную гетерогенность анализируемой среды СС и соответствует «физиологическому» типу.

Выводы:

1. Диагностированы различия ЖКТ СС у молодых людей в норме и при курении ($p \leq 0,05$).
2. Анализ вариабельности оптических форм, количества, расположения и морфологии ЖКТ СС свидетельствует о корреляции с курением ($p \leq 0,05$), которое вызывает нарушения свойств и состава слюны.
3. Образование ЖКТ СС «патологического» типа у молодых пациентов-курильщиков демонстрирует десинхронизацию текстурообразования ($p \leq 0,05$) и может рассматриваться как маркер, характеризующий неблагоприятное состояние полости рта, слюнных желез 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. Еловикова Т.М., Карасева В.В., Жолудев С.Е., Скурихина Я.С., Мирсаев Т.Д. Характеристика параметров 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.
2. Elovikova T., Karaseva V., Skurikhina Ya., Kosheev A., Yepishova A. Evaluation of non-specific resistance of the oral mucosa in tobacco smokers. // *Actual Problems in Dentistry*. – 2020; 16(1): 30-34.
3. Еловикова Т.М., Саблина С.Н., Ермишина Е.Ю., Кошечев А.С. Анализ влияния лечебно-профилактической

зубной пасты, содержащей novamin, на состояние органов полости рта у молодых курильщиков табака // *Стоматология*. – 2021. – Т. 100. – № 3. – С. 35-39. [Elovikova T.M., Sablina S.N., Ermishina E.Yu., Kosheev A.S. Analysis of the effect of therapeutic and prophylactic toothpaste containing novamin on the condition of the oral organs in young tobacco smokers. // *Dentistry*. – 2021; 100(3): 35-39. (In Russ.)] DOI: 10.17116/stomat202110003135.

4. Строкина Е.С. Изменения параметров смешанной слюны у курильщиков после применения новой восстанавливающей эмаль-гелевой зубной пасты // *Материалы Международного конгресса «Стоматология Большого Урала»*. – 2020. – С. 125-127. [Strokina E.S. Izmeneniya parametrov smeshannoi slyuny u kuril'shnikov posle primeneniya novoi vosstanavlivajushhei emal'-gelevoi zubnoi pasty. *Materiály Mezhdunarodnogo kongressa «Stomatologiya Bol'shogo Urala»*. – 2020. – P. 125-127. (In Russ.)]

5. Войнаков Д.Е. Анализ ценностного отношения студентов III курса стоматологического факультета к здоровому образу жизни и стоматологическому здоровью // В сб.: *Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. V Международная научно-практическая конференция молодых ученых и студентов*. – 2020. – С. 179-184. [Voynakov D.E. Analiz tsennostnogo otnosheniya studentov III kursa stomatologicheskogo fakul'teta k zdorovomu obrazu zhizni i stomatologicheskomu zdorov'yu. In: *Aktual'nye voprosy sovremennoi meditsinskoj nauki i zdravookhraneniya. V Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya molodykh uchonykh i studentov*. – 2020. – P. 179-184. (In Russ.)]

6. Ермишина Е.Ю. Параметры кинетики реминерализации эмали зубов после применения новой зубной пасты против курения // *Актуальные вопросы стоматологии. Всероссийская V научно-практическая конференция с международным участием*. – Киров, 2021. – С. 64-66. [Ermishina E.Yu. Parametry kinetiki remineralizatsii emali zubov posle primeneniya novoi zubnoi pasty protiv kureniya. *Aktual'nye voprosy stomatologii. Vserossiiskaya V nauchno-prakticheskaya konferentsiya s mezhdunarodnym uchastiem*. Kirov, 2021. – P. 64-66. (In Russ.)]

7. Осипова М.В., Орехова Л.Ю., Белова Е.А. Эпидемиологические показатели и модель развития, профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта у курящего населения // *Проблемы стоматологии*. – 2018. – Т. 14. – № 4. – С. 38-44. [Osipova M.V., Orekhova L.Yu., Belova E.A. Epidemiological indicators and a model for the development, prevention and treatment of inflammatory periodontal diseases in the smoking population. // *Problems of Dentistry*. – 2018; 14 (4): 38-44 (In Russ.)]

8. Саблина С.Н., Князев В.М. Сравнительная оценка биоэтического восприятия студенческой молодежи при обучении в медицинском университете // *Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. Материалы VI Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов*. – 2021. – С. 361-366. [Sablina S.N., Knyazev V.M. Sravnitel'naya otsenka bioeticheskogo vospriyatiya studencheskoi molodezhi pri obuchenii v meditsinskom universitete. *Aktual'nye voprosy sovremennoi meditsinskoj nauki i zdravookhraneniya. Materiály VI Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii molodykh uchonykh i studentov*. – 2021. – P. 361-366. (In Russ.)]

9. Карасева В.В., Жолудев С.Е. Результаты мониторинга мнения студентов медицинского университета о различных видах курения // *Медицинское образование сегодня*. – 2021. – № 2 (14). – С. 28-36. [Karaseva V.V., Zholudev S.E. Results of monitoring the opinion of medical University students on various types of smoking. // *Meditsinskoe obrazovanie segodnya*. – 2021; 2(14): 28-36. (In Russ.)]

АПРОБАЦИЯ ОПРОСНИКА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ЛИЦ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Зыкина Е.Ю., Симонова Ж.Г.

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

Цель исследования: апробация опросника для выявления лиц с риском развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). В исследование включены 160 пациентов. Группу исследования составили 100 пациентов с клиническими и лабораторно-инструментальными признаками НАЖБП. Контрольную группу составили 60 пациентов без НАЖБП. Диагноз НАЖБП был установлен на основании проведенного обследования как диагноз исключения другой патологии печени у пациентов с ультразвуковыми признаками жирового гепатоза. На основании жалоб и основных факторов риска развития стеатоза печени сформирован опросник для выявления лиц с риском развития НАЖБП. Оценка опросника проводилась с помощью ROC-анализа. Площадь под ROC-кривой составила 0,955. Пациенты, набравшие 4,5 балла с чувствительностью 86% и специфичностью 96%, имели НАЖБП. Точка отсечения в диапазоне от 4 до 5 обеспечивала хороший компромисс между чувствительностью и специфичностью, а также высокие показатели правильной классификации для диагностики НАЖБП. Продемонстрирована обоснованность опросника для выявления лиц с риском развития НАЖБП. Опросник может быть рекомендован к широкому применению.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, факторы риска, опросник.

QUESTIONNAIRE TESTING TO IDENTIFY PERSONS AT RISK OF DEVELOPING NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Zykina E. Yu., Simonova Zh. G.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: simonova-kirov@rambler.ru

The aim of the study is to test a questionnaire designed to identify individuals at risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). The study included 160 patients. The study group was 100 patients with clinical and laboratory-proved signs of NAFLD. The control group was 60 patients without NAFLD. The diagnosis of NAFLD was established on the basis of an examination as a diagnosis excluding other liver pathologies in patients with signs of fatty hepatosis revealed via ultrasound. The questionnaire has been made on complaints and major risk factors for hepatic steatosis in order to identify those at risk for NAFLD. The questionnaire was evaluated by ROC analysis. The area under the ROC-curve was 0.955. Patients with 4.5 points with 86% sensitivity and 96% specificity had NAFLD. A cut-off point ranging from 4 to 5 provided a good trade-off between sensitivity and specificity, as well as high rates of correct classification for NAFLD diagnosis. The validity of the questionnaire for identifying persons at risk of NAFLD has been demonstrated. The questionnaire may be recommended for wide use.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, risk factors, questionnaire.

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее распространенной хронической болезнью печени, поражая около 25–30% взрослого населения в западных странах, но ее распространенность растет также в развивающихся странах, в частности в Южной Америке и Восточной Азии [1]. Малоподвижный образ жизни и неправильные привычки питания являются основными причинами этого изменения, а также сопутствующего роста метаболических заболеваний, таких как ожирение и диабет. Фактически распространенность НАЖБП колеблется от 50% до 75% у пациентов с диабетом II типа [2, 3] и, согласно различным исследованиям, от 80% до 90% – у пациентов с ожирением [4, 5]. Прогрессирование заболевания приводит к развитию неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и цирроза печени, по прогнозам, НАЖБП станет ведущей причиной трансплантации печени к 2030 году [6]. Помимо смертности, связанной с патологией печени, большое

количество исследований показало, что больные с НАЖБП также подвергаются высокому риску сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), что является основной причиной смерти у этих пациентов [7]. Диагноз НАЖБП требует доказательств стеатоза печени либо путем визуализации, либо гистологического исследования, и исключения вторичных причин накопления жира в печени, таких как использование стеатогенных препаратов (например, глюкокортикостероидов, амиодарона, метотрексата), наследственные расстройства (например, болезнь Уилсона, дефицит антитрипсина альфа-1) или вирусные инфекции (например, HCV-инфекция). Кроме того, ежедневное потребление алкоголя не должно превышать 30 г для мужчин и 20 г для женщин в день [8], либо 20 г/день и 10 г/день соответственно, согласно другим источникам [9, 10].

Несмотря на существование научно обоснованных рекомендаций по диагностике и лечению, многие пациенты с НАЖБП по-прежнему остаются

недиагностированными. НАЖБП может оставаться не выявленной по многим причинам. Скрининг на НАЖБП, который фокусируется только на пациентах, отвечающих определенному набору характеристик, таких как наличие метаболического синдрома, ожирения, может не выявить НАЖБП среди лиц в общей популяции.

Следовательно, существует необходимость в простом методе, помогающем идентифицировать лиц, которые могут страдать НАЖБП. Простой скрининговый инструмент для самооценки риска наличия НАЖБП может способствовать повышению осведомленности, более раннему распознаванию симптомов и факторов риска данного заболевания и, как следствие, использованию дополнительных методов обследования для точной диагностики. Распространение такого инструмента среди населения в целом может побудить людей обратиться за медицинской помощью. Этот инструмент также может помочь врачам в выявлении тех лиц, которым требуется дальнейшее обследование на предмет выявления НАЖБП. В доступной отечественной и зарубежной литературе нами не обнаружено ни одного упоминания опросника, который мог бы быть использован для идентификации пациентов с НАЖБП. Поэтому мы разработали простой инструмент скрининга для выявления пациентов с возможной НАЖБП в общей популяции. Обследование населения представляется собой анкету из 15 пунктов. Нашей целью было создать опросник, имеющий простую структуру, ясные формулировки утверждений, легкий в заполнении и который не требовал бы сложных вычислений результатов. Благодаря этим качествам заполнение опросника занимает менее 5 мин., а подсчет результатов может быть выполнен менее чем за минуту. Особый интерес представляла разработка инструмента скрининга, подходящего для населения в целом, а не только для пациентов, уже обращающихся за лечением.

Целью исследования явилась апробация опросника для выявления лиц с риском развития неалкогольной жировой болезни печени.

Материал и методы

Исследование проводилось на кафедре госпитальной терапии ФГБОУ ВО Кировского государственного медицинского университета Минздрава России. Группу исследования составили 100 пациентов с клиническими и лабораторно-инструментальными признаками НАЖБП. Контрольную группу составили 60 пациентов без НАЖБП. Критерии включения: информированное согласие пациента на участие в исследовании, возраст 18–85 лет. Критерии исключения: отказ пациента от участия в исследовании, наличие тяжелой сопутствующей патологии (онкологические заболевания, тяжелая форма печеночной и почечной недостаточности). Диагноз НАЖБП был установлен на основании проведенного обследования как диагноз исключения другой патологии печени у пациентов с ультразвуковыми признаками жирового гепатоза.

Для составления опросника по НАЖБП были использованы вопросы, отражающие основные факторы риска развития стеатоза печени [11–13]. Макет анкеты отражен на рисунке 1.

Опросник для выявления лиц с риском развития НАЖБП

ФИО _____

Инструкция. Пожалуйста, заполните эту анкету. В каждом вопросе отметьте только один вариант ответа, который соответствует утверждению, наиболее близкому Вашему состоянию сегодня.

Номер вопроса	Формулировка вопроса	Верный ответ	
		Да-1балл	Нет-0 баллов
1	Ваш возраст старше 30 лет?		
2	Вы страдаете повышенным артериальным давлением (гипертонической болезнью, артериальной гипертензией)?		
3	Вы страдаете сахарным диабетом 2 типа?		
4	Вы страдаете апноэ во сне?		
5	В последнее время Вас беспокоят немотивированные слабость, утомляемость, дискомфорт в правом подреберье?		
6	Окружность Вашей талии больше (для женщин) 80см, (для мужчин) 94см?		
7	Ваш ИМТ (индекс массы тела) равен или выше 25 кг/м ² ? ИМТ= Масса тела (кг)/Рост(м) ² Рост (м)		
8	У Вас был инфаркт миокарда, инсульт (ОНМК)? Вы страдаете ИБС (ишемической болезнью сердца)?		
9	У вас было обнаружено ранее какое-либо из перечисленных заболеваний: синдром поликистозных яичников, гипотиреоз, гипогонадизм, гипопитуитаризм (гипофункция гипофиза)?		
10	Проводилось ли Вам хирургическое вмешательство на брюшной полости: гастропластика, сиюно-идеальное шунтирование, резекция тонкой кишки?		
11	Были ли у Вас эпизоды длительного голодания (более 5 дней)?		
12	Были ли у Вас случаи резкого снижения массы тела?		
13	Вы принимали когда-либо один из перечисленных препаратов: тамоксифен, амноларон (кордарон), изониазид, метотрексат, метилдопа, тетрациклин, анаболические стероиды, вальпроевая кислота, 5-фторурацил, глюкокортикоиды?		
14	Можно ли сказать, что у вас низкая физическая активность в течение дня и Вы НЕ занимаетесь физическими тренировками в настоящее время?		
15	Вы часто употребляете в пищу продукты, содержащие сахар и другие углеводы (хлеб, белый рис, картофель)?		

Сумма баллов _____ **Риск НАЖБП**
 0-2 балла _____ низкий риск
 3-4 балла _____ умеренный риск
 5 и более баллов _____ высокий риск

Рис. 1. Макет анкеты для выявления лиц с риском развития НАЖБП

Наличие всего 15 вопросов в составе опросника сокращает время его заполнения пациентом и упрощает процесс интерпретации полученных данных. Ответы на вопросы анкеты подразумевают выбор из двух вариантов: «да» либо «нет», а оценка производится в баллах, где 0 – «нет», 1 – «да». Значения ответов суммировались по каждому из вопросов, чтобы получить оценку по шкале от 0 (маловероятно наличие НАЖБП) до 15 (вероятно наличие НАЖБП).

Статистический анализ проведен с использованием программного обеспечения SPSS 28.0, разработчиком которой является компания SPSS Inc., и Statistica 11.0, разработанной компанией StatSoft. Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных признаков в виде абсолютных (n) и относительных величин (%). Оценка характеристик распределения количественных данных выполнялась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные данные, имеющие близкое к нормальному распределение в совокупности, представлены с помощью средней арифметической, стандартного отклонения (M±σ). Количественные данные, имеющие распределение, отличное от нормального, представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха между 25-м и 75-м про-

центелем (Q1; Q3). Сравнение количественных данных между двумя группами при нормальном распределении выполнялось с помощью параметрического t-критерия Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, – непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Качественные показатели представлены в виде частоты встречаемости в абсолютных значениях и процентном соотношении. Сравнение качественных переменных проводили с использованием критерия χ^2 , при числе наблюдений менее 5 использовался точный критерий Фишера (F). Уровень значимости принят равным $p < 0,05$. Для оценки диагностической значимости разработанного опросника применялся метод анализа ROC-кривых.

Результаты исследования

Средний возраст в группе исследования составил 54 [44; 64] года, в контрольной – 29 [24,5; 46,5] лет ($p < 0,01$). В группе исследования 40% составляли пациенты мужского пола ($n=40$ человек), 60% – женского ($n=60$ человек). В группе сравнения женщин было 48% ($n=29$), мужчин – 52% ($n=31$). По полу различия между группами были статистически не значимы ($p=0,303$; $\chi^2 = 1,062$). ИМТ в группе исследования был равен 31,1 [28,2; 34,9] кг/м², в группе сравнения – 24,5 [23,1; 25,7] кг/м² ($p < 0,01$).

При оценке опросника для выявления лиц с риском развития НАЖБП с помощью ROC-анализа была построена следующая кривая (Receiver operating characteristic, или ROC-curve) (рис. 2). Для оценки качества построенной ROC-кривой вычисляли площадь под кривой (Area Under Curve – AUC). Качество правильной диагностики наличия/отсутствия заболевания оценивается чувствительностью (Se) модели

(долей верно спрогнозированных случаев наличия заболевания) и специфичностью (Sp) (долей верно прогнозированных случаев отсутствия заболевания) [14].

Показатели (AUC, чувствительность, специфичность) оценивали по шкале:

- ≥0 и <0,5 – неудовлетворительно;
- ≥0,5 и <0,7 – удовлетворительно;
- ≥0,7 и <0,9 – хорошо;
- ≥0,9 и <1 – отлично.

Оптимальный порог отсечения (cut off value) составил показатель с наибольшей чувствительностью и специфичностью.

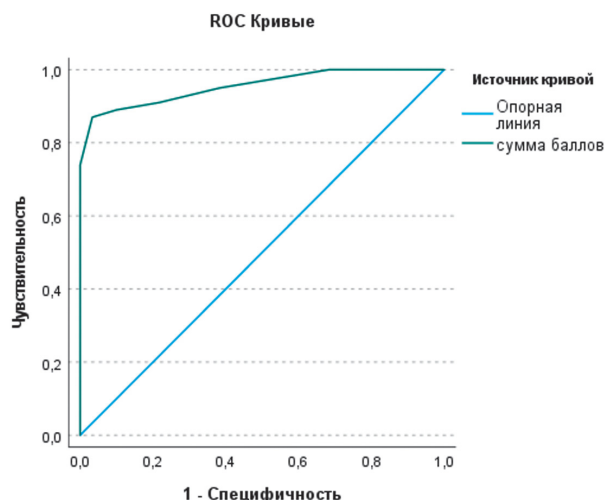


Рис. 2. ROC-кривая диагностической способности прогноза НАЖБП с помощью опросника для выявления лиц с риском развития НАЖБП

Таблица 1

Координаты кривой

Точка отсечения (cut-off)	Чувствительность (Se)	1 – специфичность	Специфичность (Sp)	Чувствительность + специфичность (Se+Sp)
-1,00	1,000	1,000	0,000	1,000
0,50	1,000	0,683	0,317	1,317
1,50	0,950	0,383	0,617	1,567
2,50	0,910	0,200	0,800	1,710
3,50	0,890	0,100	0,900	1,790
4,50	0,860	0,033	0,967	1,827
5,50	0,730	0,000	1,000	1,730
6,50	0,520	0,000	1,000	1,520
7,50	0,300	0,000	1,000	1,300
8,50	0,190	0,000	1,000	1,190
9,50	0,090	0,000	1,000	1,090
11,00	0,020	0,000	1,000	1,020
13,00	0,000	0,000	1,000	1,000

Площадь под ROC-кривой составила 0,955. Данное значение позволяет сделать вывод о высокой прогностической силе построенной модели. Основываясь на чувствительности (86%) и специфичности (96%) для общего балла, видим, что коэффициент положительной вероятности для опроса составил 4,5. Более низкие баллы по точкам отсечения были связаны с более высокой чувствительностью и более низкой специфичностью, в то время как более высокие баллы приводили к более низкой чувствительности и более высокой специфичности. Точка отсечения в диапазоне

от 4 до 5 обеспечивала хороший компромисс между чувствительностью и специфичностью, а также высокие показатели правильной классификации для диагностики НАЖБП.

Обсуждение

Простые инструменты необходимы, чтобы помочь своевременно выявить людей, страдающих НАЖБП. Краткий, простой в заполнении опросник, основанный на информации, сообщаемой пациентом, может служить первым этапом скрининга. Скри-

нингвая оценка может помочь врачам-клиницистам идентифицировать пациентов с риском развития НАЖБП и своевременно установить диагноз. Кроме того, распространение скрининга НАЖБП среди населения в целом может побудить людей из группы риска обратиться к врачу. Это исследование представляет собой разработку и первоначальную проверку простого, надежного, скринингового вопросника по НАЖБП. Опросник идентифицирует симптомы и риски, а также рассматривает возраст в качестве фактора скрининга НАЖБП. Опросник уникален тем, что представляет собой анкету с самооценкой, в которой используется система подсчета баллов для прогнозирования диагноза НАЖБП. Не все отдельные элементы опросника являются значимыми предикторами НАЖБП, но их комбинация позволила получить хорошо подходящую модель и итоговый балл, который хорошо зарекомендовал себя в тестах чувствительности и специфичности. Нами было протестировано несколько различных версий анкет. Это позволило определить вопросы, которые могли бы быть легко поняты и быстро заполнены пациентами.

Выводы

1. Нами продемонстрирована обоснованность опросника для выявления лиц с риском развития НАЖБП. Более высокие баллы по шкале опросника могут быть интерпретированы как указывающие на повышенную вероятность диагноза НАЖБП.

2. Опросник может быть рекомендован к широкому применению. Использование данного способа может повысить эффективность выявления НАЖБП.

3. Важно понимать, что распространенность НАЖБП была выше в исследуемой когорте, чем можно было бы ожидать в выборках населения в целом, что, возможно, повысило положительную прогностическую ценность опросника. Поэтому требуется дальнейшая проверка в независимой общей выборке.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/ References

1. Younossi Z., Anstee Q.M., Marietti M. et al. Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2018; 15: 11–20. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.109.
2. Bedogni G., Miglioli L., Masutti F. et al. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: The Dionysos study. // *Hepatology.* – 2007; 46: 1387–1391. DOI: 10.1002/hep.21827.
3. Ballestri S., Zona S., Targher G. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2016; 31: 936–944. DOI: 10.1111/jgh.13264.
4. Bellentani S., Scaglioni F., Marino M., Bedogni G. Epidemiology of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. // *Dig. Dis.* – 2010; 28: 155–161. DOI: 10.1159/000282080.
5. Lazo M., Clark J. The Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Global Perspective. // *Semin. Liver*

Dis. – 2008; 28: 339–350. DOI: 10.1055/s-0028-1091978.

6. Charlton M.R., Burns J.M., Pedersen R.A., Watt K.D., Heimbach J.K., Dierkhising R.A. Frequency and Outcomes of Liver Transplantation for Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States. // *Gastroenterology.* – 2011; 141: 1249–1253. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.061.

7. Targher G., Day C.P., Bonora E. Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. // *N. Engl. J. Med.* – 2010; 363: 1341–1350. DOI: 10.1056/NEJMra0912063.

8. Marchesini G., Day C., Dufour J. et al. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. // *J. Hepatol.* – 2016; 64: 1388–1402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.

9. Roeb E., Steffen H., Bantel H. et al. S2k guideline non-alcoholic fatty liver disease. // *J. Gastroenterol.* – 2015; 53: 668–723. DOI: 10.1055/s-0035-1553193.

10. Wong V., Chan W., Chitturi S. et al. Asia-pacific working party on non-alcoholic fatty liver disease guidelines 2017-part 1: definition, risk factors and assessment. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2018; 33: 70–85. DOI: 10.1111/jgh.13857.

11. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., Райхельсон К.Л. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – Т. 185. – № 1. – С. 4–52. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52. [Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V., Raikhelson K.L. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. // *Experimental and Clinical Gastroenterology.* – 2021; 185(1): 4–52. (In Russ.)]

12. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26. – № 2. – С. 24–42. [Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov CH.S. et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. // *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016; 26(2): 24–42. (In Russ.)] DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42.

13. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л. и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – Т. 29. – № 1. – С. 101–131. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131. [Ivashkin V.T., Baranovsky A. Yu., Raikhelson K.L. et al. Drug-Induced Liver Injuries (Clinical Guidelines for Physicians). // *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* – 2019; 29(1): 101–131. (In Russ.)]

14. Шульгина Е.М., Караулова Л.В., Симонова Ж.Г. Применение модели логит-регрессии как метода прогнозирования *Helicobacter pylori*-ассоциированной гастродуоденальной патологии // Вятский медицинский вестник. – 2021. – Т. 71. – № 3. – С. 89–96. [Shulgina E.M., Karaulova L.V., Simonova J.G. Application of logit-regression model as a method to predict *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal pathology. // *Vyatskii meditsinskii vestnik.* – 2021; 3(71): 89–96. (In Russ.)]

ДИНАМИКА УРОВНЯ ХЕМОКИНА IP-10/CXCL10 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И КОЖНОМ ЭКССУДАТЕ У ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

¹Кибалина И.В., ¹Фефелова Е.В., ¹Цыбиков Н.Н.

¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия (672090, г. Чита, ул. Горького, 39а), e-mail: pochta@chitgma.ru

Целью исследования явилось изучение динамики уровня синтеза хемокина IP-10/CXCL10 в сыворотке крови и кожном экссудате у подростков и взрослых с atopическим дерматитом. В современных литературных источниках отсутствует информация о сравнительном анализе продукции хемокина IP-10/CXCL10 между показателями в сыворотке крови и в кожном экссудате. Хемокин IP-10/CXCL10 продуцируется кератиноцитами, фибробластами, эндотелиальными клетками. Описано его свойство привлекать в очаг воспаления иммунные клетки, однако не определена его основная роль в патогенезе atopического дерматита. Нами выявлено, что у пациентов, независимо от возраста и распространенности кожного процесса, концентрация IP-10/CXCL10 выше в кожном экссудате, чем в сыворотке крови. При ограниченном кожном процессе концентрация IP-10/CXCL10 в экссудате у подростков больше в 8 раз, у взрослых – в 9 раз, чем в сыворотке крови. При распространенном кожном процессе у подростков концентрация IP-10/CXCL10 в кожном экссудате в 9 раз больше, а у взрослых – в 35,9 раза, чем в сыворотке крови. Мы предполагаем, что хемокин IP-10/CXCL10 принимает активное участие в местном кожном воспалительном процессе, привлекая Т-хелперы I типа для запуска иммунных реакций, характерных для патогенеза atopического дерматита.

Ключевые слова: atopический дерматит, хемокин IP-10, CXCL10, кожный экссудат, сыворотка крови

DYNAMICS OF CHEMOKINE IP-10/CXCL10 LEVEL IN BLOOD SERUM AND SKIN EXUDATE IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS

¹Kibalina I.V., ¹Fefelova E.V., ¹Tsybikov N.N.

¹Chita State Medical Academy, Chita, Russia (672090, Chita, Gorky St., 39a), e-mail: pochta@chitgma.ru

The objective of the research was to study the dynamics of the level of synthesis of chemokine IP-10/CXCL10 in blood serum and skin exudate in adolescents and adults with atopic dermatitis. In current literature sources, there is hardly any information on the comparative analysis of the production of chemokine IP-10/CXCL10 between the indicators in blood serum and in skin exudate. Chemokine IP-10/CXCL10 is produced by keratinocytes, fibroblasts, and endothelial cells. Its property of attracting immune cells to the focus of inflammation is described, but its main role in the pathogenesis of atopic dermatitis is not determined. We found that in patients, regardless of age and the prevalence of the skin process, the concentration of IP-10/CXCL10 is higher in the skin exudate than in the blood serum. With a limited skin process, the concentration of IP-10/CXCL10 in the exudate in adolescents is 8 times higher, in adults-9 times higher than in the blood serum. With a common skin process in adolescents, the concentration of IP-10/CXCL10 in the skin exudate is 9 times higher, and in adults-35.9 times higher than in the blood serum. We assume that the chemokine IP-10/CXCL10 takes an active part in the local skin inflammatory process, attracting type I T-helpers to trigger immune reactions characteristic of the pathogenesis of atopic dermatitis.

Keywords: atopic dermatitis, chemokine IP-10, CXCL10, skin exudate, blood serum.

Введение

Одну из главных ролей в иммунной регуляции и миграции клеток в патологический очаг поражения кожи играют хемокины. Они обуславливают распространенность кожного процесса и симптоматику заболевания [1, 2]. Эти вещества координируют действия клеток и индуцируют потенциал воспаления в патологическом процессе [1, 2]. В зависимости от химического строения выделяют 4 семейства хемокинов: CXCL (α -хемокины), CCL (β -хемокины), XCL (γ -хемокины), CX3CL (δ -хемокины) [1, 2, 3]. По функциональным особенностям хемокины могут влиять на развитие воспалительного процесса (CXCL10 и др.) или на хоминг клеток (CCL13–CCL14 и др.) [1, 2, 3].

Согласно современным литературным данным, хемокины активно участвуют на поздних стадиях вос-

палительного процесса как компоненты аллергологического и/или иммунологического воспаления [1].

Хемокин IP-10/CXCL10 (пептид, индуцированный интерфероном- γ) синтезируется в тимусе, лимфатических узлах и селезенке моноцитами, Th1-лимфоцитам при активации IFN- γ , липополисахаридами мембран грамм-отрицательных микроорганизмов и TNF- α [4, 5]. Однако, по современным данным, IP-10/CXCL10 может продуцироваться эндотелиоцитами, базальными кератиноцитами, фибробластами, астроцитами и нейтрофилами [4, 6]. Обладает хемоаттрактантным действием в отношении Т-лимфоцитов, особенно при патологиях, индуцированных Т-хелперами I типа [4]. При псориатическом поражении, ревматоидных заболеваниях, атеросклерозе выявлена корреляционная

взаимосвязь между концентрацией IP-10/CXCL10 в сыворотке крови и количеством Т-клеток в органе-мишени, что отражает уровень воспалительного процесса [4]. IP-10/CXCL10 морфофункционально связан с хемокинами MIG и I-TAC через рецептор CXCR3 на Т-лимфоцитах, при взаимодействии с которым инициируется миграция и активируется адгезия Т-лимфоцитов и NK-клеток [4]. В экспериментальных моделях продемонстрирован процесс ингибирования IP-10/CXCL10, в ответ на который блокировался хемотаксис Т-клеток в очаг поражения, при этом наблюдалось нарушение его эффекторных функций, что приводило к быстрому размножению микробного триггерного фактора [4].

Материал и методы

Исследование проводилось на базе ГУЗ «Краевой кожно-венерологический диспансер» Минздрава Забайкальского края в г. Чите с декабря 2018 года по апрель 2020 года. Под наблюдением находились 80 пациентов в возрасте от 13 до 44 лет. Из них 39 пациентов (48,75%) – женского пола и 41 пациент (51,25%) – мужского пола. Сформированы две группы исследования: подростки – от 13 до 18 лет (n=40) и взрослые – от 18 до 44 лет (n=40). Каждая группа была разделена на две подгруппы: пациенты с ограниченной формой атопического дерматита (n=20) и пациенты с распространенной формой заболевания (n=20). Диагностика дерматоза проводилась с помощью критериев Hanifin и Rajka и шкалы SCORAD [7, 8].

Для формирования групп исследования были определены критерии включения пациентов в исследование (наличие диагноза атопический дерматит, стаж заболевания более 2 лет, наличие подписанного добровольного информированного согласия, отсутствие сопутствующих заболеваний, в том числе хронических, в стадии ремиссии) и критерии исключения из исследования (сопутствующие хронические заболевания в анамнезе, проведение лекарственной системной и топической терапии и/или общей узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии в течение 2 месяцев до включения пациента в исследование, беременность и лактация, клинические признаки вторичного инфицирования кожи, длительность ремиссии дерматоза менее 2 месяцев после купирования обострения заболевания в рамках исследования).

Контрольную группу составили 30 добровольцев от 13 до 44 лет (15 человек в возрасте от 13 до 18 лет; 15 человек в возрасте от 18 до 44 лет). Все добровольцы на момент осмотра были клинически здоровы, не имели сенсibilизации к аллергенам, хронических заболеваний, в том числе в стадии ремиссии, кожных морфологических элементов, отягощенного наследственного аллергологического анамнеза и в течение одного месяца до включения в исследование не применяли лекарственные препараты системного и топического действия.

Все пациенты и здоровые добровольцы были полностью информированы о ходе проведения исследования и подписали добровольное информированное согласие на участие в нем. Настоящее исследование базировалось на принципах Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации и одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ.

Лабораторные исследования были выполнены в НИИ Медицинской экологии, лаборатории экспери-

ментальной и клинической биохимии и иммунологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. Всем пациентам (в период обострения и ремиссии) и здоровым добровольцам осуществлялся забор крови для исследования из локтевой вены в одноразовые пробирки Vacutainer с цитратом натрия утром натощак [7]. Центрифугирование крови проводилось при 3000 об./мин. в течение 15 минут, полученную плазму хранили при -70°C до исследования.

Забор кожного экссудата у пациентов с атопическим дерматитом осуществлялся только в период обострения с помощью одноразового инсулинового шприца и одноразовой иглы диаметром 20G из экссудативных морфологических элементов с последующим перемещением в одноразовые микропробирки емкостью 0,5 мл. Полученный кожный экссудат хранился при -70°C до исследования.

У здоровых добровольцев кожный экссудат получали методом «кожного окна» согласно медицинской технологии В.В. Климова, А.А. Денисова, Е.К. Фирсовой и др. «Способ оценки минимальной воспалительной активности кожи при атопическом дерматите в стадии ремиссии» ФС № 2010/217 от 10.06.2010 [9]. Для осуществления данной технологии кожу на передней поверхности предплечья двукратно обрабатывали одноразовой спиртовой салфеткой, затем при помощи стерильного скальпеля осуществляли десквамацию верхних слоев эпидермиса до появления специфического блеска на участке кожи диаметром 0,5 см, при этом нетронутыми оставались слои базальных и шиповатых клеток [9]. На этот участок кожи плотно прикреплялась емкость объемом 2 мл, предварительно заполненная 1 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида, затем плотно фиксировалась гипоаллергенным пластырем и стерильным бинтом. Через 6 часов камеру снимали, одноразовый инсулиновый шприцем перемещали содержимое емкости в одноразовые микропробирки емкостью 1,5 мл с закрывающейся крышкой и хранили до исследования при -70°C . Для исследования хемокина IP-10/CXCL10 в сыворотке крови и кожном экссудате методом проточной цитофлюориметрии применяли панели The LEGEND plex™ Human Proinflammatory Chemokine Panel (13-plex) в соответствии с протоколом производителя.

Статистическую обработку полученных лабораторных данных проводили с применением пакетов статистического анализа STATISTICA 6.1 для Windows. Для проверки на нормальность распределения количественных показателей использовали критерий Шапиро – Уилка. Для статистической обработки данных, не подчиняющихся закону нормального распределения использовали непараметрические методы. Для сравнения независимых выборок применяли U-критерий Манна – Уитни и Вилкоксона для парных признаков, а для проверки статистических гипотез при сравнении независимых выборок использовали непараметрический дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса и медианный тест. Критическим показателем уровня значимости и достоверности различий считался $p < 0,05$. Описательная статистика исследуемых показателей представлена медианой и межквартильными интервалами Me (25%; 75%).

Результаты и их обсуждение

Нами выявлено, что в контрольной группе концентрация IP-10/CXCL10 в сыворотке крови у подростков составляет 6,82 (6,12; 7,19) пг/мл, у взрослых – 6,84 (6,35; 7,31) пг/мл (табл. 1).

Таблица 1

Уровень синтеза хемокина IP-10/CXCL10 в сыворотке крови и кожном экссудате у пациентов с атопическим дерматитом, Me (25%; 75%)

Форма АгД	Стадия АгД	Субстрат исследования	Объект исследования	
			Подростки	Взрослые
Контрольная группа (n=15)		Сыворотка крови (пг/мл)	6,82 (6,12; 7,19)	6,84 (6,35; 7,31)
		Кожный экссудат (пг/мл)	5,34 (5,31; 5,37)	6,83 (6,65; 7,02)
Ограниченная форма АгД (n=20)	Обострение	Сыворотка крови (пг/мл)	8,03 (7,01;9,75) p1=0,000004	7,08 (6,56; 7,41) p1=0,051 p3=0,001
		Кожный экссудат (пг/мл)	66,64 (51,98; 75,92) p1<0,001	66,23 (56,21; 72,84) p1<0,001 p3=0,95
	Ремиссия	Сыворотка крови (пг/мл)	6,73 (5,66; 7,52) p1=0,9 p2=0,0005	6,25 (5,98; 7,05) p1=0,012 p2=0,002 p3=0,3
	Распространенная форма АгД (n=20)	Обострение	Сыворотка крови (пг/мл)	9,56 (7,78; 11,99) p1=0,000001
Кожный экссудат (пг/мл)			89,22 (65,98; 108,86) p1<0,001 p4=0,07	253,24 (174,93; 347,87) p1<0,001 p3=0,0033 p4=0,0000001
	Ремиссия	Сыворотка крови (пг/мл)	8,43 (7,69; 9,73) p1<0,000001 p2=0,12	8,08 (6,32; 13,11) p1=0,0006 p2=0,016 p3=0,28

Примечание: p1 – статистически значимая разница при сравнении с контрольной группой; p2 – статистически значимая разница при сравнении между обострением и ремиссией в одной возрастной группе; p3 – статистически значимая разница между стадиями дерматоза в разных возрастных группах; p4 – статистически значимая разница при сравнении между ограниченной и распространенной формами заболевания в кожном экссудате.

В период обострения при ограниченном атопическом дерматите у подростков повышается концентрация IP-10/CXCL10 до 8,03 (7,01; 9,75) пг/мл (p1=0,000004), у взрослых – до 7,08 (6,56; 7,41) пг/мл (p1=0,051; p3=0,001). В ремиссию заболевания выявлено уменьшение показателей ниже контрольных значений у подростков до 6,73 (5,66; 7,52) пг/мл (p1=0,9; p2=0,0005), у взрослых – до 6,25 (5,98; 7,05) пг/мл (p1=0,012; p2=0,002; p3=0,3).

При распространенном кожном процессе концентрация IP-10/CXCL10 в сыворотке крови у подростков составляет 9,56 (7,78; 11,99) пг/мл (p1=0,000001), что в 1,4 раза превышает контрольные значения и в 1,1 раза больше показателя при ограниченном кожном процессе (табл. 1). У взрослых с распространенным атопическим дерматитом концентрация IP-10/CXCL10 в сыворотке крови составляет 7,04 (6,76; 21,67) пг/мл (p1=0,0002; p3=0,1), что на 3% больше данных контрольной группы и на 0,04 пг/мл меньше, чем при ограниченном кожном процессе. В ремиссию при распространенной форме

дерматоза у подростков концентрация IP-10/CXCL10 в сыворотке крови составляет 8,43 (7,69; 9,73) пг/мл (p1<0,000001; p2=0,12), превосходя показатели контроля. У взрослых в ремиссию при аналогичной форме дерматоза концентрация IP-10/CXCL10 ниже, чем у подростков, и составляет 8,08 (6,32; 13,11) пг/мл (p1=0,0006; p2=0,016; p3=0,28), что в 1,3 раза превышает показатели при ограниченном процессе и в 1,2 раза – контрольные значения (табл. 1). Возможно, что превышение концентрации IP-10/CXCL10 в стадию ремиссии заболевания при сравнении с контрольными значениями связано с длительным хроническим течением заболевания.

В контрольной группе подростков в кожном экссудате, полученном методом «кожного окна», концентрация IP-10/CXCL10 составляет 5,34 (5,31; 5,37) пг/мл, у взрослых – 6,83 (6,65; 7,02) пг/мл (табл. 1). У подростков при ограниченном атопическом дерматите в экссудате уровень IP-10/CXCL10 составляет 66,64 (51,98; 75,92) пг/мл (p1<0,001), что достоверно превышает показатель в контроле в 12,4 раза (рис. 1).

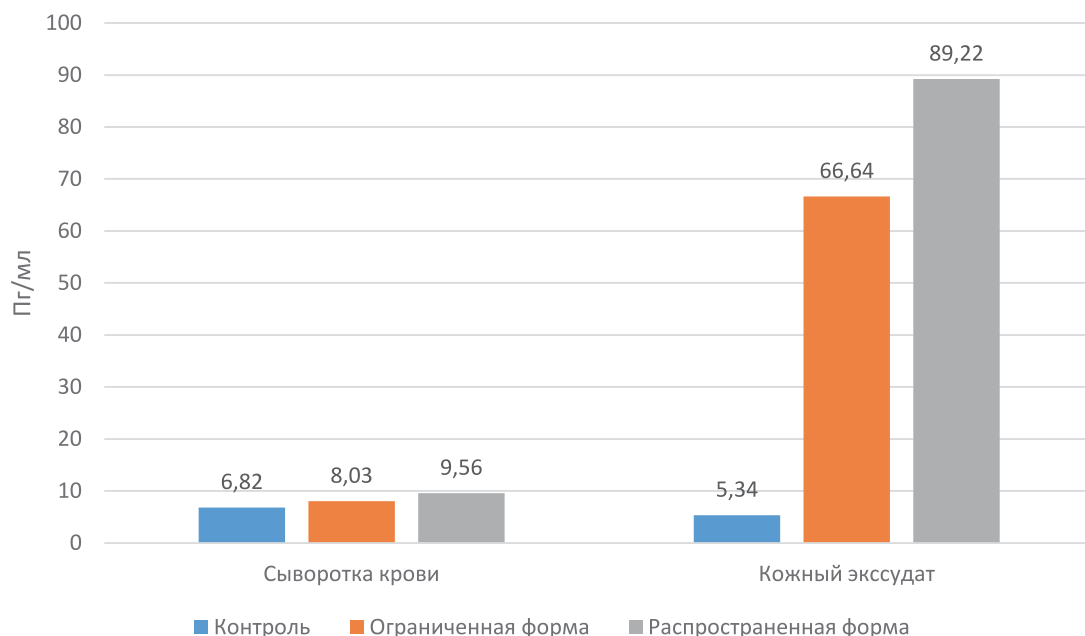


Рис. 1. Концентрация хемокина IP-10/CXCL10 в сыворотке крови и кожном экссудате у подростков с атопическим дерматитом в период обострения

Еще более выраженная динамика синтеза IP-10/CXCL10 в кожном экссудате выявлена при распространенном кожном процессе, это обусловлено большей площадью поражения кожи. Так, у подростков концентрация IP-10/CXCL10 составляет 89,22 (65,98; 108,86) пг/мл ($p1 < 0,001$; $p4 = 0,07$), что в 16,7 раза

выше контрольных значений и на 33,8% больше, чем при ограниченной форме. У взрослых при ограниченном поражении кожи показатель равен 66,23 (56,21; 72,84) пг/мл ($p1 < 0,001$; $p3 = 0,95$), что в 9,6 раза больше, чем у здоровых добровольцев (рис. 2).

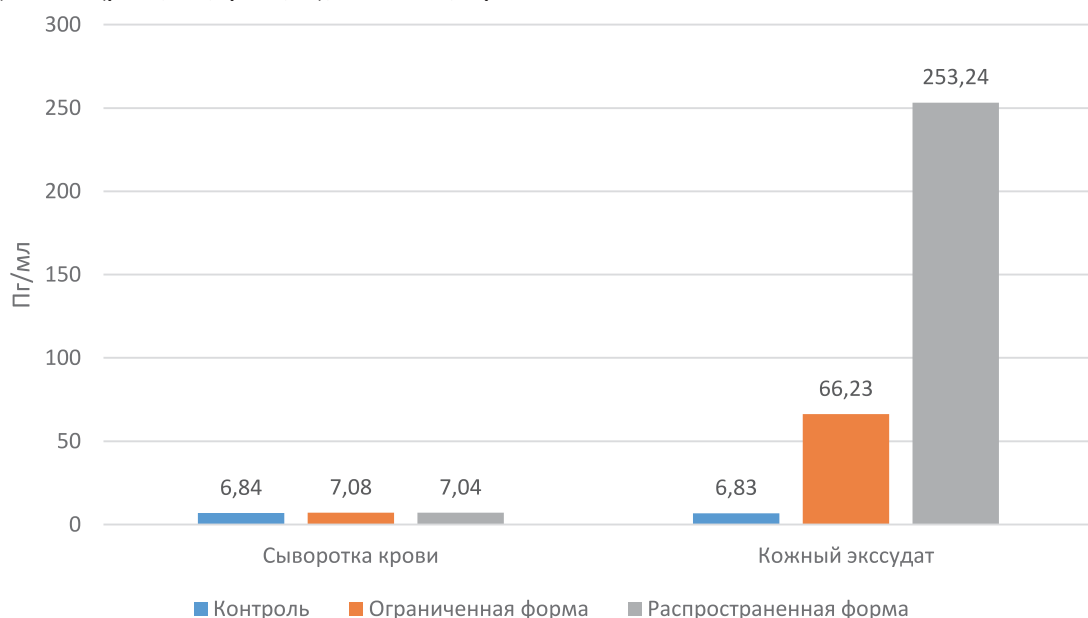


Рис. 2. Концентрация хемокина IP-10/CXCL10 в сыворотке крови и кожном экссудате у взрослых с атопическим дерматитом в период обострения

Концентрация IP-10/CXCL10 в экссудате при распространенном процессе составляет 253,24 (174,93; 347,87) пг/мл ($p1 < 0,001$; $p3 = 0,0033$; $p4 = 0,0000001$), что достоверно превышает контрольный показатель в 37 раз, а данные при ограниченном процессе – в 3,8 раза. Возможно, такая динамика связана как с увеличением площади пораженной кожи, так и с усиленной продукцией данного хемокина.

У пациентов, независимо от возраста и распространенности кожного процесса, концентрация IP-10/CXCL10 выше в кожном экссудате, чем в сыворотке крови. Можно предположить, что данный хемокин, концентрируясь в кожном воспалительном процессе, привлекает Т-хелперы I типа, осуществляя иммунный дисбаланс между Т-хелперами I типа и Т-хелперами II типа, характерный для атопического

дерматита. Выявлено, что при ограниченном кожном процессе концентрация IP-10/CXCL10 в экссудате у подростков больше в 8 раз, у взрослых – в 9 раз, чем в сыворотке крови. При распространенном кожном процессе у подростков концентрация IP-10/CXCL10 в экссудате в 9 раз больше, а у взрослых – в 35,9 раза, чем в сыворотке крови. Возможно, разница в уровне IP-10/CXCL10 в кожном экссудате у подростков и взрослых обусловлена как повышенным синтезом хемокина у взрослых, так и активным связыванием молекул хемокина и его расходом у подростков.

Выводы

1. Концентрация хемокина IP-10/CXCL10 больше в кожном экссудате, чем в сыворотке крови, что обуславливает его доминирующее влияние в местном кожном процессе.

2. Изменяющаяся динамика синтеза хемокина IP-10/CXCL10 в кожном экссудате при atopическом дерматите может свидетельствовать об его активном участии в формировании патологического процесса, характерного для стадии обострения заболевания.

3. Хемокин IP-10/CXCL10, определяемый в сыворотке крови у пациентов, страдающих atopическим дерматитом, может применяться в качестве прогностического критерия стадии обострения при данном заболевании.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Иммунология / Под ред. А.А. Ярилина. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2010. – 752 с. [Yarilin A.A., editor. Immunologiya. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. – 752 p. (In Russ.)]

2. Петрова А.И., Гаймоленко И.Н., Терешков П.П. Клинико-иммунологические маркеры течения острого obstructивного бронхита у детей дошкольного возраста // Сибирское медицинское обозрение. – 2019. – № 6. – С. 32-36. [Petrova A.I., Gaimolenko I.N., Tereshkov P.P. Clinical and

immunological markers of the course of acute obstructive bronchitis in preschool children. // *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. – 2019; 6: 32-36. (In Russ.)]

3. Москалев А.В., Рудой А.С., Апчел В.Я. Роль хемокинов в развитии противовирусного иммунного ответа // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2017. – № 3 (59). – С. 183-188. [Moskalyov A.V., Rudoi A.S., Apchel V.Ya. The role of chemokines in the development of an antiviral immune response. // *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. – 2017; 3 (59): 183-188. (In Russ.)]

4. Dufour J.H., Damon M., Liu M.T. et al. IFN- γ -Inducible Protein 10 (IP CXCL10) – Deficient Mice Reveal the role of IP-10 in the generation and trade of effector T cells. // *The Journal of Immunology*. – 2002; 168 (7): 3195-3204.

5. Лазарева Н.М., Баранова О.П., Кудрявцев И.В. и др. Лиганды хемокинового рецептора CXCR3 при саркоидозе // Медицинская иммунология. – 2021. – № 23 (1). – С. 73-86. [Lazareva N.M., Baranova O.P., Kudryavtsev I.V. et al. Chemokine receptor CXCR3 ligands in sarcoidosis. // *Meditsinskaya immunologiya*. – 2021; 23 (1): 73–86. (In Russ.)]

6. Flier J., Boorsma D.M. et al. Tensen Differential expression of CXCR3 targeting chemokines CXCL10, CXCL9, and CXCL11 in different types of skin inflammation. // *The Journal of pathology*. – 2001. – 194 (4): 398-405.

7. Кибалина И.В., Цыбиков Н.Н. Роль эндотелина-1 и аутоантител к нему в патогенезе atopического дерматита: исследование случай-контроль // Вестник дерматологии и венерологии. – 2021. – № 97 (1). – С. 34-40. [Kibalina I.V., Tsybikov N.N. The role of endothelin-1 and its autoantibodies in the pathogenesis of atopical dermatitis: a case-control study. // *Vestnik dermatologii i venerologii*. – 2021; 97 (1): 34-40. (In Russ.)]

8. Tsybikov N.N., Petrisheva I.V., Fefelova E.V. et al. Plasma a-defensins are elevated during exacerbation of atopical dermatitis. // *Clinical and experimental dermatology*. – 2016; 41 (3): 253-259.

9. Ермаков Е.А., Климов В.В. Анализ содержания цитокинов при atopическом дерматите в экссудате, полученном методом «кожного окна» // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 9. – С. 31-33. [Ermakov E.A., Klimov V.V. Analysis of the cytokine content in atopical dermatitis in the exudate obtained by the «skin window» method. // *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. – 2013; 9: 31-33. (In Russ.)]

УДК 612.13:612.143:796.3

DOI 10.24412/2220-7880-2022-1-55-58

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ СТУДЕНТОВ СПЕЦИАЛЬНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ГРУППЫ

^{1,2}Мартусевич А.К., ^{1,2}Бочарин И.В., ¹Гурьянов М.С.

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия (603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1), e-mail: cryst-mart@yandex.ru

²ФГБОУ ВО «Нижегородская ГСХА», Нижний Новгород, Россия (603157, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, 97)

Цель исследования – провести анализ гемодинамических параметров у студентов специальной медицинской группы медицинского университета г. Нижнего Новгорода. В исследование вошли 140 студентов 1–2 курсов различных факультетов: лечебного, педиатрического, стоматологического, медико-профилактического и фармацевтического. Возраст испытуемых составил 18–20 лет. Для оценки показателей гемодинамики и регистрации ЭКГ применяли систему спортивного тестирования MedicalSoft. Стандартные гемодинамические параметры (уровень артериального давления, частота пульса, ударный объем, сердечный выброс и др.), статистические и спектральные показатели variability сердечного ритма, а также интегральный критерий состояния микроциркуляции использовались для мониторинга. Данные анализировались с учетом возрастных нормативов, сформированных разработчиками оборудования. Тестирование испытуемых проводилось в состоянии покоя. Установлено, что необходимо

осуществлять мониторинг за низким диастолическим давлением испытуемых и спектральным индексом вегетативного равновесия. Также у большинства студентов обнаружены тенденция к умеренной тахикардии из-за высокого показателя частоты сердечных сокращений, высокий риск возникновения аритмогенных событий и смещение в сторону дезадаптации показателя стресс-индекса.

Ключевые слова: гемодинамика, адаптация, функциональное состояние, вариабельность сердечного ритма, микроциркуляция, система спортивного тестирования, студенты.

HEMODYNAMIC FEATURES IN STUDENTS OF A SPECIAL HEALTH GROUP

^{1,2}Martusevich A.K., ^{1,2}Bocharin I.V., ¹Guryanov M.S.

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia (603005, Russia, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky Sq., 10/1), e-mail: cryst-mart@yandex.ru

²Nizhny Novgorod State Agricultural Academy, Nizhny Novgorod, Russia (603157, Nizhny Novgorod, Gagarin av., 97)

In this article, the aim of the study was to analyze hemodynamic parameters in students of the special medical group of the Medical University of Nizhny Novgorod. The study included 140 students of 1-2 courses of various faculties: medical, pediatric, dental, preventive medicine and pharmaceutical. The age of the subjects was 18-20 years. The system of sports testing «MedicalSoft» was used to evaluate hemodynamic parameters and record ECG. Standard thermodynamic parameters (blood pressure level, pulse rate, stroke volume, cardiac output, etc.), statistical and spectral indicators of heart rate variability, as well as an integral criterion of the state of microcirculation were used for monitoring. The data was analyzed taking into account the age standards formed by the equipment developers. The test subjects were tested at rest. It was found that it is necessary to monitor the low diastolic pressure of the subjects and the spectral index of vegetative balance. Also, the majority of students showed a tendency to moderate tachycardia due to a high heart rate, a high risk of arrhythmogenic events, and a bias towards disadaptation of the stress index.

Keywords: hemodynamics, adaptation, functional state, heart rate variability, microcirculation, sports testing system, students.

Введение

Объективная оценка и интерпретация критериев функционального состояния организма представляют собой одно из необходимых условий научного подхода к управлению тренировочным процессом, процессом управления здоровьем и планированием двигательной активности студенческой молодежи разных возрастных периодов [1, 2–5, 6–9]. Комплексная оценка функционального состояния организма может служить средством профилактики, предотвращения ухудшения здоровья различных возрастных групп [10, 11–17]. В настоящее время аппаратная диагностика является неотъемлемой частью планирования физической культуры, процесса управления здоровьем, интегрируя необходимую и объективную информацию, которая позволяет интегрировать различные направления физической активности, учитывая возрастные и гендерные особенности [1, 4–6, 15–17]. Одним из таких аппаратных комплексов является система спортивного тестирования MedicalSoft – инновационный комплекс тестирования функционального состояния организма, который, в отличие от клинических методик, позволяет в кратчайшее время произвести комплексный мониторинг состояния здоровья населения, оценить состояние сердечно-сосудистой системы, оценку их адаптивного потенциала, жесткость кровеносных сосудов, микроциркуляцию и др. [5, 11]. В настоящее время студенческая молодежь является частью населения, наиболее активно включающейся в тренировочный процесс и высокую физическую активность [2, 4–9, 12]. В связи с этим сохраняется актуальность оценки их адаптационного потенциала, которую предпочтительно производить на основании анализа состояния сердечно-сосудистой системы, с одной стороны, обеспечивающей сопряжение органов и тканей, а так-

же выполняющей множество различных функций, и, с другой стороны, наиболее оперативно реагирующей на сдвиги гомеостаза и изменения параметров внешней для макроорганизма среды [1, 2, 5, 6, 9, 10–14]. Исходя из этого, на первый план выходит готовность выполнения физических нагрузок и приверженность к здоровому образу жизни, уровень функциональных резервов организма [3–5, 8–11].

С учетом вышеизложенного цель исследования – анализ состояния гемодинамических параметров у студентов специальной медицинской группы медицинского университета г. Нижнего Новгорода.

Материал и методы

В исследование вошли 140 студентов 1–2 курсов Приволжского исследовательского медицинского университета (ПИМУ) разных факультетов специальной медицинской группы (III группа здоровья). Возраст испытуемых составил 18–20 лет. Исследование проводили в середине учебного дня, в спокойном состоянии (в межсессионный период, вне дней сдачи зачетов или коллоквиумов) в полном соответствии со стандартными правилами процедуры снятия электрокардиограммы (ЭКГ). Для регистрации ЭКГ и анализа гемодинамических показателей, в том числе характеризующих вариабельность сердечного ритма, применяли систему спортивного тестирования Medical Soft (вариант MS FIT Pro, Россия) [5, 11]. Для мониторинга использовали стандартные гемодинамические параметры (уровень артериального давления, частота пульса, ударный объем, сердечный выброс и др.), статистические и спектральные показатели вариабельности сердечного ритма, а также интегральный критерий состояния микроциркуляции. Данные анализировались с учетом возрастных

нормативов, сформированных разработчиками обобщения.

Статистическую обработку результатов производили с применением алгоритмов вариационной статистики с помощью программ Microsoft Excel 2007 и Statistica 6.1 for Windows.

Результаты и их обсуждение

Анализ показателей гемодинамики позволил оценить состояние сердечно-сосудистой системы и адаптационных возможностей студентов с наличием специальной медицинской группы (табл. 1).

Таблица 1

Уровень гемодинамических параметров студентов специальной медицинской группы

Параметр	Уровень	Возрастной норматив
Систолическое АД, мм рт. ст.	121,1±2,94	110–140
Диастолическое АД, мм рт. ст.	74,5±2,91	75–90
Частота сердечных сокращений, уд./мин.	93,5±2,72	70–90
Ударный объем, мл	61,6±1,97	60–90
Сердечный выброс, л/мин.	5,7±0,19	более 4,5
Общее периферическое сосудистое сопротивление, усл. ед.	1304,1±35,42	менее 1300
pNN50, %	27,1±1,07	10–49
Спектральный индекс вегетативного равновесия (LF/HF), усл. ед.	1,8±0,08	менее 2,0
Стресс-индекс, баллы	7,6±0,09	8–10
Жесткость сосудов, баллы	10,0±0,12	8–10
Микроциркуляция, баллы	9,7±0,18	8–10

Уровень систолического артериального давления у испытуемых наблюдается в пределах возрастной нормы, однако следует осуществлять мониторинг диастолического артериального давления, которое незначительно выходит за нижнюю границу диапазона, что может косвенно свидетельствовать о слабом поступлении крови по сосудам, образуя низкое пульсовое давление, которое может являться провокатором различных патологий. Однако при устном опросе испытуемые заявили, что не испытывают дискомфорта и болевых ощущений, следовательно, пониженное значение диастолического давления также может быть обусловлено генетической (наследственной) предрасположенностью и врожденным конституционным строением организма. В то же время частота сердечных сокращений превышает верхнюю границу норматива, что предполагает наличие тенденции к умеренной тахикардии у данного контингента лиц. При этом показатели, характеризующие насосную функцию сердца (ударный объем сердечного выброса), находятся в пределах нормы, однако ударный объем наблюдается на нижней границе физиологического диапазона, что свидетельствует о мощности работы желудочков при каждом сокращении, близкой к недостаточной.

При расчете вклада периферического сосудистого сопротивления данный параметр незначительно превысил границу возрастного норматива, но сохраняется в пределах нормы. С другой стороны, интегральный параметр жесткости сосудистой стенки наблюдается в оптимальном физиологическом диапазоне, что может быть обусловлено особенностями гормонального фона данных студентов, а также наличием значительного количества стрессовых ситуаций, стимулируя быть симпатическую нервную систему в состоянии постоянной активности. На эту тенденцию дополнительно указывает интегральный балльный показатель стресс-индекса, который смещен в сторону дезадаптации и выходит за нижнюю границу возрастного норматива.

Анализ параметров variability сердечного ритма позволил выявить тенденцию к нестабильному

гемодинамическому обеспечению, на что указывает высокое значение параметра pNN50 (27,1%). Данный показатель наблюдается в нормативном диапазоне, однако может косвенно характеризовать кардиоритм как высоковариабельный, что является предиктором наличия аритмии у данной группы испытуемых. В то же время спектральный индекс вегетативного равновесия (LF/HF), характеризующий соотношение мощностей спектра в области низких и высоких частот, сохраняется в пределах нормы, но приближается к верхней границе возрастного норматива. Это обуславливает повышенную стимуляцию миокарда сердечной мышцы и полностью согласовывается с обнаруженной тенденцией к тахикардии у данного контингента лиц. Интегральный показатель микроциркуляции сохраняется в физиологическом диапазоне, что обеспечивает адекватные условия для обеспечения кровотока по микрососудистому руслу.

Заключение

Резюмируя вышеизложенное, делаем вывод, что необходимо осуществлять мониторинг уровня артериального давления (с акцентом на диастолическое давление) и параметров, характеризующих вегетативный баланс (по соответствующему спектральному индексу). Также у большинства студентов обнаружены тенденции к умеренной тахикардии вследствие выявления высокого показателя частоты сердечных сокращений, высокий риск возникновения аритмогенных событий и смещение в сторону дезадаптации значения показателя стресс-индекса.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Список литературы/ References

1. Андрущенко Л.Б., Бодров И.М., Зайцев И.А., Буянова Т.В., Носов С.М. Диагностика функционального состояния населения разных возрастных групп на

- основе методики «ESTEK SYSTEM COMPLEX» // Теория и практика физической культуры. – 2018. – № 9. – С. 16-18. [Andryushchenko L.B., Bodrov I.M., Zaitsev I.A., Buyanova T.V., Nosov S. M. Diagnostics of the functional state of the population of different age groups on the basis of the «ESTEK SYSTEM COMPLEX» methodology. // *Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury*. – 2018; 9: 16-18. (In Russ.)]
2. Артеменков А.А. Изменение вегетативных функций у студентов при адаптации к умственным нагрузкам // Специалист. – 2007. – № 1. – С. 33-35. [Artemenkov A.A. Change of vegetative functions in students during adaptation to mental loads. // *Specialist*. – 2007; 1: 33-35. (In Russ.)]
3. Горькая А.Ю., Триголь С.Н., Кириллов О.У. Показатели физиологического развития и адаптации сердечно-сосудистой системы студентов медуниверситета во Владивостоке // Гигиена и санитария. – 2009. – № 1. – С. 58-60. [Gorkavaya A.Yu., Trigoly S.N., Kirillov O.U. Indicators of physiological development and adaptation of the cardiovascular system of medical university students in Vladivostok. // *Gigiena i sanitariya*. – 2009; 1: 58-60. (In Russ.)]
4. Коломиец О.И., Петрушкина Н.П., Макунина О.А. Заболеваемость и вегетативный статус студентов-первокурсников как показатели стратегии адаптации к обучению в высших учебных заведениях // Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. – 2015. – № 1. – С. 97-103. [Kolomiets O.I., Petrushkina N.P., Makunina O.A. Morbidity and vegetative status of first-year students as indicators of the strategy of adaptation to learning in higher educational institutions. // *Uchenye zapiski universiteta im. P.F. Lesgafta*. – 2015; 1: 97-103. (In Russ.)]
5. Мартусевич А.К., Бочарин И.В., Гурьянов М.С., Мамонова С.Б. Особенности variability сердечного ритма у студентов-спортсменов различного профиля // Медицинский альманах. – 2020. – № 3 (64). – С. 81-85. [Martusevich A.K., Bocharin I.V., Guryanov M.S., Mamonova S.B. Features of heart rate variability in students-athletes of various profiles. // *Medicinskij almanah*. – 2020; 3(64): 81-85. (In Russ.)]
6. Рослякова Е.М., Алипбекова А.С., Игибаева А.С. Показатели функционального состояния сердечно-сосудистой системы студентов в условиях адаптации к обучению в вузе в зависимости от вегетативного статуса // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – № 5-2. – С. 252-256. [Roslyakova E.M., Alipbekova A.S., Igiybaeva A.S. Indicators of the functional state of the cardiovascular system of students in the conditions of adaptation to higher education depending on the vegetative status. // *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij*. – 2017; 5-2: 252-256. (In Russ.)]
7. Сидтиков Ф.Г., Шайхелсламова М.В., Валеев И.Р. Влияние учебной нагрузки и условий производства на функциональное состояние симпатoadренальной системы и показатели регуляции сердечного ритма у девушек 17–18-летнего возраста // Физиология человека. – 2001. – Т. 27. – № 5. – С. 60–67. [Siditikov F.G., Shaikhelislamova M.V., Valeev I.R. Influence of training load and production conditions on the functional state of the sympathoadrenal system and indicators of heart rate regulation in girls aged 17–18. // *Fiziologiya cheloveka*. – 2001; 5(27): 60-67. (In Russ.)]
8. Спицин А.П. Показатели центральной гемодинамики у студенческой молодежи в зависимости от активности симпатического отдела автономной нервной системы // Вятский медицинский вестник. – 2019. – № 3. – С. 46-49. [Spitsin A.P. Indicators of central hemodynamics in students depending on the activity of the sympathetic department of the autonomous nervous system. // *Vyatskij medicinskij vestnik*. – 2019; 3: 46-49. (In Russ.)]
9. Britton D.M., Kavanagh E.J., Polman R.C. Validating a self-report measure of student athletes' perceived stress reactivity: associations with heart-rate variability and stress appraisals // *J. Front Psychol*. – 2019. – Vol. 10. – P. 1083. DOI: 10.3389/fpsyg.2019.01083.
10. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. – М.: «Медицина», 1997. – 234 с. [Baevsky R.M., Berseneva A.P. Assessment of the adaptive capabilities of the body and the risk of developing diseases. – M: Meditsina, 1997; 234 p. (In Russ.)]
11. Бочарин И.В., Мартусевич А.К., Гурьянов М.С., Засыпкин М.В., Широкова М.А., Щуров А.А. Оценка состояния гемодинамики студентов в зависимости от уровня их спортивной подготовки // Международный научно-исследовательский журнал. – 2020. – № 6(96). – С. 16-19. [Bocharin I.V., Martusevich A.K., Guryanov M.S., Zasypkina M.V., Shirokova M. A., Shchurov A. A. Assessment of the state of hemodynamics of students depending on the level of their sports training. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal*. – 2020; 6(96): 16-19. (In Russ.)]
12. Першина Т.А., Спицин А.П. Особенности гемодинамики у студенток с наследственной отягощенностью по артериальной гипертензии в условиях экзаменационного стресса // Гигиена и санитария. – 2013. – № 3. – С. 80-85. [Pershina T.A., Spitsin A.P. Features of hemodynamics in female students with hereditary burden of arterial hypertension in the conditions of exam stress. // *Gigiena i sanitariya*. – 2013; 3: 80-85. (In Russ.)]
13. Misigoj-Durakovic M., Durakovic Z., Prskalo I. Heart rate-corrected QT and JT intervals in electrocardiograms in physically fit students and student athletes // *Ann. Noninvasive Electrocardiol*. – 2016. – Vol. 21. – № 6. – P. 595-603. DOI: 10.1111/anec.12374.
14. Hulka O.V. Dynamics of spectral indexes of heart variability rate of the students with different character of the educational loading // *Fiziol. Zh*. – 2015. – Vol. 61. – № 4. – P. 98-104. DOI: 10.15407/fz61.04.098.
15. Pichon A., Nuissier F., Chapelot D. Heart rate variability and depressed mood in physical education students: a longitudinal study // *Auton Neurosci*. – 2010. – Vol. 156. – № 1-2. – P. 117-23. DOI: 10.1016/j.autneu.2010.03.019.
16. Perkins S.E., Jelinek H.F., Al-Aubaidy H.A., de Jong B. Immediate and long term effects of endurance and high intensity interval exercise on linear and nonlinear heart rate variability // *J. Sci. Med. Sport*. – 2017. – Vol. 20. – № 3. – P. 312-316. DOI: 10.1016/j.jsams.2016.08.009.
17. Sharashdze N.S., Pagava Z.T., Saatashvili G.A., Agladze R.A. Heart rhythm abnormalities in middle-aged veteran elite athletes // *Georgian Med News*. – 2008. – № 159. – P. 31-34.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РУЧНОГО СМЕШИВАНИЯ ВИНИЛПОЛИСИЛОКСАНОВЫХ ОТТИСКНЫХ МАТЕРИАЛОВ

Патрушев А.С., Шемонаев В.И., Машков А.В., Малолеткова А.А., Осокин А.В.

ФГБЦУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград, Россия (400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1), e-mail: tony.patrushev@yandex.ru

В клинической практике ортопедической стоматологии широко и успешно применяются винилполисилоксановые оттискные материалы высокой вязкости. Базовый слой этих материалов замешивается ручным способом, а контроль качества смешивания материала обеспечивается благодаря различиям цветов катализаторной и базовой масс материала и проводится врачом субъективно. Полученный при смешивании оттискного материала оттенок цвета близок к цвету базовой массы материала, что затрудняет оценку врачом. Цель: объективизация оценки эффективности смешивания оттискных винилполисилоксановых материалов. В исследование были включены пять винилполисилоксановых материалов высокой вязкости с различными цветами базовых масс. Для сравнения цветовых характеристик исследуемых материалов были изготовлены образцы базовой и катализаторной масс, а также смешанной вручную массы для каждого из исследуемых материалов. Оценка эффективности контроля ручного смешивания исследуемых оттискных материалов проводилась путем анализа цветовых различий смешанного оттискного материала с цветами базовых и катализаторных масс материалов, а также степени изменчивости цвета базовой массы после смешивания с катализаторной массой по фотографиям, сделанным при различных вариантах стандартизированного освещения (при хорошей, умеренной и плохой освещенности). Согласно предложенному способу объективизации оценки смешивания оттискных материалов наилучший показатель изменчивости цвета базовой массы оттискного материала обнаружен у Bisico S1 SOFT, что обеспечивает хорошую эффективность контроля его смешивания. Наименьшие значения изменчивости цвета базовой массы обнаружены у материалов Express STD и Elite HD+. Материалы Bisico S1 и Detaseal имеют средние значения по данному показателю, а эффективность их ручного смешивания также может легко контролироваться.

Ключевые слова: контроль качества, винилполисилоксановый материал, цвет.

EVALUATION OF THE MANUAL MIXING EFFECTIVENESS OF VINYL POLYSILOXANE IMPRESSION MATERIALS

Patrushev A.S., Shemonaev V.I., Mashkov A.V., Maloletkova A.A., Osokin A.V.

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia (400131, Volgograd, Pavshikh Bortsov Sq., 1), e-mail: tony.patrushev@yandex.ru

In the clinical practice of prosthodontic dentistry, vinyl polysiloxane impression materials of high viscosity are widely and successfully used. The base layer of these materials is kneaded manually, and the mixing quality control of the material is ensured due to the differences in the colors of the catalyst and base masses of the material and is carried out by the doctor subjectively. The color shade obtained by mixing the impression material is close to the base mass color of the material, which does not allow an accurate mixing quality assessment. Purpose: objectification of the mixing efficiency evaluation of vinyl polysiloxane impression materials. Five high viscosity vinyl polysiloxane materials with different base masses colors were included in the study. Base, catalyst and manually mixed masses samples were made for each of the materials to compare their color characteristics. Evaluation of the manual mixing control of studied materials was carried out by analyzing the color differences between the mixed impression material with the base and catalyst masses colors, as well as the color variability degree of the base mass after mixing with the catalyst mass from photographs taken under different lighting conditions. The color distance and base mass color variability at good, moderate and poor illumination. According to the proposed method of objectifying the assessment of the impression materials mixing, Bisico S1 SOFT has the best indicator of the base mass color variability, which provides good mixing control efficiency. The lowest base mass color variability was found for Express STD and Elite HD+. Bisico S1 and Detaseal impression materials are average in this indicator, and their manual mixing efficiency can also be easily controlled.

Keywords: quality control, vinyl polysiloxane, color.

Введение

Винилполисилоксановые оттискные материалы отличаются высокой точностью передачи микрорельефа тканей протезного ложа и широко применяются в практике врачей-стоматологов [1, 2]. Винилполисилоксановые оттискные материалы низ-

кой вязкости поставляются в основном в картриджах для диспенсеров автоматического смешивания, что обеспечивает высокое качество перемешивания компонентов корректирующих масс [1, 3–5]. В то же время винилполисилоксановые оттискные материалы высокой вязкости, применяемые в качестве базово-

го слоя оттиска, замешиваются ручным способом, а контроль качества смешивания материала обеспечивается благодаря различиям цветов катализаторной и базовой масс материала [3, 4]. Катализаторы винилсилоксановых оттискных материалов высокой вязкости в большинстве своем окрашены в белый или в светлые оттенки серого цвета, в то время как базовая масса имеет яркий оттенок. Производители оттискных материалов применяют различные яркие цвета при окраске винилполисилоксановых оттискных материалов: синий, зеленый, оранжевый, желтый и другие. В процессе замешивания материала оценивается равномерность окраски перемешанной массы [4].

В процессе ручного смешивания поливинилсилоксанового оттискного материала происходит взаимное проникновение массы одного цвета в массу другого цвета, что приводит к получению хорошо перемешанной, готовой для получения оттиска массы нового цвета [4]. Цвета базовой и катализаторной масс оттискных материалов как материальных носителей цвета смешиваются по субтрактивному типу, что подразумевает вычитание цветов при отражении падающего света от поверхности оттискного материала. Поэтому полученный цвет представляет собой цвет базовой массы материала более светлого оттенка [6]. Однако наиболее яркие цвета оттискных материалов поглощают серый или белый цвет катализаторной массы практически без изменения оттенка, что усложняет оценку качества перемешивания материала. Так, полученный при смешивании оттискного материала оттенок цвета может быть близким к цвету базовой массы материала, однако это не гарантирует высокое качество смешивания материала.

Глаз человека воспринимает цвета благодаря цветочувствительным клеткам сетчатки глаза – колбочкам [7]. Стоит отметить, что в сетчатке глаза разных людей имеется разное число данных рецепторов, индивидуальное для каждого. Более низкое значение не позволяет с должной точностью определить различия между близкими оттенками одного и того же цвета «на глаз». Это объясняет возможные трудности в оценке качества ручного смешивания винилполисилоксанового оттискного материала высокой вязкости.

Все вышесказанное приводит к вопросу об эффективности контроля ручного смешивания того или иного поливинилсилоксанового оттискного материала, применяемого врачами-стоматологами в практике.

Целью данного исследования является объективизация оценки эффективности смешивания оттискных поливинилсилоксановых материалов по цветовым характеристикам.

Материал и методы

Для исследования были отобраны пять поливинилсилоксановых оттискных материалов, широко применяемых в практике врачей-стоматологов города Волгограда. В исследование были включены поливинилсилоксановые материалы высокой вязкости с различными цветами базовых масс:

- Detaseal Hydroflow Putty (DMG) – зеленый цвет;
- Bisico S1 (Bisico) – песочный цвет;
- Elite HD+ Putty Soft (Zhermack) – оранжевый цвет;
- Bisico S1 Soft (Bisico) – светло-желтый цвет;

- Express STD (3M ESPE) – кирпично-красный цвет.

Для сравнения цветовых характеристик исследуемых материалов были изготовлены образцы базовой и катализаторной масс (основные цвета материала) и по три образца смешанной вручную массы для каждого из исследуемых материалов. Ручное смешивание проводилось врачом стоматологом-ортопедом в соответствии с инструкцией к каждому материалу.

Все подготовленные образцы были помещены на сером фоне, после чего были получены изображения всех материалов на одной фотографии с помощью камеры Cannon IXUS 115 HS, помещенной на штативе, установленном на высоте 20 см над образцами, с регулировкой количества света настройками ISO камеры. В каждом случае было сделано по 3 фотографии. Фотосъемка подготовленных образцов проводилась в стандартных условиях при различном освещении – хорошо (ISO-25) (рис. 1), умеренном (ISO-100) (рис. 2) и плохом (ISO-1000) (рис. 3), что определило разделение полученных результатов на 3 группы.



Рис. 1. Образцы исследуемых оттискных материалов при хорошем освещении



Рис. 2. Образцы исследуемых оттискных материалов при умеренном освещении



Рис. 3. Образцы исследуемых оттисковых материалов при плохом освещении

Изображения анализировались в компьютерной программе Adobe Photoshop CS6. Для каждого образца базовой и катализаторной масс, а также для трех образцов смешанной массы материала суммарно в 10 точках с помощью инструмента «Пипетка» определялись значения цвета по шкале RGB.

В роли критерия качества смешивания оттисковых материалов нами было определено «цветовое расстояние». Это параметр, который характеризует различия между двумя цветами в трехмерном цветовом пространстве.

Оценка возможности эффективного контроля ручного смешивания исследуемых оттисковых материалов проводилась путем анализа цветовых различий смешанного оттискового материала с цветами базовых и катализаторных масс материалов. Для каждого из материалов при различной освещенности было определено цветовое расстояние во всех возможных комбинациях значений RGB в парах «базовая масса – смешанная масса», «катализаторная масса – смешанная масса», «базовая масса – катализаторная масса» по формуле цветового отличия (1):

$$d = \sqrt{(R_1 - R_2)^2 + (G_1 - G_2)^2 + (B_1 - B_2)^2}, (1)$$

где d – цветовое расстояние; R_1, R_2 – значения сравниваемых цветов по шкале Red в цветовом пространстве RGB; G_1, G_2 – значения сравниваемых цветов по шкале Green в цветовом пространстве RGB;

B_1, B_2 – значения сравниваемых цветов по шкале Blue в цветовом пространстве RGB.

После этого вычислялось среднее значение цветового расстояния каждой пары образцов, а также среднее квадратичное отклонение. Также для исследуемых материалов оценивалась степень изменчивости цвета базовой массы после смешивания с катализаторной массой, которая оценивалась по соотношению цветовых расстояний в парах «смешанная масса – базовая масса» и «базовая масса – катализаторная масса» (2):

$$C = \frac{d_{c/\delta}}{d_{\delta/\kappa}}, (2)$$

где C – степень изменчивости цвета базовой массы; $d_{c/\delta}$ – цветовое расстояние в паре «смешанная масса – базовая масса»; $d_{\delta/\kappa}$ – цветовое расстояние в паре «базовая масса – катализаторная масса».

Статистическая обработка полученных данных проводилась в каждой из трех групп по методу однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) для пар «базовая масса – смешанная масса» и «базовая масса – катализаторная масса». Для каждого исследуемого показателя вычислялись средние значения (M) и среднее квадратичное отклонение (std). Множественные сравнения средних значений цветового расстояния в группах для выбранных пар образцов осуществлялись с использованием критерия Ньюмена – Кейлса, критический уровень значимости принимался равным 0,05. Статистический анализ выполнялся с помощью компьютерной программы Microsoft Excel 2019.

Результаты и их обсуждение

В соответствии с однофакторным дисперсионным анализом обнаружено наличие различий цветовых расстояний между исследуемыми материалами при различной интенсивности освещения как для пар «смешанная масса – базовая масса», так и для пар «базовая масса – катализаторная масса». Так, $F_{4,495}$ -критерий для первой группы при сравнении цветовых различий в паре «смешанная масса – базовая масса» составил 134,3, для второй – 1958,9, для третьей – 285,2. $F_{4,495}$ -критерий при изучении цветового расстояния между смешанной и базовой масса-ми материалов составил в первой группе 1938,3, во второй – 1426,8, в третьей – 1076,6.

Полученные в исследовании данные о цветовых расстояниях изучаемых винилполисилоксановых оттисковых материалов представлены ниже (табл. 1).

Таблица 1

Цветовое расстояние между цветами базовой, катализаторной и смешанной масс исследуемых материалов ($M \pm std$).

Материал		Цветовое расстояние		
		Хорошее освещение (I группа)	Умеренное освещение (II группа)	Плохое освещение (III группа)
Detaseal	Смешанная масса – базовая масса (C)	69,75±6,51 (34,82%)	47,19±9,26 (29,19%)	20,99±8,34 ** (21,25%)
	Смешанная масса – катализаторная масса	133,56±6,7	115,88±9,26	79,62±7,63
	Базовая масса – катализаторная масса	200,32±8,49	161,69±10,07	98,75±6,74

Bisico S1	Смешанная масса – базовая масса (С)	60,37±7,06 (37,13%)	56,02±4,99 (41,29%)	18,96±4,99 # (24,74%)
	Смешанная масса – катализаторная масса	102,85±4,21	80,95±5,34	59,56±8,25
	Базовая масса – катализаторная масса	162,56±6,75	135,69±6,61 ##	76,65±6,99
Elite HD+	Смешанная масса – базовая масса (С)	52,69±7,2 * (21,97%)	33,1±3,05 (16,1%)	19,58±2,07 **, # (18,77%)
	Смешанная масса – катализаторная масса	190,96±9,18	184,52±9,09	95,57±5,17
	Базовая масса – катализаторная масса	239,82±8,69	205,02±9,02	104,3±5,92
Bisico S1 SOFT	Смешанная масса – базовая масса (С)	73,69±4,26 (55,51%)	72,13±6,09 (58,8%)	31,27±5,08 (50,43%)
	Смешанная масса – катализаторная масса	59,66±4,57	52,01±6,19	31,69±4,63
	Базовая масса – катализаторная масса	132,75±5,11	122,51±8,44	62,01±5,55
Express STD	Смешанная масса – базовая масса (С)	53,89±12,85 * (29,66%)	18,08±4,0 (13,28%)	6,49±3,39 (10,8%)
	Смешанная масса – катализаторная масса	129,22±16,37	118,43±9,02	55,38±6,28
	Базовая масса – катализаторная масса	181,68±14,08	136,16±8,84 ##	60,04±5,85

Примечание: * – отсутствие статистических различий между значениями в I группе, ## – отсутствие статистических различий между значениями во II группе, **, # – отсутствие статистических различий между значениями в III группе.

Согласно полученным данным сумма цветовых расстояний в парах «базовая масса – смешанная масса» и «катализаторная масса – смешанная масса» с учетом погрешностей полученных изображений и числа исследуемых точек оттискового материала на фотографии приблизительно равнялась цветовому расстоянию в паре «базовая масса – катализаторная масса» для каждого из исследуемых материалов. Это подтверждает, что при смешивании винилполисилоксановых материалов полученная масса приобретает промежуточный между базовой и катализаторной массой цвет. К тому же цветовое расстояние в паре «смешанная масса – катализаторная масса» в случаях со всеми исследуемыми материалами в условиях различной освещенности превосходило значение цветового расстояния в парах «смешанная масса – катализаторная масса», что подтверждает более близкое расположение цветов смешанных материалов к цветам базовой массы. С учетом этого факта для оценки контроля качества ручного смешивания имеет значение анализ цветового расстояния именно между цветами базовой массы и смешанной массы.

Достоверно наибольшим цветовым расстоянием между базовой и катализаторной массами среди исследуемых обладает винилполисилоксановый оттискный материал Elite HD+, что обнаруживается при любой интенсивности освещения. Однако стоит отметить, что при хорошей освещенности цветовое расстояние между базовой и перемешанной массой у данного материала наименьшее среди всех исследуемых. При умеренном и плохом освещении цветовое расстояние в паре «смешанная масса – базовая масса» также имеет низкие значения. Изменчивость цвета базового материала при смешивании с катализаторной массой у данного материала одно из наименьших среди всех исследуемых оттискных материалов (в среднем 18,95%).

В то же время наименьшие значения цветового расстояния между базовой и катализаторной массами были обнаружены у материала Bisico S1 SOFT. Однако значения цветового расстояния в паре «базовая масса – смешанная масса» были наибольшими в сравнении с другими материалами при всех типах освещенности. Это объясняет наличие у данного материала наибольшего (в среднем 54,91%) показателя цветового расстояния между смешанной массой и базовой массой по отношению к цветовому расстоянию «базовая масса – катализаторная масса».

Цветовое расстояние для пар образцов «смешанная масса – базовая масса» и «базовая масса – катализаторная масса» материала Detaseal определяется высокими значениями, достоверно отличающимися по данным показателям от материала Elite HD+. Изменчивость цвета базовой массы при смешивании ее с катализаторной массой у данного материала из-за высокого значения цветового расстояния «базовая масса – катализаторная масса» для всех типов освещенности составила в среднем 28,42%.

Материал Bisico S1 по показателям цветовых расстояний занимает среднее положение в сравнении с другими исследуемыми материалами. При этом изменчивость цвета базовой массы в процессе смешивания материала при различной интенсивности освещения в среднем равнялась 34,39%.

Винилсилоксановый оттискный материал Express STD характеризуется наименьшими значениями цветового расстояния в паре «смешанная масса – базовая масса», а значение изменчивости базовой массы при смешивании в среднем составляет 17,91%, что также является наименьшим среди всех исследуемых оттискных материалов.

Стоит отметить, что цветовое расстояние в паре «смешанная масса – базовая масса» практически не

отличалось при хорошей освещенности для материалов Elite HD+ и Express STD, а при плохой освещенности для материалов Detaseal и Elite HD+, а также между Elite HD+ и Bisico S1.

Недостовверные различия цветового расстояния между базовой и катализаторной массами выявлены при умеренном освещении у материалов Bisico S1 и Express STD.

Заключение

Проведенное исследование подтверждает, что в процессе смешивания поливинилсилоксановых оттискных материалов смешанная вручную масса приобретает цвет, промежуточный между цветами базовой и катализаторной масс, а эффективность оценки ручного смешивания поливинилсилоксановых оттискных материалов зависит от цветовых различий между цветами базовой и катализаторной масс оттискных материалов.

Таким образом, для объективизации оценки эффективности смешивания винилполисилоксановых материалов в клинике нами предлагаются такие критерии, как «цветовое расстояние» и «изменчивость цвета».

Чем больше цветовое расстояние в паре «базовая масса – катализаторная масса», тем ниже степень изменчивости базовой массы и ниже отличия базовой и смешанной масс по цвету. Из этого следует, что наличие значительных цветовых различий между базовой и катализаторной массами не обеспечивает хороший контроль смешивания оттискных материалов.

Среди исследуемых оттискных материалов наибольшее цветовое расстояние между базовой и катализаторной массами имеет Elite HD+, а наименьшее – Bisico S1 SOFT. Данный фактор не является исключительно определяющим при оценке эффективности смешивания оттискного материала. Как было сказано выше, цвета базовой массы и смешанной оттискной массы близки между собой, так как при перемешивании серые оттенки катализаторных масс лишь изменяют оттенок цвета базового материала. Таким образом, цветовое расстояние между базовой и смешанной массами является более важным показателем, так как именно он характеризует различия между цветами базовой и смешанной масс. Значение цветового расстояния «смешанная масса – базовая масса» наибольшее у материала Bisico S1 SOFT, а наименьшее – у Express STD.

Наилучший показатель изменчивости цвета базовой массы оттискного материала обнаружен у Bisico S1 SOFT, а наименьшие значения имеют Express STD и Elite HD+. Материалы Bisico S1 и Detaseal имеют средние значения по данному показателю, а эффективность их ручного смешивания также может легко контролироваться.

В результате проведенного исследования предложен способ объективной оценки эффективности смешивания винилполисилоксановых оттискных материалов, а полученные данные свидетельствуют о том, что исследуемые оттискные материалы отличаются не только по своим физическим свойствам, но и по цветовым характеристикам, что влияет на эффективность оценки качества их смешивания.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Набиуллина Г.И., Фазылова Д.И., Зенитова Л.А. Оттискные материалы для стоматологии (обзорная статья) // Вестник Технологического университета. – 2017. – Т. 20. – № 14. – С. 46-50. [Nabiullina G. I., Fazylova D. I., Zenitova L.A. Impression materials for dentistry (review). // *Vestnik tekhnologicheskogo universiteta*. – 2017; 20(14): 46-50. (In Russ.)]
2. Патрушева М.С., Михальченко А.В., Михальченко В.Ф. Клиническая оценка эффективности реставраций жевательной группы зубов различными видами нанокompозитов // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2021. – № 2. – С. 42-47. [Patrusheva M.S., Mikhhalchenko A.V., Mikhhalchenko V.F. Clinical evaluation of the effectiveness of restorations of the chewing group of teeth with various types of nanocomposites. // *Volgograd Journal of Medical Research*. – 2021; 2: 42-47. (In Russ.)]
3. Полонейчик Н.М., Методы получения оттисков // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2015. – № 1 (13). – С. 28-53. [Poloneychik N.M. Pick up impressions techniques. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e*. – 2015; 1(13): 28-53. (In Russ.)]
4. Rachel Perry, Dental impression materials. // *J. Vet Dent*. – 2013; 30(2): 116-24. DOI: 10.1177/089875641303000213.
5. Пархоменко А.Н., Шемонаев В.И., Моторкина Т.В., Грачев Д.В., Храпов С.С., Белоусов А.В., Можняков М.А. Оценка качества уступа при одонтопрепарировании под металлокерамические коронки методом компьютерной обработки оптического оттиска // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18. – № 6. – С. 42-45. [Parkhomenko A.N., Shemonaev V.I., Motorkina T.V., Grachev D.V., Khrapov S.S., Belousov A.V., Mozhnyakov M.A. Assessment of the quality of a ledge during odontopreparation for metal-ceramic crowns by computer processing of an optical impression. // *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. – 2016; 18(6): 42-45. (In Russ.)]
6. Кудря А.П., Ершов И.В., Стибаев А.Г., Холодова О.М. Моделирование на ЭВМ аддитивного и субтрактивного способов образования цветов // Проблемы и перспективы развития отечественной светотехники, электротехники и энергетики. Материалы XII Всероссийской научно-технической конференции с международным участием в рамках III Всероссийского светотехнического форума с международным участием; Май 28-29, 2015; Саранск. – С. 83-86. [Kudrya A.P., Ershov I.V., Stibaev A.G., Kholodova O.M. Computer simulation of additive and subtractive color generation. *Problemy i perspektivy razvitiya otechestvennoi svetotekhniki, elektrotekhniki i energetiki. materialy XII Vserossiiskoi nauchno-tekhnicheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem v ramkakh III Vserossiiskogo svetotekhnicheskogo foruma s mezhdunarodnym uchastiem*; 2015 may 28-29; Saransk. – P. 83-86. (In Russ.)]
7. Храмов Д.А., Драговоз И.С., Тимофеев Е.А., Борисова К.Н. и др. Основные концепции цветовосприятия и диагностика дальтонизма // Авиценна. – 2019. – № 45. – С. 17-24. [Khramtsov D.A., Dragovoz I.S., Timofeyenko E.A., Borisova K.N. et al. Basic concepts of color perception and diagnosis of color blindness. // *Avitsenna*. – 2019; 45: 17-24. (In Russ.)]

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ НА СОДЕРЖАНИЕ РЕПРОДУКТИВНЫХ ГОРМОНОВ В КРОВИ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

Рустамова М.Ф.

Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан (AZE 1022, Азербайджан, Баку, ул. Бакиханова, 23), e-mail: Statya2021@yandex.ru

Цель: Проведение экспериментального фармакологического исследования влияния нейролептической терапии на содержание половых гормонов у белых крыс-самок. Опыты были проведены на 50 половозрелых самках крыс с массой 190–220 гр. Животные были разделены на контрольную (10 животных) и четыре опытные группы (по 10 особей в каждой). Животным контрольной группы ежедневно вводили 0,2 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида. Животным первой и второй опытных групп ежедневно внутривенно в течение 21 дня вводили галоперидол (галоперидол, «Гедеон Рихтер», Венгрия,) соответственно в дозах 0,5 и 3 мг/кг, животным третьей и четвертой группы – вводили клоzapин (azapin, Киевский витаминный завод, Украина) в дозе 10 и 20 мг/кг. Результаты проведенных исследований в эксперименте показали, что длительное применение галоперидола в дозе 0,5 и 3 мг/кг и клоzapина в дозе 10 и 20 мг/кг вызывает дозозависимые односторонние снижения содержания половых гормонов в крови крыс-самок. Длительное применение галоперидола и клоzapина указанной дозы вызывает повышение содержания пролактина в крови крыс-самок.

Ключевые слова: крысы, галоперидол, клоzapин, половые гормоны, пролактин.

EFFECT OF PROLONGED USE OF NEUROLEPTICS ON THE LEVEL OF REPRODUCTIVE HORMONES IN THE BLOOD OF EXPERIMENTAL ANIMALS

Rustamova M.F.

Azerbaijan Medical University, Azerbaijan, Baku (AZE 1022, Azerbaijan, Baku, Bakikhanov St., 23), e-mail: Statya2021@yandex.ru

The experimental pharmacological study aims to assess the influence of neuroleptic therapy on the level of sex hormones in white female rats. The experiments were carried out on 50 mature female rats weighing 190–220 g. The animals were divided into control (10 animals) and four experimental groups (10 animals in each). The animals of the control group were injected with 0.2 ml of 0.9% sodium chloride solution daily. The animals of the first and second experimental groups were injected with haloperidol (haloperidol, Gedeon Richter, Hungary) at doses of 0.5 and 3 mg/kg, respectively, intraperitoneally for 21 days. The animals of the third and fourth groups were injected with clozapine (azapin, Kiev Vitamin plant, Ukraine) at a dose of 10 and 20 mg/kg daily. The results of the experimental study showed that long-term use of haloperidol at a dose of 0.5 and 3 mg/kg and clozapine at a dose of 10 and 20 mg/kg causes a dose-dependent unidirectional decrease of sex hormone level in the blood of female rats. Long-term use of haloperidol and clozapine at indicated dose causes an increase of blood prolactin level in female rats.

Keywords: rats, haloperidol, clozapine, sex hormones, prolactin

Введение

Согласно рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), психическое здоровье играет важную роль в защите здоровья человека и обеспечении его жизненно важных функций. Психическое здоровье означает состояние человека, в котором он способен эффективно использовать свой потенциал, справляться с жизненными стрессами, продуктивно работать и приносить пользу обществу. По данным ВОЗ, каждый четвертый человек в мире на определенных этапах жизни страдает психологическими и неврологическими расстройствами [1, 2]. Психические расстройства чаще всего встречаются у молодых людей репродуктивного возраста [3, 4]. Стрессы человеческой жизни играют важную роль в развитии этих расстройств. В целом 10–15% молодых людей, страдающих психическими заболеваниями, прибегают к помощи специалистов, чтобы вернуться

к нормальной жизни [4, 5, 6]. В практике акушерства и гинекологии психическое состояние супружеских пар, особенно контроль и постоянное укрепление здоровья беременных женщин, всегда было одним из приоритетов мировой медицины [7, 8]. Психические заболевания – одно из самых распространенных заболеваний среди молодых пар сегодня, особенно среди беременных женщин. Ряд ученых объясняют это ростом числа психических заболеваний среди населения [9, 10, 11]. По данным различных исследователей, от 10% до 79,3% женщин во время беременности могут иметь легкие психические расстройства [4, 6]. Многие ученые сообщают, что у этих женщин высокая частота определенных осложнений во время беременности и родов и что такая беременность может привести к осложнениям и врожденным дефектам [6, 9]. Существует мало и имеет противоречивый характер информация о влиянии антипсихоти-

ческих препаратов на плод во время беременности у женщин, страдающих психическими заболеваниями и принимающих антипсихотические препараты. Некоторые исследователи полагают, что использование антипсихотических препаратов одним или обоими членами семьи приводит к нарушению синтеза половых гормонов в организме и в результате могут вызывать тератогенные эффекты у беременных женщин [3, 9, 12].

Цель: проведение экспериментального фармакологического исследования влияния нейролептической терапии на содержание половых гормонов у белых крыс-самок.

Материал и методы

Опыты были проведены на 50 половозрелых самках крыс с массой 190–220 гр. Животные были разделены на контрольную (10 животных) и четыре опытные группы (по 10 особей в каждой). Животным контрольной группы ежедневно вводили 0,2 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида. Животным первой и второй опытных групп ежедневно внутривентриально в течение 21 дня вводили галоперидол (галоперидол, «Гедеон Рихтер», Венгрия,) соответственно в дозах 0,5 и 3 мг/кг; животным третьей и четвертой группы – клозапин (azapin, Киевский витаминный завод, Украина) в дозе 10 и 20 мг/кг. Работа выполнена с

соблюдением правил гуманного отношения к животным, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕС) и Хельсинской декларации [13].

Спустя три часа после окончания срока опыта кровь брали из хвостовой вены и в сыворотке крови определяли содержание тестостерона общего (Tu), тестостерона свободного (Ts), фолликулостимулирующего (FSH) и лютеинизирующего гормона (LH), пролактина (PL), прогестерона (PG), эстриола (ER) и эстрадиола (ED) методом иммуноферментного анализа на анализаторе Stat Fax 2100 (США) и полуавтоматическом анализаторе «Униплан» (Россия) согласно протоколам производителей.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием пакета программ Statistica 6.0 (Stat Soft) с расчетом арифметической средней (M), стандартной ошибки средней (m) с оценкой значимости групповых различий по t-критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Результаты проведенных исследований показали, что дозозависимое длительное применение галоперидола и клозапина изменяет концентрацию половых гормонов (Tu, Ts, FH, LH, PL, PG, ER, ED) в крови у белых крыс самок. Результаты проведенных исследований отражены в таблице 1.

Таблица 1

Влияние длительного приема галоперидола и клозапина на концентрацию половых гормонов в крови самок белых крыс
M±m; n=10

№	Группы	Tu (nmol/l)	Ts (pg/ml)	FSH (ME/ml)	LH (ME/ml)
1	Контрольная группа	0,21±0,03	0,79±0,04	1,58±0,12	1,72±0,03
2	Галоперидол 0,5 мг/кг	0,17±0,01	0,54±0,03	1,00±0,024	0,73±0,02
	Р %	>0,05 -19,1	<0,05 -31,7	<0,05 -37,8	<0,001 -51
3	Галоперидол 3 мг/кг	0,13±0,02	0,42±0,02	0,82±0,03	0,59±0,06
	Р %	<0,05 -38,1	>0,61 -46,9	>0,01 -48,2	<0,001 -63,7
4	Клозапин 10 мг/кг	0,18±0,02	0,68±0,06	1,23±0,08	0,64±0,02
	Р %	>0,05 -24,3	<0,001 -24	<0,05 -22,2	<0,001 -62,8
5	Клозапин 20 мг/кг	0,15±0,04	0,63±0,02	1,19±0,07	0,62±0,01
	Р %	>0,05 -18,6	<0,001 -20,3	<0,05 -24,7	<0,001 -42,5

Примечание: p – статистическая значимость различий.

Результаты проведенных исследований показали, что длительное применение галоперидола в дозе 0,5 мг/кг снижает уровень Tu на 19,1%, уровень Ts – на 31,7%, FSH – на 37,8%, LH у самок в плазме крови – на 51%, в то же время галоперидол в дозе 3 мг/кг снижал содержание Tu – на 38,1%, уровень Ts на 46,9%, FSH – на 48,2%, LH у самок в плазме крови статистически достоверно на 63,7%. Полученные данные показали, что уровень половых гормонов в крови самок резко снижается при хроническом применении галоперидола в дозе 3 мг/кг.

Было отмечено снижение концентрации в плазме крови и других половых гормонов PL, PG, ER, ED (за исключением PL) у самок, по сравнению с контрольными данными. Галоперидол в дозе 0,5 мг/кг повышал концентрацию в сыворотке крови PL на 37% статистически достоверно. При применении галоперидола в дозе 3 мг/кг этот показатель увели-

чился до 420,7±6,8МЕ/мл (p>0,01), то есть на 75%. По сравнению с данными контрольной группы, на фоне длительного применения галоперидола в дозе 0,5 мг/кг концентрации гормона PG в крови снизилась на 49,6%, а на фоне 3 мг/кг галоперидола 56,5% статистически достоверно. Аналогичные изменения наблюдались в концентрации гормонов ER и ED. Так, если в контрольной группе концентрация ER у животных составляла 1,88±0,09 нг/л, то на фоне длительного применения галоперидола 0,5 мг/кг эта величина снизилась до 0,82±0,04 нг/л (p<0,05), т.е. снизилась на -52,4%. На фоне длительного применения галоперидола в дозе 3 мг/кг в крови животных этот показатель дополнительно снизился до 0,51±0,02 нг/л (p<0,05), т.е. -73%. Соответственно, концентрация гормона ЭД в плазме крови животных контрольной группы составила 14,28±1,05 пг/мл, тогда как на фоне длительного применения галоперидола в

дозе 0,5 мг/кг снизилась у самок до 8,86±0,03 пг/мл ($p < 0,001$), т.е. снизилась на -38%. На фоне длительно-го приема галоперидола в дозе 3 мг/кг концентрация

этого гормона в плазме крови снизилась до 3,12±0,09 пг/мл ($p < 0,05$), достоверность -78,2%. Результаты исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2

Влияние длительного приема галоперидола и клозапина на концентрацию половых гормонов в крови самок белых крыс
M±m; n=10

№	Группы	PL (ME/ml)	PG (nmol/l)	ER (ng/l)	ED (pg/ml)
1	Контрольная группа	240,4±6,3	14,2±1,06	1,88±0,09	14,28±1,05
2	Галоперидол 0,5 мг/кг	329,9±7,2	7,14±1,08	0,82±0,04	8,86±0,03
	P %	>0,01 37	<0,001 -49,6	<0,05 -52,4	<0,001 -38
3	Галоперидол 3 мг/кг	420,7±6,8	6,18±0,80	0,51±0,02	3,12±0,09
	P %	>0,01 75	<0,001 -56,5	<0,05 -73	<0,05 -78,2
4	Клозапин 10 мг/кг	271,8±5,4	8,21±0,84	1,12±0,06	10,26±0,8
	P %	<0,001 13	>0,01 -42	<0,05 -40,5	<0,01 -28,2
5	Клозапин 20 мг/кг	297,6±5,4	7,99±0,76	1,06±0,04	9,19±0,5
	P %	<0,001 23,7	>0,01 -43,8	<0,05 -43,7	<0,01 -35,7

Примечание: p – статистическая значимость различий.

Результаты проведенных исследований показали, что уровни гормонов Tu и Ts в крови самок контрольной группы обычно выше, чем в крови животных, которые хронически принимали нейролептики. Содержание гормонов FSH, LH, PL, PG, ER, ED в крови самок контрольной группы во много раз превышает количество в крови самцов животных. Количество гормонов Tu и Ts в крови самок контрольной группы составляло 0,2±0,03 нмоль/л и 0,79±0,04 пг/мл соответственно, а FSH, LH, PL, PG, ER, ED – 1,58±0,12 МЕ/мл, 1,72±0,03 МЕ/мл, 240,4±6,3 МЕ/мл, 14,12±1,06 нмоль/л и 1,88±0,09 нг/л и составляет 14,28±1,101 пк/мл.

На фоне длительного приема клозапина в дозе 10 мг/кг (21 день) концентрации гормонов LH, PL, PG, ER, ED показали поверхностное снижение по сравнению с дозозависимыми результатами галоперидола по сравнению с контрольной группой. Например, содержание Tu, Ts, FSH, LH, PL, PG, ER и ED в крови животных контрольной группы было 0,21±0,003 нмоль/л, 0,79±0,04 пг/мл, 1,58±0,12 МЕ/мл, 1,72 ±0,03 МЕ/мл, 240,4±6,3 МЕ/мл, 14,2±1,06 нмоль/л и 1,88±0,09 нг/л и 14,28±1,05 нг/л на фоне длительного применения клозапина в дозе 10 мг/кг стало 0,18±0,02 нмоль/л ($p > 0,05$), 0,68±0,06 пг/мл ($p < 0,001$) соответственно, 1,23±0,08 МЕ/мл ($p < 0,05$), 0,64 0,02 мг/кг ($p < 0,001$), 271,8±5,4 МЕ/мл ($p < 0,001$), 8,21±0,84 нмоль/л ($p > 0,01$), 1,12±0,06 нг/л ($p < 0,05$) и 10,26±0,8 пг/мл ($p > 0,01$). По % изменилось следующим образом: -24,3%, -24%, -22,2%, -62,8%, 13%, -42%, -40,5% и -28,2%. Как упоминалось выше, полученные результаты действительны во всех случаях, кроме PL (табл. 2).

При хроническом применении клозапина в дозе 20 мг/кг концентрация половых гормонов в крови самок животных возрастала в сторону дальнейшего снижения по сравнению с результатами клозапина 10 мг/кг (без учета PL). Так, клозапин в дозе 20 мг/кг по сравнению с контрольной группой снижал концентрацию Tu на 18,6%, концентрацию Ts – на 20,3%, концентрацию FSH – на 24,7%, концентрацию LH –

на 42,5, концентрацию PG – на 43,8%, концентрацию ER – на 43,7%, концентрацию ED – на 35,7%; и увеличилась концентрация гормона PL на 23,7%. Изменения концентрации половых гормонов на фоне длительного применения клозапина в дозе 20 мг/кг очень малы по сравнению с нарушениями, вызванными обеими дозами галоперидола.

Таким образом, длительный прием галоперидола и клозапина приводит к уменьшению уровня половых гормонов в крови крыс-самок, за исключением содержания пролактина, уровень которого при применении исследуемых нейролептиков повышается. При применении антипсихотических препаратов могут воздействовать на генеративную функцию на уровне нейромедиаторов, гонадотропин-рилизинг-гормонов, гонадотропинов и половых гормонов. Однако, в отличие от галоперидола, клозапин вызывает менее выраженное снижение концентрации исследуемых гормонов.

Выводы

1. Результаты исследования показали, что длительное применение изученных антипсихотических препаратов вызывает дозозависимое однонаправленное снижение содержания половых гормонов в крови крыс-самок.

2. Длительное применение галоперидола и клозапина вызывает повышение содержания пролактина в крови крыс-самок.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Алтынбеков К.С. Исследование эффективности и безопасности нейролептических препаратов первого и второго поколений при стационарном лечении больных шизофренией // Сибирский вестник психиатрии и нарко-

логии. – 2016. – № 2 (91). – С. 100-104. [Altynbekov K.S. Investigation of the efficacy and safety of neuroleptic drugs of the first and second generations in the inpatient treatment of patients with schizophrenia. // *Sibirskii vestnik psikhiiatrii i narkologii*. – 2016; 2 (91): 100–104. (In Russ.)]

2. Максименко М.А. Физиология нервной системы // *Международный журнал экспериментального образования*. – 2016. – № 7. – С. 179-180. [Maksimenko M.A. Physiology of the nervous system. // *Mezhdunarodnyi zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya*. – 2016; 7: 179-180. (In Russ.)]

3. Fakra E., Azorin J. M. Clozapine for the treatment of schizophrenia. // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2012; 13: 1923-1935.

4. Ikegami K., Yoshimura T. Seasonal time measurement during reproduction // *J. Reprod. Dev.* – 2013; 59 (4): 327-333.

5. Курбатова А.В., Егорова А.Т. Репродуктивное здоровье девочек-подростков // *Сибирское медицинское обозрение*. – 2009. – Т. 50. – С. 9-13. [Kurbatova A.V., Egorova A.T. Reproductive health of adolescent girls. // *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. – 2009; 50: 9-13. (In Russ.)]

6. Miller B.H., Takahashi J.S. Central circadian control of female reproductive function. // *Front. Endocrinol.* – 2014. DOI: 10.3389/fendo.2013.00195.

7. Шелехов И.Л., Берестнева О.Г. Репродуктивное здоровье женщины: психологические и социальные аспекты. – Томск: «Изд-во Томского политехн. ун-та», 2013. – 367 с. [Shelekhov I.L., Berestneva O.G. Reproductivnoe zdorov'e zhenshhiny: psikhologicheskie i sotsial'nye aspekty. – Tomsk: Tomsk Polytechnic University; 2013: 367. (In Russ.)]

8. Gillian E.H., Mintzes B. Patterns of psychotropic medicine use in pregnancy in the United States from 2006 to 2011 among women with private insurance. // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2014; 14: 242.

9. Багманова А.Р., Артамонова М.О. Действие нейролептических препаратов на организм беременной женщины и плода // *Международный студенческий на-*

учный вестник. – 2014. – № 4. – 77-90. [Bagmanova A.R., Artamonova M.O. Effect of neuroleptic drugs on the body of a pregnant woman and fetus. // *Mezhdunarodnyi studencheskii nauchnyi vestnik*. – 2014; 4: 77-90. (In Russ.)]

10. Данилов Д.С. Переносимость и безопасность терапии клозапином и уточнение показаний к его применению при лечении шизофрении (анализ данных литературы и результаты собственного исследования) // *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М.Бехтерева*. – 2010. – № 2. – С. 42-47. [Danilov D.S. Tolerability and safety of clozapine therapy and clarification of indications for its use in the treatment of schizophrenia (analysis of literature data and results of own research). // *Obozrenie psikhiiatrii i meditsinskoi psikhologii im. V.M. Bekhtereva*. – 2010; 2: 42-47. (In Russ.)]

11. Карева Е.Н., Олейникова О.М., Панов В.О., Шимановский Н.Л., Скворцова В.И. Эстрогены и головной мозг // *Вестник РАМН*. – 2012. – № 2. – С. 48–52. [Kareva E.N., Olejnikova O.M., Panov V.O., Shimanovsky N.L., Skvortsova V.I. Estrogens and the brain. // *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. – 2012; 2: 48-52. (In Russ.)]

12. Амстиславская Т.Г., Попова Н.К. Нейроэндокринные механизмы регуляции полового мотивационного поведения самцов: эффекты неблагоприятных воздействий в разные периоды онтогенеза // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2009. – № 2. – С. 3–21. [Amstislavskaja T.G., Popova N.K. Neuroendocrine mechanisms of regulation of sexual motivational behavior of males: effects of adverse effects in different periods of ontogenesis. // *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. – 2009; 2: 3-21. (In Russ.)]

13. Директива 2010/63/ EU Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. – С.-Пб., 2012. – 48 с. [Direktiva 2010/63/ EU Evropeiskogo parlamenta i soвета Evropeiskogo soyuza po okhrane zhivotnykh, ispol'zuemykh v nauchnykh tselyakh. – St.-Petersburg, 2012. – 48 p. (In Russ.)]

УДК. 616.31

DOI 10.24412/2220-7880-2022-1-67-75

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОРЕЗОРБИРУЕМЫХ КОЛЛАГЕНОВЫХ МЕМБРАН ПРИ ЗАКРЫТИИ РАНЕВЫХ ДЕФЕКТОВ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Тарасенко С.В., Благушина Н.А.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия (119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2) e-mail: blagushina.natalia@yandex.ru

Разработка и усовершенствование методов лечения, способствующих регенерации слизистой оболочки рта в зоне раневых дефектов, является актуальной задачей хирургической стоматологии. Цель исследования: провести гистологический анализ применения новых биорезорбируемых мембран из ксеноперикарда и коллагеновой пленки при закрытии послеоперационных дефектов слизистой оболочки рта и изучить особенности регенерации слизистой оболочки твердого неба при использовании ксеногенных мембран в рамках эксперимента на животных. Экспериментальная модель опытного исследования была создана на основании использования 36 кроликов породы шиншилла, которым были сформированы дефекты на слизистой оболочке твердого неба. Животные были разделены на 3 группы: у животных группы сравнения заживление проходило путем вторичного натяжения тканей, в 1-й группе исследования – под коллагеновой мембраной из ксеноперикарда, во 2-й группе исследования – под коллагеновой пленкой. На 3, 6 и 10-е сутки у животных, которых выводили в данный день из эксперимента, проводили забор полнослойного трансплантата твердого неба в области ранее сформированного дефекта и проводили гистологическое исследование биоптатов. У животных групп исследования на третьи сутки воспалительная инфильтра-

ция была снижена по сравнению с животными группы сравнения. У животных 1-й группы исследования на третьи сутки часть дефекта уже была заполнена незрелой грануляционной тканью. На шестые сутки у животных групп исследования отмечали полную эпителизацию раны, под эпителием была сформирована зрелая грануляционная ткань, переходящая в рубцовую. Воспалительная инфильтрация была менее выражена. Наибольшую активацию репарации раны отмечали при использовании перикарда. К 10-м суткам раневой дефект был эпителизован, под эпителием была расположена фиброзно-рубцовая ткань с минимально воспалительной инфильтрацией. В группе исследования с перикардом рубцовая ткань была более зрелая, чем в группе исследования с коллагеновой пленкой. При применении коллагеновых мембран для закрытия раневых дефектов слизистой оболочки твердого неба были выявлены заметная стимуляция и сокращение сроков эпителизации и рубцевания, особенно при использовании перикарда.

Ключевые слова: свободный десневой трансплантат, коллаген, раневой дефект, твердое небо, ксеноперикард.

EXPERIMENTAL HISTOLOGICAL EVALUATION OF BIORESORBABLE COLLAGEN MEMBRANE USE IN SURGICAL ORAL MUCOSAL DEFECTS

Tarasenko S.V., Blagushina N.A.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation (119991, Moscow, Trubetskaya St., 8-2), e-mail: blagushina.natalia@yandex.ru

Improvement of materials and treatments to facilitate wound healing and tissue regeneration is today's most urgent task for surgical dentistry. The purpose of the study: to conduct a histological analysis of the use of new bioresorbable membranes from the xenopericardium and collagen film in the closure of postoperative defects of the oral mucosa and to study the features of regeneration of the mucous membrane of the hard palate when using xenogenic membranes in an animal experiment. The experiment was carried out on 36 chinchilla rabbits, in which oral mucosa was wounded. The animals were divided into 3 groups. In the animals of the comparison group, secondary intention healing was used. The 1st study group had xenopericardium collagen membranes. In the 2nd study group a collagen film was used. On the 3rd, 6th and 10th days a biopsy was performed for histological examination. The animals of the study groups showed reduced inflammation level on the 3d day in comparison with the animals of the comparison group. In animals of the 1st study group, part of the defect area was filled with immature granulation tissue on the 3rd day. On the 6th day, the defect area presented completely filled with mature granulation tissue in the animals of the study groups. Inflammation was slight. Pericardium membranes showed the greatest activation in wound repair. By the 10th day, the wound defect had been epithelized, and fibrous-scar tissue with minimal inflammation level was seen under the epithelium. Moreover, in the study group, the scar tissue was more mature in cases with pericardium membranes than in those with a collagen film. Collagen membranes used as a biological dressing in oral mucosal defects facilitated healing progress and scarring, especially when pericardium membranes were used.

Keywords: free gingival graft, collagen, wound defect, hard palate, xenopericardium.

Введение

Изучение особенностей морфологического и гистологического строения слизистой оболочки рта и ее регенерации после хирургических вмешательств является актуальной темой для отечественных и зарубежных исследователей [1–4]. Все ткани наделены способностью к самовосстановлению, однако ограничивающим данный процесс фактором может являться этиология и выраженность повреждающего фактора [5]. Заживление ран слизистой оболочки рта происходит в среде, насыщенной бактериями, раневая поверхность подвергается постоянным микротравмам и контактирует со слюной [2; 5; 6]. Понимание биологических механизмов, лежащих в основе регенеративных процессов, является основным фактором выбора возможного метода лечения, направленного на заживление ран [5–7].

Среди множества направлений хирургической стоматологии в последние годы все большее распространение приобретает хирургия пародонта и мукогингивальная хирургия [8–12]. Аугментация мягких тканей полости рта, впервые примененная более 50 лет назад, проводится как вокруг зубов, так и в области установленных дентальных имплантатов [9, 11–13]. Показаниями к проведению мукогингивальной хирургии являются процедуры по

закрытию поверхности корня и пластике рецессий, увеличение объема кератинизированной десны и мягких тканей, коррекция слизисто-десневых деформаций [1, 4, 8, 14–17]. Данные пластические хирургические вмешательства направлены на достижение долгосрочных благоприятных результатов, которые будут отражаться в сохранении строения тканей пародонта, поддержании функции и эстетики [4, 9, 11].

«Золотым стандартом» аугментации мягких тканей полости рта является свободный десневой трансплантат (СДТ), полученный из области твердого неба [4, 13, 17–20]. Принципы заживления тканей и факторы, влияющие на процесс регенерации при использовании данной методики, были тщательно изучены, что сделало применение СДТ достаточно предсказуемой операцией [11, 19].

Наиболее частые постоперационные осложнения получения СДТ включают в себя болевой синдром, кровотечение, некроз слизистой оболочки и обнажение костной ткани. Данные осложнения связаны в большинстве случаев с открытым ведением раны, которая подвергается механическому и термическому воздействию, бактериальной контаминации. Данные факторы замедляют процессы формирования грануляционной и эпителиальной ткани, а также могут способствовать формированию рубцовых изменений [1, 14, 18, 21].

Для снижения вероятности развития послеоперационных осложнений и интенсивности болевого синдрома, ускорения процесса заживления и эпителизации раны в донорской зоне после получения СДТ были предложены разнообразные методы лечения: модификация процедур забора трансплантата и ушивание раны, использование лазерного излучения, антисептические пленки и пародонтальные повязки, аллогенные и синтетические мембраны, гемостатические губки и обогащенный тромбоцитами фибрин, изготовление защитных капп и воздействие на раневую поверхность биологически активными материалами и молекулами [1, 4–6, 16–18, 20, 21]. Основной задачей использования этих методов является повышение скорости заживления раны на небе и снижение послеоперационного дискомфорта, вероятности вторичного инфицирования, формирования рубцовой ткани и развития прочих осложнений [14, 17, 18, 22]. Высокая саливация в полости рта обуславливает выбор препаратов для местного воздействия на раневую поверхность в пользу лекарственных средств с высокой адгезией для увеличения времени контакта препарата со слизистой оболочкой [2].

Для ведения открытых раневых поверхностей также применяют и препараты на основе коллагена [2, 6, 7]. В ранний послеоперационный период коллагеновые матрицы обеспечивают хороший гемостатический эффект, необходимый для начала процессов заживления. Препараты на основе коллагена обладают длительным периодом резорбции (около 14 суток), что исключает необходимость его повторного нанесения на раневую поверхность. Они защищают раневую поверхность от вторичного инфицирования, снижают/устраняют механическое, химическое и термическое воздействие на рану, снижают болевые ощущения. Продукты биodeградации коллагена активируют пролиферативные процессы в окружающих тканях, а также служат пластическим материалом для регенерирующих тканей [6, 7].

В значительном количестве исследований были разносторонне изучены преимущества и недостатки разработанных методов и материалов для закрытия раневых дефектов слизистой оболочки рта. Однако такого, который удовлетворял бы всем предъявляемым требованиям, пока не удалось получить.

Цель исследования: провести гистологический анализ применения новых биорезорбируемых мембран из ксеноперикарда и коллагеновой пленки при закрытии послеоперационных дефектов слизистой оболочки рта и изучить особенности регенерации слизистой оболочки твердого неба при использовании ксеногенных мембран в рамках эксперимента на животных.

Материал и методы

На базе Центрального вивария ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) было проведено одноцентровое проспективное нерандомизированное поперечное экспериментальное исследование. На проведение исследования было получено разрешение Локального этического Комитета (выписка из протокола заседания № 05-19 от 10.04.2019). В эксперименте были использованы 36 кроликов породы шиншилла, половозрелые самцы, массой тела около 4,0 кг, средняя масса $3,8 \pm 0,15$ кг, в возрасте 6 месяцев. Исследование было проведено строго в соответствии с законодательной базой с соблюдением принципов гуманного

обращения с животными согласно «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Страсбург, 18 марта 1986 г.), «Международными рекомендациями (этический кодекс) по проведению медико-биологических исследований с использованием животных», разработанными и опубликованными в 1985 г. Советом международных научных организаций, Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 199Н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» от 01.04.2016, Межгосударственным стандартом ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами», положениями Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях (статья 27).

Использованные в данном исследовании материалы являются собственной разработкой Института регенеративной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Коллагеновая мембрана, получаемая в результате стандартизованного и контролируемого процесса, изготовлена из коллагена I типа. Коллаген получают из бычьего перикарда щелочно-солевым методом. При изготовлении использовали фармацевтическую субстанцию разваренного коллагена для создания рыхлого слоя, прилипающего к ране, в который вносили левомицетин и метилурацил. Далее подвергали лиофилизации (рис. 1). Мембрана имеет пористую структуру: пористый слой обращают к раневой поверхности, плотный слой – в полость рта. Волокнистая микроструктура мембраны является гидрофильной. Мембрана сохраняет свою структурную целостность даже во влажном состоянии, легко адаптируется к раневой поверхности.

Коллагеновая пленка изготавливается из дермы крупного рогатого скота. В процессе обработки дерма проходит этапы химической и механической обработки: происходит размягчение ее структуры, дробления и разделения на волокна, после чего формируют коллагеновую массу. Из полученной массы способом экструзии и последующей сушки изготавливают саму пленку (рис. 2). Пленка представляет собой пластины светло-желтого цвета с пористой структурой и рельефной поверхностью. В состав были введены левомицетин и метилурацил для создания в ране бактерицидной среды.



Рис. 1. Внешний вид коллагеновой мембраны из ксеноперикарда

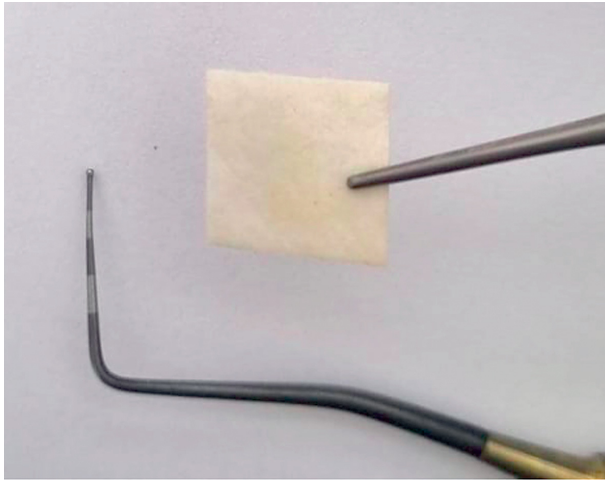


Рис. 2. Внешний вид модифицированной коллагеновой пленки

У животных, использованных для эксперимента, проводили операцию получения СДТ из области твердого неба с применением различных видов мембран для закрытия раневой поверхности. Все экспериментальные животные были разделены на три группы в зависимости от материала, который использовали для закрытия раневого дефекта слизистой оболочки на твердом небе: 12 животным, включенным в 1-ю группу, после создания раны размером 5x5 мм к краям дефекта фиксировали коллагеновую мембрану из ксеноперикарда с левомецетином и метилурацилом; у 12 экспериментальных животных 2-й группы созданный раневой дефект закрывали коллагеновой пленкой с левомецетином и метилурацилом; 12 кроликов, у которых заживление раневой поверхности проходило путем вторичного натяжения, составили группу сравнения.

На 3, 6 и 10-е сутки у животных, которых выводили в данный день из эксперимента, проводили забор полнослойного трансплантата твердого неба в области ранее сформированного дефекта, частично захватывая по краям интактную слизистую оболочку. Биоптаты слизистой оболочки фиксировали в 10%-ном нейтральном растворе формалина, проводили через заливочные среды, парафиновые срезы толщиной 4–5 микрон окрашивали гематоксилином и эозином. Изучение и анализ полученных образцов осуществляли в универсальном микроскопе Leica DM4000 B LED, оснащенный видеокамерой Leica DFC7000 T. Микрофотографии препаратов были сделаны с помощью этой камеры и компьютерной программы LAS V48.

На основании полученных гистологических препаратов было проведено гистоморфометрическое исследование наличия лимфогистоцитарной (кругло-клеточной) и лейкоцитарной (нейтрофильной) инфильтрации, определение площади грануляционной ткани, соединительной ткани и некротизированных элементов и площади формирования новых тканей проводили при помощи автоматического расчета среднего значения из 10 полей зрения при увеличении в 400 раз.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического ана-

лиза. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2019. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик – IBM Corporation). Статистический анализ проводился по сравнению всех трех групп для подтверждения нулевой гипотезы, где μ_0 означает «нет различий между группами» и не равен μ_1 гипотезе. Наличие нормального распределения проводили с помощью теста Шапиро – Уилкса. Для сравнения результатов в разных группах были использованы методы непараметрической статистики (критерий суммы рангов Краскела – Уоллиса). В том случае, если рассчитанное значение критерия Краскела – Уоллиса превышало критическое, различия показателей считались статистически значимыми. В противном случае признавалась верной нулевая гипотеза.

Результаты и их обсуждение

По результатам гистологического экспериментального исследования у животных группы сравнения на третьи сутки при микроскопической оценке определялось отсутствие эпителия на поверхности раны. В области дна раны отмечали умеренную нейтрофильную, лимфо-макрофагальную инфильтрацию, отек ткани и начинающуюся пролиферацию фибробластов, которые сочетались с расстройством микроциркуляции (рис. 3).

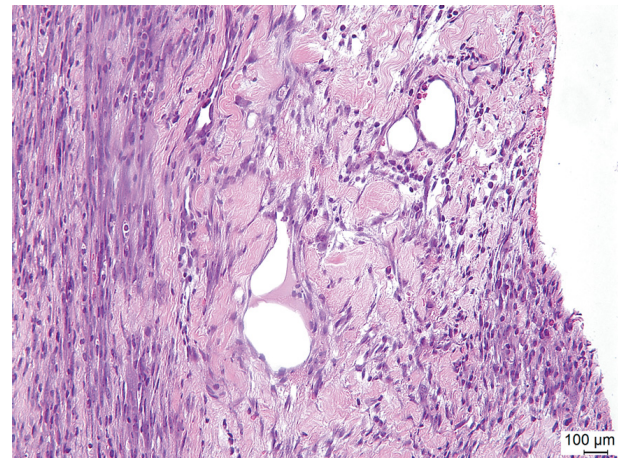


Рис. 3. Гистологический препарат слизистой оболочки твердого неба, группа сравнения, третьи сутки после хирургического вмешательства. Ткани дна раны с отсутствием эпителия, воспалительная инфильтрация, умеренное число фибробластов. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение x200

К шестым суткам при макроскопическом изучении квадратная рана приобрела вытянутую форму, а края раны сблизились. При гистологическом изучении было отмечено значительное сужение раневого дефекта по сравнению с препаратами предыдущего срока наблюдения. По краям раны обнаруживали пролиферацию эпителия, наплывавшего на ткань вокруг дефекта. На дне раны определяли грануляционную ткань с уменьшением воспалительных изменений и преобладанием фибробластов и коллагеновых волокон (рис. 4).

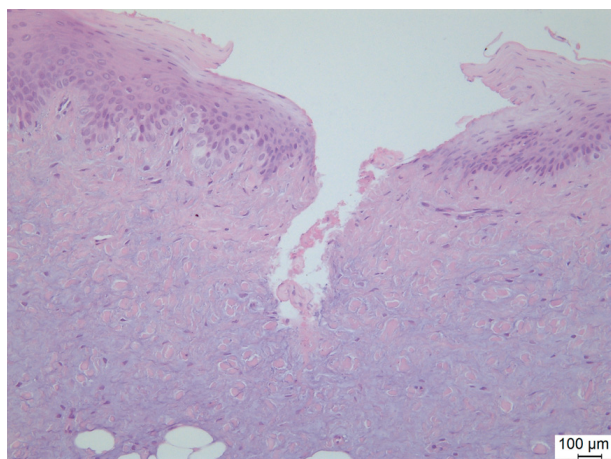


Рис. 4. Гистологический препарат слизистой оболочки твердого неба, группа сравнения, шестые сутки после хирургического вмешательства. Пролиферация эпителия в ткани. В раневых тканях остается лимфо-макрофагальная инфильтрация. Формирование незрелой грануляционной ткани. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение x200

Через 10 суток после забора СДТ дефект был эпителизован и заполнен фиброзирующей грануляционной тканью. В грануляционно-фиброзной ткани была повышена васкуляризация, часть сосудов имела расширенный просвет. В этой ткани оставалось много пролиферирующих фибробластов, снижалось количество макрофагов и лимфоцитов (рис. 5).

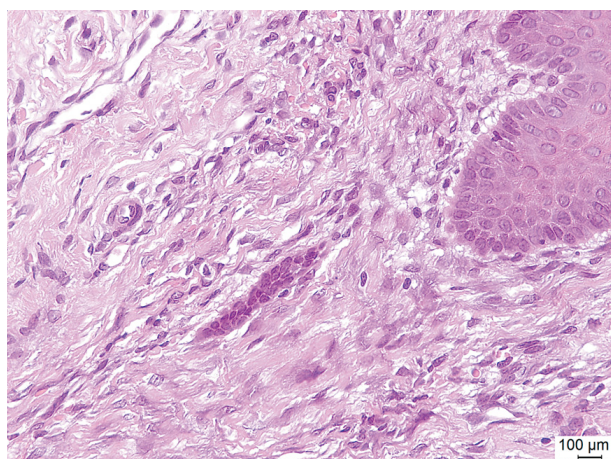


Рис. 5. Гистологический препарат слизистой оболочки твердого неба, группа сравнения, 10-е сутки после хирургического вмешательства. Пролиферация фибробластов, сниженная лимфо-макрофагальная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение x400

К третьим суткам при закрытии донорской зоны на твердом небе при помощи коллагеновой мембраны из ксеноперикарда с левометицином и метилурацилом определялось значительное сужение раневого дефекта по сравнению с дефектами в группе сравнения. Дефект был заполнен фибринозно-лейкоцитарной пробкой с преобладанием нейтрофилов, в том числе разрушенных. Следует отметить, что по краям дефекта были видны пласты регенерирующего эпителия (рис. 6). Вокруг дефекта располагалась

грануляционная ткань, между очагами которой визуализировали жировую ткань (рис. 7). В грануляционной ткани на фазовом контрасте были видны тонкие коллагеновые волокна.

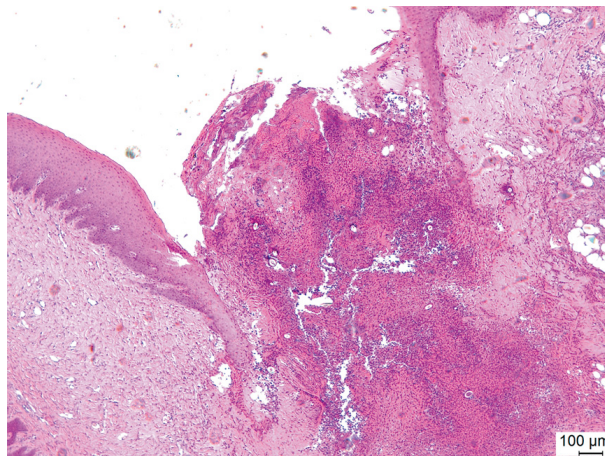


Рис. 6. Гистологический препарат слизистой оболочки твердого неба, группа 1, третьи сутки после хирургического вмешательства. Лейкоцитарно-фибриновая пробка, заполняющая дефект. Рост эпителиального пласта с обеих сторон. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение x50.

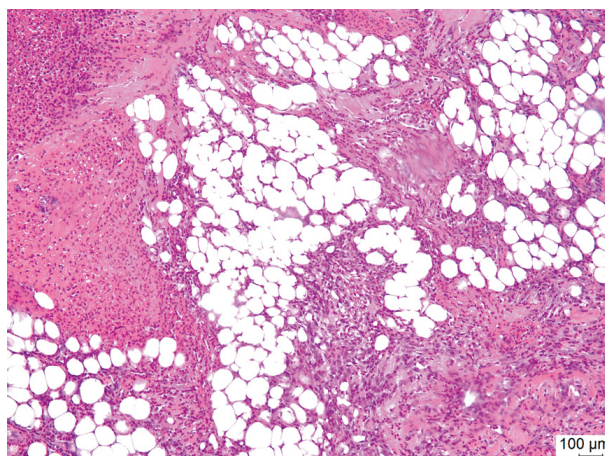


Рис. 7. Гистологический препарат слизистой оболочки твердого неба, группа 1, третьи сутки после хирургического вмешательства. Жировая и грануляционная ткань на дне раны. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение x100

К шестым суткам отмечали полную эпителизацию дефекта с резко выраженной гипертрофией эпителия. На месте дефекта обнаруживалась рубцовая ткань, состоявшая из коллагеновых волокон, плотно прилежащих друг к другу и ориентированных беспорядочно (рис. 8). В рубцовой ткани несколько увеличено, по сравнению с нормальной тканью твердого неба, количество сосудов. Кроме фибробластов в ткани определяли сравнительно немногочисленные макрофаги и лимфоциты.

К 10-м суткам после оперативного вмешательства область бывшего дефекта была покрыта гипертрофированным эпителием, под которым располагалась фиброзная ткань (рис. 9).

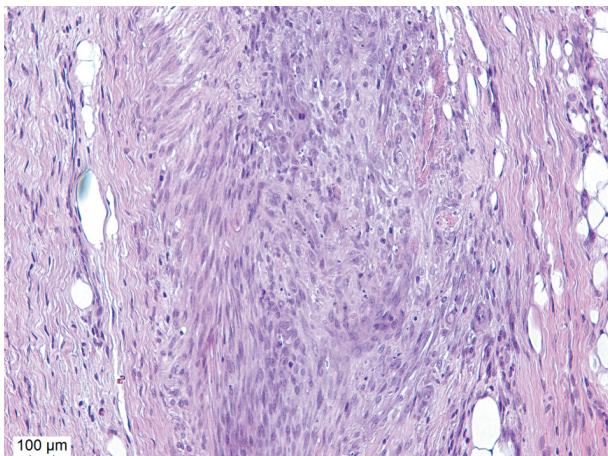


Рис. 8. Гистологический препарат слизистой оболочки твердого неба, группа 1, шестые сутки после хирургического вмешательства. Переход грануляционной ткани в фибрино-грануляционную ткань. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение x200

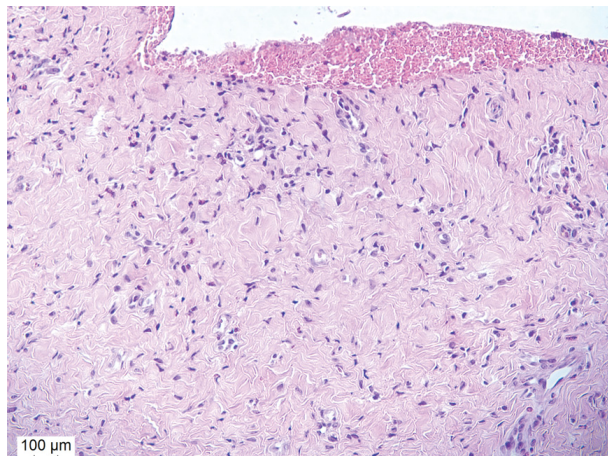


Рис. 10. Гистологический препарат слизистой оболочки твердого неба, группа 2, третьи сутки после хирургического вмешательства. Лимфо-макрофагальная и слабая нейтрофильная инфильтрация раневых тканей. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение x200

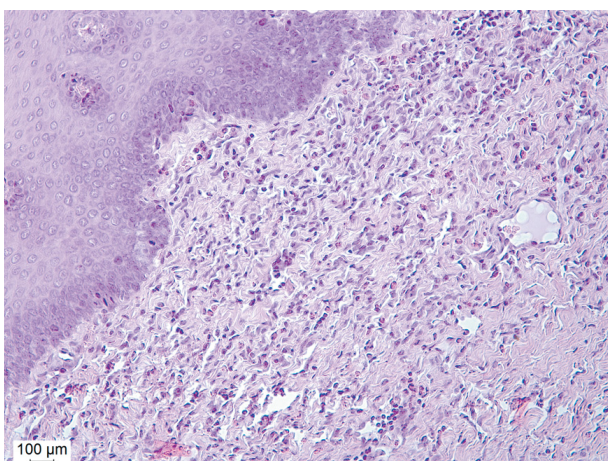


Рис. 9. Гистологический препарат слизистой оболочки твердого неба, группа 1, 10-е сутки после хирургического вмешательства. Плотная фиброзная ткань с умеренной лимфо-макрофагальной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение x200

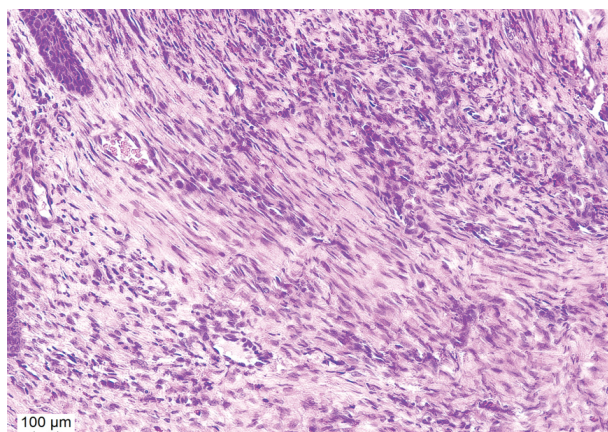


Рис. 11. Гистологический препарат слизистой оболочки твердого неба, группа 2, шестые сутки после хирургического вмешательства. Пролiferация фибробластов в грануляционной ткани. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение x400

На третьи сутки после фиксации к области созданного дефекта на слизистой оболочке твердого неба коллагеновой пленкой с левомецетином и метилурацилом поверхность раневого дефекта выглядела относительно чистой, местами на ней оставались небольшие остатки фибрина и фокусы кровоизлияния. Эпителий по обеим сторонам дефекта был гипертрофирован. В ткани неба отмечали умеренно выраженный отек и слабую лимфо-макрофагальную инфильтрацию с примесью нейтрофилов и эозинофилов (рис. 10).

На шестые сутки дефект был полностью закрыт гипертрофированным эпителием с выраженным акантозом. Под эпителием обнаруживали грануляционную ткань, переходившую в фиброзную (рис. 11).

Через 10 суток после закрытия раневого дефекта коллагеновой пленкой под гипертрофированным эпителием была видна фибрино-рубцовая ткань, состоявшая из фибробластов, уменьшенного количества лимфоцитов и макрофагов и параллельно расположенных коллагеновых волокон (рис. 12). При фазово-контрастной микроскопии определяли развитую сеть коллагеновых волокон (рис. 13).

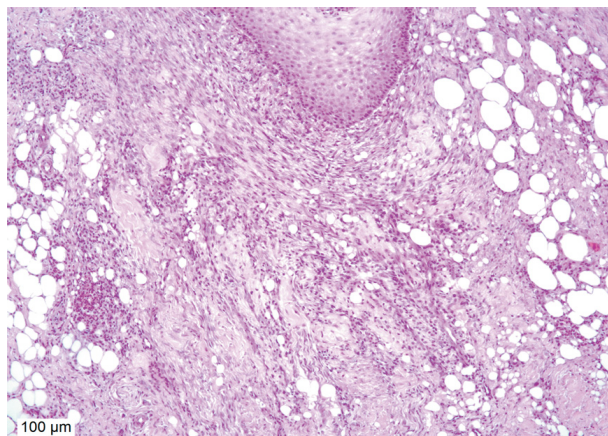


Рис. 12. Гистологический препарат слизистой оболочки твердого неба, группа 2, 10-е сутки после хирургического вмешательства. Под гипертрофированным эпителием расположена грануляционная ткань, переходящая в фибрино-рубцовую ткань. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение x100

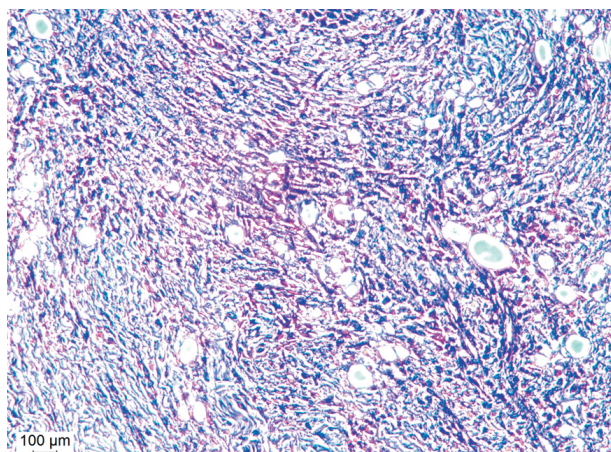


Рис. 13. Гистологический препарат слизистой оболочки твердого неба, группа 2, 10-е сутки после хирургического вмешательства. Тот же микропрепарат, что и на рисунке 12. Видны параллельные пучки фибробластов и коллагена. Фазово-контрастная микроскопия, увеличение $\times 200$

При изучении гистологических препаратов, полученных на 3, 6 и 10-е сутки после оперативного вмешательства на слизистой оболочке твердого неба, также был проведен сравнительный анализ динамики регенеративного процесса в донорской зоне в зависимости от использованного для ее закрытия коллагенсодержащего препарата на основании морфометрического метода исследования (табл. 1).

Таблица 1

Морфометрическая характеристика раневой поверхности на слизистой оболочке твердого неба у экспериментальных животных

	3 сутки	6 сутки	10 сутки
Группа 1			
Количество нейтрофилов (%)	13,25±0,99*	0	0
Площадь грануляционной ткани (%)	13,75±1,44*	47,5±2,89*	22,5±1,67*
Площадь соединительной ткани (%)	0	31±2,31*	57,5±2,89*
Группа 2			
Количество нейтрофилов (%)	16,5±0,75*	0	0
Площадь грануляционной ткани (%)	0	35±2,36*	25±2,36*
Площадь соединительной ткани (%)	0	22,5±1,67*	42,5±2,89*
Группа сравнения			
Количество нейтрофилов (%)	31,5±0,75*	12,5±0,75*	0
Площадь грануляционной ткани (%)	0	21,25±2,76*	17,5±1,67*
Площадь соединительной ткани (%)	0	16,25±2,76*	26,25±1,44*

Примечание: * различия статистически значимы при $p < 0,05$.

При сравнении средних показателей между тремя исследуемыми группами достаточно наглядным являлось наличие выраженной и длительно сохраняющейся воспалительной инфильтрации тканей донорской зоны при заживлении вторичным натяжением. При закрытии раневой поверхности коллагенсодержащими препаратами на третьи сутки степень выраженности воспалительного процесса была значительно ниже, а содержание нейтрофилов в исследованных образцах было ниже в 2 раза, чем в образцах из группы сравнения. В исследуемых группах на 6 и 10-е сутки не определяли нейтрофильную инфильтрацию. В гистологических препаратах группы сравнения количество нейтрофилов в тканях снижалось к шестым суткам наблюдения, а исчезала только к 10-м суткам (рис. 14). Полученные данные являются статистически достоверными с высокой степенью безошибочного прогноза ($p < 0,01$).

Заживление раневой поверхности и формирование грануляционной ткани были наиболее интенсивными при использовании коллагеновой мембраны из ксеноперикарда по данным морфометрического метода исследования: первые признаки формирования незрелой грануляционной ткани по краям дефекта определяются на третьи сутки после создания раневой поверхности. В этот же период наблюдения при закрытии дефекта коллагеновой пленкой и при заживлении вторичным натяжением грануляционная ткань во всех препаратах отсутствовала. К шестым суткам во всех группах определяли прогрессирование роста грануляционной ткани. Постепенное сни-

жение интенсивности роста грануляций отметили на 10-е сутки наблюдения, что связано с замещением данной ткани на соединительную (рис. 15). Статистический анализ полученных показателей роста грануляционной ткани показал достоверность различий (в период наблюдения третьих и шестых суток $p < 0,01$; на 10-е сутки наблюдения $p < 0,05$).

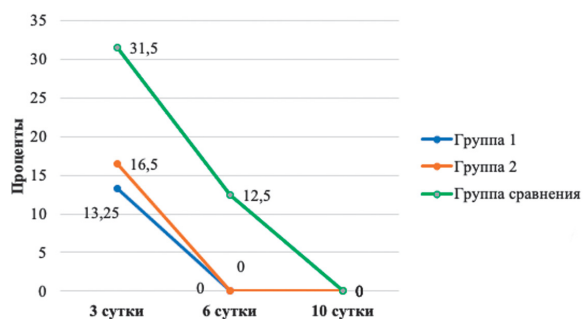


Рис. 14. Динамика развития воспалительной инфильтрации слизистой оболочки твердого неба у экспериментальных животных после проведения оперативного вмешательства

Сниженная регенерация тканей донорской зоны при заживлении вторичным натяжением также прослеживалась и при оценке площади сформировавшейся соединительной ткани. По сравнению с образцами из группы 1 на шестые сутки послеоперационного

периода площадь соединительной ткани была в три раза меньше и в 1,5 раза меньше, чем в образцах из группы 2. К 10-м суткам данная тенденция сохранилась во всех группах. При использовании коллагеновой мембраны из ксеноперикарда соединительная ткань более зрелая (рис. 16). Полученные средние значения площади соединительной ткани являются статистически достоверными во все периоды наблюдения (на шестые сутки $p < 0,05$; на 10-е сутки $p < 0,01$).

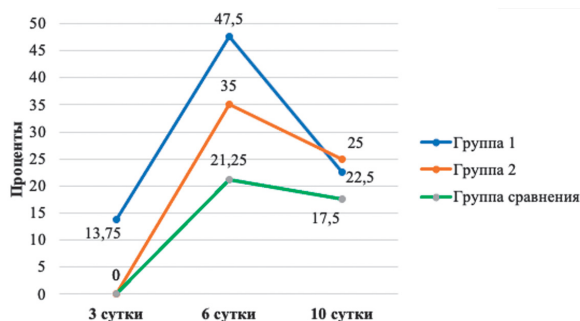


Рис. 15. Динамика формирования грануляционной ткани на твердом небе у экспериментальных животных после проведения оперативного вмешательства

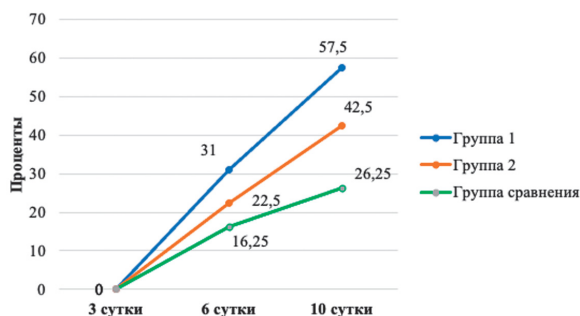


Рис. 16. Динамика формирования соединительной ткани на твердом небе у экспериментальных животных после проведения оперативного вмешательства

Заключение

Таким образом, по данным проведенного гистологического и гистоморфометрического исследования при закрытии раневой поверхности на слизистой оболочке твердого неба коллагеновой мембраной из ксеноперикарда и коллагеновой пленкой обнаруживаются заметная стимуляция и ускорение раневого процесса, в том числе эпителизации и рубцевания. Было отмечено определенное преимущество коллагеновой мембраны из ксеноперикарда. Использование препаратов на основе коллагена положительно влияет на процессы регенерации, снижает интенсивность послеоперационных воспалительных явлений. Коллагеновая мембрана из ксеноперикарда с левомецетином и метилурацилом при ее экспериментальном использовании продемонстрировала наиболее благоприятное течение раневого процесса, что в клиническом использовании будет значительно сокращать сроки реабилитации пациентов после процедур по забору СДТ для мягкотканной аугментации.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Дурново Е.А., Рябова Д.А., Орлинская Н.Ю., Хомутинникова Н.Е. Экспериментально-клиническая оценка эффективности использования полимерной мембраны при оперативных вмешательствах на слизистой оболочке полости рта // *Стоматология*. – 2018. – № 97 (5). – С. 48-53. [Durnovo E.A., Ryabova D.A., Orlinskaya N.Yu., Khomutinnikova N.E. Experimental and clinical study of the effectiveness of polymeric membrane in surgical interventions on the oral mucosa. // *Stomatologiya*. – 2018; 97 (5): 48-53. (In Russ.)]
2. Тирская О.И., Казанкова Е.М., Большедворская Н.Е., Бывальцева С.Ю., Федотова М.В. Применение гелеобразного покрытия на основе повияргола в лечении травматических повреждений слизистой оболочки полости рта // *Пародонтология*. – 2018. – Т. 23. – № 3 (88). – С. 35-38. [Tirskaya O.I., Kazankova E.M., Bolshedvorskaya N.E., Byvaltseva S.Yu., Fedotova M.V. The gel-like coating application based on poviargol in treatment of traumatic lesions of the oral mucosa. // *Parodontologiya*. – 2018; 23 (3-88): 35-38. (In Russ.)]
3. Tancharoen S., Gando S., Binita S., Nagasato T., Kikuchi K., Nawa Y., Dararat P., Yamamoto M., Narkpinit S., Maruyama I. HMGB1 Promotes Intraoral Palatal Wound Healing through RAGE-Dependent Mechanisms. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016; 17 (11): 1961.
4. Yaghobee S., Rouzmeh N., Aslroosta H., Mahmoodi S., Khorsand A., Kharrazifard M.J. Effect of Topical Erythropoietin (EPO) on palatal wound healing subsequent to Free Gingival Grafting (FGG). // *Braz Oral Res.* – 2018; 32: e55.
5. Lee K., Amara H.B., Lee S.C., Leesungbok R., Chung M.A., Koo K.-T., Lee S.W. Chemical Regeneration of Wound Defects: Relevance to the Canine Palatal Mucosa and Cell Cycle Up-Regulation in Human Gingival Fibroblasts. // *Tissue Eng. Regen. Med.* – 2019; 16 (6): 675-684.
6. Зорина О.А., Молчанов А.М., Балькин Р.А. Показание к применению коллагенового раневого покрытия в мукогингивальной хирургии и методика его использования // *Стоматология*. – 2014. – № 93 (4). – С. 48-51. [Zorina O.A., Molchanov A.M., Balykin R.A. Indication and technique of human fibrinogen/thrombin-coated collagen patch use in mucogingival surgery. // *Stomatologiya*. – 2014; 93 (4): 48-51. (In Russ.)]
7. Морозов А.М., Сергеев А.Н., Сергеев Н.А., Дубатов Г.А., Рыжова Т.С., Пахомов М.А., Пельтихина О.В. Современные методы стимуляции процесса регенерации послеоперационных ран // *Сибирское медицинское обозрение*. – 2020. – № 3 (123). – С. 7. [Morozov A.M., Sergeev A.N., Sergeev N.A., Dubatolov G.A., Ryzhova T.S., Pakhomov M.A., Peltikhina O.V. Modern methods of stimulating the regeneration process of postoperative wounds. // *Sibirskoe medicinskoe obozrenie*. – 2020; 3(123): 7. (In Russ.)]
8. Грудянов А.И., Николаев А.В. Сравнительный анализ отдаленных результатов использования различных ауто- и аллотрансплантатов для создания зоны кератинизированной десны при вестибулопластике на нижней челюсти // *Стоматология*. – 2016. – Т. 95. – № 1. – С. 40-43. [Grudyanov A.I., Nikolaev A.V. Comparative study of long term result of auto- and allografts for keratinized gingiva restoration in vestibuloplasty area on the lower jaw. // *Stomatologiya*. – 2016; 95 (1): 40-43. (In Russ.)]
9. Thoma D.S., Naenni N., Figuero E., Hämmerle C.H.F., Schwarz F., Jung R.E., Sanz-Sánchez I. Effects of soft tissue

augmentation procedures on peri-implant health or disease: A systematic review and meta-analysis. // *Clin. Oral Implants Res.* – 2018; 29 (Suppl 15): 32-49.

10. Barootchi S., Tavelli L., Zucchelli G., Giannobile W.V., Wang H.L. Gingival phenotype modification therapies on natural teeth: A network meta-analysis. // *J. Periodontol.* – 2020; 91 (11): 1386-1399.

11. Zucchelli G., Tavelli L., McGuire M.K., Rasperini G., Feinberg S.E., Wang H.L., Giannobile W.V. Autogenous soft tissue grafting for periodontal and peri-implant plastic surgical reconstruction. // *J. Periodontol.* – 2020; 91 (1): 9-16.

12. Tavelli L., Barootchi S., Avila-Ortiz G., Urban I.A., Giannobile W.V., Wang H.L. Peri-implant soft tissue phenotype modification and its impact on peri-implant health: A systematic review and network meta-analysis. // *J. Periodontol.* – 2021; 92 (1): 21-44.

13. Долгалев А.А., Цогоев В.К., Брусницын Д.А., Аветисян З.А., Чагаров А.А. Метод направленной тканевой регенерации для увеличения площади прикрепленной слизистой полости рта // *Пародонтология.* – 2017. – Т. 22. – № 4 (85). – С. 73-76. [Dolgalev A.A., Coghoev V.K., Brusnitsyn D.A., Avetisyan Z.A., Chagarov A.A. The method of increasing the volume of the attached oral mucosa in the area of implants. // *Parodontologija.* – 2017; 22; 4 (85): 73-76. (In Russ.)]

14. Семенцов И.В., Пешко А.П., Гоман М.Ю. Закрытие донорского участка небного аутографта фибриновой мембраной // *Тихоокеанский медицинский журнал.* – 2020. – № 2. – С. 92-93. [Sementsov I.V., Peshko A.P., Goman M.Yu. Closing a donor site of a palate autograft with a fibrin membrane. // *Pacific Medical Journal.* – 2020; 2: 92-93. (In Russ.)]

15. Ксембаев С.С., Бушеев Д.О., Валиева И.И., Халиуллина А.А., Хафизова Л.Н. Мукогингивальные аномалии как этиопатогенетический фактор развития рецессии десны // *Проблемы стоматологии.* – 2021. – Т. 17. – № 2. – С. 14-18. [Ksembaev S.S., Busheev D.O., Valieva I.I.,

Khaliullina A.A., Khafizova L.N. Mucosal abnormalities as an etiopathogenetic factor in the development of gingival recession. // *Problemy stomatologii.* – 2021; 17; 2: 14-18. (In Russ.)]

16. Amaliya A., Muhaimina R.K., Susanto A., Sutjiatmo A.B. Histological Assessment of Palatal Donor Site Wound Healing after Application of Moringa oleifera Lamarck Leaf Extract in Rats. // *Eur. J. Dent.* – 2019; 13 (2): 248-254.

17. Kadkhoda Z., Tavakoli A., Chokami Rafiei S., Zolfaghari F., Akbari S. Effect of Amniotic Membrane Dressing on Pain and Healing of Palatal Donor Site: A Randomized Controlled Trial. // *Int J. Org. Transplant Med.* – 2020; 11 (2): 55-62.

18. Sezgin Y., Çetin M.B., Bulut S., Alptekin N.Ö., Börçek P. Evaluating the Effects of a Topical Preparation with Dexamethanone, Silbiol, Undecylenic Acid, and Lidocaine on Palatal Mucosa Wound Healing in a Rat Model. // *Balkan Med. J.* – 2019; 36 (2): 88-95.

19. Едранов С.С., Керзиков Р.А. Морфогенез свободного десневого трансплантата // *Российский стоматологический журнал.* – 2017. – Т. 21. – № 2. – С. 111-116. [Edranov S.S., Kerzиков R.A. Free gingival graft morphogenesis. // *Rossiiskii stomatologicheskii zhurnal.* – 2017; 21; 2: 111-116. (In Russ.)]

20. Chiu T.S., Chou H.C., Kuo P.J., Liang J.Y., Chiu H.C. A novel design of palatal stent to reduce donor site morbidity in periodontal plastic surgery. // *J. Dent. Sci.* – 2020; 15 (2): 136-140.

21. Keskiner I., Lutfioglu M., Aydogdu A., Saygun N.I., Serdar M.A. Effect of Photobiomodulation on Transforming Growth Factor-beta1, Platelet-Derived Growth Factor-BB, and Interleukin-8 Release in Palatal Wounds After Free Gingival Graft Harvesting: A Randomized Clinical Study. // *Photomed Laser Surg.* – 2016; 34 (6): 263-271.

22. Zhu T., Park H.C., Son K.M., Yang H.-C. Effects of dimethylxalylglycine on wound healing of palatal mucosa in a rat model. // *BMC Oral Health.* – 2015; 15: 60.

УДК 616.366-003.7-089

DOI 10.24412/2220-7880-2022-1-75-79

НОВЫЙ СПОСОБ МОДЕЛИРОВАНИЯ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА ЖИВОТНЫХ

Федосеев А.В., Бударев В.Н.

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия (390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9), e-mail: rzgmu@rzgmu.ru

Цель: разработать способ создания полноценной, доступной, легко воспроизводимой экспериментальной модели портальной гипертензии на базе организма лабораторного животного – домашней свиньи. После анализа используемых в настоящее время способов формирования портальной гипертензии у лабораторных животных был разработан пригодный для работы на домашних свиньях метод. В условиях операционной вивария Рязанского государственного медицинского университета был проведен эксперимент на шести животных. Портальная гипертензия формировалась за счет контролируемого частичного сдавления элементов печеночно-двенадцатиперстной связки пластиковым хомутком с многопозиционной защелкой. Результатом проведенных действий было формирование у животных портальной гипертензии, что подтверждалось выявлением у них варикозного расширения вен пищевода. Созданная модель была признана доступной и достаточно функциональной, подтверждена возможность проведения на ней эндоскопических исследований и манипуляций.

Ключевые слова: портальная гипертензия, экспериментальная модель, домашняя свинья.

A NEW METHOD FOR MODELING PORTAL HYPERTENSION ON ANIMALS

Fedoseev A.V., Budarev V.N.

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia (390026, Ryazan, Vysokovol'tnaya St., 9), e-mail: rzgmu@rzgmu.ru

The objective of the research is to work out a method for creating a complete, accessible, easily reproducible experimental model of portal hypertension based on the organism of a laboratory animal – a domestic pig, to be exactly. After analyzing the currently used methods for the development of portal hypertension in laboratory animals, a method suitable for domestic pigs was worked out. In the operating room of the animal house of Ryazan State Medical University, an experiment on six animals was carried out. Portal hypertension was developed in the animals by clamping the hepatoduodenal ligament with a plastic clamp. Portal hypertension was confirmed by detection of esophageal varicose veins dilatation. The designed model was recognized as accessible and sufficiently functional. The possibility of endoscopic examinations and manipulations on the described model was confirmed.

Keywords: portal hypertension, experimental model, domestic pig.

Введение

Актуальность проблемы портальной гипертензии и связанных с ней осложнений не вызывает сомнений. При этом разработка и внедрение новых методов борьбы с данными патологическими состояниями – достаточно сложная задача [1]. Одним из вариантов ее упрощения может стать применение экспериментальных моделей для апробации разрабатываемых методик [2]. Этот путь имеет целый ряд важных преимуществ. Модель позволяет вносить в разрабатываемую методику изменения по ходу эксперимента, анализируя накапливающуюся информацию. По объективным причинам получение разрешения на работу с животными проще, чем в случае клинических исследований с участием людей. Указанные выше факторы наделяют научных работников большей свободой действий для поиска новых решений [3, 4].

Если говорить конкретно о проблеме портальной гипертензии, оптимальным вариантом явилось бы применение экспериментальных моделей, созданных на базе организма домашней свиньи. Эти животные обладают очень высокой физиологической схожестью с человеком, доступны и достаточно дешевы для работы в вивариях, обладают размерами тела, сопоставимыми с человеческими. Последний фактор принципиально важен, если, например, исследовать варикозную трансформацию вен пищевода эндоскопическими методами. Проблема в том, что описываемые в литературе методы формирования портальной гипертензии рассчитаны на совершенно других животных (мыши, крысы, кролики) и не могут без изменений использоваться на свиньях. Однако необходимость получения полноценной экспериментальной модели заставила искать обходные пути для решения данной проблемы.

Цель: разработать способ создания полноценной, доступной, легко воспроизводимой экспериментальной модели портальной гипертензии на базе организма лабораторного животного – домашней свиньи.

Материал и методы

Объект экспериментальной деятельности – домашние свиньи породы крупная белая, шесть единиц. Масса тела животных 30–35 кг, все самки. Местом проведения эксперимента стала ветеринарная опера-

ционная вивария Рязанского государственного медицинского университета. За сутки до запланированной операции животные доставлялись в виварий из сертифицированного животноводческого комплекса.

Анестезиологическое пособие животному представляло собой комбинированный наркоз, включающий внутримышечное введение препарата «Золетил» из расчета 15 мг/кг массы тела и ингаляцию через маску препарата «Севофлуран» в смеси с кислородом в режиме спонтанного дыхания.

Каждое животное подвергалось двум операциям. Во время первичной создавались условия для развития портальной гипертензии и раскрытия портосистемных шунтов. Во время повторной операции визуально контролировалось достижение заданных результатов эксперимента. Также животным производилась эзофагоскопия с помощью фиброэзофагогастроуденоскопа Olympus GF-T1.

Ключевым моментом первичной операции, проводимой животным, являлось частичное сужение просвета воротной вены за счет наложения пластикового хомута с многопозиционной защелкой. Были использованы хомуты промышленного изготовления длиной 290 мм и шириной 5 мм. На одном конце хомута имелось сужение, на другом – защелка. На поверхности хомута с одной стороны находились многочисленные борозды, расположенные с шагом 1 мм, входящие в зацепление с язычком защелки. Такая конструкция позволяла замыкать хомут в кольцо с варьируемым диаметром.

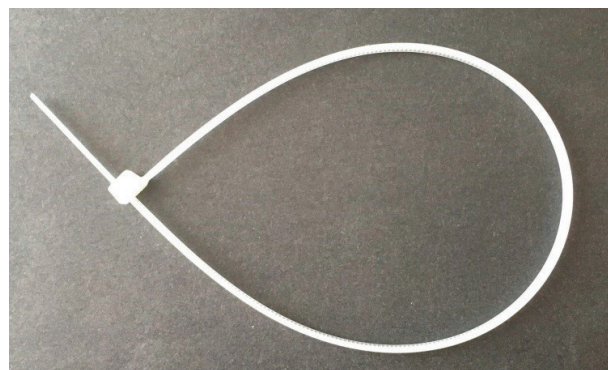


Рис. 1. Внешний вид пластикового хомута с многопозиционной защелкой

Техника операции была следующей. Выполнялась верхнесрединная лапаротомия, визуализировалась печеночно-двенадцатиперстная связка. После надсечения брюшины с помощью диссектора выделялся и брался на держалку холедох. Оставшийся массив связки со всеми ее элементами охватывался и зажимался хомутом. При этом производилось пошаговое перемещение защелки, постепенно уменьшающее длину окружности хомута. Когда появлялось наблюдаемое визуальное изменение кровенаполнения печени, хомут считался достаточно затянутым. При этом частично пережималась не только воротная вена, но и печеночная артерия, хотя полного прекращения кровотока по ней не происходило. На заключительном этапе операции оставшийся свободным конец хомута скусывался кусачками, лапаротомная рана ушивалась.

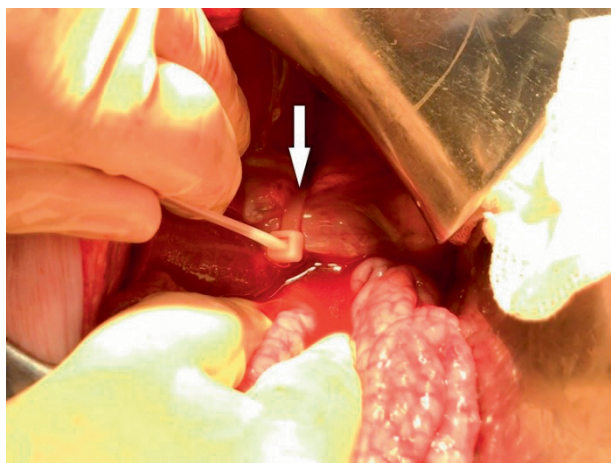


Рис. 2. Печеночно-двенадцатиперстная связка с затянутым на ней пластиковым хомутом (обозначен стрелкой)

Ряд количественно оцененных во время повторной операции параметров был подвергнут статистической обработке, производился расчет *t*-критерия Стьюдента для зависимых выборок.

Результаты и их обсуждение

В настоящее время наиболее распространенным способом формирования портальной гипертензии является стенозирование воротной вены [5]. Поскольку ее полная перевязка в большинстве случаев приводит к гибели животного, применяется метод лигирования на пелоте. На выделенную хирургическим путем воротную вену перед перевязкой укладывается пелот – цилиндрический предмет определенного диаметра (обычно это игла). После затягивания лигатуры пелот вытягивается из-под нее, и таким образом формируется небольшое свободное пространство, позволяющее вене частично расправиться и обеспечить некоторый приток крови к печени [6, 7]. Однако для свиньи данная методика неприменима. У этого животного воротная вена имеет очень короткий ствол, быстро распадаясь на более мелкие ветви. Четко дифференцировать ее в условиях *in vivo* крайне тяжело. Раздельное лигирование ветвей очень трудоемко. В случае, если какие-то ветви останутся незамеченными, портальная гипертензия просто не возникнет. К тому же для свиней, даже в пределах одной линии, характерен большой разброс размеров тела, чем для

крыс и мышей. Соответственно, становится невозможным использование одного пелота стандартного диаметра для получения искомого эффекта.

Именно указанные выше факты стали причиной того, что для работы на домашней свинье потребовалась разработка сильно отличающегося от привычных способа формирования портальной гипертензии. Отработанная в ходе эксперимента методика, основанная на применении пластикового хомута, продемонстрировала перед «лигатурным» способом следующие преимущества:

1. Становится возможным порционное пережатие нескольких ветвей воротной вены без необходимости поиска ее основного ствола.

2. Эффективность метода не подвержена влиянию такого фактора, как различия в диаметре сосудов у животных с разными размерами тела.

3. Отсутствие необходимости создания набора пелотов разного диаметра. Один размер хомута подходит для животных разных размеров.

4. Благодаря тому, что хомут имеет значительную ширину (5 мм), он не прорезает ткани и делает возможным пережатие печеночно-двенадцатиперстной связки *en masse*. Указанное обстоятельство позволяет избежать необходимости в выделении из толщи связки отдельных сосудов.

Из шести животных, включенных в эксперимент, первые два были использованы для отработки техники операции, апробации различных способов сдавления воротной вены, поиска необходимой степени ее сужения. На животных с № 3 по № 6 эксперимент был выполнен в полном объеме, в соответствии с изложенным выше алгоритмом. Именно они использовались для констатации результатов эксперимента.

После проведения первичной операции, направленной на формирование портальной гипертензии, на операционном столе производилась фиброэзофагоскопия с целью контроля исходного состояния нижней трети пищевода (при этом ни у одного животного не было обнаружено наблюдаемых визуально через слизистую оболочку вен), после перевода свиньи в вольер – инфузионная, антибактериальная, анальгетическая терапия. Исходя из дизайна исследования, длительность наблюдения в послеоперационном периоде составила трое суток. Главный итог этого наблюдения – все шесть животных остались живы и могли быть подвергнуты на четвертые сутки повторному оперативному вмешательству. В указанный срок выполнялась релапаротомия, проводилась ревизия.

В зоне наложения хомута на элементы печеночно-двенадцатиперстной связки картина была идентичной у животных № 3–6. Сама связка визуальна была не изменена. Хомут лежал на том же участке, где и был затянут, признаков его миграции не было. Отмечалось неглубокое «врезывание» хомута в ткани связки без явного повреждения последних.

К признакам портальной гипертензии, обнаруживаемым визуально при ревизии брюшной полости, можно отнести два пункта.

Во-первых, имел место асцит. Исходно в брюшной полости животных отмечалось скудное количество прозрачной серозной жидкости, с трудом аспирируемой в отлогах местах живота (в количестве не более 8 мл). После операции количество выявляемого прозрачного светло-желтого выпота колебалось от

140 до 190 мл. Различия по количеству асцитической жидкости статистически достоверны ($t_{эмп} = 15,1$, $t_{кр} = 5,84$, $p \leq 0,01$).

Во-вторых, отмечено венозное полнокровие селезенки. Ее цвет стал насыщенно бордовым с фиолетовым оттенком, что явно контрастировало с типичной окраской этого органа.

Наиболее важным для нас компонентом ревизии стала оценка состояния вен пищевода. Последовательно производились фиброэзофагоскопия и гастротомия в верхней трети тела желудка с продлением разреза до кардиоэзофагеального перехода и стенки абдоминального отдела пищевода. При этом нижняя треть пищевода раскрывалась и становилась возможной визуальная оценка состояния ее слизистой оболочки и венозной системы. Необходимо отметить, что эндоскопическое исследование на данном этапе производилось в большей степени для подтверждения его выполнимости и как демонстрация возможной сферы практического применения создаваемой модели.

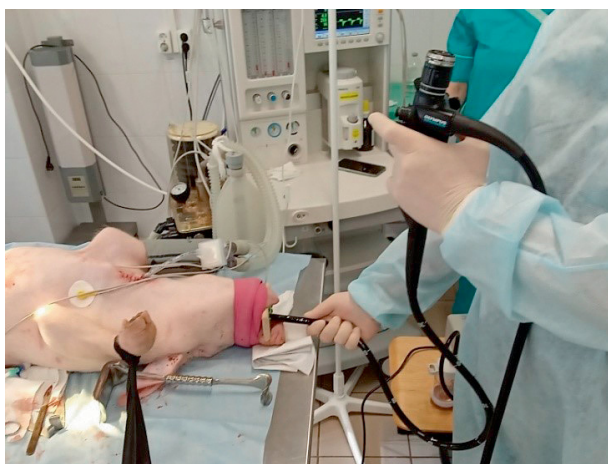


Рис. 3. Проведение животному фиброэзофагоскопии

Картина, обнаруженная при вскрытии нижней трети пищевода у животных, была следующая. Через слизистую оболочку розового цвета просвечивались и хорошо дифференцировались визуально 3 венозных ствола в виде сероватых тяжей различного диаметра – от 1,5 до 3 мм. Поскольку при первичной эзофагоскопии осмотр не выявлял каких-либо венозных стволов (то есть их исходный диаметр условно можно принять за 0), средний диаметр визуализируемых вен достоверно возрос ($t_{эмп} = 32,2$, $t_{кр} = 5,84$, $p \leq 0,01$). Наиболее крупные из венозных стволов выбухали в просвет пищевода на 1,5–2 мм, в их структуре начинал проследиваться извитой характер. Признаков нарушения целостности слизистой оболочки над венозными стволами, «красных маркеров» не было. Варикозной трансформации вен кардиального отдела желудка не отмечено.

Описанная картина с точки зрения эндоскописта расширяется как изолированное варикозное расширение вен пищевода по стволочному типу. Если применить классификацию Шерцингера, констатируется I степень процесса. С учетом того факта, что упомянутая классификация все-таки рассчитана на человека, у свиньи, вероятно, степень процесса надо рассматривать как II.

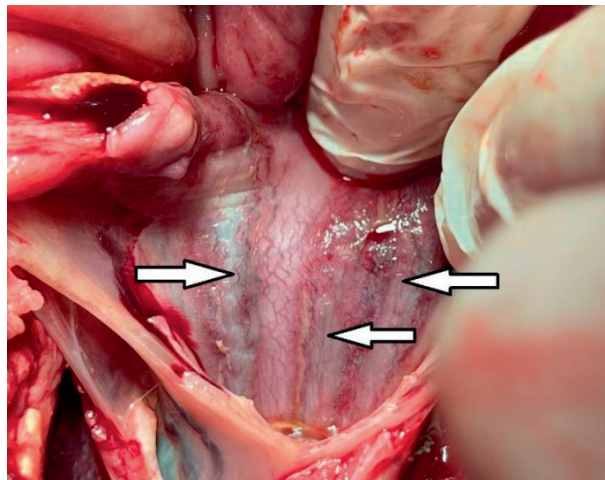


Рис. 4. Внутренняя поверхность нижней трети пищевода с расширенными венозными стволами (обозначены стрелками)

Таким образом, цель, поставленная в начале исследования, была достигнута, в организме лабораторного животного удалось сформировать условия, приведшие к развитию портальной гипертензии с различными ее проявлениями. Отдельно необходимо отметить, что ни один из этапов моделирования не является технически сложным или трудновоспроизводимым. Функциональность модели была подтверждена, в частности, проведенной серией эндоскопий.

Выводы

1. Частичное сужение воротной вены путем наложения пластикового хомута на печеночно-двенадцатиперстную связку может быть использовано для создания экспериментальной модели портальной гипертензии на базе организма лабораторного животного – домашней свиньи.
2. Предложенная методика отличается простотой, легкой воспроизводимостью, не требует специального оборудования или особых навыков, признаки портальной гипертензии достоверно появляются к четвертым суткам после проведения первичной операции.
3. Факт формирования у лабораторного животного портальной гипертензии подтверждается рядом визуальных признаков и развитием к четвертым суткам после первичной операции варикозного расширения вен пищевода I–II степени.
4. Созданная модель портальной гипертензии позволяет производить эндоскопические исследования и манипуляции на венах пищевода.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Юпатов Г.И., Прищепенко В.А. Алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики хронических диффузных заболеваний печени (хронического гепатита и цирроза печени) в трудных клинических ситуациях, основанный на определении ферментативных

активностей сыворотки крови // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2020. – Т. 8. – № 4. – С. 566-573. [Yupatov G.I., Prishpenko V.A. Algorithm for the diagnosis and differential diagnosis of chronic diffuse liver diseases (chronic hepatitis and liver cirrhosis) in difficult clinical situations, based on the determination of the enzymatic activities of blood serum. // *Nauka molodykh* (Eruditio Juvenium). – 2020; 8(4): 566-573 (In Russ.)]

2. Будко Е.В., Черникова Д.А., Ямпольский Л.М. Местные гемостатические средства и пути их совершенствования // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2019. – Т. 27. – № 2. – С. 274-285. [Budko E.V., Chernikova D.A., Jampol'skij L.M. Local hemostatic agents and ways to improve them. // *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik im. akademika I.P. Pavlova*. – 2019; 27(2): 274-285. (In Russ.)]

3. Стрижаков А.Н., Герадзе В.Н. Современное состояние проблемы цирроза печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. 1. – № 2. – С. 87–88. [Strizhakov A.N., Geradze V.N. The current state of the problem of liver cirrhosis. // *Russian journal gastroenterology, hepatology, koloproktology*. – 2009; 1(2): 87-88 (In Russ.)]

4. Шамиров Х.Г., Курбонов Х.Х., Абдуджаббаров А. Синдром Маллори-Вейсса у больных с циррозом печени // Вестник Авиценны. – 2015. – Т. 17. – № 2. – С. 38-40.

[Shamirov H.G., Kurbonov H.H., Abdugabbarov A. Mallory-Weiss syndrome in patients with liver cirrhosis. // *Vestnik Avitsenni*. – 2015; 17(2): 38-40 (In Russ.)]

5. Евсеенко Д.А., Дундаров З.А., Надьров Э.А. Экспериментальная модель цирроза печени у лабораторных животных // Проблемы здоровья и экологии. – 2019. – № 1. – С. 72-77. [Evseenko D.A., Dundarov Z.A., Nadyrov E.A. Experimental model of liver cirrhosis in laboratory animals. // *Problemy zdorov'ya i ekologii*. – 2019; 1: 72-77 (In Russ.)]

6. Арефьев Н.О., Гарбузенко Д.В. Выбор оптимальной методики частичного лигирования воротной вены при моделировании внепеченочной портальной гипертензии // Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. – 2016. – Т. 1. – № 1. – С. 14-19. [Aref'ev N.O., Garbuzenko D.V. Choosing the optimal technique for partial portal vein ligation in modeling extrahepatic portal hypertension. // *Vestnik Soveta molodykh uchenykh i spetsialistov Chelyabinskoi oblasti*. – 2016; 1(1): 14-19 (In Russ.)]

7. Гарбузенко Д.В. Экспериментальные методы изучения портальной гипертензии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – № 2. – С. 4-12. [Garbuzenko D.V. Experimental methods for studying portal hypertension. // *Russian journal gastroenterology, hepatology, koloproktology*. – 2010; 2: 4-12 (In Russ.)]

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТИ ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Ефимова С.В., Борщук Е.Л., Бегун Д.Н., Лаврик А.А.

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия (460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6), e-mail: svetikefim@mail.ru

Целью исследования является изучение изменений показателя смертности населения от новообразований, в том числе от злокачественных, его динамики и структуры в Оренбургской области в 2014–2019 гг., которое дает необходимую информацию для возможности планирования профилактических и лечебных мероприятий как на государственном, так и на региональном уровнях, способствуя совершенствованию онкологической помощи больным, выявлению онкологической патологии на ранних стадиях. Проведена оценка смертности населения Оренбургской области от злокачественных новообразований (ЗНО) аналитическим, демографическим и статистическим методами. Смертность населения Оренбургской области от злокачественных новообразований за период 2014–2019 гг. характеризуется ростом от 220,8 до 224,0 на 100 тыс. населения и превышением среднероссийских показателей на 11,7% (с 199,5 до 200,6). В структуре смертности населения Оренбургской области от злокачественных новообразований наибольший удельный вес составили следующие локализации: трахеи, бронхов, легкого – 19,6%, желудка – 10,3%, молочной железы – 7,2%, ободочной кишки – 7,9%, прямой кишки – 7,2%, поджелудочной железы – 5,6%, предстательной железы – 4,2%. В структуре смертности населения от злокачественных новообразований преобладают следующие локализации: у мужчин – рак легкого, желудка и поджелудочной железы; у женщин – рак молочной железы, яичников и шейки матки. Среди умерших от злокачественных новообразований преобладают мужчины – 57,6%, доля женщин – 42,4%. Показатель смертности от злокачественных новообразований за 2019 год среди мужчин (277,0) выше, чем у женщин (177,9), на 35,8%. При этом в 2018–2019 годах показатель смертности снижается как среди мужского (с 281,4 в 2018 г. до 277,0 в 2019 г.), так и среди женского населения (с 183,8 в 2018 г. до 177,9 в 2019 г.).

Ключевые слова: здоровье населения, смертность населения, злокачественные новообразования, медико-демографические показатели.

FEATURES OF DYNAMICS OF ORENBURG REGION POPULATION CANCER MORTALITY

Efimova S.V., Borshchuk E.L., Begun D.N., Lavrik A.A.

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia (460000, Orenburg, Sovetskaya St., 6), e-mail: svetikefim@mail.ru

The aim of the study is to study the changes in the mortality rate of the population from neoplasms, including malignant ones, its dynamics and structure in the Orenburg region in 2014-2019, which provides the necessary information for the possibility of planning preventive and therapeutic measures both at the state and regional levels, contributing to the improvement of oncological care for patients, the identification of oncological pathology in the early stages. The estimation of the mortality rate of the population from malignant neoplasms (ZNO) on the example of the Orenburg region was carried out by the analytical, demographic and statistical method. Results: the mortality rate of the population from malignant neoplasms in the Orenburg region for the period from 2014 to 2019 is characterized by the dynamics of growth from 220.8 to 224.0 per 100 thousand population and exceeding the national average by 11.7% (from 199.5 to 200.6). In the structure of mortality from malignant neoplasms of the population of the Orenburg region, the largest share was made up of the following localities: trachea, bronchi, lung – 19.6%, stomach – 10.3%, breast – 7.2%, colon – 7.9%, rectum – 7.2%, pancreas – 5.6%, prostate – 4.2%. The structure of the population's mortality from malignant neoplasms is dominated by the following localizations: in men – lung, stomach and pancreatic cancer; in women – breast, ovarian and cervical cancer. Among those who died from malignant neoplasms, men predominate – 57.6%, the proportion of women – 42.4%. There is a decrease in mortality rates from malignant neoplasms both among the male population (from 281.4 in 2018 to 277.0 in 2019) and among the female population (from 183.8 in 2018 to 177.9 in 2019). The mortality rate from malignant neoplasms for 2019 among men (277.0) is still higher than in women (177.9).

Keywords: population health, population mortality, malignant neoplasms, medical and demographic indicators.

Введение

Показатели смертности являются необходимыми индикаторами, позволяющими судить об уровне здравоохранения и качестве организации медицинской помощи, отношении к собственному здоровью и безопасности, экономическом и социальном развитии.

Одной из острых социальных проблем в России является высокий уровень смертности населения. Меры, направленные на снижение смертности, должны основываться на понимании динамики особенностей смертности для различных территорий и групп населения по полу, возрасту и причинам смерти.

Важная задача и главная цель приоритетного национального проекта «Здравоохранение» до 2024 года, Концепции демографической политики России до 2025 года, федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» и региональной программы «Борьба с онкологическими заболеваниями» по Оренбургской области – это снижение смертности населения от новообразований, в том числе от злокачественных.

Злокачественные новообразования – проблема особой социальной значимости. Высокий уровень заболеваемости, поздняя диагностика, высокая летальность, инвалидность сопряжены с различными жизненными ограничениями, которые приводят к значительной утрате трудового и жизненного потенциала общества и, как следствие, – к громадным экономическим потерям. Это определяет особую важность первичной онконастороженности, направленной на выявление заболевания и имеющей целью своевременное лечение больных.

Материал и методы

Изучение смертности от злокачественных новообразований строилось на основе анализа данных, представленных в статистических справочниках «Злокачественные новообразования в России» [2–6], Федерального статистического агентства (Росстат), статистических ежегодников [12], исследования случаев смерти по классу II «Злокачественные новообразования» (C00-C97) Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенного анализа ситуации по новообразованиям, в том числе злокачественным, в Оренбургской области было установлено, что уровни онкологической смертности в регионе сохраняются более высокие, чем в целом по России, за период с 2014 по 2019 год.

Демографическая ситуация в Оренбургской области характеризуется снижением числа жителей на протяжении с 2014 года по 2019 год на 2,26% (с 2 008 566 до 1 963 007), в том числе городского населения – на 1,54% (с 1 202 045 до 1 183 529) и сельского – на 3,36% (с 806 521 до 779 478).

Общая смертность населения в Оренбургской области в 2014–2019 гг. стабилизировалась и проявляет устойчивую тенденцию к снижению с 13,9 в 2013 году до 13,1 в 2019 году на 100 тыс. населения, что составляет 5,8%. Динамика показателя смертности представлена в таблице 1.

Таблица 1

Динамика показателя общей смертности

Регион	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Российская Федерация	13,0	13,1	13,0	12,9	12,4	12,5	12,3
Приволжский федеральный округ	13,9	13,9	13,9	13,6	13,1	13,3	12,9
Оренбургская область	13,9	14,2	14,0	13,5	13,3	13,3	13,1

Уровень смертности снизился как у сельского, так и у городского населения. При этом показатель общей смертности у городских жителей был ниже, (2017 г. – 12,7; 2018 г. – 12,8; 2019 г. – 12,6), чем у сельских (2017 г. – 14,2; 2018 г. – 14,0; 2019 г. – 13,7).

Анализ показателя смертности населения в трудоспособном возрасте в 2019 году характеризуется снижением на 6,5% (с 571,5 в 2018 г. до 536,8 в 2019 г.) на 100 тыс. населения (табл. 2).

Таблица 2

Показатель смертности трудоспособного возраста (на 100 тыс.)

Причины смерти	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Умерших от всех причин (всего)	688,9	660,4	608,3	581,9	571,5	546,5
в том числе:						
от болезней системы кровообращения	212,4	203,0	184,5	183,5	172,5	165,6
от новообразований	93,1	95,5	92,0	91,6	97,2	81,9
от болезней органов дыхания	41,9	35,4	25,0	19,1	15,2	17,1
от болезней органов пищеварения	65,3	65,3	56,3	52,5	54,1	57,1
от инфекционных и паразитарных болезней	51,8	56,3	55,9	55,9	58,3	60,4
от внешних причин смерти	191,1	168,7	157,1	143,0	137,5	120,7
из них:						
случайные отравления алкоголем	6,5	5,5	2,3	3,9	3,8	4,4
самоубийства	42,8	42,7	40,1	37,1	34,8	31,7
убийства	15,6	15,4	13,7	12,4	11,7	9,5

Динамика показателя смертности показывает тенденцию неуклонного снижения смертности в трудоспособном возрасте и у мужчин, и у женщин

от всех причин, в том числе и от новообразований (таблица 3).

Показатель смертности по полу и основным классам причин смерти

Причины смерти	2017	2018	2019
Мужчины			
Умерших от всех причин (всего)	863,8	851,4	812,7
От новообразований	118,3	130,4	109,2
Женщины			
Умерших от всех причин (всего)	270,4	261,0	250,7
От новообразований	62,1	60,5	51,6

В 2019 году показатель общей смертности в Оренбургской области составил 13,1 на 1 тыс. населения и примерно находится на одном уровне со средним показателем по Приволжскому федеральному округу (13,0) и превышает средний по Российской Федерации (12,3).

В структуре общей смертности населения Оренбургской области за последние три года 1-е и 2-е места стабильно занимают болезни системы кровообращения (46,8%) и новообразования (17,4%) соответственно, 3-е место – внешние причины смерти (7,6%) (рис. 1).

Показатели основных причин смертности населения Оренбургской области в динамике представлены в таблице 4.

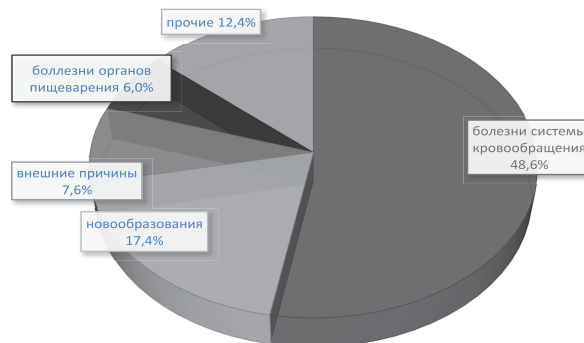


Рис. 1. Структура общей смертности в Оренбургской области за 2019 год (по нозологиям)

Таблица 4

Показатели смертности населения Оренбургской области и РФ в 2014–2019 гг. (по причинам)

№	Наименование показателей	Оренбургская область (год)						РФ
		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2019
1	Ожидаемая продолжительность жизни при рождении	68,73	69,63	70,57	70,94	71,45	72	72,9
2	Общая смертность на 100 тыс. населения	14,2	14,0	13,5	13,3	13,3	13,1	1245,6
3	Смертность от новообразований на 100 тыс. населения	224,7	232,1	224,0	225,8	226,9	226,8	196,7
4	Смертность от БСК, на 100 тыс. населения	729,6	676,2	607,8	614,8	635,5	633,2	573,6
5	Смертность населения от туберкулеза, на 100 тыс. населения	10,9	10,3	7,7	7,3	6,6	6,2	5,1
6	Смертность от болезней органов дыхания на 100 тыс. населения	76,3	61,0	45,0	40,9	34,9	35,5	40,3
7	Смертность от болезней органов пищеварения на 100 тыс. населения	81,9	79,8	76,9	74,3	74,9	79,7	67,0
8	Внешние причины	152,4	132,3	123,4	107,3	102,2	98,5	93,8

Представленная динамика в целом показывает положительную тенденцию снижения уровня общей смертности.

Смертность от новообразований, в том числе злокачественных, в течение последних 5 лет характеризуется волнообразной динамикой. Оренбургская

область по уровню смертности от злокачественных заболеваний занимает шестое место среди субъектов Приволжского федерального округа и 21-е по РФ.

На уровень смертности от новообразований влияет рост злокачественных заболеваний, который в области также выше, чем по РФ в среднем на 16% (табл. 5).

Таблица 5

Распространенность ЗНО в Оренбургской области и РФ в 2014–2019 гг. (на 100 тыс. населения)

Распространенность ЗНО на 100 тыс. населения	2014	2015	2016	2017	2018	2019
РФ	2257,2	2329,8	2399,1	2475,3	2562,1	2675,4
Оренбургская область	2579,1	2655,9	2783,8	2904,2	3048,2	3200,4

В Оренбургской области в последние три года отмечаются стабильно высокие показатели смертности от злокачественных новообразований (2017 год – 223,4 человека на 100 тыс. населения; в

2018 году – 224,4 человека; в 2019 году – 224,0 человека), это выше, чем в Приволжском Федеральном округе (194,7) и РФ (200,6).

Темп прироста и темп роста максимальными были в 2015 году, минимальными в 2018 и 2019 гг. Темп прироста смертности от злокачественных ново-

образований по Оренбургской области составил 1,5% в период 2014–2019 гг. (табл. 6).

Таблица 6

Динамика показателя смертности от ЗНО в Оренбургской области за 2014–2019 гг.

Год	Показатель смертности от ЗНО	Умершие от ЗНО в абс. числах	Абсолютный прирост	Темп прироста (убыли)	Показатель роста (убыли)	Показатель наглядности
2014	220,8	4426				100
2015	229,6	4588	8,8	3,9	103,7	104,0
2016	221,1	4405	-8,5	-3,7	96,3	96,3
2017	223,4	4475	2,3	1,0	101,0	102,0
2018	224,4	4517	1,0	0,5	100,0	101,6
2019	224,0	4391	-0,4	0,2	99,83	101,5

В структуре смертности населения региона в 2019 году наибольший удельный вес от злокачественных новообразований составили следующие локализации: трахея, бронхи, легкие – 19,6%; желудок – 10,3%; ободочная кишка – 7,9%; молочная железа – 7,2%; прямая кишка – 7,2%; поджелудочная железа – 5,6%; предстательная железа – 4,2%; почка – 3,3%; печени – 2,4%; яичника – 2,3%.

В структуре смертности населения по локализациям от ЗНО преобладают: у мужчин – рак легкого, желудка и поджелудочной железы; у женщин – рак молочной железы, яичников и шейки матки.

За последний год наблюдается положительная динамика показателя смертности от рака молочной железы, рака шейки матки, рака легких, вместе с тем продолжается рост смертности от рака легких, желудка.

Наибольшее влияние на итоговые показатели смертности от ЗНО в Оренбургской области оказывают следующие «ведущие» локализации: трахеи, бронхов, легкого (С34), желудка (С16), молочной железы (С50), ободочной кишки (С18), прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса (С21), поджелудочной железы (С25), предстательной железы (С61).

Таблица 7

Показатели смертности населения от ЗНО в Оренбургской области за 2014–2019 годы (в расчете на 100 тыс. населения) по «ведущим» локализациям новообразований

Локализации новообразований	2014 год	2015 год	2016 год	2017 год	2018 год	2019 год
РФ (все локализации)	199,5	202,5	201,6	197,9	200,0	200,6
ПФО (все локализации)	191,2	196,7	192,7	190,7	192,3	194,7
Оренбургская область (все локализации)	220,8	229,6	221,1	223,4	224,4	224,0
трахеи, бронхов, легкого С34	44,9	47,5	42,4	43,0	49,5	43,7
желудка С16	23,1	22,5	22,4	20,6	21,0	20,0
молочной железы С50*	26,8	34,2	29,48	33,2	31,2	29,5
ободочной кишки С18	15,7	16,4	16,8	17,7	19,3	18,4
прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса С21	13,1	13,6	10,7	13,4	12,9	10,97
поджелудочной железы С25	13,4	13,1	12,0	13,2	13,3	13,4
предстательной железы С61**	16,1	16,9	17,5	19,2	18,5	20,81

На протяжении последних лет сохраняется такая тенденция, что связано с высокой заболеваемостью данных локализаций, тяжестью течения, большим удельным весом запущенных случаев и частым бессимптомным развитием заболевания.

При анализе среди умерших от злокачественных новообразований преобладают мужчины – 57,6%, доля женщин – 42,4%. За 2019 год коэффициент смертности от ЗНО среди мужчин (277,0) выше, чем у женщин (177,9), на 35,8%. При этом стоит отметить изменение динамики в зависимости от половой структуры. В 2018–2019 гг. показатель смертности снижается как среди мужского (с 281,4 в 2018 г. до 277,0 в 2019 г.), так и среди женского населения (с 183,8 в 2018 г. до 177,9 в 2019 г.).

У городского населения, несмотря на более высокий уровень, показатель смертности от новообразований снизился (2017 г. – 233,4; 2018 г. – 238,1; 2019 г. – 235,7), у сельского населения также зарегистрировано снижение (2017 г. – 220,0; 2018 г. – 221,9; 2019 г. – 214,0).

Коэффициент смертности от ЗНО остается негативным и требует необходимости проведения мероприятий, региональной программы, которая направлена на совершенствование помощи онкологическим больным и повышение ее доступности, своевременности и качества.

Высокая смертность от онкологической патологии в регионе обусловлена отдаленностью специализированной онкологической медицинской помощи для жителей труднодоступных населенных пунктов муниципальных образований Оренбургской области. Сельские жители предпочитают получать медицинскую помощь в амбулаториях и ФАПх, так как для поездки в муниципальный район или город требуются затраты на дорожные расходы.

Выводы

1. Показатель общей смертности населения в регионе за последние 5 лет показывает стойкую тенденцию к снижению с 14,2 в 2014 году до 13,0 в 2019 году.

2. В Оренбургской области, как в Приволжском Федеральном округе и в целом по России, в структуре смертности населения от всех причин новообразования занимают второе место (17,4%), после болезней системы кровообращения (48,6%), на третьем месте – внешние причины (7,6%).

3. Коэффициент смертности населения от ЗНО в Оренбургской области за период с 2014 по 2019 год характеризуется динамикой роста от 220,8 до 224,0 на 100 тыс. населения. Данный показатель выше, чем в Приволжском Федеральном округе (194,7) и РФ (200,59).

4. В структуре смертности населения региона в 2019 году наибольший удельный вес от злокачественных новообразований составили следующие локализации: трахеи, бронхов, легкого – 19,6%, желудка – 10,3%, молочной железы – 7,2%, ободочной кишки – 7,9%, прямой кишки – 7,2%, поджелудочной железы – 5,6%, предстательной железы – 4,2%.

5. В структуре смертности населения по локализациям от ЗНО преобладают: у мужчин – рак легкого, желудка и поджелудочной железы; у женщин – рак молочной железы, яичников и шейки матки.

6. Доля умерших от злокачественных новообразований составляет у мужчин 57,6%, у женщин – 42,4%. По итогам 2019 года показатель смертности от злокачественных новообразований среди мужчин (277,0) выше, чем у женщин (177,9), на 35,8%. В 2018–2019 гг. наблюдается снижение показателей смертности в обеих группах как среди мужского (с 281,4 в 2018 г. до 277,0 в 2019 г.), так и среди женского населения (с 183,8 в 2018 г. до 177,9 в 2019 г.).

7. Уровень смертности городского населения выше, чем у сельского. У городского населения, несмотря на более высокий уровень, показатель смертности от новообразований снизился (2017 г. – 233,4; 2018 г. – 238,1; 2019 г. – 235,7), так и у сельского населения также зарегистрировано снижение (2017 г. – 220,0; 2018 г. – 221,9; 2019 г. – 214,0).

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература / References

1. Концепция демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года (утв. Указом Президента Российской Федерации от 09.10.2007 № 1315) (ред. от 01.07.2014 г.). [Kontseptsiya demograficheskoi politiki Rossiiskoi Federatsii na period do 2025 goda (utv. Ukazom Prezidenta Rossiiskoi Federatsii ot 09.10.2007 № 1315) (ed. of 01.07.2014). (In Russ.)]

2. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – Москва, РИИС ФИАН, 2016. – 250 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrov G.V., editors. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2014 godu (zabolevaemost i smertnost). Moscow; 2016. – 250 p. (In Russ.)]

3. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России, 2016. – 250 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrov G.V., editors. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2015

godu (zabolevaemost i smertnost). – Moscow: FSBI NMRRC; 2016. – 250 p. (In Russ.)]

4. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – Москва, РИИС ФИАН, 2017. – 250 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrov G.V., editors. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 godu (zabolevaemost i smertnost). – Moscow; 2017. – 250 p. (In Russ.)]

5. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – Москва, РИИС ФИАН; 2019. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. – 250 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrov G.V., editors. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost i smertnost). – Moscow: FSBI NMRRC; 2019. – 250 p. (In Russ.)]

6. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – Москва, РИИС ФИАН, М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – 252 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrov G.V., editors. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2019 godu (zabolevaemost i smertnost). – Moscow: FSBI NMRRC; 2020. 252 p. (In Russ.)]

7. Постановление Правительства Оренбургской области от 28.06.2019 № 451-пп об утверждении Региональной программы «Борьба с онкологическими заболеваниями». [Resolution of the Government of the Orenburg region of 28.06.2019 No. 451-pp on the approval of Regional program «Bor'ba s onkologicheskimi zabolovaniyami». (In Russ.)]

8. Здравоохранение в России. 2019: Стат. сб. / Росстат. – М., 3-46, 2019. – 170 с. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). [Zdravookhranenie v Rossii. 2019: Stat.sb. / Rosstat. – Moscow, Z-46, 2019. – 170 p. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoi statistiki (Rosstat). (In Russ.)]

9. Мартынов А.П. Статистический ежегодник Оренбургской области 2018: Стат. сб. / Оренбургстат, О65. – Оренбург, 2018. – 530 с. [Statisticheskii ezhegodnik Orenburgskoi oblasti 2018: Stat. sb. / Orenburgstat, O65. – Orenburg, 2018. – 530 p. (In Russ.)]

10. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х. Онкология. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2013. [Davydov M.I., Gantsev Sh.Kh. Onkologiya. – Moscow: GEOTAR-Media, 2013. (In Russ.)]

11. Злокачественные новообразования в России (Заболеваемость и смертность): стат. сборник. МЗРФ / Под ред. акад. РАМН Чиссова В.И. и соавт. – М.: «Центр информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии», 2012. [Chissov V.I. et al, editors. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii (Zabolevaemost' i smertnost'): stat. sbornik. – Moscow: Tsentr informatsionnykh tekhnologii i epidemiologicheskikh issledovaniy v oblasti onkologii, 2012. (In Russ.)]

12. Статистический ежегодник Оренбургской области. 2020: Стат.сб. / Оренбургстат. О65. – Оренбург, 2020. – 492 с. [Statisticheskii ezhegodnik Orenburgskoi oblasti. 2020: Stat.sb./ Orenburgstat. O65. – Orenburg, 2020. – 492 p. (In Russ.)]

13. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге (анализ базы данных ракового регистра по международным стандартам: заболеваемость, смертность, выживаемость) / Под ред. проф. А.М. Беляева. – СПб, 2015. – 296 с. [Merabishvili V.M. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Sankt-Peterburge (analiz bazy dannykh rakovogo registra po mezhdunarodnym standartam: zabolevaemost', smertnost', vyzhivaemost') Belyaev A.M., editor. – SPb. – 2015. – 296 p. (In Russ.)]

14. Денисенко А.Н., Калининская А.А., Сульки-на Ф.А., Терентьева Д.С. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и профилактическая работа // Менеджер здравоохранения. – 2017. – № 1. – С. 35-42. [Denisenko A.N., Kalininskaya A.A., Sulkina F.A., Terentyeva D.S. The incidence of malignant neoplasms and preventive work. // *Menedzher zdravookhraneniya*. – 2017; 1: 35-42. (In Russ.)]

15. Александрова Л.М., Старинский В.В., Каприн А.Д., Самсонов Ю.В. Профилактика онкологических заболеваний как основа взаимодействия онкологической службы с первичным звеном здравоохранения // Исследования и практика в медицине. – 2017. – № 1. – С. 74-80. [Alexandrova L.M., Starinsky V.V., Kaprin A.D., Samsonov Yu.V. Prevention of oncological diseases as a basis for interaction of oncological services with primary health care // *Issledovaniya i praktika v meditsine*. – 2017; 1: 74-80. (In Russ.)]

16. Кнышова Л.П. Злокачественные новообразова-

ния как медико-социальная проблема // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 5-4. – С. 671-672. [Knyshova L.P. Malignant neoplasms as a medical and social problem. // *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. – 2016; 5-4: 671-672. (In Russ.)]

17. Заридзе Д.Г., Максимович Д.М. Профилактика злокачественных новообразований // Успехи молекулярной онкологии. – 2017. – Т. 4. – №. 2. – С. 8-25. [Zaridze D.G., Maksimovich D.M. Prophylaxis of malignant neoplasms // *Uspekhi molekul'noi onkologii*. – 2017; 4(2): 8-25. (In Russ.)]

18. Онкогеронтология: Руководство для врачей / Под ред. В.Н. Анисимова, А.М. Беляева. – СПб.: Издательство АНМО «Вопросы онкологии», 2017. – 512 с. [Oncohematologiya: A guide for doctors. Anisimov V.N., Belyaev A.M., editors. St. Petersburg: Questions of Oncology; 2017. – 512 p. (In Russ.)]

УДК 616.31-316.483-614.254.4

DOI 10.24412/2220-7880-2022-1-85-89

ОЦЕНКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ КОНФЛИКТНЫХ СИТУАЦИЙ МЕЖДУ ВРАЧАМИ-СТОМАТОЛОГАМИ И ПАЦИЕНТАМИ В ТЕЧЕНИЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КАРЬЕРЫ, ПУТИ ИХ РАЗРЕШЕНИЯ

¹Манин О.И., ¹Ромодановский П.О., ¹Баринов Е.Х., ¹Дубова Л.В., ¹Манин А.И., ¹Золотницкий И.В., ²Мальцев А.Е.

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия (127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1), e-mail: ev.barinov@mail.ru

²ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112)

Цель: оценить на основании анонимного анкетирования возникновение конфликтных ситуаций между врачами-стоматологами разнообразных профилей и пациентами, выявить пути их разрешения. В настоящее время в процессе проведения диагностики и лечения пациентов с разнообразными стоматологическими заболеваниями нередко возникают конфликтные ситуации. Данные явления связаны со значительными финансовыми затратами пациентов, которые зачастую требуются при оказании высококвалифицированной помощи с использованием современных материалов и технологий, а также из-за отсутствия ожидаемого результата в долгосрочной перспективе. Проведенное анонимное анкетирование врачей-стоматологов разных профилей показало, что в течение своей профессиональной карьеры значительное количество специалистов сталкивается с неудовлетворенностью пациентов оказанным лечением. Для предотвращения возникающих на этой почве конфликтных ситуаций от 29,2% до 55,6% врачей-стоматологов, в зависимости от профиля, перекладывали работу за свой счет и возвращали оплату за проведенное лечение, а 3,8% опрошенных сталкивались с судебными разбирательствами. В то же время от 45,8% до 62,5% врачей-стоматологов (в зависимости от специализации) по просьбе пациентов оказывают стоматологическую помощь, которая неэффективна и в недалеком будущем может привести к неудовлетворительным результатам.

Ключевые слова: стоматология, конфликтные ситуации, анонимное анкетирование.

ANALYSIS OF CONFLICT SITUATIONS BETWEEN DENTISTS AND THEIR PATIENTS, WAYS OF CONFLICT RESOLUTION

¹Manin O.I., ¹Romodanovsky P.O., ¹Barinov E.H., ¹Dubova L.V., ¹Manin A.I., ¹Zolotnitsky I.V., ²Maltsev A.E.

¹A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia (127473, Moscow, Delegatskaya St., 20, build. 1), e-mail: ev.barinov@mail.ru

²Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112)

Currently, conflict situations between dentists and their patients often arise due to high financial burden dentistry patients face. The latter is due to expensive materials and technologies used in dental treatment. Another cause of conflict situations is lack of expectations in the long term. The anonymous questionnaire survey showed that during their professional life, a significant number of dentists faced patient's dissatisfaction with treatment outcome. To prevent a conflict, from 29.2% to 55.6% of dentists had to return money paid for treatment and did the work again at their own expense. Moreover, 3.8% of the respondents were involved

in legal proceedings. At the same time, from 45.8% to 62.5% of dentists (at the request of patients) provide ineffective dental care, which in the near future can lead to poor results.

Keywords: dentistry, conflict situations, anonymous questionnaire survey.

Введение

На сегодняшний день проблемам, возникающим в процессе оказания медицинской стоматологической помощи, а также защите прав пациентов уделяется значительное внимание [1–5]. Стоматологическая помощь связана с возможностью причинения вреда здоровью, и в связи с этим для нее свойственны профессиональные, а также этические риски [6–11]. Наиболее остро данная тенденция прослеживается при применении дорогостоящих технологий, требующих значительных финансовых затрат со стороны пациентов [3, 4, 7, 9–11]. Возбуждаемые против врачей-стоматологов судебные иски являются проблемой, которая может возникнуть у каждого специалиста в этой области, так как при предоставлении платных услуг пациент сразу попадает под защиту Закона о правах потребителя. В свою очередь потребитель вправе предъявлять требования к качеству оказания услуг, в данном случае – лечения, к личности, предлагающей и оказывающей услуги – врачу, а также к деонтологическим аспектам его поведения [1, 2, 5, 6, 8, 12].

Конфликтные ситуации возникают в результате нанесения физического, морального и материального ущерба, причиненного той или иной стороной. В стоматологической практике причиной конфликта является ущерб, нанесенный здоровью, психологическому или финансовому состоянию пациента [5, 6, 12].

Кроме того, конфликты могут возникнуть при

отсутствии доверия к врачу-стоматологу в результате неспособности создания доверительных отношений и при неполноценном разъяснении пациенту предложенных методов диагностики, а также вариантов возможного лечения [1–3, 9].

Также необходимо отметить конфликты, возникающие вследствие врачебных неосознанных и осознанных ошибок. Причинами неосознанных ошибок служит неполноценное выполнение врачами стандартов применяемых технологий в результате невнимательности, недостаточного знания, умения. Причинами осознанных ошибок является согласие врача на просьбы пациента о проведении тех или иных манипуляций и методов лечения, изготовления зубных протезов, которые заранее обречены на неудачный исход [1, 2, 4, 7–12].

Цель: оценить на основании анонимного анкетирования возникновение конфликтных ситуаций между врачами-стоматологами разнообразных профилей и пациентами, выявить пути их разрешения.

Материал и методы

Для оценки взаимоотношений между врачами-стоматологами различных профилей и пациентами, возникновения конфликтных ситуаций и путей их разрешения был составлен опросник в виде анонимной анкеты, который включал в себя 8 вопросов с предложенными вариантами ответов. Анкета-опросник врачей-стоматологов представлена в таблице 1.

Таблица 1

Анкета – опросник врачей-стоматологов

№	Вопрос	Варианты ответов
1.	В каком учреждении Вы работаете на данный момент?	А) городская стоматологическая поликлиника
		Б) частная стоматологическая клиника
		В) медицинский центр
		Г) стоматологический комплекс
2.	Ваша специализация на данный момент?	А) стоматолог-терапевт
		Б) стоматолог-ортопед
		В) стоматолог-хирург
		Г) детский стоматолог
3.	Идете ли Вы на поводу у пациента, оказывая ему стоматологическую помощь, которая, на Ваш взгляд, будет ошибочной, неэффективной и впоследствии может привести к неудовлетворительным результатам?	А) да Б) нет
4.	Встречались в Вашей практике конфликтные ситуации с пациентами?	А) да, крайне редко Б) не встречались
5.	Сталкивались ли Вы с неудовлетворенностью пациентом вашей работой?	А) да, крайне редко Б) не сталкивался (не сталкивалась)
6.	Встречались в Вашей практике переделки работ за Ваш счет?	А) да, крайне редко Б) не встречались
7.	Сталкивались ли Вы в своей практике с возвратом денежных средств пациентам за проведенную Вами работу?	А) да, крайне редко Б) нет
8.	Сталкивались ли Вы в своей клинической практике с судебными делами за оказанное Вами лечение?	А) да, крайне редко
		Б) нет

Такое анонимное анкетирование врачей-стоматологов разнообразных специализаций позволило нам выявить достоверную информацию о возникновении в течение их профессиональной деятельности конфликтных ситуаций с пациентами и выяснить пути их решения.

Результаты и их обсуждение

В анонимном анкетировании приняло участие 78 человек, из которых 16 детских стоматологов, 24 стоматолога-терапевта, 20 стоматологов-ортопедов и 18 стоматологов-хирургов.

Проведенное исследование показало, что по просьбе пациентов оказывают стоматологическую помощь, которая неэффективна и в недалеком будущем может привести к неудовлетворительным результатам, 62,5% детских стоматологов, 45,8% стоматологов-терапевтов, 50% стоматологов-ортопедов и 50% стоматологов-хирургов (рис. 1).

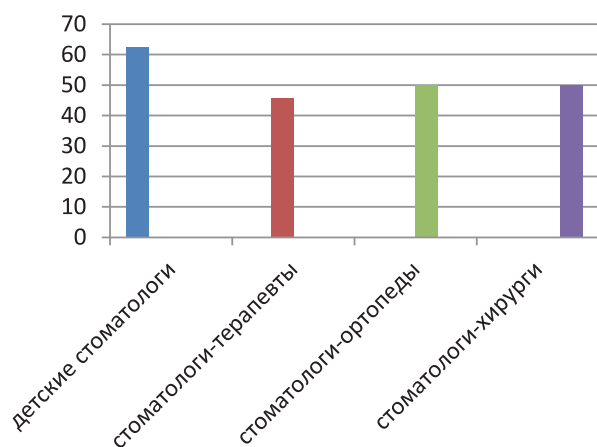


Рис. 1. Сравнительные показатели в процентном соотношении врачей-стоматологов, оказывающих лечение по просьбе пациентов, не соответствующее клинической ситуации и в дальнейшем обреченное на неудовлетворительный результат

Представленные данные свидетельствуют о том, что детские стоматологи на 12,5% чаще оказывают стоматологическую помощь, которая в ближайшее время может привести к неудовлетворительным результатам, чем стоматологи-ортопеды и хирурги, и на 16,7% чаще стоматологов-терапевтов.

В течение профессиональной деятельности конфликтные ситуации с пациентами из-за оказанных медицинских услуг возникали у 87,5% детских стоматологов, 45,8% стоматологов-терапевтов, 70% стоматологов-ортопедов и 88,9% стоматологов-хирургов.

Таким образом, анонимное анкетирование показало, что конфликтные ситуации с пациентами в большей степени встречаются у детских стоматологов и стоматологов-хирургов. Данные инциденты на $18,2 \pm 0,7\%$ реже возникают у стоматологов-ортопедов и на $42,4 \pm 0,7\%$ – у стоматологов-терапевтов (рис. 2).

Неудовлетворенность пациентов проведенным лечением была выявлена у 75% детских стоматологов, 58,3% стоматологов-терапевтов, 70% стоматологов-ортопедов и 77,8% стоматологов-хирургов. Представленные данные свидетельствуют о том, что в меньшей степени пациенты не удовлетворены ока-

занной помощью со стороны стоматологов-терапевтов (рис. 3).

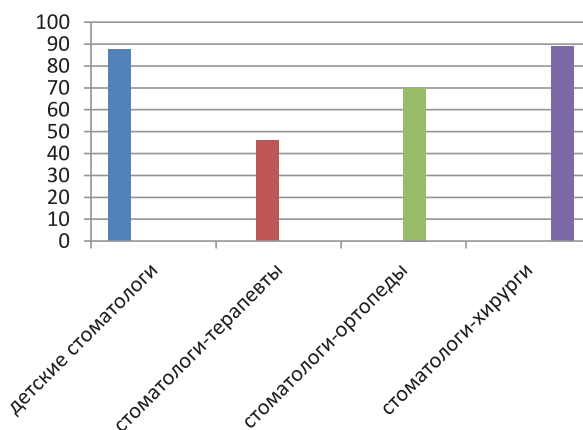


Рис. 2. Сравнительные показатели в процентном соотношении врачей-стоматологов, вступавших в конфликтные ситуации с пациентами в течение своей профессиональной деятельности из-за оказанных медицинских услуг

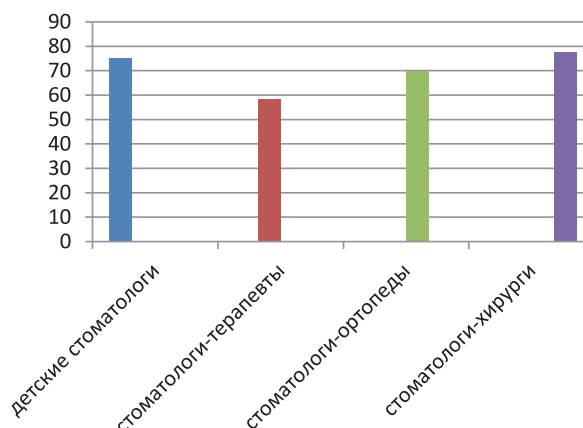


Рис. 3. Сравнительные данные в процентном соотношении, свидетельствующие о неудовлетворенности пациентами оказанным лечением врачами-стоматологами разных профилей

Таким образом, на основании анонимного анкетирования было выявлено, что неудовлетворенность пациентов проведенным лечением, относительно стоматологов-терапевтов, преобладает на 11,7% у стоматологов-ортопедов, на 16,7% – у детских стоматологов и на 19,5% – у стоматологов-хирургов.

В своей профессиональной деятельности перedelывали работу за свой счет 50% детских стоматологов, 29,2% стоматологов-терапевтов, 40% стоматологов-ортопедов и 55,6% стоматологов-хирургов. Результаты анкетирования указывают, что реже всего с перedelыванием работы сталкиваются стоматологи-терапевты, а чаще – стоматологи-хирурги (рис. 4).

Относительно стоматологов-терапевтов: стоматологи-ортопеды на 10,8% чаще перedelывают работы за свой счет, детские стоматологи – на 20,8%, а стоматологи-хирурги – на 26,4%.

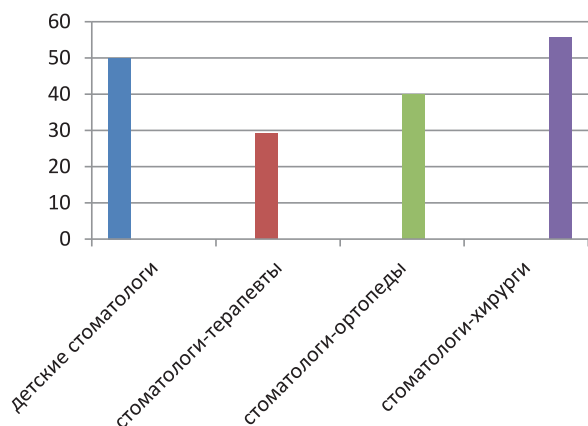


Рис. 4. Сравнительные показатели в процентном соотношении врачей-стоматологов, переделывающих работу пациентам за свой счет в течение своей профессиональной деятельности

С возвратом денежных средств пациентам за проведенное лечение сталкивались 43,8% детских стоматологов, 20,8% стоматологов-терапевтов, 35% стоматологов-ортопедов и 38,9% стоматологов-хирургов. Таким образом, анонимное анкетирование показывает, что относительно стоматологов-терапевтов с возвратом денежных средств за оказанные медицинские услуги на 14,2% чаще сталкиваются стоматологи-ортопеды, на 23% – детские стоматологи и на 18,1% – стоматологи-хирурги (рис. 5).

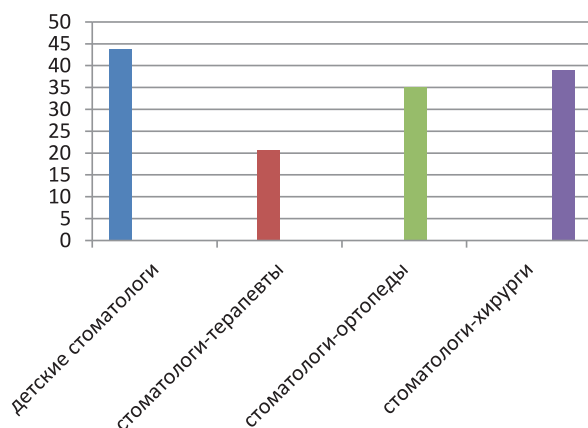


Рис. 5. Сравнительные данные в процентном соотношении, свидетельствующие о возврате денежных средств пациентам за проведенное лечение врачами-стоматологами разных профилей

С судебными делами в своей клинической практике за оказанное лечение сталкивались 8,3% стоматолога-терапевта и 5% стоматологов-ортопедов, в то время как у специалистов других профилей данный показатель не был выявлен, что свидетельствует о нахождении компромиссных решений.

Заключение

Таким образом, значительное число врачей стоматологов разных специальностей в течение своей профессиональной деятельности конфликтуют с пациентами (от 45,8% до 88,9%, в зависимости от

профиля), сталкиваются с неудовлетворенностью пациентов оказанным лечением (от 58,3% до 77,8%, в зависимости от специализации), переделывают работы за свой счет и возвращают оплату за проведенное лечение (от 29,2% до 55,6%, в зависимости от профиля). Около 3,8% опрошенных стоматологов в течение своей профессиональной карьеры сталкивались с судебными разбирательствами. В то же время от 45,8% до 62,5% врачей стоматологов (в зависимости от специализации) оказывают стоматологическую помощь, которая неэффективна и в недалеком будущем может привести к неудовлетворительным результатам.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Баринов Е.Х., Жаров В.В., Манин А.И., Чикинев Ю.В., Надеев А.П., Старостин С.А. Исторические аспекты изучения профессиональных ошибок, относящихся к зубной технике в России // Медицинская экспертиза и право. – 2014. – № 3. – С. 66-67. [Barinov E.H., Zharov V.V., Manin A.I., Chikinev Ju.V., Nadeev A.P., Starostin S.A. Historical aspects of the study of professional errors related to dental technology in Russia. // *Meditsinskaya ekspertiza i pravo*. – 2014; 3: 66-67. (In Russ.)]
2. Баринов Е.Х., Манин А.И., Ромодановский П.О., Вильга Г.И. У истоков изучения неблагоприятных исходов и профессиональных ошибок в стоматологии // В сборнике: *Opera medica historica. Труды по истории медицины. Альманах РОИМ. Российское общество историков медицины.* – Москва, 2017. – С. 431-434. [Barinov E.H., Manin A.I., Romodanovskii P.O., Vil'ga G.I. U istokov izucheniya neblagopriyatnykh iskhodov i professional'nykh oshibok v stomatologii. In: *Opera medica historica. Trudy po istorii meditsiny. Al'manakh ROIM. Rossiiskoe obshhestvo istorikov meditsiny.* – Moscow. – 2017. – P. 431-434. (In Russ.)]
3. Баринов Е.Х., Добровольская Н.Е., Михеева Н.А. и др. Ненадлежащее оказание медицинской помощи // Судебно-медицинская экспертиза. – 2018. – 144 с. [Barinov E.H., Dobrovolskaya N.E., Mikheeva N.A. et al. Improper provision of medical care. // *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. – 2018: 144. (In Russ.)]
4. Бутенко О.Г., Топольницкий О.З., Ромодановский П.О. Клинические и судебно-медицинские аспекты оценки неблагоприятных исходов в хирургической стоматологии при лечении переломов нижней челюсти // Российский стоматологический журнал. – 2019. – Т. 23. – № 1. – С. 17-20. [Butenko O.G., Topol'nitskii O.Z., Romodanovskii P.O. Clinical and forensic aspects of assessing adverse outcomes in surgical dentistry in the treatment of mandibular fractures. // *Rossiiskii stomatologicheskii zhurnal*. – 2019; 23 (1): 17-20. (In Russ.)]
5. Ромодановский П.О., Баринов Е.Х., Манин А.И. Исторические аспекты изучения профессиональных ошибок, связанных с зубной техникой в России // Проблемы ненадлежащего оказания медицинской помощи (экспертно-правовые вопросы). Материалы III межрегиональной научно-практической конференции, 2014. – С. 194-195. [Romodanovskii P.O., Barinov E.H., Manin A.I. Istoricheskie aspekty izucheniya professional'nykh oshibok, svyazannykh s zubnoi tehnikoi v Rossii. Problemy nenadlezhashhego okazaniya meditsinskoi pomoshhi (ekspertno-pravovye voprosy). Materialy III mezhregional'noi nauchno-prakticheskoi konferentsii, 2014. – P. 194-195. (In Russ.)]

6. Баринов Е.Х., Ромодановский П.О., Михеева Н.А. Судебно-медицинская экспертиза профессиональных ошибок в стоматологии и пластической хирургии. – М., 2019. – 294 с. [Barinov E.H., Romodanovskii P.O., Miheeva N.A. Sudebno-meditsinskaya ekspertiza professional'nykh oshibok v stomatologii i plasticheskoi khirurgii. – Moscow, 2019. – 294 p. (In Russ.)]

7. Баринов Е.Х., Ромодановский П.О., Манин А.И., Манина Е.И. Особенности врачебных ошибок и дефектов оказания медицинской помощи в практике ортопедической стоматологии //Актуальные вопросы судебной медицины и права. Сборник научно-практических статей, посвященный 70-летию организации Республиканского бюро судебно-медицинской экспертизы МЗ РТ. – Казань, 2020. – С. 166-169. [Barinov E.H., Romodanovskii P.O., Manin A.I., Manina E.I. Osobennosti vrachebnykh oshibok i defektov okazaniya meditsinskoi pomoshhi v praktike ortopedicheskoi

stomatologii. Aktual'nye voprosy sudebnoi meditsiny i prava. Sbornik nauchno-prakticheskikh statei, posvyashhennyi 70-letiyu organizatsii Respublikanskogo byuro sudebno-meditsinskoi ekspertizy. – Kazan', 2020. – P. 166-169. (In Russ.)]

8. Бутенко О.Г., Топольницкий О.З., Ромодановский П.О. Некоторые аспекты судебно-медицинской оценки дефектов медицинской помощи при оказании стоматологического лечения при использовании ортопедических конструкций на зубных имплантатах с возникновением синдрома гальванизм // Стоматология для всех. – 2020. – № 1 (90). – С. 24-27. [Butenko O.G., Topol'nitskii O.Z., Romodanovskii P.O. Some aspects of forensic medical evaluation of defects in medical care in the provision of dental treatment when using orthopedic structures on dental implants with the occurrence of galvanism syndrome. // *Stomatologiya dlya vsekh*. – 2020; 1 (90): 24-27. (In Russ.)]

ИММУННЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ОСТРОМ ГЕМАТОГЕННОМ ОСТЕОМИЕЛИТЕ У ДЕТЕЙ

Гаврилюк В.П., Статина М.И., Северинов Д.А., Машошина Л.О.

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия (305000, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3), e-mail: wvas@mail.ru

Гнойная хирургическая инфекция является серьезной проблемой не только во взрослой, но и в педиатрической практике. Проблема острого гематогенного остеомиелита у детей занимает одно из центральных мест среди воспалительных заболеваний костно-мышечной системы. Воспалительная реакция может привести к разрушению структуры кости, а именно: суставного хряща и эпифизарной ростовой пластинки, что впоследствии может привести к развитию функциональных нарушений. Углубленное понимание патофизиологии остеомиелита является ключевым фактором для разработки лучших лечебных стратегий. В данной статье рассматриваются механизм возникновения иммунных нарушений при гематогенном остеомиелите у детей, взаимосвязь с метаболическими нарушениями. Верификация дисфункции иммунной системы при инфекционном заболевании является обоснованием для назначения иммуномодулирующей терапии. Углубленное понимание течения патологических процессов данной нозологии является ключевым в разработке наиболее эффективных терапевтических схем лечения.

Ключевые слова: остеомиелит, иммунитет, метаболические нарушения, патогенез, дети, хирургическая инфекция.

IMMUNE AND METABOLIC DISORDERS IN ACUTE HEMATOGENOUS OSTEOMYELITIS IN CHILDREN

Gavrilyuk V.P., Statina M.I., Severinov D.A., Mashoshina L.O.

Kursk State Medical University, Kursk, Russia (305000, Kursk, K. Marx St., 3), e-mail: wvas@mail.ru

Purulent surgical infection is a serious problem both in adult and in pediatric practice. The problem of acute hematogenous osteomyelitis in children is one of the most common inflammatory diseases in the musculoskeletal system. The inflammatory reaction can lead to the destruction of the bone structure, namely the articular cartilage and the epiphyseal growth plate, which can subsequently cause functional disorders. Understanding the pathophysiology of osteomyelitis profoundly is a key to developing the best therapeutic strategies. This article studies the onset of immune disorders in hematogenous osteomyelitis in children, their mechanism and relationship with metabolic disorders. Verifying the dysfunction of the immune system in case of an infectious disease is the rationale for the appointment of immune modulatory therapy. An in-depth understanding of the course of pathological processes in this nosology is a key to the development of the most effective therapeutic treatment regimens.

Keywords: osteomyelitis, immunity, metabolic disorders, pathogenesis, children, surgical infection.

Гнойно-воспалительные заболевания (ГВЗ) у детей являются одной из серьезных проблем медицины и общества в целом. Определен ряд факторов, которые влияют на их клиническое течение. В первую очередь, это эволюция микроорганизмов, связанная с расширением спектра смешанной микрофлоры, появлением новых антибактериальных препаратов и дальнейшим развитием их устойчивости. Во-вторых, увеличение спектра иммунодефицитных состояний (ИС), предрасполагающих к развитию ГВЗ. Немаловажную роль играет и увеличение доли (до 18,0%) новорожденных и детей до 1 года, а также рост числа пациентов с ИС [1].

Из общей структуры ГВЗ следует отдельно выделить острый гематогенный остеомиелит (ОГО) как наиболее распространенный вид поражения опорно-двигательного аппарата инфекционно-воспалительного характера у детей. В структуре заболеваемости ГВЗ

он составляет 8,6–12,0%. Среди всех хирургических заболеваний у детей остеомиелиту отводится около 2,2–11%. Данная патология является одним из самых тяжелых гнойно-воспалительных заболеваний, приводящих к полиорганной недостаточности, сепсису, инвалидизации пациентов. Летальность при остеомиелите встречается при токсических и тяжелых септико-пиемических формах заболевания, что составляет от 2,7 до 18,3% [2–4]. По данным зарубежных авторов, частота встречаемости данного заболевания в экономически развитых странах составляет 8–10 случаев на 100 тысяч детского населения. В свою очередь, в развивающихся странах данный показатель составляет 80 случаев на 100 тысяч детского населения [5, 6]. Ортопедические нарушения (множественное поражение костной системы, нарушение роста костей в длину) могут наблюдаться у 22–71,2% детей [7]. В 15% случаев наблюдается хронизация процесса, одной из

причин которой являются сдвиги функционирования иммунной системы [8].

Проведено значительное число исследований, которые были посвящены изучению механизмов развития острого гематогенного остеомиелита у детей. Исторически было известно 3 теории патогенеза ОГО у детей: 1. Сосудистая; 2. Аллергическая; 3. Нервно-рефлекторная. Сторонниками «сосудистой» теории выступали Е. Lexler (1894), А.А. Бобров (1888). Пусковым механизмом они считали развитие эмболии сосудов в связи с резким замедлением кровотока в метафизарной области и оседанием бактериальных эмболов в расширенных сосудистых лакунах костного мозга. Однако данная теория имела и свои недостатки, поскольку позволяла объяснить патогенез «вторичного» остеомиелита, но не обосновывала возникновение у детей старшей возрастной группы. Это обусловлено тем, что у детей старше двух лет перестраивается тип кровоснабжения, и концевые сосудистые разветвления в метафизарных зонах полностью исчезают. А.О. Willensky (1934) (также последователь «сосудистой» теории) сообщал об особенностях строения костной системы у детей, однако утверждал, что терминальные капилляры в метафизах сообщаются друг с другом в области зон роста. В результате этого происходят репликации хондроцитов через анастомозы, что, в свою очередь, приводит к набуханию эндотелия сосудов и, как следствие, венозному застою. С.М. Дерижанов (1940) опровергал известные теории и сформулировал «аллергическую» теорию, рассматривая развитие остеомиелита с точки зрения «пробуждения» уже имеющегося инфекционного агента под влиянием различных факторов. И.С. Венгеровский (1964) и М.Л. Дмитриева (1973) обнаружили явный недостаток данной теории, заключающийся в исключении анатомо-физиологических особенностей незрелого растущего организма ребенка. Н.Н. Еланский (1954) выдвинул «нервно-рефлекторную» теорию заболевания, где отвел большую роль состоянию макроорганизма, считая, что снижение реактивности организма в результате сенсibilизации, травматического воздействия или переохлаждения является пусковым механизмом в возникновении заболевания [9]. Впервые А.Р. Татур (1979) в своих работах обратил внимание на иммунный компонент нарушений при остеомиелите. Согласно его выводам, циркулирующие комплексы «антиген-антитело», возникающие под действием неблагоприятных факторов, приводят к возникновению расстройств микроциркуляции и запуску каскадного процесса воспалительных изменений. Ригидность костной трубки в большей мере поддерживает воспалительный процесс, провоцирует ишемические изменения и последующий некроз [10]. Однако ни одна предложенная теория не может в полном объеме описать патогенез возникновения данного заболевания у детей, что позволяет считать исследования в данной области актуальными и в настоящее время.

На сегодняшний день считается, что острый гематогенный остеомиелит – одна из разновидностей гнойной инфекции, при которой имеет место нарушение взаимодействия макроорганизма с патогенной флорой в результате провоцирующих факторов. Одной из наиболее популярных современных точек зрения на развитие ОГО у детей является совокупность уникальной анатомии растущих костей с переходящей бактериемией. Размножение микроорганизмов в

костной ткани приводит к формированию абсцесса, что в конечном итоге может привести к повреждению надкостницы. Кроме того, рост внутрикостного давления может скомпрометировать сосудистое кровоснабжение, что в конечном итоге приводит к некрозу кости [11, 12]. Также экспериментально было определено, что важнейшим условием распространения инфекционного процесса в кости, его элиминации, возникновения ортопедических последствий разной тяжести является дисфункция иммунной системы [13, 14]. Углубленный подход к изучению патогенеза остеомиелита диктует необходимость изучения иммунологических механизмов, а также предпосылок для формирования развивающихся иммунных нарушений на фоне инфекционного заболевания.

В современном мире проблемам иммунитета, иммунной реабилитации и коррекции данных нарушений уделяется все большее внимание. Имунокомпетентные клетки организма играют регуляторную роль гомеостаза в норме и при патологических состояниях. Система непрерывно находится в работе и готовности реагировать на любые раздражители. Пагубное воздействие негативных экзо- и эндогенных факторов даже на здоровый организм может привести к возникновению дисфункций в работе иммунной системы, чаще имеющих обратимый характер. В практическом здравоохранении дисфункцию ИС подразделяют на иммунодефицитные состояния (ИДС) и иммунную недостаточность (ИН). С учетом значительного количества информации о причинах, условиях возникновения дестабилизации работы ИС имеются определенные трудности среди практикующих специалистов в верификации диагноза иммунодефицит (ИД). В связи с этим специалисты в своей рутинной практике используют различные подходы при постановке диагноза ИД. Вторичная форма дисфункций иммунной системы не является врожденной и имеет следующие механизмы формирования:

- 1) повреждение клеток ИС в результате воздействия таких факторов, как цитотоксические лекарственные препараты, ионизирующая радиация, факторы химической природы, травма, оперативное вмешательство и др.;
- 2) дефекты функций различных иммунокомпетентных клеток, причина формирования которых не изучена;
- 3) дисбаланс активности клеток, регулирующих иммунный ответ [14].

Ряд авторов [13, 15–19] отводит решающую роль в возникновении иммунных нарушений у детей суперантигенам микробных возбудителей. Механизм действия суперантигенов был впервые описан Бернхардом Флейшером и Хубертом Шрезенмайером в 1988 году. С тех пор считается, что данные антигены активируют большую часть Т-лимфоцитов одновременно путем прямого перекрестного связывания определенных доменов Т-клеточного рецептора с клеточными структурами комплекса гистосовместимости (МНС II). Молекулы МНС II, по-видимому, влияют на способность макрофагов регулировать ответ Т-клеток на SAg. Высвободившиеся SAg действуют системно, запуская большое количество Т-клеток для производства огромного количества провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ФНО), тем самым вызывая проявление клинической симптоматики. После этого цитокинового шторма следует отсутствие ответа Т-клеток, когда Т-клетки не могут пролифери-

ровать или секретировать ИЛ-2, или они могут подвергнуться клеточной гибели. Это предполагает, что суперантигены микробных бактерий являются мощными иммуногенами, вызывающими и нейтрализующими антительный иммунный ответ [20].

Отдельно стоит остановиться на таком важном аспекте, как вид микроорганизма, вызывающий ОГО у детей. В исследованиях N. Venito и соавторов (2014) представлены данные о ежегодном увеличении заболеваемости полимикробными инфекциями в 5 раз за 6 лет (с 2008 по 2014 гг.), а также росте количества инфекций, вызываемых грамотрицательными бактериями [15]. Однако тем не менее наиболее частой этиологической причиной возникновения данного заболевания является грамположительная кокковая флора, а именно метициллинрезистентный штамм золотистого стафилококка [21–26].

S. aureus связывается с внеклеточным матриком белков посредством компонентов микробной поверхности, имеющих способность распознавать молекулы адгезивного белка, такие как связывающий коллаген белок и костный сиалопротеин-связывающий белок. Также микроорганизм образует фибрин, способствуя полимеризации фибриногена и секретирова ферменты, такие как коагулаза, фактор-связывающий белок Виллебранда, приводящие к активации эндогенного протромбина с образованием фибрина. Образованная фибриновая сеть (био пленка), в центре которой имеется бактериальный агент, защищает бактерии от вторжения и уничтожения иммунными клетками.

Одним из наиболее очевидных воздействий бактериального патогена на костную ткань является разрушение остеобластов по некротическому пути и пути апоптоза. Апоптоз запускается связыванием лиганда TRAIL с рецепторами DR4 и DR5, а некроз – токсинами стафилококка PSM- α и PSM- β , разрушающими клеточную мембрану остеобластов [10]. Костная инфекция и чрезмерная продукция провоспалительных цитокинов влияют на баланс ремоделирования кости. Такого образа гиперпродукция может быть вызвана самой инфекцией и может увеличиваться, когда патоген сохраняется внутри остеобластов. Кроме того, некоторые патогены могут дополнительно усиливать воспалительную реакцию из-за паракринного действия своих факторов, нарушая баланс цитокинов. Воспалительный ответ имеет тенденцию переходить в гиперергический ответ из-за чрезмерной активации клеточного иммунитета, что является важным фактором хронизации процесса [22]. Стафилококки продуцируют множество факторов вирулентности, включая адгезины, цитолитические токсины, которые подавляют местный иммунный ответ в костном мозге, что позволяет ему обходить естественную защиту хозяина. Среди множества факторов вирулентности, продуцируемых этим микроорганизмом, можно перечислить токсины, ферменты и антигены, ассоциированные с клеточной поверхностью. Основные токсины стафилококка можно разделить на три группы: экзоцитические, порообразующие и суперантигены. Порообразующие токсины можно разделить на четыре типа – гемолизин- α (α -токсин), гемолизин- β , лейкотоксины и феноластворимые модулины (PSM) [23].

Гемолизин- α является полипептидом, секретлируемым в 95% штаммов золотистого стафилококка. Данный полипептид имеет способность олигомери-

зовываться в пентамерную структуру на мембране клетки хозяина с образованием поровой структуры через липидный би-слой мембраны. Таким образом, образуется гидрофильный трансмембранный канал, приводящий к выходу АТФ, ионов K^+ , при этом ограничивая движение макромолекул через клеточную мембрану. После стадии порообразования в клетку происходит приток внеклеточного Ca^{2+} . Увеличение внутриклеточного кальция стимулирует гидролиз мембранных фосфолипидов и метаболизм арахидоновой кислоты до лейкотриенов, простаноидов и тромбосана A2. В дальнейшем активируется протеинкиназа C. Все эти события вместе с продукцией ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8 означают провоспалительный стимул. Данный токсин воздействует на широкий спектр клеток организма человека, в том числе на иммунные клетки (Т-клетки, моноциты, макрофаги) [24]. Известно наличие специального рецептора ADAM 10 на клетках хозяина, а именно – на эпителиальных клетках. Данный рецептор представляет собой цинк-зависимую металлопротеиназу, экспрессирующийся как трансмембранный белок 1-го типа на поверхности клеток макроорганизма [25, 26]. Имеются исследования, подтверждающие роль данного токсина в патогенезе стафилококковой инфекции. Первое исследование подтвердило, что у людей, страдающих стафилококковой инфекцией, развивается выделение антител на данный токсин в сыворотке [27, 28]. Другое свидетельство касается бактериального генетического анализа. Оказалось возможным выявить способность к экспрессии α -токсина, что подтверждается наличием высоковирулентного фенотипа этих изолятов в исследованиях на животных α -токсин-опосредованного заболевания. Таким образом, показано, что экспрессия α -токсина может быть необходима для патогенеза инвазивных заболеваний у здоровых людей [29, 30].

Роль гемолизина- β до конца не изучена [31]. Токсин оказывает цитотоксическое воздействие на полиморфно-ядерные лейкоциты, моноциты и Т-лимфоциты, также подавляет экспрессию интерлейкина-8 эндотелиальными клетками. Данный механизм индуцирует образование био пленок [32, 33]. Что касается лейкотоксинов, то к настоящему времени были выделены четыре группы лейкотоксинов, структурно сходных с α -токсином: лейкоцидин Пантона – Валентайна (PVL), гамма (γ)-гемолизин (HlgA, HlgC, HlgB), лейкотоксин ED (LukE, LukD) и лейкотоксин AB / GH (LukAB / LukGH). Четыре лейкотоксина лизируют клетки лейкоцитарной линии и, как известно, убивают нейтрофилы, в то время как только γ -гемолизин и LukED продемонстрировали литическую активность против эритроцитов [34]. Феноластворимые модулины (PSM) были открыты в 1999 году Мехлином и соавт. в культуре *S. Epidermidis*. Считается, что продукция PSM сильно коррелирует со способностью стафилококков вызывать инвазивные инфекции из-за их способности лизировать нейтрофилы человека и стимулировать воспалительные реакции [35, 36].

Таким образом, токсины могут угнетать иммунный ответ макроорганизма, поскольку они способны разрушать некоторые клетки-хозяева, манипулировать врожденными и адаптивными иммунными клетками и разрушать межклеточные соединения, что имеет очевидный вклад в пролиферацию *S. Aureus*.

Дисбаланс иммунной системы при остром гематогенном остеомиелите был подтвержден различными исследованиями. Е. Veys в 1975 г. выявил высокий уровень содержания антител класса М (IgM) наряду со снижением клеточного звена иммунитета в остром периоде ОГО как одного из звеньев механизма первоначальной защиты от инфекционного агента. Данный факт подтвердили затем И.В. Ломаченко (1977), М.Д. Жуков (1980) и Нестеров (1981). В ходе исследований было выявлено существенное снижение активности Т- и В-клеточного звена ИС при ОГО. Это позволило сделать вывод о том, что данное заболевание изначально сопровождается нарушением функционирования ИС и приводит к переходу процесса в хроническую форму [37].

В своих работах А.П. Скорцова (2008), А.М. Шамсиева (2010) выявили нарушение медиаторного воздействия, а именно – избыточную продукцию провоспалительных цитокинов. Было доказано, что при местноочаговой форме остеомиелита наблюдается повышение уровня синтеза цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-8) по сравнению с контрольной группой [13]. В работе И.Е. Смирнова, Л.М. Рошала, А.Г. Кучеренко также отмечено увеличение продукции интерлейкинов при ОГО [38].

Ш.Ш. Бердиярова, Н.А. Юсупова (2021) исследовали факторы клеточного, гуморального звеньев ИС у детей с острым и хроническим остеомиелитом и определили, что уровень НСТ-теста и IgG повышены при острой форме заболевания. Увеличение концентрации IgG, IgA также отмечалось при переходе процесса в хроническую форму. До начала терапии было отмечено снижение популяции Т-лимфоцитов и увеличение клеток В-клеточного звена. После проведенной терапии отмечалось существенное снижение уровня Т-лимфоцитов [8].

А.Г. Сирак и соавт. (2019) исследовали роль нефагоцитирующих гранулоцитов в развитии механизмов воспаления в эксперименте на крысах и обнаружили пик дефицита тканевых базофилов спустя 6 часов после развития воспаления, вследствие чего можно говорить о том, что дефицит клеточного звена иммунитета, а именно количества негранулирующих фагоцитов, является одной из причин, приводящих к хронизации инфекционного процесса [39].

На сегодняшний день имеются данные о возникновении нарушений функции иммунной системы при остеомиелите в результате механической травмы [40].

Есть данные о наличии иммунодепрессии у пациентов еще до начала заболевания, ставшей причиной возникновения и прогрессирования очага в костной ткани. Недостаточность иммунного ответа усугубляется по мере развития процесса [41].

М.М. Зафранская и соавт. изучали пролиферативную активность лимфоцитов при хирургической инфекции у детей и пришли к выводу о том, что при хирургических инфекциях у детей наблюдается дефицит Т и В клеточного звена иммунитета. Также было выяснено, что высокая доля готовности лимфоцитов к индуцированному апоптозу выявляется у больных с острой формой гематогенного остеомиелита [42].

Обобщая результаты вышеперечисленных исследований, можно прийти к выводу о том, что апоптоз и нарушение клеток иммунной системы под воздействием бактериальных агентов обеспечивают иммунодепрессию. Под едиными клиническими про-

явлениями гематогенного остеомиелита может скрываться множество нарушений функций иммунной системы, требующих дифференциального подхода к терапии.

Известно, что при воздействии на организм различных неблагоприятных факторов (воспалительный процесс, травма, дистрофические и дегенеративные изменения в организме, стресс и др.) происходит нарушение энергетического гомеостаза в поврежденных клетках [43]. Напрямую связаны с процессом воспалительной реакции нейтрофильные лейкоциты, они являются самой многочисленной группой клеток иммунной системы. НЛ обеспечивают защиту макроорганизма от чужеродных агентов. Данная группа клеток представляет собой клетки фагоцитарного ряда, мигрирующие в зону воспалительной реакции и обеспечивающие функцию очищения от инфекции. Система гуморальной защиты, представленная цитокинами, белками системы комплимента, тесно взаимодействует с клетками иммунной системы. ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО активируют НЛ и обеспечивают хемотаксис в воспалительный очаг. Чем выше тяжесть тканевого повреждения, тем выше количество НЛ в очаге повреждения. Однако, помимо защитной функции, эти клетки способны оказывать повреждающее действие на ткани, которые они инфильтрируют. Нарушение энергетического гомеостаза в поврежденных клетках, нарушения структуры тканей приводят к усиленной генерации свободных кислородных радикалов, происходит развитие «окислительного стресса», что еще больше увеличивает степень сдвигов в функционировании иммунной системы. При нормальном состоянии противокислородная система обеспечивает защиту клеток от разрушительного действия свободных радикалов на биологические мембраны и цитозоль клетки. Белками-антиоксидантами являются каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза. В условиях патологии имеет место развитие недостаточности системы защиты клеток от высокореактивных свободных радикалов кислорода. Липиды, белки, аминокислоты являются мишенью кислородных радикалов. Иными словами, любой воспалительный процесс, дистрофические и дегенеративные изменения в организме протекают с активацией перекисного окисления липидов. Зависимость прямо пропорциональна активности воспаления. Продукты протекающих реакций имеют способность негативно влиять на состояние клеток иммунной системы [44]. Нарушение процессов перекисного окисления липидов при остром гематогенном остеомиелите в настоящее время изучено недостаточно.

Также считаем необходимым акцентировать внимание на морфологии мембраны эритроцитов при гематогенном остеомиелите. Дезорганизация элементов мембраны эритроцитов, а также других клеточных систем имеют общие закономерности реагирования на различные патологические воздействия. Повреждение клетки токсическими соединениями, продуктами ПОЛ, свободными радикалами индуцирует каскад универсальных процессов повреждения при различных причинных факторах. Структура и функции клеточных мембран претерпевают ряд изменений, индуцированных воздействием активных форм кислорода, активацией эндогенных протеаз и фосфолипаз, угнетением противокислородной системы защиты [45]. Проводился ряд исследований мемб-

раны эритроцитов. Есть данные о структурных изменениях при сердечно-сосудистых заболеваниях, при остром деструктивном панкреатите, при сахарном диабете I типа, хроническом гастрите, язвенной болезни желудка и др. [46]. В результате исследований можно прийти к выводу об обнаружении однотипных изменений мембраны эритроцитов при болезнях различной этиологии.

Данное заключение можно рассматривать с точки зрения универсальной, эволюционно закрепленной способности плазматических мембран реагировать на различные патологические реакции, протекающие в организме человека. Развитие патологических состояний происходит с молекулярным изменением клеточных мембран, происходящих под воздействием единичных повреждающих клеточных механизмов (нарушение ионного баланса, дефицит АТФ, активация ПОЛ, протеаз, фосфолипаз). Имеется сложность в установлении взаимосвязей между параметрами, характеризующими клеточный метаболизм, а также сложность оценить значение отдельных молекулярных механизмов в инициации процессов мембранодеструкции [46]. Роль красных клеток крови при хирургических заболеваниях пока недостаточно изучена [44], гематогенный остеомиелит не является исключением.

Заключение

Обобщая вышеизложенное, можно сделать вывод о том, что сложность и длительность терапии ОГО у детей обусловлена иммунными и метаболическими механизмами развития заболевания, которые в настоящее время остаются недостаточно изученными, при этом имеется множество разноречивых данных. Известно наличие дисфункции иммунной системы на фоне гнойно-воспалительных заболеваний. Но ввиду отсутствия единого и четкого представления касательно иммунопатогенеза при хирургических инфекциях в целом и остром гематогенном остеомиелите в частности, затрудняется прогноз течения заболевания, видится неоднозначной целесообразность назначения иммунокорректирующей терапии. Без понимания взаимодействия между патогеном с одной стороны и сложной системы иммунитета, а также клеточными компонентами ткани в месте воспаления не представляется возможным контролировать течение раневого процесса, а также прогнозировать исход заболевания. Получение знаний о патогенезе воспалительных заболеваний, о механизмах реагирования клеток не только иммунологического, но и гематологического звена при остром гематогенном остеомиелите предвещает успех в понимании закономерности возникновения и протекания патологических процессов. Это также позволит по-новому посмотреть на способы современной терапии и коррекции иммунометаболических нарушений, позволит разработать патогенетически обоснованную терапию, основанную на причинно-следственных связях, что способствует повышению качества жизни наших маленьких пациентов.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Каримова З.К., Тургунова Х.З, Мирзаева М.А. и др. Динамика особенностей этиологии, клинического течения и структуры гнойно-воспалительных заболеваний у детей // Апробация. – 2015. – Т. 2. – № 29. – С. 78-80. [Karimova Z.K., Turgunova H.Z., Mirzaeva M.A. et al. Dynamics of peculiarities of etiology, clinical course and structure of pyoinflammatory diseases in children. // *Approbation*. – 2015; 2 (29): 78-80. (In Russ.)]
2. Акберов Р.Ф., Лыуров Д.А., Сварич В.Г. Острый гематогенный остеомиелит у детей // Детская хирургия. – 2016. – Т. 20. – № 4. – С. 18-21. [Akberov R.F., Liurov D.A., Svarich V.G. Acute hematogenous osteomyelitis. // *Pediatric surgery*. 2016; 20(4): 18-21. (In Russ.)]
3. Белокрылов Н.М., Щепалов А.В., Антонов Д.В. и др. К вопросу об остеомиелите и его последствиях у детей: обзор литературы // Пермский медицинский журнал. – 2020. – Т. 37. – № 3. – С. 40-57. [Belokrylov N.M., Shepalov A.V., Antonov D.V. et al. On the issue of osteomyelitis and its consequences in children: a literature review. // *Perm Medical Journal*. – 2020; 37(3): 40-57. (In Russ.)] DOI:10.17816/pmj37340-57.
4. Thakolkaran N., Shetty A.K. Acute hematogenous osteomyelitis in children. // *Ochsner J*. – 2019; 19(2): 116-122. DOI:10.31486/toj.18.0138
5. Jaramillo D., Dormans J.P., Delgado J., Laor T., St Geme J.W. Hematogenous osteomyelitis in infants and children: imaging of a changing disease. // *Radiology*. – 2017; 283(3): 629-643. DOI: 10.1148/radiol.2017151929.
6. Гребнев П.Н., Скворцов А.П., Гильмутдинов М.Р. и др. Исходы лечения острого гематогенного остеомиелита у детей раннего возраста // Практическая медицина. – 2009. – Т. 8. – № 40. – С. 4-5. [Grebnev P.N., Skvortsov A.P., Gilmudinov M.R. et al. Outcomes of treatment of acute hematogenous osteomyelitis in young children. // *Practical Medicine*. – 2009; 8(2): 4-5. (In Russ.)]
7. Гаркавенко Ю.Е., Семенов М.Г., Трошчиева Д.О. Комплексное лечение детей с последствиями гематогенного остеомиелита: на стыке проблем // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. – 2016. – Т. 4. – № 2. – С. 29-36. [Garkavenko Yu.E., Semenov M.G., Troshchieva D.O. A multidisciplinary approach for the treatment of complication of hematogenous osteomyelitis in children. // *Pediatric Traumatology, Orthopedics and Reconstructive Surgery*. – 2016; 4(2): 29–36. (In Russ.)] DOI: 10.17816/PTORS4229-36.
8. Бердиярова Ш.Ш., Юсупова Н.А. Особенности иммунометаболических нарушений, иммунологической реактивности при гематогенных остеомиелитах // Вестник науки и образования. – 2021. – Т. 5. – № 108. – С. 29–32. [Berdiyarova Sh.Sh., Yusupova N.A. Features of immunometabolic disorders, immunological reactivity in hematogenous osteomyelitis. // *Bulletin of Science and Education*. – 2021; 5(108): 29–32. (In Russ.)]
9. Эшоннова Т.Д. Острый гематогенный остеомиелит у детей // Педиатрия. – 2016. – Т. 95. – № 2. – С. 146-151. [Eshonova T.D. Acute hematogenous osteomyelitis in children. // *Pediatrics*. – 2016; 95 (2): 146–151. (In Russ.)]
10. Josse J., Velard F., Gangloff S.C. Staphylococcus aureus vs. osteoblast: relationship and consequences in osteomyelitis. *Front Cell Infect Microbiol*. – 2015; 5: 1-17. DOI: 10.3389/fcimb.2015.00085.
11. Birt M.C., Anderson D.W., Bruce Toby E., Wang J. Osteomyelitis: Recent advances in pathophysiology and therapeutic strategies. // *J. Orthop*. – 2017; 14(1): 45–52. DOI: 10.1016/j.jor.2016.10.004.
12. Чепелева М.В. Факторный анализ в оценке состояния клеточного иммунитета у пациентов с гнойно-вос-

- палительными заболеваниями длинных трубчатых костей и крупных суставов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 11. – С. 41–45. [Chepeleva M.V. Factor analysis in assessing the state of cellular immunity in patients with purulent-inflammatory diseases of long bones and large joints. // *Clinical laboratory diagnostics*. – 2013; 11: 41–45. (In Russ.)]
13. Жиронкин Р.В., Гаврилюк В.П., Костин С.В. и др. Иммунные нарушения при остром гематогенном остеомиелите у детей // Ученые записки Орловского государственного университета. – 2014. – Т. 2. – № 7. – С. 145–146. [Zhironkin R.V., Gavrilyuk V.P., Kostin S.V. et al. Immune disorders in acute hematogenous osteomyelitis in children. // *Scientific notes of the Orel State University*. – 2014; 2(7): 145–146. (In Russ.)]
14. Лусс Л.В. Вторичные иммунодефицитные состояния у детей. Взгляд клинициста к назначению иммуномодулирующей терапии // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2018. – Т. 4. – № 55. – С. 4–18. [Luss L.V. Secondary immunodeficiency states in children. clinician's view of the appointment of immunomodulatory therapy. // *Allergology and immunology in pediatrics*. – 2018; 4(55): 4–18. (In Russ.)]
15. Benito N., Franco M., Coll P. et al. Etiology of surgical site infections after primary total joint arthroplasties. // *J. Orthop. Res.* – 2014; 32(5): 633–637. DOI: 10.1002/jor.22581.
16. Rodríguez-Pardo D., Pigrau C., Lora-Tamayo J. et al. Gram-negative prosthetic joint infection: outcome of a debridement, antibiotics and implant retention approach. A large multicenter study. // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2014; 20(11): 911–919. DOI: 10.1016/j.jcm.2016.10.004.
17. Tong SYC., Davis J.S., Eicheneberger E. et al. Staphylococcus aureus Infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2015; 28(3): 603–661. DOI: 10.1128/CMR.00134-14.
18. Hickson C.J., Metcalfe D., Elgohari S. et al. Prophylactic antibiotics in elective hip and knee arthroplasty. // *Bone Jt. Res.* – 2015; 4(11): 181–189. DOI: 10.1302/2046-3758.411.2000432.
19. Schmitt S.K. Osteomyelitis. *Infect. // Dis. Clin. North Am.* – 2017; 31(2): 325–338. DOI: 10.1016/j.idc.2017.01.010.
20. Peltola H., Pääkkönen M. Acute osteomyelitis in children. // *N. Engl. J. Med.* – 2014; 370(4): 352–60. DOI: 10.1016/j.oel.2016.12.007.
21. Dym H., Zeidan J. Microbiology of acute and chronic osteomyelitis and antibiotic treatment. // *Dent. Clin. North Am. Elsevier Inc.* – 2017; 61(2): 271–282. DOI: 10.1016/j.cden.2016.12.001.
22. Tsiskarashvili A., Zagorodny N., Rodionova S. et al. Metabolic disorders in patients with chronic osteomyelitis: etiology and pathogenesis. Clinical Implementation of Bone Regeneration and Maintenance. // *Intech Open*. – 2021: 4–5. DOI: 10.5772/intechopen.92052.
23. Oliveira D., Borges A., Simões M. Staphylococcus aureus toxins and their molecular activity in infectious diseases. // *Toxins (Basel)*. – 2018; 10(6): 4–19. DOI: 10.3390/toxins10060252.
24. Honeyman A., Friedman H., Bendinelli M. Staphylococcus aureus infection and disease. // *Springer S. New York*, 2001. – 330 p.
25. Edwards D., Handsley M., Pennington C. The ADAM metalloproteinases. // *Mol. Aspects Med.* – 2008; 29(5): 258–289. DOI: 10.1016/j.mam.2008.08.001.
26. Seals D.F. The ADAMs family of metalloproteases: multidomain proteins with multiple functions. // *Genes Dev.* – 2003; 17(1): 7–30. DOI: 10.1101/gad.1039703.
27. Kolata J. et al. Distinctive patterns in the human antibody response to Staphylococcus aureus bacteremia in carriers and non-carriers. // *Proteomics*. – 2011; 11(19): 3914–3927. DOI: 10.1002/pmic.201000760.
28. Fritz S.A. et al. A Serologic Correlate of Protective Immunity Against Community-Onset Staphylococcus aureus Infection. // *Clin. Infect. Dis.* – 2013; 56 (11): 1554–1561. DOI: 10.1093/cid/cit123.
29. Berube B., Wardenburg J. Staphylococcus aureus α -Toxin: Nearly a Century of Intrigue. // *Toxins (Basel)*. – 2013; 5(6): 1140–1166. DOI: 10.3390/toxins5061140.
30. De Leo F.R. et al. Molecular differentiation of historic phage-type 80/81 and contemporary epidemic Staphylococcus aureus. // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2011; 108(44): 18091–18096. DOI: 10.1073/pnas.1111084108.
31. Tajima A. et al. Inhibition of Endothelial Interleukin-8 Production and Neutrophil Transmigration by Staphylococcus aureus Beta-Hemolysin. // *Infect. Immun.* – 2009; 77(1): 327–334. DOI: 10.1128/IAI.00748-08.
32. Katayama Y. et al. Beta-Hemolysin Promotes Skin Colonization by Staphylococcus aureus. // *J. Bacteriol.* – 2013; 195(6): 1194–1203. DOI: 10.1128/JB.01786-12.
33. Huseby M.J. et al. Beta toxin catalyzes formation of nucleoprotein matrix in staphylococcal biofilms. // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2010; 107(32): 14407–14412. DOI: 10.1073/pnas.0911032107.
34. Yoong P., Torres V.J. The effects of Staphylococcus aureus leukotoxins on the host: cell lysis and beyond. // *Curr. Opin. Microbiol.* – 2013; 16(1): 63–69. DOI: 10.1016/j.mib.2013.01.012.
35. Periasamy S. et al. How Staphylococcus aureus biofilms develop their characteristic structure. // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2012; 109 (4): 1281–1286. DOI: 10.1073/pnas.1115006109.
36. Wang R. et al. Identification of novel cytolytic peptides as key virulence determinants for community-associated MRSA. // *Nat. Med.* – 2007; 13 (12): 1510–1514. DOI: 10.1083/jcb.201708007.
37. Стрелков Н.С., Разин М.П. Гематогенный остеомиелит у детей. Москва: «ГЭОТАР-Мед», – 2018. – 160 с. [Strelkov N.S., Razin M.P. Hematogennyi osteomyelit u detei Moscow: GEOTAR-Med; 2018. – 160 p. (In Russ.)].
38. Смирнов И.Е., Рошаль Л.М., Кучеренко А.Г. и др. Изменения содержания костных биомаркеров и цитокинов в сыворотке крови при сочетанной травме у детей // Российский Педиатрический Журнал. – 2017. – Т. 20. – № 6. – С. 371–378. [Smirnov I.E., Roshal L.M., Kucherenko A.G. et al. Changes in the content of bone biomarkers and cytokines in blood serum in concomitant trauma in children. // *Russian Journal of Pediatrics*. – 2017; 20(6): 371–378. (In Russ.)] DOI: 10.18821/1560-9561-2017-20-6-371-378.
39. Сирак А.Г., Пискарева Е.И., Магомедова О.Г. и др. Роль нефагоцитирующих гранулоцитов периферической крови в клеточных реакциях при воспалении // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – Т. 14. – № 1. – С. 238–241. [Sirak A.G., Piskareva E.I., Magomedova O.G. et al. The role of non-phagocytic granulocytes of peripheral blood in cellular reactions during inflammation. // *Medical Bulletin of the Northern Caucasus*. – 2019; 14(1): 238–241. (In Russ.)] DOI: 10.14300/mnnc.2019.14024.
40. Попова Е.В., Тарасов М.Н., Чагина Е.А. и др. Анализ цитокинового статуса при травматических повреждениях нижней челюсти и их осложнениях // Цитокины и воспаление. – 2017. – Т. 16. – № 3. – С. 55–57. [Popova E.V., Tarasov M.N., Chagina E.A. et al. Analysis of the cytokine status in traumatic injuries of the mandible and their complications. // *Cytokines and inflammation*. – 2017; 16(3): 55–57. (In Russ.)]
41. Абуджаз У.М., Альходжаев С.С., Жанкин Б.А. и др. Хронический остеомиелит и его клиничко-иммунологическая характеристика // Вестник Казахского Национально-

го медицинского университета. – 2014. – № 1. – С. 246-248. [Abudjazar U.M., Alhodjaev S.S., Djankin B.A. et al. Chronic osteomyelitis and its immunological characteristics. // *Vestnik KazNMU*. – 2014; 1: 246-248. (In Russ.)]

42. Зафранская М.М. и др. Активационно-индуцированный апоптоз лимфоцитов при хирургической инфекции у детей. – 2005. [Zafranskaya M.M. Activation-induced apoptosis of lymphocytes during surgical infection in children. – 2005. (In Russ.)]

43. Нехороший А.А., Шустанова Т.А., Буриков А.А. Свободнорадикальные процессы и антиоксидантная система в реализации восстановительной функции сна // Физиология человека. – 2009. – Т. 35. – № 4. – С. 71-75. [Nekhoroshii A.A., Shustanova T.A., Burikov A.A. et al. Free radical processes and antioxidant system in the implementation of the restorative function of sleep. // *Human Physiology*. – 2009; 35(4): 71-75. (In Russ.)]

44. Гаврилюк В.П., Конопля А.И., Ярош А.Л. Перекисное окисление липидов и мембрана эритроцитов в условиях экспериментальной хирургической патологии // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. 4. – № 2. – С. 7-9. [Gavriilyuk V.P., Konoplya A.I., Yarosh A.L.

Lipid peroxidation and erythrocyte membrane in experimental surgical pathology. // *Bulletin of new medical technologies*. – 2007; 14(2): 7-9. (In Russ.)]

45. Стрелков Н.С., Кирьянов Н.А., Шкляев П.О. Особенности патоморфологии и минерального состава костной ткани при экспериментальном остеомиелите // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2015. – Т. 10. – № 4. – С. 415-418. [Strelkov N.S., Kiryanov N.A., Shklyayev P.O. Features of pathomorphology and mineral composition of bone tissue in experimental osteomyelitis. // *Medical Bulletin of the North Caucasus*. – 2015; 10 (4): 415-418. (In Russ.)] DOI: 10.14300/mnnc.2015.10101.

46. Новицкий В.В. и др. Молекулярные нарушения мембраны эритроцитов при патологии разного генеза являются типовой реакцией организма: контуры проблемы // Бюллетень сибирской медицины. – 2006. – Т. 5. – № 2. – С. 62-69. [Novitsky V.V. et al. Molecular violations of the erythrocyte membrane in pathology of different genesis are a typical reaction of the body: the contours of the problem. // *Bulletin of Siberian Medicine*. – 2006; 5: 62-69. (In Russ.)] DOI: 10.20538/1682-0363-2006-2-62-69

УДК: 616.31

DOI 10.24412/2220-7880-2022-1-96-102

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Романова Р.О., Зюлькина Л.А., Иванов П.В., Куряев И.И., Кашлевская М.Е.

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, Россия (440026, г. Пенза, ул. Красная, 40), e-mail: rinatka.96@mail.ru

Одно из ведущих мест в структуре стоматологических заболеваний на сегодняшний день занимают воспалительные заболевания пародонта, которые представляют не только медицинскую, но и социально-экономическую проблему. На сегодняшний день до сих пор нет единого мнения ученых о патогенезе воспалительных заболеваний пародонта. Цель обзора – предоставить информацию о современных аспектах этиопатогенеза воспалительных заболеваний пародонта. Был проведен поиск литературы через электронную базу PubMed с целью получения всей доступной литературы по пародонтологии с использованием инструмента клинических запросов PubMed. В настоящем обзоре были оценены и систематизированы научные данные относительно основных факторов риска развития пародонтопатий и ключевые моменты патогенеза данных заболеваний. Многочисленные исследования говорят о том, что пародонтит – это мультифакторное заболевание, возникновение которого зависит от воспалительных и иммунных реакций хозяина, которые играют как защитную, так и деструктивную роль.

Ключевые слова: пародонтология, пародонтит, пародонтопатии, воспалительные заболевания пародонта, этиопатогенез.

MODERN ASPECTS OF ETIOPATHOGENESIS INFLAMMATORY PERIODONTAL DISEASES (REVIEW)

Romanova R.O., Zyulkina L.A., Ivanov P.V., Kuryaev I.I., Kashlevskaya M.E.

Penza State University, Penza, Russia (440026, Penza, Krasnaya St., 40) e-mail: rinatka.96@mail.ru

Inflammatory periodontal diseases are widespread in current dental practice, which represents not only a medical, but a socio-economic problem. There is still no common view among scientists on the pathogenesis of inflammatory periodontal diseases. A literature search was conducted through the PubMed electronic database in order to obtain all available literature on periodontics using the PubMed Clinical Query Tool. The purpose of this review is to present information on modern aspects of the etiopathogenesis of inflammatory periodontal diseases. In this systematic review, scientific data on the main risk factors for the development of periodontal diseases and key points of pathogenesis of these diseases are evaluated and systematized. Numerous studies suggest that periodontitis is a complex multifactorial disease, the occurrence of which depends on the inflammatory and immune responses of the host, that play both a protective and destructive role.

Keywords: periodontology, periodontitis, periodontopathies, inflammatory periodontal diseases, etiopathogenesis.

Введение

В настоящее время воспалительные заболевания пародонта являются серьезной медико-социальной проблемой, так как занимают 11-е место по распространенности среди населения всего мира согласно данным ВОЗ за 2016 год [1]. По результатам второго национального эпидемиологического стоматологического обследования населения из 47 субъектов Российской Федерации распространенность заболеваний пародонта составляет 82%, в том числе у детей, по данным регистров Минздрава России (2000 год) – 49,2% [2].

Пародонтит – заболевание зубочелюстной системы, характеризующееся развитием острого или хронического воспалительного процесса тканей пародонта, который сопровождается прогрессирующей деструкцией связочного аппарата периодонта и атрофией костной ткани альвеолярной кости [3]. Это заболевание возникает в результате воздействия продуктов жизнедеятельности пародонтопатогенных грамотрицательных бактерий, которые локализуются глубоко в десневой борозде и образуют пародонтальный карман. Воспалительные и иммунные реакции хозяина играют как защитную, так и деструктивную роль [4, 5]. Хотя цитокины, простагландины и протеазы борются с микробной нагрузкой, эти молекулы способствуют потере соединительной ткани и резорбции альвеолярной кости, что приводит к гистопатологическим изменениям, а именно, к разрушению периодонтальной связки, углублению пародонтального кармана потере костной массы и, как следствие, к подвижности зубов [6]. Сложность данного заболевания возникает из-за взаимодействия между микробными патогенами и воспалительным и иммунным ответом хозяина. Стоит заметить, что зубные отложения не всегда являются пусковым механизмом в развитии кариеса, но всегда вызывают развитие гингивита. Однако не все воспалительные состояния десны прогрессируют до пародонтита [7].

Цель обзора – систематизировать информацию о современных аспектах этиопатогенеза воспалительных заболеваний пародонта.

Настоящее исследование было выполнено в соответствии с руководящими принципами для стандартных систематических обзоров (PRISMA). Был проведен поиск литературы через электронную базу PubMed с целью получения всей доступной литературы по пародонтологии с использованием инструмента клинических запросов PubMed. Были использованы ключевые слова «periodontitis», «etiopathogenesis», также фильтры по категории («терапия») и охвату («широкий»).

Развитие пародонтита частично определяется генетической предрасположенностью, а также в значительной степени зависит от факторов образа жизни, наличия у пациента общесоматических заболеваний и общего иммунного ответа [1]. Однако наиболее важным фактором риска пародонтита является накопление микробной биопленки в пришеечной области зубов, на краю десны и под ней. Именно здесь развивается дисбактериоз, связанный с несоответствующим и деструктивным воспалительным иммунным ответом хозяина. Следовательно, удаление зубного налета и/или борьба с ним принципиально важны для профилактики заболеваний пародонта [8]. Van der Weijden et al. (2019) обнаружили, что при регулярном гигиеническом уходе за полостью рта

воспалительные болезни пародонта наблюдаются значительно реже (27,4%), тогда как при нерегулярном уходе встречаются в 33%, а в отсутствие гигиены – 60,4% [9]. Это сказывается на иммунном статусе полости рта, так как развитие воспалительных заболеваний пародонта протекают на фоне прогрессирующих в нем патологических изменений [10].

Биопленка полости рта – одно из самых сложных микробных сообществ в организме человека. По оценкам, более 700 различных видов бактерий вносят вклад в образование биопленок зубного налета, которые были классифицированы в так называемые «цветовые» комплексы на основе последовательной колонизации, в сочетании с их влиянием на здоровье полости рта [11]. Многие из них способны колонизировать как поверхности зубов (эмаль, дентин), так и эпителиальные поверхности слизистой оболочки, где могут образовывать биопленки (зубной налет), состав которых сильно различается в зависимости от конкретной поверхности, места локализации и общего состояния здоровья полости рта, а также от таких факторов, как потребление углеводов, отток десневой щелевой жидкости и др. [12].

У здоровых людей микробные сообщества обычно находятся в гомеостатическом балансе, а микробиота полости рта выполняет множество полезных функций для хозяина. Например, обеспечивает устойчивость к заселению патогенными микроорганизмами [13, 14]. Устойчивость к колонизации опосредуется несколькими факторами, такими как конкуренция за субстраты, создание ингибирующей микросреды для поселения патогенов, высвобождение бактерицидных веществ и стимуляция иммунной системы хозяина [15].

Однако многие факторы могут нарушить это хрупкое равновесие. Это приводит к дисбалансу (дисбиозу) микробиоты, что в конечном итоге приводит к появлению патобионтов [16]. Например, плохая гигиена полости рта, а также воспалительные и аутоиммунные заболевания, иммунодефицитные состояния, диета, богатая низкомолекулярными углеводами, и многие другие факторы могут нарушать баланс микробиоты полости рта [1, 17, 18].

Воспалительные заболевания полости рта, такие как гингивит, пародонтит и периимплантит, являются одними из самых распространенных заболеваний, связанных с биопленками [19–21]. Образование биопленки на краю десны приводит к развитию гингивита. Колонизация и воспаление в области поддесневого кармана и десневой щели необязательно приводит к развитию пародонтита, а скорее – к изменению микрофлоры, за которым следует дисбиотический сдвиг в сторону грамотрицательных и протеолитических бактерий. Бактерии, в свою очередь, вызывают иммунологические реакции, которые могут привести к клиническим признакам пародонтита [22].

Большинство заболеваний полости рта не вызваны изолированными инфекциями и конкретными патогенами, а, скорее, обусловлены взаимодействием между хозяином, ключевыми патогенами и полимикробным синергизмом и дисбиозом (PSD) [21]. Заболевание пародонта может вызывать множество видов бактерий. Установлено, что при глубине пародонтального кармана до 6 мм количество видов бактерий превышает 100. Все они входят в состав микробной биопленки, причем состав ее варьируется в зависимости от степени зрелости [23]. Определены микроб-

ные комплексы пародонтопатогенной микрофлоры, доминирующие при различных воспалительных процессах. Их условно классифицируют на красный, зеленый, желтый, оранжевый и пурпурный комплексы [24].

1. Красный комплекс, обладающий наивысшим патогенным потенциалом, представляет собой сочетание: *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis*, *Treponema denticola*. Присутствие этого комплекса обуславливает сильную кровоточивость десен и быстрое течение деструктивных процессов в пародонте.

2. Зеленый комплекс представляет собой сочетание пародонтопатогенов: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Capnocytophaga*, *Campilobacter concisus*, *Eikenella corrodens*. Наличие этих микроорганизмов и их сочетание могут стать причиной не только воспаления пародонта, но и воспалительных изменений слизистой оболочки рта и твердых тканей зубов.

3. Желтый комплекс: *Streptococcus mitis*, *Streptococcus israelis*, *Streptococcus Sanguis*. Бактерии данного комплекса могут играть защитную роль, вступая в антагонистическое взаимодействие с пародонтальными патогенами.

4. Пурпурный комплекс представляет собой сочетание *Actinomyces odontolyticus* и *Veillonella parvulla*.

5. Оранжевый комплекс. Именно этот комплекс характеризуется самой высокой патогенностью, в его состав входят: *Campylobacter rectus*, *Campylobacter showae*, *Eubacterium nodatum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Peptostreptococcus micros*. *Prevotella intermedia* продуцирует фосфолипазу, нарушает целостность мембран эпителиальных клеток, является активным продуцентом гидролитических протеаз, расщепляющих белки пародонтальных тканей и тканевой жидкости на полипептиды, вырабатывает протеолитические ферменты, поэтому играет главную роль в образовании пародонтальных абсцессов [25].

В литературе представлена роль основных пародонтопатогенов.

1. *P. gingivalis* – это грамотрицательный оральный анаэроб, который играет основную роль в патогенезе пародонтита. *P. gingivalis* быстро прикрепляется к поверхности клетки-хозяина с последующей интернализацией через липидные рафты и включением бактерии в ранние фагосомы. Бактерия активирует клеточную аутофагию, чтобы обеспечить репликативную нишу при подавлении апоптоза [26].

2. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* имеет сложный жизненный цикл, передается через слюну инфицированных людей и может первоначально колонизировать слизистую оболочку полости рта, возможно, как факультативный внутриклеточный патоген. Этот вид бактерий может проникать в эпителий десен и продуцировать экзо- и эндотоксины: эндотоксин, вызывающий ответную реакцию организма хозяина, экзотоксин, расширяющий цитозамещение (Cdt), и лейкотоксин (LtxA). Cdt экспрессируется рядом грамотрицательных бактерий и вызывает гибель клеток-хозяев, блокируя их пролиферацию и повышая экспрессию активатора рецепторов лиганда ядерного фактора каппа-B (RANKL), ключевого

фактора остеокластогенеза. LtxA избирательно воздействует на лимфоцитарные клетки и вызывает нарушение целостности мембраны. Помимо гибели защитных клеток, LtxA также вызывает массивный провоспалительный ответ в моноцитах/макрофагах [27, 28].

3. *P. intermedia* – грамотрицательная, неподвижная короткая (от 0,5 до 2 нм) палочка, облигатный анаэроб, выделяющий черный пигмент, сахаролитик. В ходе экспериментов была доказана способность *in vitro* *P. Intermedia* проникать внутрь десневых фибробластов и клеток десневого эпителия. ЛПС и поверхностные компоненты *Prevotella Intermedia* индуцируют экспрессию цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8). ИЛ-1 β способствует резорбции костной ткани, ИЛ-8 – хемокин для полиморфноядерных лейкоцитов, а ИЛ-6 – провоспалительный цитокин, вызывающий пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, а также играющий определенную роль в резорбции костной ткани [29].

4. *T. denticola* – грамотрицательные, подвижные, асахаролитические, анаэробные бактерии с типичной спиралевидной морфологией. Поверхностные компоненты *T. Denticola* содержат олигомерный основной поверхностный белок Msp и протеазный комплекс, кодируемый генами локуса *prcA-prtP*, обладают цитопатической активностью. Msp является пориноподобным белком наружной мембраны, который нарушает метаболизм Ca²⁺ и сборку цитоскелета фибробластов. Основной белок наружной мембраны Msp *T. denticola* связывается с фибронектином, фибриногеном и ламинином, играя важную роль в адгезии к клеткам организма хозяина. Он токсичен для клеток Hela, оказывает цитотоксическое действие на десневые фибробласты, эпителиальные клетки, лимфоциты и эритроциты. Msp усиливает воспалительный ответ, индуцируя дегрануляцию нейтрофилов, выделение коллагеназы, желатиназы и матриксных металлопротеиназ MMP-8 и MMP-9 [30].

При хроническом пародонтите грамотрицательные анаэробные бактерии вызывают потерю прикрепления зуба к поддерживающим тканям. Было высказано предположение, что недостаточная продукция противовоспалительных цитокинов может вызвать заболевание [31].

Помимо неудовлетворительной гигиены полости рта, было выявлено несколько факторов риска развития воспалительных заболеваний пародонта, связь которых предполагается, но четко не установлена [1, 32, 33].

Курение. Исследования *in vitro* показали изменение профиля цитокинов в десневой жидкости, функций иммунных клеток [34] и изменение протеолитической регуляции у курильщиков. Совсем недавно Chang et al. продемонстрировали измененную экспрессию мРНК ЦОГ-2 в фибробластах десен в ответ на никотин [35]. Тем не менее результаты этих исследований противоречивы, и на сегодняшний день не появилось четкого механизма, объясняющего, как курение может влиять на заболевания пародонта.

Сахарный диабет. Считается, что диабет способствует развитию пародонтита из-за чрезмерной воспалительной реакции на микрофлору пародонта. Поддесневая микрофлора у пациентов с пародонтитом и сахарным диабетом обычно эквивалентна микрофлоре, наблюдаемой у пациентов с пародонтитом,

у которых нет диагноза диабет. Когда избыток доступной глюкозы находится в контакте со структурными и другими белками, происходит образование и накопление конечных продуктов гликозилирования (AGE). Этот процесс не управляется энзимами, AGE связывается со специфическим клеточным рецептором, известным как рецептор AGE (RAGE). RAGE обнаруживается на эндотелиальных клетках и моноцитах, что важно при пародонтите. Связывание AGE и RAGE вызывает серию провоспалительных событий, которые могут быть самоподдерживающимися, поскольку связывание AGE-RAGE на поверхности эндотелиальных клеток индуцирует экспрессию молекулы-1 адгезии сосудистых клеток, усиливая адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам, таким образом, поддерживая воспалительную реакцию. Graves D.T. (2018) и коллеги рассмотрели патогенез заболеваний пародонта у пациентов с диабетом и пришли к выводу, что помимо сильной воспалительной реакции усиленный апоптоз (последовательность запрограммированных событий, ведущих к гибели клеток) может способствовать развитию пародонтита как осложнения диабета. Если апоптоз усиливается, эффекты, включая замедленное заживление ран, могут быть пагубными. Следовательно, усиленное воспаление, ведущее к разрушению ткани, и уменьшенное восстановление поврежденной ткани могут способствовать разрушению тканей пародонта, наблюдаемому у пациентов с диабетом [36].

Психологические факторы. Исследования показали, что у людей, находящихся в состоянии психологического стресса, с большей вероятностью разовьются клинические признаки потери зубодесневого прикрепления и потери альвеолярной кости [37]. Еще одно предположение – что эта взаимосвязь просто связана с тем, что люди, находящиеся в состоянии стресса, с меньшей вероятностью будут регулярно соблюдать гигиену полости рта и профилактику [38].

Возрастные изменения. Старение связано с увеличением пародонтопатий. Однако было высказано предположение, что повышенный уровень деструкции пародонта, наблюдаемый с возрастом, является результатом кумулятивного разрушения, а не результатом увеличения скорости деструкции. Таким образом, старение само по себе не является фактором риска [39].

Иммунный ответ. Как и в случае с другими участками барьера, такими как желудочно-кишечный тракт и дыхательные пути, ткань пародонта постоянно подвергается воздействию микробиоты полости рта и других физических и химических факторов. Существует тонкий баланс между местным иммунным ответом и микробиотой в физиологических условиях. Иммунный надзор и переносимость местной микробиоты достигаются без тяжелой воспалительной реакции. Тем не менее после колонизации «краеугольного» патогена состав и общее количество микробиоты изменяются, что повышает патогенность всего сообщества и нарушает гомеостаз тканей. В этих условиях иммунный ответ чрезмерно активируется, что приводит к инфильтрации иммунных клеток, активации остеокластической активности и в конечном итоге разрушению как мягких, так и твердых тканей [40].

Другие системные заболевания. Нейродегенеративное заболевание – это широкий термин для обозначения некоторых заболеваний, которые про-

грессивно влияют на функцию нейронов головного мозга человека, таких как рассеянный склероз, болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера. Эти состояния неизлечимы и приводят к прогрессирующей дегенерации и / или гибели нейронов, вызывая атаксию и деменцию [41, 42]. В некоторых исследованиях утверждается, что пародонтит связан с нейродегенеративными заболеваниями двумя путями: наиболее изученный связан с тем фактом, что медиаторы воспаления присутствуют в системном кровотоке, создавая постоянный воспалительный статус [43]; другая возможность связана с вовлеченными грамотрицательными бактериями, например *P. Gingivalis*, которые могут напрямую вызвать повреждение [44]. Патогенность грамотрицательных бактерий связывают с определенными компонентами их клеточных стенок, а именно, с липополисахаридным слоем (ЛПС). *P. gingivalis* представляет собой цистеиновую протеазу, называемую гингипаином. Эта протеаза разделена на молекулы CD14, рецептор фермента ЛПС, который позволяет бактериям подавлять иммунную реакцию против ЛПС. Разрыв пародонтального кармана – легкий путь проникновения пародонтальных бактерий в большой круг кровообращения [45]. В результате провоспалительные цитокины попадают в системный кровоток, благодаря чему пародонтит больше не является локальным воспалением и может рассматриваться как «системное воспаление слабой степени» [46, 47]. Как ранее было рассмотрено Teixeira et al. (2017), перекрестная связь между нейродегенеративными заболеваниями и пародонтитом лежит в основе прайминга микроглии, то есть переключения фенотипа, при котором клетка принимает провоспалительный профиль, усугубляя нейровоспаление.

Генетические факторы. В последнее время в исследованиях факторов предрасположенности к пародонтиту все больше внимания уделяется генам иммунорегуляторных молекул, таких как цитокины, хемокины, поверхностные рецепторы мембран и белки распознавания антигенов, которые считаются ключевыми факторами в прогрессировании пародонтита, дифференцировки и активации В-лимфоцитов, воспалительного инфильтрата и стимуляции остеокластов [48].

Остеопороз. В некоторых исследованиях была показана взаимосвязь между остеопорозом и потерей альвеолярной кости, но не между остеопорозом и уровнем зубодесневого прикрепления [49].

Учитывая, что лечение заболеваний пародонта является трудоемким, поэтапным процессом, который требует больших усилий и знаний, очевидным является тот факт, что своевременная диагностика и комбинированное лечение имеют решающее значение для успешного лечения заболеваний пародонта и стабилизации состояния для достижения удовлетворительных результатов [50].

Кроме этого, огромную роль играет причастность и просвещенность населения в отношении гигиенического состояния и здоровья полости рта. Это помогает диагностировать и стабилизировать заболевания пародонта на ранних стадиях их возникновения и развития.

Важнейшей задачей, стоящей перед врачом, является разработка и внедрение индивидуализированных дентальных гигиенических протоколов в составе комплексных мероприятий, которые предусматрива-

ют методы контроля за гигиеническим состоянием полости рта. Это является основой санитарно-просветительной работы.

Выводы

Обзор зарубежных и отечественных источников литературы позволяет сделать следующие выводы:

– пародонтит может протекать как самостоятельное заболевание и может быть одним из проявлений общего состояния организма;

– основную роль в этиологии воспалительных заболеваний пародонта играют немикробный пейзаж полости рта и общесоматические заболевания, иммунный ответ организма;

– пародонтит по сей день остается до конца не изученным заболеванием, и актуальность данной проблемы определяется необходимостью дальнейших исследований с использованием высокочувствительных, современных методов диагностики тканей пародонта.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. // *Lancet*. – 2017. – 390 (10100). – P. 1211-1259.

2. Янушевич О.О. Стоматологическая заболеваемость населения России. Состояние пародонта и слизистой оболочки полости рта. – М., 2008. – 228 с. [Yanushevich O.O. Stomatologicheskaya zaboлеваemost' naseleniya Rossii. Sostoyaniye parodonta i slizistoi obolochki polosti rta. – Moscow, 2008. – 228 p. (In Russ.)]

3. Клинические рекомендации (протоколы лечения) при диагнозе пародонтит. Утверждены Решением Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» от 23 апреля 2013 года с изменениями и дополнениями на основании Постановления № 15 Ассоциации Совета и общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» от 30 сентября 2014 года. Актуализированы 2 августа 2018 года. [Klinicheskie rekomendatsii (protokoly lecheniya) pri diagnoze parodontit. Utverzhdeny Resheniem Soveta Assotsiatsii obshhestvennykh ob'edinenii «Stomatologicheskaya Assotsiatsiya Rossii» от 23 aprеля 2013 goda s izmeneniyami i dopolneniyami na osnovanii Postanovleniya № 15 Assotsiatsii Soveta i obshhestvennykh ob'edineniiy «Stomatologicheskaya Assotsiatsiya Rossii» от 30 sentyabrya 2014 goda. Aktualizirovany 2 avgusta 2018 goda. [Klinicheskie rekomendatsii (protokoly lecheniya) pri diagnoze parodontit. Utverzhdeny Resheniem Soveta Assotsiatsii obshhestvennykh ob'edinenii «Stomatologicheskaya Assotsiatsiya Rossii» от 23 aprеля 2013 goda s izmeneniyami i dopolneniyami na osnovanii Postanovleniya № 15 Assotsiatsii Soveta i obshhestvennykh ob'edineniiy «Stomatologicheskaya Assotsiatsiya Rossii» от 30 sentyabrya 2014 goda. Aktualizirovany 2 avgusta 2018 goda. Доступно по https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi/8_parodontit.pdf. Ссылка активна на 12.10.2021.

4. Cekici A., Kantarci A., Hasturk H., Van Dyke T.E. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. // *Periodontol*. – 2000. – 2014 Feb; 64(1): 57-80. DOI: 10.1111/prd.12002. PMID: 24320956; PMCID: PMC4500791.

5. Dommisch H., Kuzmanova D., Jönsson D., Grant M., Chapple I. Effect of micronutrient malnutrition on periodontal disease and periodontal therapy. // *Periodontol*. – 2000. – 2018, Oct; 78(1): 129-153. DOI: 10.1111/prd.12233. PMID: 30198127.

6. Gasner N.S., Schure R.S. Periodontal Disease. 2021, May 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. – Jan. PMID: 32119477.

7. Kumar S. Evidence-Based Update on Diagnosis and Management of Gingivitis and Periodontitis. // *Dent*.

Clin. North Am. – 2019. – Jan; 63(1): 69-81. DOI: 10.1016/j.cden.2018.08.005. Epub 2018 Oct 29. PMID: 30447793.

8. Manresa C., Sanz-Mirallas E.C., Twigg J., Bravo M. Supportive periodontal therapy (SPT) for maintaining the dentition in adults treated for periodontitis. // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2018 Jan 1; 1(1): CD009376. DOI: 10.1002/14651858.CD009376.pub2. PMID: 29291254; PMCID: PMC6491071.

9. Van der Weijden G.A.F., Dekkers G.J., Slot D.E. Success of non-surgical periodontal therapy in adult periodontitis patients: A retrospective analysis. // *Int. J. Dent. Hyg*. – 2019. – Nov; 17(4): 309-317. DOI: 10.1111/idh.12399. Epub 2019 May 16. PMID: 30942938; PMCID: PMC6852011.

10. Chapple I.L., Van der Weijden F., Doerfer C., Herrera D., Shapira L., Polak D., Madianos P., Louropoulou A., Machtei E., Donos N., Greenwell H., Van Winkelhoff A.J., Erenkuru B., Arweiler N., Teughels W., Aimetti M., Molina A., Montero E., Graziani F. Primary prevention of periodontitis: managing gingivitis. // *J. Clin. Periodontol*. – 2015 Apr; 42 Suppl 16: S71-6. DOI: 10.1111/jcpe.12366. PMID: 25639826.

11. Chattopadhyay I., Verma M., Panda M. Role of Oral Microbiome Signatures in Diagnosis and Prognosis of Oral Cancer. // *Technol. Cancer Res. Treat*. – 2019. – Jan 1; 18: 1533033819867354. DOI: 10.1177/1533033819867354. PMID: 31370775; PMCID: PMC6676258.

12. Verma D., Garg P.K., Dubey A.K. Insights into the human oral microbiome. // *Arch. Microbiol*. – 2018. – May; 200(4): 525-540. DOI: 10.1007/s00203-018-1505-3. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29572583.

13. Hienz S.A., Paliwal S., Ivanovski S. Mechanisms of Bone Resorption in Periodontitis. // *J. Immunol. Res*. – 2015; 2015: 615486. DOI: 10.1155/2015/615486. Epub 2015 May 3. PMID: 26065002; PMCID: PMC4433701.

14. Xiao J., Fiscella K.A., Gill S.R. Oral microbiome: possible harbinger for children's health. // *Int J Oral Sci*. – 2020. – Apr 30; 12(1):12. DOI: 10.1038/s41368-020-0082-x. PMID: 32350240; PMCID: PMC7190716.

15. Larsen T., Fiehn N.E. Dental biofilm infections – an update. // *APMIS*. – 2017. – Apr; 125(4): 376-384. DOI: 10.1111/apm.12688. PMID: 28407420.

16. Kilian M. The oral microbiome – friend or foe? // *Eur. J. Oral. Sci*. – 2018. – Oct; 126 Suppl 1: 5-12. DOI: 10.1111/eos.12527. PMID: 30178561.

17. Slots J. Primer on etiology and treatment of progressive/severe periodontitis: A systemic health perspective. // *Periodontol*. – 2000. – 2020. – Jun; 83(1): 272-276. DOI: 10.1111/prd.12325. PMID: 32385884.

18. Ouyang X.Y. [State of the art diagnostic criteria of severe periodontitis]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2017. – Feb 9; 52(2): 72-74. // *Chinese*. DOI: 10.3760/cma.j.isn.1002-0098.2017.02.003. PMID: 28253578.

19. Lafaurie G.I., Sabogal M.A., Castillo D.M., Rincón M.V., Gómez L.A., Lesmes Y.A., Chambrone L. Microbiome and Microbial Biofilm Profiles of Peri-Implantitis: A Systematic Review. // *J. Periodontol*. – 2017. – Oct; 88(10): 1066-1089. DOI: 10.1902/jop.2017.170123. Epub 2017 Jun 19. PMID: 28625077.

20. Vieira Colombo A.P., Magalhães C.B., Hartenbach F.A., Martins do Souto R., Maciel da Silva-Boghossian C. Periodontal-disease-associated biofilm: Areservoir for pathogens of medical importance. // *Microb Pathog*. – 2016. – May; 94: 27-34. DOI: 10.1016/j.micpath.2015.09.009. Epub 2015 Sep 28. PMID: 26416306.

21. Bisson C., Lec P.H., Blique M., Thilly N., Machouart M. Presence of trichomonads in subgingival biofilm of patients with periodontitis: preliminary results. // *Parasitol*

- Res. – 2018. – Dec; 117(12): 3767-3774. DOI: 10.1007/s00436-018-6077-2. Epub 2018 Sep 13. PMID: 30215136.
22. Feres M., Teles F., Teles R., Figueiredo L.C., Favero M. The subgingival periodontal microbiota of the aging mouth. // *Periodontol.* – 2000. – 2016 Oct; 72(1): 30-53. DOI: 10.1111/prd.12136. PMID: 27501490; PMCID: PMC5141605.
23. Böcher S., Wenzler J.S., Falk W., Braun A. Comparison of different laser-based photochemical systems for periodontal treatment. // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* – 2019. – Sep; 27: 433-439. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2019.06.009. Epub 2019 Jul 15. PMID: 31319164.
24. Kucia M., Wietrak E., Szymczak M., Kowalczyk P. Effect of *Ligilactobacillus salivarius* and Other Natural Components against Anaerobic Periodontal. // *Bacteria. Molecules.* – 2020. – Oct 2; 25(19): 4519. DOI: 10.3390/molecules25194519. PMID: 33023121; PMCID: PMC7582733.
25. Rafiei M., Kiani F., Sayehmiri K., Sayehmiri F., Tavirani M., Dousti M., Sheikhi A. Prevalence of Anaerobic Bacteria (*P.gingivalis*) as Major Microbial Agent in the Incidence Periodontal Diseases by Meta-analysis. // *J. Dent (Shiraz).* – 2018. – Sep; 19(3): 232-242. PMID: 30175194; PMCID: PMC6092461.
26. Belibasakis G.N., Maula T., Bao K., Lindholm M., Bostanci N., Oscarsson J., Ihalin R., Johansson A. Virulence and Pathogenicity Properties of Aggregatibacter actinomycetemcomitans. // *Pathogens.* – 2019. – Nov 6; 8(4): 222. DOI: 10.3390/pathogens8040222. PMID: 31698835; PMCID: PMC6963787.
27. Herbert B.A., Novince C.M., Kirkwood K.L. Aggregatibacter actinomycetemcomitans, a potent immunoregulator of the periodontal host defense system and alveolar bone homeostasis. // *Mol. Oral Microbiol.* – 2016. – Jun; 31(3): 207-27. DOI: 10.1111/omi.12119. Epub 2015 Sep 22. PMID: 26197893; PMCID: PMC4723285.
28. Lopes M.P., Cruz Á.A., Xavier M.T., Stöcker A., Carvalho-Filho P., Miranda P.M., Meyer R.J., Soledade K.R., Gomes-Filho I.S., Trindade S.C. Prevotella intermedia and periodontitis are associated with severe asthma. // *J. Periodontol.* – 2020. – Jan; 91(1): 46-54. DOI: 10.1002/JPER.19-0065. Epub 2019 Aug 16. PMID: 31342509.
29. Tanaka-Kumazawa K., Kikuchi Y., Sano-Kokubun Y., Shintani S., Yakushiji M., Kuramitsu H.K., Ishihara K. Characterization of a potential ABC-type bacteriocin exporter protein from *Treponema denticola*. // *BMC Oral Health.* – 2016. – Jul 16; 17(1): 18. DOI: 10.1186/s12903-016-0243-7. PMID: 27422166; PMCID: PMC4947327.
30. Silveira V.R., Pigossi S.C., Scarel-Caminaga R.M., Cirelli J.A., Rêgo R., Nogueira N.A. Analysis of polymorphisms in Interleukin 10, NOS2A, and ESR2 genes in chronic and aggressive periodontitis. // *Braz. Oral Res.* – 2016. – Oct 10; 30(1): e105. DOI: 10.1590/1807-3107BOR-2016.vol30.0105. PMID: 27737359.
31. Зорина О.А., Аймадинова Н.К., Басова А.А., Ребриков Д.В. Связь молекулярно-генетических маркеров с клиническими признаками и факторами риска пародонтита // *Стоматология.* – 2016; 95(5): 12-18. [Zorina O.A., Aimadinova N.K., Basova A.A., Rebrikov D.V. The relationship of molecular genetic markers with clinical signs and risk factors of periodontitis. // *Stomatologiya.* – 2016; 95(5): 12-18. (In Russ.)] DOI: 10.17116/stomat201695512-18. PMID: 27876716.
32. Joseph B., Janam P., Narayanan S., Anil S. Is Antimicrobial Photodynamic Therapy Effective as an Adjunct to Scaling and Root Planing in Patients with Chronic Periodontitis? A Systematic Review. // *Biomolecules.* – 2017. – Nov 24; 7(4): 79. DOI: 10.3390/biom7040079. PMID: 29186805; PMCID: PMC5745461.
33. Leite FRM, Nascimento GG, Scheutz F, López R. Effect of Smoking on Periodontitis: A Systematic Review and Meta-regression. // *Am J. Prev. Med.* – 2018. – Jun; 54(6): 831-841. DOI: 10.1016/j.amepre.2018.02.014. Epub 2018 Apr 12. PMID: 29656920.
34. Leite F.R.M., Nascimento G.G., Baake S., Pedersen L.D., Scheutz F., López R. Impact of Smoking Cessation on Periodontitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Longitudinal Observational and Interventional Studies. // *Nicotine Tob Res.* – 2019. – Nov 19; 21(12): 1600-1608. DOI: 10.1093/ntr/nty147. PMID: 30011036.
35. Lamster I.B., Pagan M. Periodontal disease and the metabolic syndrome. // *Int. Dent. J.* – 2017. – Apr; 67(2): 67-77. DOI: 10.1111/idj.12264. Epub 2016 Nov 9. PMID: 27861820.
36. Decker A., Askar H., Tattan M., Taichman R., Wang H.L. The assessment of stress, depression, and inflammation as a collective risk factor for periodontal diseases: a systematic review. // *Clin Oral Investig.* – 2020. – Jan; 24(1): 1-12. DOI: 10.1007/s00784-019-03089-3. Epub 2019 Nov 1. PMID: 31677052; PMCID: PMC6980776.
37. Kjellström B., Gustafsson A., Nordendal E., Norhammar A., Nygren Å., Näsman P., Rydén L., Åsberg M.; PAROKRANK steering committee. Symptoms of depression and their relation to myocardial infarction and periodontitis. // *Eur. J. Cardiovasc Nurs.* – 2017. – Aug; 16(6): 468-474. DOI: 10.1177/1474515116686462. Epub 2016 Dec 29. PMID: 28032516.
38. Pockpa Z.A.D., Struillou X., Kone D., Mobio G.S., Soueidan A., Badran Z. Periodontal Diseases and Age-Related Macular Degeneration: Is There a Link? // *A Review. Perm J.* – 2019; 23: 18.260. DOI: 10.7812/TPP/18.260. Epub 2019 Oct 25. PMID: 31926570; PMCID: PMC6836525.
39. Pan W., Wang Q., Chen Q. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. // *Int. J. Oral Sci.* – 2019. – Nov 5; 11(3): 30. DOI: 10.1038/s41368-019-0064-z. PMID: 31685798; PMCID: PMC6828663.
40. Tysnes O.B., Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. // *J. Neural Transm (Vienna).* – 2017. – Aug; 124(8): 901-905. DOI: 10.1007/s00702-017-1686-y. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28150045.
41. Hayes M.T. Parkinson's Disease and Parkinsonism. // *Am. J. Med.* – 2019. – Jul; 132(7): 802-807. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.03.001. Epub 2019 Mar 16. PMID: 30890425.
42. Teixeira F.B., Saito M.T., Matheus F.C., Prediger R.D., Yamada E.S., Maia C.S.F., Lima R.R. Periodontitis and Alzheimer's Disease: A Possible Comorbidity between Oral Chronic Inflammatory Condition and Neuroinflammation. // *Front Aging Neurosci.* – 2017. – Oct 10; 9: 327. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00327. PMID: 29085294; PMCID: PMC5649154.
43. Dominy S.S., Lynch C., Ermini F., Benedyk M., Marczyk A., Konradi A., Nguyen M., Haditsch U., Raha D., Griffin C., Holsinger L.J., Arastu-Kapur S., Kaba S., Lee A., Ryder M.I., Potempa B., Mydel P., Hellvard A., Adamowicz K., Hasturk H., Walker G.D., Reynolds E.C., Faull R.L.M., Curtis M.A., Dragunow M., Potempa J. Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. // *Sci Adv.* – 2019. – Jan 23; 5(1): eaau3333. DOI: 10.1126/sciadv.aau3333. PMID: 30746447; PMCID: PMC6357742.
44. Freeman M.C., Stocks M.E., Cumming O., Jeandron A., Higgins J.P., Wolf J., Prüss-Ustün A., Bonjour S., Hunter P.R., Fewtrell L., Curtis V. Hygiene and health: systematic review of handwashing practices worldwide and update of health effects. // *Trop Med Int Health.* – 2014. – Aug; 19(8): 906-16. DOI: 10.1111/tmi.12339. Epub 2014 May 28. PMID: 24889816.

45. Hoogland I.C., Houbolt C., van Westerloo D.J., van Gool W.A., van de Beek D. Systemic inflammation and microglial activation: systematic review of animal experiments. // *J. Neuroinflammation*. – 2015. – Jun 6; 12: 114. DOI: 10.1186/s12974-015-0332-6. PMID: 26048578; PMCID: PMC4470063.
46. Tang Y., Le W. Differential Roles of M1 and M2 Microglia in Neurodegenerative Diseases. // *Mol. Neurobiol.* – 2016. – Mar; 53(2): 1181-1194. DOI: 10.1007/s12035-014-9070-5. Epub 2015 Jan 20. PMID: 25598354.
47. Brodzikowska A., Górska R., Kowalski J. Interleukin-1 Genotype in Periodontitis. // *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. – 2019. – Dec; 67(6): 367-373. DOI: 10.1007/s00005-019-00555-4. Epub 2019 Jul 19. PMID: 31324923; PMCID: PMC6805812.
48. Wang C.J., McCauley L.K. Osteoporosis and Periodontitis. // *Curr Osteoporos Rep.* – 2016. – Dec; 14(6): 284-291. DOI: 10.1007/s11914-016-0330-3. PMID: 27696284; PMCID: PMC5654540.
49. Graziani F., Karapetsa D., Alonso B., Herrera D. Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease? // *Periodontol.* – 2000. – 2017. – Oct; 75(1): 152-188. DOI: 10.1111/prd.12201. PMID: 28758300.
50. Deas D.E., Moritz A.J., Sagun R.S. Jr, Gruwell S.F., Powell C.A. Scaling and root planing vs. conservative surgery in the treatment of chronic periodontitis. // *Periodontol.* – 2000. – 2016. – Jun; 71(1): 128-39. DOI: 10.1111/prd.12114. PMID: 27045434.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УДК: 616.34-007.272-053.1-089

DOI 10.24412/2220-7880-2022-1-103-106

НАРУШЕНИЕ РОТАЦИИ И ФИКСАЦИИ КИШЕЧНИКА У НОВОРОЖДЕННЫХ (АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ И ОПИСАНИЕ РЕДКОГО КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ)

¹Аксельров М.А., ²Белоцерковцева Л.Д., ²Присуха И.Н., ²Лизин К.А., ²Лизина Д.А.

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

²БУ ХМАО-Югры «Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства», Сургут, Россия (628415, Сургут, Ханты-Мансийский автономный округ, ул. Губкина, здание 1/2)

Мальротация – нарушение вращения кишки вокруг оси брыжеечной артерии с переменной фиксацией средней и задней кишки до забрюшинного пространства. Порок встречается с частотой 1: 500–6000 новорожденных. Значительно реже встречается гиперротация, которая формируется, если слепая кишка продолжает вращаться за пределы нормального положения, поднимаясь в левый верхний квадрант живота, медиально от селезеночного изгиба, в результате чего тонкая кишка с ее брыжейкой располагается кпереди от восходящей и поперечно-ободочной толстой кишки, а подвздошная кишка впадает в слепую с медиальной стороны, что приводит как бы к «переворачиванию» илеоцекального угла. В статье представлено описание редкого клинического наблюдения сочетания гиперротации с патологической фиксацией кишечника, в результате которой участки тонкой кишки проходили через брыжейку с образованием стенозов, и проведен анализ хирургической коррекции мальротации кишечника у новорожденных в трех центрах неонатальной хирургии.

Ключевые слова: новорожденные, врожденная кишечная непроходимость, мальротация, аномалия фиксации кишечника, лапароскопия, лапаротомия.

IMPAIRMENT OF ROTATION AND FIXATION OF THE INTESTINAL IN NEWBORNS. ANALYSIS OF TREATMENT RESULTS AND DESCRIPTION OF RARE CLINICAL OBSERVATIONS

¹Akselrov M.A., ²Belotserkovtseva L.D., ²Prisukha I.N., ²Lizin K.A., ²Lizina D.A.

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

²Surgut District Clinical Center for Maternal and Child Health, Surgut, Russia (628415, Surgut, Khanty-Mansi Autonomous District, Gubkin St., build. 1/2)

Malrotation – a violation of the rotation of the duodenum and cecum around the axis of the mesenteric artery with variable fixation of the middle and posterior colon to the retroperitoneal space occurs with a frequency of 1: 500–6000 newborns. Much less common is hyper-rotation, which is formed if the cecum continues to rotate beyond its normal position up to the left upper quadrant of the abdomen, medially from the splenic flexure, as a result of which the small intestine with its mesentery is located anterior to the ascending and transverse colon, and the ileum joins the cecum on the medial side, which leads to a kind of «inversion» of the ileo-cecal angle. The article describes a rare clinical observation of a combination of hyper-rotation with pathological fixation of the intestine, which results in sections of the small intestine passing through the mesentery with the formation of stenosis. Analysis of the surgical correction for intestinal malrotation in newborns was carried out in three centers of neonatal surgery.

Keywords: newborns, congenital intestinal obstruction, malrotation, bowel fixation anomaly, laparoscopy, laparotomy.

Введение

Мальротация – это нарушение вращения кишки вокруг оси брыжеечной артерии с переменной фиксацией средней и задней кишки до забрюшинного пространства [1]. Встречается мальротация 1:500 до 1:6000 новорожденных [2], у мальчиков наблюдается в 2 раза чаще, чем у девочек [3]. Намного реже встречается гиперротация, которая формируется, если слепая кишка продолжает вращаться за пределы нормального положения, поднимаясь в левый верхний квадрант живота, медиально от селезеночного изгиба [4]. При этом тонкая кишка с ее брыжейкой располагается кпереди от colon ascendens и mesocolon, подвздошная кишка впадает в слепую с медиальной стороны, а илеоцекальный угол имеет повернутый вид [5].

Сочетания гиперротации с патологической фиксацией кишечника, в результате которой участки тонкой кишки проходили через брыжейку с образованием стенозов, в литературе мы не нашли. Учитывая редкость патологии и трудность ее диагностики, приводим наше клиническое наблюдение.

Описание клинического случая

Ребенок Л. родился от молодых, здоровых родителей в срок 40 недель + 3 дня. Роды самопроизвольные, в затылочном предлежании, масса тела при рождении 3400 г, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Мать перенесла до наступления беременности COVID-19 (в июне 2020 г.), в срок 24 нед. – аппендэктомия. В первые сутки жизни у ребенка отошел меконий. Со вторых суток

появились срыгивания небольшими объемами, вначале – створоженным молоком, затем – с примесью «зелени». Сохранялся самостоятельный стул (мекониальный) 1 раз за сутки. С диагнозом Р78.9 (расстройство системы пищеварения в перинатальном периоде неуточненное) переведен в палату интенсивной терапии.

Энтеральное кормление прекращено, начато симптоматическое лечение. На фоне терапии признаки гастроинтестинальной недостаточности прогрессировали: срыгивал створоженной смесью с зеленоватым оттенком, обильно. Приступов беспокойства, вздутия живота, задержки стула, газов не отмечалось.

По УЗИ визуализировалась расширенная двенадцатиперстная кишка, пониженная и неравномерная аэрация кишечника при сохраненной перисталь-

тике. В брюшной полости обнаружено около 10 мл жидкости. Признаков спиралевидного хода сосудов брыжейки и инверсии верхнебрыжеечных артерии и вены не выявлено.

На обзорных рентгенограммах органов груди и живота, выполненных в вертикальном положении, обращает на себя внимание увеличение в объеме желудка, содержащего воздух и сниженное газонаполнение петель кишечника. При ретроградном рентгеноконтрастном исследовании ободочной кишки (в прямой проекции, в горизонтальном положении «лежа на спине»): желудок увеличен в размерах (контрастирован воздухом), контрастированный купол слепой кишки располагается высоко, в проекции выходного отдела желудка и двенадцатиперстной кишки (рис. 1).

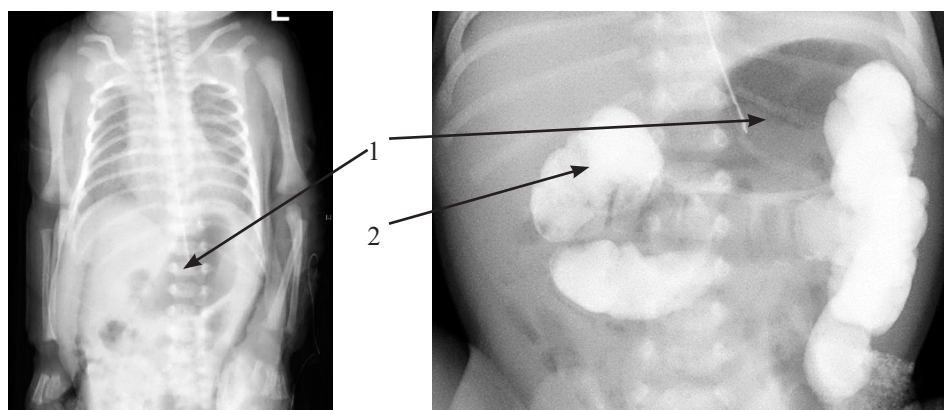


Рис. 1. (1 – желудок; 2 – купол слепой кишки)

При эзофагогастродуоденоскопии выявлены признаки стеноза нижней горизонтальной части двенадцатиперстной кишки.

С диагнозом врожденная высокая кишечная непроходимость (стеноз антрального отдела желудка) предпринята лапаротомия.

На операции обнаружено, что тонкая кишка имеет умеренно цианотичный цвет и занимает всю правую половину брюшной полости. Толстая кишка визуально не была изменена и располагалась слева,

купол слепой кишки был фиксирован спайками и также занимал положение над двенадцатиперстной кишкой левее средней линии.

После разделения спаек и ревизии установлено, что двенадцатиперстная кишка проходит через брыжейку ободочной кишки, «симулирующую» связку Трейца, и имеет сужение в месте перехода в jejunum, затем, через 3 см, тощая кишка проходила через брыжейку терминального отдела подвздошной кишки, где также просвет последней суживался (рис. 2).

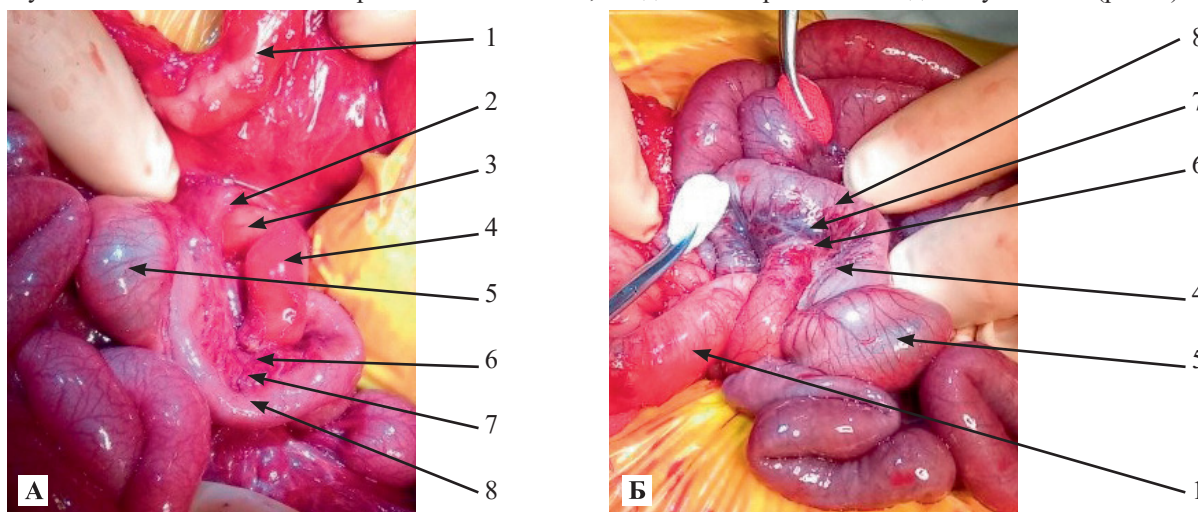


Рис. 2. Интраоперационные фото. А – фронтальный вид; Б – латеральный вид справа. 1 – поперечная ободочная кишка; 2 – брыжейка толстой кишки; 3 – первый участок стенозирования в месте перехода ДПК в тощую кишку; 4 – тощая кишка; 5 – купол слепой кишки; 6 – второй участок стенозирования в месте прободения брыжейки подвздошной кишки; 7 – брыжейка терминального отдела подвздошной кишки; 8 – терминальный отдел подвздошной кишки

Выполнена резекция стенозированного участка ДПК в пределах 1 см. Резецированный фрагмент направлен на патогистологическое исследование. Все отделы толстой кишки после пересечения ДПК перемещены влево, а тонкая кишка – вправо. После данной манипуляции тонкая кишка приобрела розовую физиологическую окраску. Выполнен дуодено-суюно-анастомоз по типу «конец-в-конец».

Послеоперационный период протекал благополучно, без осложнений. Энтеральная нагрузка в минимальных объемах начата с четвертых суток послеоперационного периода, но признаки усвоения пищи зафиксированы лишь с шестых суток. При постепенном расширении на полный объем энтеральной нагрузки удалось выйти к 21-м суткам, которыми и ограничилось нахождение в отделении реанимации. В результате проведенного лечения достигнуто выздоровление. Выписан домой под амбулаторное наблюдение у неонатолога и детского хирурга.

Гистологическое исследование не выявило специфических изменений кишечной стенки.

Обсуждение

За период 2018–2020 гг. в ОКБ № 2 г. Тюмени и перинатальном центре г. Сургута оперировано 16 новорожденных детей с нарушением ротации и фиксации кишечника. Учитывая то, что в нашем наблюдении все дети оперированы в периоде новорожденности, у всех превалировала клиническая картина кишечной непроходимости, выраженность которой зависела от степени сдавления двенадцатиперстной кишки эмбриональными тяжами брюшины и неправильным расположением толстой кишки.

Основным проявлением заболевания была рвота (100%). У 43,8% (7) пациентов, когда уровень передавливания двенадцатиперстной кишки был выше большого дуоденального соска, рвотные массы имели характер створоженного молока, у остальных 56,2% (9) детей присутствовала желчь. Наши данные соответствуют литературе [5]. Крови в рвотных массах мы не обнаружили несмотря на то, что у 9 (56,2%) новорожденных имелся врожденный заворот средней кишки (синдром Ледда) [6].

Задержку отхождения мекония и стула наблюдали у 87,5% (14) детей, причем у 68,8% данный симптом проявлялся постепенно. Отхождение мекония становилось все скуднее и прекращалось к концу вторых – началу третьих суток жизни. При осмотре описанных в литературе проявлений в виде асимметрии живота, вздутия эпигастральной области и западения [5] мы не отмечаем. У девяти детей с синдромом Ледда при развитии процесса появлялось напряжение мышц передней брюшной стенки. У всех пациентов на фоне кишечной непроходимости отмечалось нарастание интоксикации, обезвоживания и электролитных нарушений.

Согласно рекомендациям, обследование при подозрении на мальротацию должно включать обзорные рентгеновские снимки в двух проекциях, ирригографию, исследование пассажа по ЖКТ, доплерографию и КТ органов брюшной полости [7;8].

Причем многие авторы считают УЗИ наиболее точным и объективным обследованием [9], в нашем наблюдении инверсии верхних брыжеечных сосудов или патогномичного для заворота симптома «водворота» выявлено не было.

Мальротация часто (68,8%) сочетается с различной хирургической патологией, из которой

38,2% приходится на омфалоцеле [10], 16,7% – на гастроэзофагеальный рефлюкс [8]. Имеются описания сочетания мальротации с кистой общего желчного протока [11], полной инверсией внутренних органов грудной и брюшной полости [12], врожденного гипертрофического пилоростеноза [13; 14], лимфангиэктазией [15]. Первое описание дуоденальной обструкции при мальротации было сделано в 1752 г., когда на аутопсии Voegnerus обнаружил конгломерат петель кишечника, фиксирующие его спайки и стеноз duodenum [цит. по 15]. В последующем было установлена взаимосвязь правого изгиба толстой кишки и нисходящей ветви ДПК [16], что ведет к компрессии двенадцатиперстной кишки.

Лечение пациентов с мальротацией, проявляющейся кишечной непроходимостью – хирургическое. Необходимо рассечь спайки, ликвидировать (при наличии) заворот, расправить общую брыжейку и уложить тонкую кишку в правых, а толстую в левых отделах брюшной полости.

У восьмерых детей оперативное вмешательство выполнено лапароскопически. В двух наблюдениях потребовалась конверсия, по причине сложности лапароскопических манипуляций, у шестерых детей операция сразу начата с лапаротомии. Послеоперационное наблюдение свидетельствует о том, что после эндоскопической операции восстановление ребенка происходит быстрее, что подтверждено в литературе [17, 18], и лапароскопия может быть рекомендована выбором при коррекции мальротации у детей. Ни у одного ребенка за обозначенный период времени резекция участка кишки по причине развившегося некроза ее стенки не потребовалась и выполняемое в такой ситуации выведение участка кишки на брюшную стенку не применялось [19–22].

Заключение

Представленное нами клиническое наблюдение подчеркивает многообразие проявлений нарушения ротации и фиксации кишечника. Междисциплинарный подход, своевременное обследование и правильная его оценка обусловили выздоровление ребенка.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература / References

1. Stanill A.B. et al. Laparoscopic Ladd's procedure: treatment of choice for midgutmalrotation in infants and children. // *J. Lap. AdvSurg Tech. (USA)*. – 2010; 20(4): 369-372.
2. Pierro A., Ong E.G., Malrotation. In: Puri P., Hollwart M.E. (Eds) Malrotation and volvulus in infancy and childhood. // *Pediatric surgery*. – New York: Springer; 2004: 197-201.
3. Millar A.J., Rode H., Cywes S. Malrotation and volvulus in infancy and childhood. // *Semin Pediatr Surg.* – 2003; 12(4): 229-3
4. Long F.R., Kramer S.S., Markowitz R.I. et al. Radiographic patterns of intestinal malrotation in children. // *Radiographics*. – 2016; 16: 547-556.
5. Эргашев Н.Ш., Саттаров Ж.Б., Бекназаров З.Ж. Клинико-анатомическая характеристика нарушений ротации и фиксации кишечника у детей // *Новый день в медицине*. –

2013. – № 3(3). – С. 61-66. [Ergashev N.Sh., Sattarov Zh.B., Beknazarov Z.Zh. Clinical and anatomical characteristics of intestinal rotation and fixation disorders in children. // *Novyi den' v meditsine*. – 2013; 3(3): 61-66 (In Russ.).]
6. Ladd WE. Surgical diseases of the alimentary tract in infants. // *N. Engl. J. Med.* – 1936; 215(1): 705-708.
7. Тошматов Х.З., Эргашев Б.Б., Ажимаматов Х.Т., Тошбоев Ш.О. Современные методы диагностики мальротации кишечника в педиатрической хирургии // *Новый день в медицине*. – 2020. – № 1(29). – С. 413-416. [Toshmatov H.Z., Ergashev B.B., Azhimamatov H.T., Toshboev Sh.O. Modern methods for the diagnosis of intestinal malrotation in pediatric surgery. // *Novyi den' v meditsine*. – 2020; 1(29): 413-416. (In Russ.).]
8. Хворостов И.Н. Лапароскопическая операция Ледда у детей первых 6 месяцев жизни с синдромом мальротации без заворота средней кишки // *Российский педиатрический журнал*. – 2021. – Т. 2. – № 24. – С. 102-105. [Khvorostov I.N. Laparoscopic Ledd's operation in children of the first 6 months of life with malrotation syndrome without midgut volvulus. // *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal*. – 2021; 2(24): 102-105. (In Russ.).]
9. Переяслов А.А., Борова-Галай О.Е. Никифорок О.М. Возможности ультрасонографии в диагностике мальротации кишечника: собственные наблюдения и обзор литературы // *Хирургия детского возраста*. – 2018. – Т. 3. – № 60. С. 67-72. [Pereyaslov A.A., Borova-Galaj O.E. Nikiforuk O.M. Possibilities of ultrasonography in the diagnosis of intestinal malrotation: own observations and a review of the literature. // *Khirurgiya detskogo vozrasta*. – 2018; 3(60): 67-72. (In Russ.).]
10. Скобелев В.А., Барсукова А.В., Глушкова А.С., Щукина А.Ю., Батуров М.А. Омфалоцеле в структуре мальротации 1 периода у новорожденных // *Медицинское образование сегодня*. – 2020. – № 2(10). – С. 65-61. [Skobelev V.A., Barsukova A.V., Glushkova A.S., Shchukina A.Yu., Baturov M.A. Omphalocele in the structure of period 1 malrotation in newborns. // *Meditsinskoe obrazovanie segodnya*. – 2020; 2(10): 65-61. (In Russ.).]
11. Калабаева М.М., Елибаев Б.А., Ахпаров Н.Н., Оразалинов А.Ж. Клинический случай сочетания у ребенка кистозной трансформации общего желчного протока с мальротацией кишечника // *Педиатрия и детская хирургия*. – 2018. – № 4 (94). – С. 63-67. [Kalabaeva M.M., Elibaev B.A., Aghparov N.N., Orzalynov A.Zh. A clinical case of a child's combination of cystic transformation of the common bile duct with intestinal malrotation. // *Pediatriya i detskaya khirurgiya*. – 2018; 4(94): 63-67. (In Russ.).]
12. Ахрапов Н.Н., Сулейманова С.Б., Аширбай К.С. Клинический случай синдрома мальротации у ребенка с полной инверсией внутренних органов // *Детская хирургия*. – 2017. – Т. 21. – № 6. – С. 322-325. [Akhrapov N.N., Suleimanova S.B., Ashirbay K.S. A clinical case of a child's combination of cystic transformation of the common bile duct with intestinal malrotation Clinical case of malrotation syndrome in a child with complete inversion of internal organs. // *Detskaya khirurgiya*. – 2017; 21(6): 322-325. (In Russ.).]
13. Морозов Д.А., Филиппов Ю.В. Редкое сочетание врожденного гипертрофического пилоростеноза с мальротацией двенадцатиперстной кишки у новорожденного. Анализ двух наблюдений // *Детская хирургия*. – 2007. – № 2. – С. 47-49. [Morozov D.A., Filippov Yu.V. A rare combination of congenital hypertrophic pyloric stenosis with duodenal malrotation in a newborn. Analysis of two observations. // *Detskaya khirurgiya*. – 2007; 2: 47-49. (In Russ.).]
14. Новосад В.В., Ковальчук В.И., Новосад Е.А. Сочетание синдрома Ледда с врожденным гипертрофическим пилоростенозом (случай из практики) // *Гепатология и гастроэнтерология*. – 2020. – Т. 4. – № 2. – С. 212-216. [Novosad V.V., Koval'chuk V.I., Novosad E.A. Combination of Ledd's syndrome with congenital hypertrophic pyloric stenosis (case from practice). // *Gepatologiya i gastroenterologiya*. – 2020; 4(2): 212-216. (In Russ.)] [https://DOI: 10.25298/2616-5546-2020-4-2-212-216](https://doi.org/10.25298/2616-5546-2020-4-2-212-216).
15. Морозов Д.А., Пименова Е.С., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д., Гадлия Д.Д., Морозова О.Л., Талалаев А.Г. Хирургическое лечение редкого сочетания мальротации кишечника со вторичной лимфангиэктазией // *Вестник РАМН*. – 2015. – № 1. – С. 56-62. [Morozov D.A., Pimenova E.S., Tatchenko V.K., Bakradze M.D., Gadliya D.D., Morozova O.L., Talalaev A.G. Surgical treatment of a rare combination of intestinal malrotation with secondary lymphangiectasia. // *Vestnik RAMN*. – 2015; 1: 56-62. (In Russ.).]
16. Kellogg E.L., Kellogg W.A. Chronic duodenal obstruction with duodeno-jejunosomy as a method of treatment report of forty-one operations // *Ann. Surg.* – 1921; 73(5): 578-608.
17. Michael H. Childress. Duodenum Inversum. // *J. Natl. Med. Assoc.* – 1979; 71(5): 515-516.
18. Козлов Ю.А., Новожилов В.А., Распутин А.А., Ус Г.П., Кузнецова Н.Н., Пакельчук А.А. Эндохирургическое лечение мальротации кишечника у новорожденных и младенцев // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2016. – № 4. – С. 34-39. [Kozlov Yu.A., Novozhilov V.A., Rasputin A.A., Us G.P., Kuznetsova N.N., Pikel'chuk A.A. Endosurgical Treatment of Bowel Malrotation in Newborns and Infants. // *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. – 2016; 4: 34-39. (In Russ.).]
19. Иванов В.В., Аксельров В.М., Аксельров М.А. Концевая энтеростомия приводящей кишкой с межкишечным анастомозом у детей // *Детская хирургия*. – 1999. – № 6. – С. 8-10. [Ivanov V.V., Aksel'rov V.M., Aksel'rov M.A. End enterostomy of the adductor with intestinal anastomosis in children. // *Detskaya khirurgiya*. – 1999; 6: 8-10. (In Russ.).]
20. Иванов В.В., Аксельров М.А., Аксельров В.М. Выбор способа операции у новорожденных с низкой кишечной непроходимостью // *Детская хирургия*. – 2003. – № 2. – С. 4-6. [Ivanov V.V., Aksel'rov M.A., Aksel'rov V.M. The choice of the method of surgery in newborns with low intestinal obstruction. // *Detskaya khirurgiya*. – 2003; 2: 4-6. (In Russ.).]
21. Аксельров М.А., Разин М.П., Емельянова В.А., Серигенко Т.В., Дадашева С.М., Связан 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. [Aksel'rov M.A., Razin M.P., Emel'yanova V.A., Serigenko 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 a reverse arrangement of internal organs in a child. // *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. – 2017; 18(2): 83-86. (In Russ.).]
22. Присуха И.Н., Белоцерковцева Л.Д., Лизин К.А., Лозиков М.О., Сахаров С.П. Хирургическая помощь новорожденным в Сургутском клиническом перинатальном центре (пример региональной модели и результаты работы за 2008–2018 гг.) // *Вятский медицинский вестник*. – 2019. – № 4(64). – С. 76-82. [Prisukha I.N., Belotserkovtseva L.D., Lizin K.A., Lozikov M.O., Sakharov S.P. Surgical care for newborns at the Surgut Clinical Perinatal Center (an example of a regional model and work results for 2008-2018). // *Vyatskii meditsinskii vestnik*. – 2019; 4(64): 76-82. (In Russ.)] DOI 10.24411/2220-7880-2019-10041.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА – КОНОВАЛОВА У РЕБЕНКА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

¹Пономарева Г.Л., ²Власова А.М.

¹ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610000, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: ponomarevagl@yandex.ru

²КОГБУЗ «Кировская областная детская клиническая больница», Киров, Россия (610050, г. Киров, ул. Менделеева, 16)

Болезнь Вильсона – Коновалова – наследуемое по аутосомно-рецессивному типу заболевание, вызванное мутациями гена АТР7В. При мутациях указанного гена происходит нарушение транспорта меди, что приводит к ее накоплению в клетках печени и нейроглии головного мозга. Накопление меди наблюдается в период от первого до пятого десятилетия жизни и приводит к выраженной патологии печеночной и нервной систем, что значительно ухудшает качество жизни больного, а в ряде случаев приводит к летальному исходу. Ранняя диагностика и адекватное лечение значительно влияют на прогноз заболевания.

Ключевые слова: дети, болезнь Вильсона – Коновалова, головной мозг, накопление меди и железа.

A MALIGNANT COURSE OF WILSON DISEASE IN A CHILD: A CASE REPORT

¹Ponomareva G.L., ²Vlasova A.M.

¹Kirov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Kirov, Russia (610000, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: ponomarevagl@yandex.ru

²Kirov Regional Children's Clinical Hospital, Kirov, Russia (610050, Kirov, Mendeleev St., 16)

Wilson disease is a rare, inherited autosomal recessive disorder in which defective biliary excretion of copper leads to its accumulation in the tissues, particularly in the liver and the brain. It can lead to significant liver and brain dysfunction as well as mental health problems. Wilson disease is due to mutations in the gene coding for a copper transporter (ATP7B). This disease mainly affects children, adolescents and young adults. It significantly worsens the patient's quality of life. Moreover, patients have a high mortality rate from this condition if it is not effectively treated. Early diagnosis and appropriate treatment can delay the disease progression.

Keywords: children, Wilson – Kononov disease, brain, copper and iron accumulation.

Болезнь Вильсона – Коновалова (син. гепатоцеребральная дистрофия, гепатолентикулярная дегенерация, БВК) – тяжелое наследственное заболевание с прогрессирующим типом течения. Тип наследования – аутосомно-рецессивный. Особи с одной мутацией не имеют клинических симптомов заболевания, но могут передать ее половине своего потомства. Вероятность рождения больного ребенка у гетерозиготных родителей составляет 25% [1,4]. Болезнь Вильсона – Коновалова относится к редким заболеваниям. Распространенность ее составляет 1–9 случаев на 100 000 населения (в среднем 1 на 25 000), ежегодная частота выявления новых случаев – от 1 на 30 000 до 1 на 100 000 населения. Носителем дефектного гена, по оценкам, является каждый 90 – 100-й человек (1%). В настоящее время нет информации о распространенности БВК в Российской Федерации [2, 3]. В основе этого заболевания лежит нарушение выведения меди из организма, из-за чего медь накапливается в тканях внутренних органов (прежде всего в печени) и в головном мозге (особенно в базальных ганглиях). Хроническая интоксикация организма медью является основным звеном в патогенезе заболевания [1]. Накопление меди в печени приводит к некрозу гепатоцитов, воспалению, фиброзу, разрастанию желчных протоков и циррозу; в головном мозге – к некрозу нейронов с образованием полостей (кист) [5, 6]. Клинические проявления поражения ЦНС у пациентов с БВК в 85% случаев на-

ступают на втором-третьем десятилетиях жизни. [7] Основными тестами, используемыми для диагностики заболевания, являются показатели метаболизма меди: церулоплазмин в сыворотке крови, общая и свободная медь в сыворотке крови, суточная экскреция меди с мочой, содержание меди в ткани печени. Для выявления характерных структурных изменений в центральной нервной системе целесообразно использовать магнитно-резонансную томографию (МРТ) [8, 9, 10]. Основными методами лечения БВК является применение медьэлиминирующих препаратов, соблюдение строгой диеты со сниженным количеством меди в рационе и, при необходимости, проведение трансплантации печени. Без лечения гепатолентикулярная дегенерация имеет неуклонно прогрессирующее течение с неизбежным летальным исходом через 2–15 лет после появления симптомов заболевания [1, 2, 8, 10].

Болезнь Вильсона – Коновалова относится к редким наследственным заболеваниям, поэтому клинический интерес представляет случай стремительного развития дрожательно-ригидной формы БВК у ребенка 11 лет, который находился на лечении в психоневрологическом отделении КОГБУЗ КОДКБ г. Кирова.

Клиническое наблюдение

Больной Д., 11 лет, поступил с жалобами на слабость, повышенное слюноотделение, наруше-

ние походки, невнятную речь. С осени 2019 года посещает секцию бокса. С весны 2020 г. появились периодические жалобы на то, что «сводит» руки, на снижение памяти. Из анамнеза, при разговоре с родителями, выяснено, что в начале августа 2020 г. на тренировке по боксу получил удары по голове, после чего жаловался на головную боль в течение двух дней. Сознания не терял, за медицинской помощью не обращался. Головная боль купировалась самостоятельно. Через 2 недели после тренировки вечером внезапно появилось выражение гримасы на лице (рот растянут в улыбке), навязчивый смех, затем повышенное слюноотделение, нарушение походки – пришлепывал правой ногой. За медицинской помощью также не обратился. 21.08.2020, учитывая нарастание симптомов, ребенок консультирован в ЦТОиНХ г. Кирова, проконсультирован нейрохирургом с целью исключения черепно-мозговой травмы. При исключении ОЧМТ педиатром направлен на госпитализацию в психоневрологическое отделение КОДКБ по экстренным показаниям.

В анамнезе жизни – ребенок от 2-й нормально протекавшей беременности, 2-х срочных родов. Вес при рождении 3450,0 г, рост 54 см. Развивался по возрасту. Наследственность, со слов матери, не отягощена.

При первичном осмотре патологии со стороны внутренних органов не выявлено. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Кожные покровы физиологической окраски.

В неврологическом статусе: в месте и времени ориентирован. Речевая активность сохранена, но речь невнятная. Глоточный и небный рефлексы сохране-

ны. Положение языка – по средней линии. Выраженное нарушение осанки – разностояние плеч (справа плечо и лопатка ниже). Мышечный тонус в руках высокий D>S, в ногах высокий D>S. Гипотрофия правой ягодичной мышцы. Сухожильные рефлексы высокие, D>S с верхних и нижних конечностей. Расширение зон рефлексов с рук и ног, больше справа. Клонусы стоп. Непостоянный рефлекс Бабинского с двух сторон. Походка гемипаретическая справа с ротацией правой стопы. Гиперкинезов на момент осмотра не выявлено. Первичный неврологический диагноз: поражение центральной нервной системы неуточненное. Исключить нейродегенеративное заболевание. Получал антибактериальную терапию, дексаметазон, цитофлавин. В биохимическом анализе крови при поступлении – незначительное повышение аспаратаминотрансферазы до 51,4 Ед/л (при норме 3–51). В ликворе антител к NMDA рецепторам не обнаружено. В течение трех дней симптоматика усилилась – стал менее активным, усилилась дизартрия, появился тремор кистей, вновь «сводит ноги», что расценено как дистонические атаки. После консультации генетика исследована экскреция меди с мочой – 3,99 мкмоль/сут. (норма 0,16–0,94 мкмоль/сут.), церулоплазмин в крови – 43 мг/л (норма 200–540 мг/л), выросли изменения АСТ, АЛТ, КФК. На МРТ головного мозга от 24.08.2020 тотально в скорлупе, хвостом ядра обоих полушарий головного мозга симметрично выявляется гиперинтенсивный на T2 и FLAIR, слабо интенсивный на T1 сигнал, с невыраженным ограничением диффузии по DWI и ADC, без признаков кровоизлияний, абнормальной венозной сети, отложений кальция или тяжелых металлов на SWAN (рис. 1).

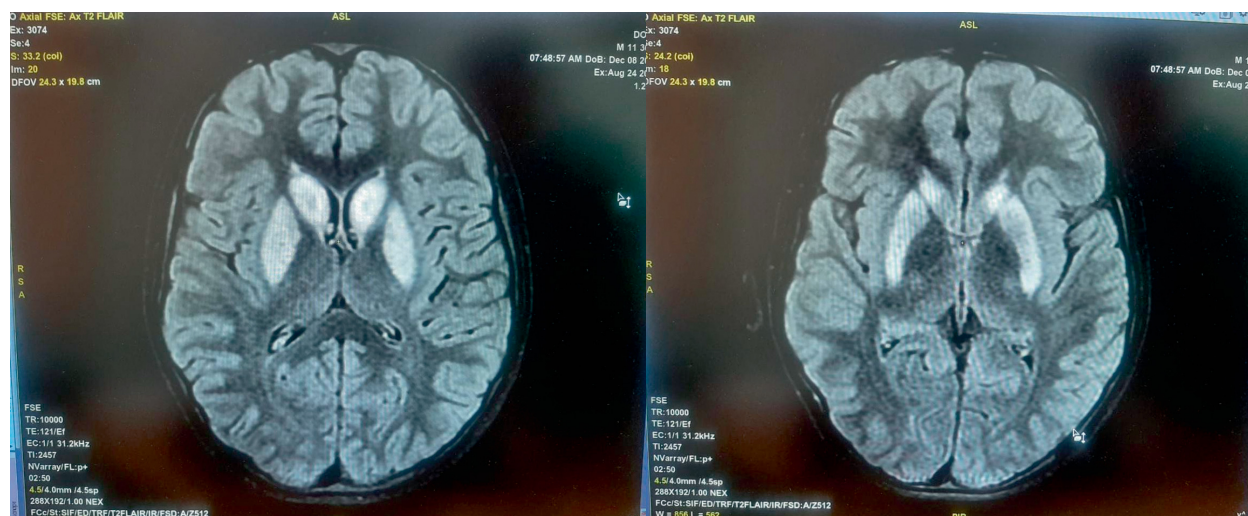


Рис. 1. МРТ больного Д. от 24.08.2020.

МРТ органов брюшной полости: в правой и левой анатомических половинах печени отмечены множественные линейные участки повышенного сигнала с образованием иррегулярного сетчатого рисунка паренхимы. Также отмечены слабо выраженное утолщение и отек ткани по ходу основных перипортальных трактов в области ворот Глиссона. Данные изменения имеют место при формирующемся циррозе печени. По результатам исследований при консилиуме выставлен диагноз:

Основной: гепатоцеребральная дистрофия – болезнь Вильсона – Коновалова, дрожательно-ригидная

форма (с-м паркинсонизма, нарушение когнитивных функций). Осложнения основного диагноза: органическое поражение ЦНС. Смешанный тетрапарез. Гиперкинетический синдром. Дистонические атаки. Фиброз печени. Сопутствующий диагноз: артериальная гипертензия вторичная. Ангиопатия сетчатки обоих глаз. Хронический гастродуоденит.

02.09.2020 проведена телеконсультация с неврологами и гастроэнтерологами СПбГПУ. Рекомендована терапия пеницилламином 250 мг/сут. При дистонических атаках вводился клоназепам. Кроме этого, получал цинктерал, витамины груп-

пы В, урсодезоксихолевую кислоту, инфузионную терапию.

Несмотря на лечение, отмечается прогрессирующее неврологическое симптоматики: регресс речевой активности, снизилась двигательная активность – перестал ходить и самостоятельно садиться, участились и удлинились дистонические атаки, появились задержки стула и недержание мочи. С 04.09.2020 периодически отмечаются подъемы температуры тела, которые снижаются самостоятельно. С учетом отрицательной динамики и рекомендаций Федеральным МУ проведен плазмаферез.

15.09.2020 госпитализирован в психоневрологическое отделение ФГБОУ высшего образования «Санкт-Петербургский ГПМУ» Минздрава России, где находился по 15.11.2020. При поступлении состояние тяжелое. Речи нет. Понимание речи по косвенным признакам сохранено. Мышечный тонус повышен в мышцах разгибателей левых конечностей, грубее в руках, в правых – изменен по экстрапиримидному типу. Патологические стопные знаки справа. Сухожильные рефлексы высокие, выше слева. Координаторные пробы не выполняет. Не сидит, не стоит, не ходит. Дистонические атаки.

В связи с тяжестью состояния, выраженным болевым синдромом находился в ОРИТ с 18.09.2020 по 01.10.2020. 24.09.2020 выполнена установка трахеостомы и гастростомы. 25.09.2020 консультирован врачом-генетиком: выявлено носительство патологической мутации в гене АТР7В. Церулоплазмин 11,4 мг/дл (норма 20–60 мг/дл), экскреция меди с мочой 970 мкг/сут (РД 3–50 мкг/сут.). Получал седативную, противосудорожную (сибазон, фентанил, дексдор), антигиперкинетическую (баклосан, клоназепам), антибактериальную, симптоматическую и хелатную терапию (с увеличением дозы купренила до 500 мг/сут.), наком.

16.11.2021 вновь поступил в психоневрологическое отделение КОКДБ г. Кирова для продолжения лечения. При осмотре состояние тяжелое. Дыхание через трахеостому. Питание через гастростому. Вынужденное положение тела (приведение и экстензорное положение пальцев рук, больше слева, контрактуры голеностопных суставов). Общение посредством глаз. Лицо гипомимично. Активные движения резко ограничены: сгибает в локтевом суставе правую руку, сгибает и приподнимает ноги. Мышечный тонус дистоничный, с тенденцией к повышению. Мышечная сила грубо снижена. Сухожильные рефлексы оживлены, больше слева. Периодические дистонические атаки в виде открывания рта, усиления приведения и пронации правой руки, повышения мышечного тонуса в разгибателях левой руки. Для дальнейшего лечения 23.11.2020 переведен под наблюдение врача паллиативной медицины. В лечении рекомендовано: продолжить клоназепам, купренил 250 мг 2 раза в сутки длительно, баклофен 25 мг 3 раза в сутки длительно, цинктерал 124 мг 2 раза в сутки длительно, пиридоксин 50 мг в/м 1 раз в сутки длительно, симптоматическая терапия. Рекомендовано оформление инвалидности с детства. Лечение получал в соответствии с рекомендациями.

При осмотре в мае 2021 года – дистонических атак нет, снят с трахеостомы. Гастростома сохранена, но начал глотать сам протертую пищу. В неврологическом статусе сохраняется высокий мышечный тонус, грубый вывих в области левого локтевого сус-

тава, эквино-вальгусная деформация стоп. Садится самостоятельно. Понимание речи в полном объеме. Моторная афазия.

Данный клинический случай представляет огромный интерес для специалистов разного профиля ввиду быстрого злокачественного течения болезни Вильсона – Коновалова у ребенка 11 лет. Педиатрам необходимо помнить, что при наличии специфического лечения при данной патологии, назначенного вовремя и адекватно, возможна положительная неврологическая динамика заболевания. Болезнь Вильсона является прогрессирующим заболеванием, и при отсутствии своевременной терапии больные умирают от осложнений цирроза печени и/или реже от прогрессирующей неврологической симптоматики. При хелатирующей терапии и трансплантации печени увеличивается продолжительность жизни и выживаемость пациентов с болезнью Вильсона – Коновалова [8, 10].

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Асанов А.Ю., Соколов А.А., Волгина С.Я., Горячева Л.Г., Густов А.В., Иванова-Смоленская И.А. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Вильсона – Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация). Москва, 2015. – С. 5-71. [Asanov A.Yu., Sokolov A.A., Volgina S.Ya., Goryacheva L.G., Gustov A.V., Ivanova-Smolenskaya I.A. et al Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bolezni Vil'sona – Konovalova (gepatolentikuljarnaya degeneratsiya). Moscow, – 2015. – P. 5-71. (In Russ.)]
2. Sturm E., Piersma F.E., Tanner M.S., Socha P., Roberts E.A., Shneider B.L. Controversies and Variation in Diagnosing and Treating Children With Wilson Disease: Results of an International Survey. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2016; 63 (1): 82-7.
3. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Потопов А.С., Полякова С.И., Цымбалова Е.Г., Четкина Т.С. и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с болезнью Вильсона. – Москва, 2015. – С. 3-21. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Potapov A.S., Polyakova S.I., Tsybmalova E.G., Chetkina T.S. et al. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoi pomoshchi detyam s boleznyu Vil'sona. Moscow, 2015. – P. 3-21. (In Russ.)]
4. European Association for Study of Liver; EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. // *J. Hepatol.* – 2012; 56: 671-85.
5. Гернер Е.А., Назаров В.Д., Федорова Т.Ф., Лапин С.В., Павлова Т.А., Новиков С.А., Алексеева Т.М., Эмануэль В.Л., Панина Е.Б. Клинико-лабораторная и молекулярно-генетическая диагностика болезни Вильсона – Коновалова // *Российский неврологический журнал.* – 2019. – № 3. – С. 10-18. [Gerner E.A., Nazarov V.D., Fedorova T.F., Lapin S.V., Pavlova T.A., Novikov S.A., Alekseeva T.M., Emanuel V.L., Panina E.B. Clinical laboratory and molecular genetic diagnosis of Wilson-Konovalov disease // *Rossiiskii neurologicheskii zhurnal.* – 2019; (3): 10-18. (In Russ.)] <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2019-24-3-10-18>.
6. Мищенко Т.С., Волошин-Гапонов И.К. Современные аспекты болезни Вильсона // *Международный неврологичес-*

кий журнал. – 2015. – № 2. – С. 20-23. [Mishchenko T.S., Voloshin-Garopov I.K. Current aspects Wilson's disease. *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal*. – 2015; 2: 20-23. (In Russ.)]

7. Сурков А.Н. Особенности диагностики болезни Вильсона у ребенка 7 лет // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2012. – Т. 4. – № 2. – С. 51-53. [Surkov A.N. Features of the diagnosis of Wilson's disease in a 7-year-old child. // *Voprosy diagnostiki v pediatrii*. – 2012; 4 (2): 51-53. (In Russ.)]

8. Czlonkowska A., Litwin T., Ferenci P., Lutsenko S., Medici V. et al. Wilson disease. // *Nat. Rev. Dis. Primers*. – 2018: 21-24.

9. Hermann W. Classification and differential diagnosis of Wilson's disease. // *Ann. Transl. Med.* – 2019; 7 (Suppl 2): S63.

10. Durand F., Bernuau J., Giostra E. et al. Wilson's disease with severe hepatic insufficiency: beneficial effects of early administration of D-penicillamine // *Gut*. – 2001; 48: 49–52.

Формат 60x84¹/₈. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman.

Печать офсетная. Усл. п. л. 13,95. Тираж 150 экз. Заказ 0337.

Подписано в печать 9.03.2022. Дата выхода в свет СМИ: 21.03.2022. Свободная цена.

16+

Отпечатано в ООО «Кировская областная типография».

610004, г. Киров, ул. Ленина, 2в.

www.printkirov.ru