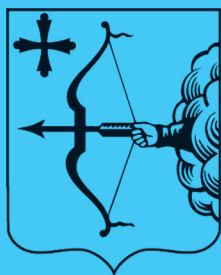


ISSN 2220-7880 (Print)
ISSN 2686-9861 (Online)



ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал



- клиническая медицина
- профилактическая медицина
- медико-биологические науки

3(83).2024



ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

Главный редактор

д.м.н., профессор Л. М. Железнов

Редакция журнала:

Заместитель главного редактора (научный редактор)

д.м.н., профессор М. П. Разин

Ответственный секретарь

д.б.н., профессор Н. А. Макарова

Переводчики

к. фил. н., доцент Т. Б. Агалакова

Н. В. Бушуева

Технический редактор

В. А. Кренева

Заведующий редакцией

Е. И. Рыкова

Редакционная коллегия: В. А. Бахтин, д.м.н., профессор; А. Л. Бондаренко, д.м.н., профессор; В. А. Вязников, д.м.н., профессор; М. С. Григорович, д.м.н.; С. А. Дворянский, д.м.н., профессор; 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.; Н. С. Федоровская, 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: 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); С. В. Налетов, д.м.н., профессор (Россия); О. С. Налетова, д.м.н. (Россия); Г. М. Насыбуллина, д.м.н., профессор (Россия); В. Н. Олесова, д.м.н., профессор (Россия); И. О. Походенько-Чудакова, д.м.н., профессор (Беларусь); И. Г. Романенко, д.м.н., профессор (Россия); П. Романьоли, д.м.н., профессор (Италия); П. О. Ромодановский, д.м.н., профессор (Россия); Т. Ружичка, д.м.н., профессор (Германия); А. Г. Соловьев, д.м.н., профессор (Россия); Н. С. Стрелков, д.м.н., профессор (Россия); Е. И. Тарловская, д.м.н., профессор (Россия); Ф. К. Тетелютина, д.м.н., профессор (Россия); И. Е. Торшина, д.м.н., профессор (Россия); А. В. Успенский, чл.-корр. РАН (Россия); Р. Х. Хафизьянова, д.м.н., профессор (Россия); Н. А. Цап, д.м.н., профессор (Россия); А. Д. Чупров, д.м.н., профессор (Россия); А. К. Шадманов, д.м.н., профессор (Узбекистан); А. М. Шамсиев, д.м.н., профессор (Узбекистан); Ш. А. Юсупов, д.м.н., профессор (Узбекистан).

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

Журнал зарегистрирован в Министерстве РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Рег. № 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: 25.09.2024.

Дата выхода в свет СМИ: 30.09.2024.

© ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России, 2024

© 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 (science 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

V. A. Kreneva

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. Mal'chikova, 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. Solovyov, MD, DMSci., professor; A. P. Spitsin, MD, DMSci., professor; E. O. Utenkova, MD, DMSci.; N. S. Fyodorovskaya, MD, DMSci.; S. V. Khlybova, MD, DMSci.; P. I. Tsapok, MD, DMSci., professor; E. N. Chicherina, MD, DMSci., professor.

Editorial board: V. I. Averin, MD, DMSci., professor (Russia); V. P. Adaskevich, MD, DMSci., professor (Belarus); M. A. Aksel'rov, MD, DMSci., professor (Russia); D. Bani, professor (Italy); E. Kh. Barinov, MD, DMSci., professor (Russia); L. G. Voronina, MD, DMSci., professor (Russia); A. V. Galanina, MD, DMSci., professor (Russia); R. A. Grekhov, MD, DMSci., professor (Russia); A. B. Gudkov, MD, DMSci., professor (Russia); G. A. Zaitseva, MD, DMSci., professor (Russia); S. Yu. Kosyuga, MD, DMSci., professor (Russia); V. I. Makarova, MD, DMSci., professor (Russia); A. E. Mal'tsev, MD, DMSci., professor (Russia); I. V. Miroshnichenko, MD, DMSci., professor (Russia); S. V. Nalyotov, MD, DMSci., professor (Russia); O. S. Nalyotova, MD, DMSci. (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. Solovyov, MD, DMSci., professor (Russia); N. S. Strelkov, MD, DMSci., professor (Russia); E. I. Tarlovskaya, MD, DMSci., professor (Russia); F. I. Tetelyutina, MD, DMSci., professor (Russia); I. E. Torshina, MD, DMSci., professor (Russia); A. V. Uspensky, correspondent member of RAS (Russia); R. Kh. Khafizyanova, MD, DMSci., professor (Russia); N. A. Tsap, MD, DMSci., professor (Russia); A. D. Chuprova, 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 370579.

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: 25.09.2024.

Date of publication: 30.06.2024.

© FSBEI HE Kirov SMU MOH Russia, 2024

© Cover image: T. P. Dedova. Panorama of XIXth Century Vyatka

СОДЕРЖИМОЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Балан В. А., Русакова Е. Ю., Лях Е. В., Буков Д. О., Чепендик Т. А. АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ ПОСЛЕ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ.....	4
Дрождина М. Б., Кошкин С. В., Чупраков П. Г. РОЛЬ АНТИГЕНОВ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ HLA-I В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РИСКА РАЗВИТИЯ РЯДА АУТОИММУННЫХ И НЕАУТОИММУННЫХ ПУЗЫРНЫХ ДЕРМАТОЗОВ	6
Иллек Я. Ю., Суетина И. Г., Хлебникова Н. В., Тарасова Е. Ю., Леушина Н. П., Мищенко И. Ю., Вязникова М. Л., Рысева Л. Л., Рассанова Е. А. КЛИНИЧЕСКИЙ, ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЙ И ПРОТИВОРЕЦИДИВНЫЙ ЭФФЕКТЫ ОЗОНОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ПЕРСИСТИРУЮЩИМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ (на англ. языке).....	13
Колесник К. А., Белоусова А. М. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГИНГИВИТА ПРИ ОРТОДОНТИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПОДРОСТКОВ С ГИПОТАЛАМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРИОДА	17
Киселева Н. В., Тарловская Е. И., Болдина М. В., Зеляева Н. В. ВЛИЯНИЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ...	23
Молчанов О. Л., Гриненко Г. В., Шикарная К. Е. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАРИАНТОВ РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ЭТАПА ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА	28
Пестерева О. В., Симонова Ж. Г., Политова Н. Н. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА ПРИ СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ: РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОМОМЕНТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	33
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА	
Никонова В. Г., Гайворонский И. В., Железнов Л. М., Криштоп В. В., Горбанев О. В., Семенов А. А. КЛЕТочные РЕАКЦИИ ДЕРМЫ АТРОФИЧЕСКОГО РУБЦА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ	40
Постникова Г. А., Симонова О. В., Загоскина Т. П. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДЫ СИСТЕМНОГО АМИЛОИДОЗА С ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК	44
Фролова К. Е., Зюлькина Л. А., Юркевич А. В., Корещкая Е. А., Горячева Е. В. МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ АПИКАЛЬНЫМ ПЕРИОДОНТИТОМ.....	48
Частоедова И. А. ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ МИНУТЫ И ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ У ЖЕНЩИН СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА	52
ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, СОЦИОЛОГИЯ И ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ ..56	
Богданьянц М. В., Безрукова Д. А., Шмелева А. Ю., Закарьяева М. М., Минакова Г. М. О СТРУКТУРЕ ПЕРВИЧНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ДЕТЕЙ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕДИЦИНСКИХ ОСМОТРОВ.....	56
Зыкова А. С., Оправин А. С., Соловьев А. Г., Голубева Е. Ю. ОЦЕНКА ВАЛИДНОСТИ И НАДЕЖНОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ СКРИНИНГ-ОПРОСНИКА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОМПЛЕАНТНОСТИ ПРИ ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ЛИЦ С ПСИХИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ	60
Гурова Н. Ю., Колчанова В. М., Семакина Н. В., Злоказова М. В., Вишняков А. В., Новоселов Д. С. АНАЛИЗ СОЦИАЛЬНЫХ ПРЕДИКТОРОВ И КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ ЭПИЗОДАХ УПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ ПОДРОСТКАМИ	66
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
Богачева Н. В., Хасаншина З. Р., Смертина М. Л., Колеватых Е. П., Дунаева Е. Б. СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОРРЕКЦИИ ДИСБИОТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОМ ВАГИНОЗЕ	71
Гуровских А. В., Григорович М. С. ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ПОВЫШЕННОЙ ЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ КИШЕЧНОГО БАРЬЕРА КАК СУБОПТИМАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ	76
Мачарадзе Д. Ш., Рассанова Е. А., Руженцова Т. А., Галанина А. В., Малышев В. С. РОЛЬ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ	81
Разин М. П., Козвонин В. А., Дунаева Е. Б., Подпорина П. М. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ, ВОСПРОИЗВОДИМЫЕ НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ В МЕДИКО- БИОЛОГИЧЕСКОМ ЦЕНТРЕ БИОМОДЕЛИРОВАНИЯ КИРОВСКОГО ГМУ.....	85
Скворцова Е. Н., Сенжапова Н. И., Ефремова А. В., Балаев О. В., Фролова К. Е., Еремеева А. Д., Осипова А. В. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КАРИЕСА КОРНЯ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА	89
Чернавский М. С., Латышко О. В., Зыкин Р. Д., Галкин А. А. ОБРАТНЫЙ АГОНИЗМ: СЕЛЕКТИВНОСТЬ, СТРУКТУРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ И ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ.....	93
Хадыева М. Н. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ КАРИЕСА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ СРЕДИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	98
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	
Ефремов И. С., Аксельров М. А., Кудрицкий Н. В., Бибикина А. А., Ефремов А. И., Трушин П. В. СМЕРТЕЛЬНЫЙ ИСХОД ПОСЛЕ ПРОГЛАТЫВАНИЯ РЕБЕНКОМ АДсорбента ORBEEZ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ОБУРАЦИЕЙ КИШЕЧНИКА, НАПОЛНИВШЕГОСЯ УВЕЛИЧЕННЫМ В РАЗМЕРАХ ЭЛЕМЕНТОМ АДсорбента	105
Фокина Е. В., Баринев Е. Х., Дмитриева Н. В., Мальцев А. Е., Черкалина Е. Н. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ И МЕДИКОСОЦИАЛЬНОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ ПРИ УСТАНОВЛЕНИИ ПОСЛЕДСТВИЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВЫХ ТРАВМ.....	107
Утенкова Е. О., Аракелян В. Н., Савиных Н. А., Савиных М. В. ВРОЖДЕННАЯ ПАРВОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ	112
ДИСКУССИЯ	
Живов И. В., Касаткин Е. Н., Веджишева М. Д., Кириченко Н. Е., Костина Е. В., Иванова А. Г. КЛАССИФИКАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ РАЗВИТИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.....	116

CONTENTS

CLINICAL MEDICINE

Balan V.A., Rusakova E. Yu., Lyakh E. V., Bukov D. O., Chependyuk T.A. ANALYSIS OF COMPLICATION RISK FACTORS IN PATIENTS WITH MAXILLOFACIAL CANCER AFTER DENTAL IMPLANTATION	4
Drozhdina M. B., Koshkin S. V., Chuprakov P. G. THE ROLE OF HLA-I HISTOCOMPATIBILITY ANTIGENS IN PREDICTING THE RISK OF DEVELOPING A NUMBER OF AUTOIMMUNE AND NON-AUTOIMMUNE BULLOUS DERMATOSES.....	6
Illek Ya. Yu., Suetina I. G., Khlebnikova N. V., Tarasova E. Yu., Leushina N. P., Mishchenko I. Yu., Vyaznikova M. L., Ryseva L. L., Rassanova E. A. CLINICAL, IMMUNOMODULATORY AND ANTI-RECURRENCE EFFECTS OF OZONE THERAPY IN CHILDREN WITH PERSISTENT ALLERGIC RHINITIS.....	13
Kolesnik K. A., Belousova A. M. ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF PHOTODYNAMIC THERAPY FOR THE PREVENTION OF GINGIVITIS DURING ORTHODONTIC TREATMENT OF ADOLESCENTS WITH HYPOTHALAMIC SYNDROME OF PUBERTY	17
Kiselyova N. V., Tarlovskaya E. I., Boldina M. V., Zelyaeva N. V. THE IMPACT OF CORONAVIRUS INFECTION ON THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA	23
Molchanov O. L., Grinenko G. V., Shikarnaya K. E. COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF OPTIONS FOR THE REHABILITATION STAGE OF BACTERIAL VAGINOSIS TREATMENT.....	28
Pestereva O. V., Simonova Zh. G., Politova N. N. CLINICAL FEATURES OF CHRONIC PANCREATITIS IN COMBINATION WITH OBESITY: RESULTS OF A SINGLE-STAGE STUDY.....	33

EXPERIMENTAL MEDICINE AND CLINICAL DIAGNOSIS

Nikonorova V. G., Gayvoronsky I. V., Zhelezov L. M., Krishtov V. V., Gorbanyov O. V., Semyonov A. A. CELLULAR REACTIONS OF ATROPHIC SCAR DERMIS UNDER THE INFLUENCE OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR IN THE EXPERIMENT	40
Postnikova G. A., Simonova O. V., Zagoskina T. P. FEATURES OF THE COURSE AND OUTCOMES OF SYSTEMIC AMYLOIDOSIS WITH KIDNEY LESION	44
Frolova K. E., Zyl'kina L. A., Yurkevich A. V., Koretskaya E. A., Goryacheva E. V. MICROBIOLOGICAL EVALUATION OF THERAPEUTIC AND DIAGNOSTIC MEASURES IN PATIENTS WITH CHRONIC APICAL PERIODONTITIS	48
Chastoyedova I. A. DURATION OF "AN INDIVIDUAL MINUTE" AND PSYCHOPHYSIOLOGICAL PICULIARITIES IN MIDDLE-AGED WOMEN	52

PUBLIC HEALTH AND PUBLIC HEALTH ORGANIZATION, SOCIOLOGY AND HISTORY OF MEDICINE

Bogdan'yants M. V., Bezrukova D. A., Shmelyova A. Yu., Zakar'yayeva M. M. , Minakova G. M. ON THE EVOLUTION OF PRIMARY DISEASE INCIDENCE IN CHILDREN BASED ON THE FINDINGS OF PREVENTIVE MEDICAL EXAMINATION	56
Zykova A. S., Opravin A. S., Solov'yov A. G., Golubeva E. Yu. ASSESSMENT OF VALIDITY AND RELIABILITY OF SCREENING QUESTIONNAIRE RESULTS FOR DETERMINATION OF COMPLIANCE LEVEL IN PREVENTION AND TREATMENT OF DENTAL PATHOLOGY IN PEOPLE WITH MENTAL ILLNESS.....	60
Gurova N. Yu., Kolchanova V. M., Semakina N. V., Zlokazova M. V., Vishnyakov A. V., Novosyolov D. S. ANALYSIS OF SOCIAL PREDICTORS AND CLINICAL MANIFESTATIONS IN EPISODES OF ALCOHOL CONSUMPTION BY ADOLESCENTS	66

LITERATURE REVIEW

Bogachyova N. V., Khasanshina Z. R., Smertina M. L., Kolevatykh E. P., Dunaeva E. B. CURRENT TREATMENT OPTIONS FOR DYSBIOTIC DISORDERS IN BACTERIAL VAGINOSIS	71
Gurovskikh A. V., Grigorovich M. S. POSSIBILITIES OF CORRECTING INCREASED EPITHELIAL PERMEABILITY OF THE INTESTINAL BARRIER AS A SUBOPTIMAL STATE OF HEALTH	76
Macharadze D. Sh., Rassanova E. A., Ruzhentsova T. A., Galanina A. V., Malyshev V. S. ROLE OF NONSPECIFIC RISK FACTORS IN ATOPIC DERMATITIS DEVELOPMENT.....	81
Razin M. P., Kozvonin V. A., Dunaeva E. B., Podporina P. M. EXPERIMENTAL ANIMAL MODELS USED IN KIROV STATE MEDICAL UNIVERSITY MEDICAL AND BIOLOGICAL CENTER FOR BIOMODELING	85
Skvortsova E. N., Senzhapova N. I., Efremova A. V., Balaev O. V., Frolova K. E., Ereemeeva A. D., Osipova A. V. ROOT CARIES IN ELDERLY PATIENTS	89
Chernavskiy M. S., Latyshko O. V., Zykin R. D., Galkin A. A. INVERSE AGONISM: SELECTIVITY, STRUCTURAL EXPLANATION AND PRACTICAL VALUE.....	93
Khadyeva M. N. CARIES PREVALENCE AND COMPLICATIONS IN KIDS POPULATION: A LITERATURE REVIEW	98

CLINICAL CASE

Efremov I. S., Aksel'rov M. A., Kudritsky N. V., Bibikova A. A., Efremov A. I., Trushin P. V. FATAL RESULT AFTER A CHILD SWALLOWED OF ORBEEZ ADSORBENT WITH SUBSEQUENT OBTURATION OF THE INTESTINE, WITH A FILLED INCREASED ADSORBENT ELEMENT.....	105
Fokina E. V., Barinov E. Kh., Dmitrieva N. V., Mal'tsev A. E., Cherkalina E. N. COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF FORENSIC AND MEDICAL AND SOCIAL EXAMINATION IN THE EVALUATION OF CONSEQUENCES OF TRAUMATIC BRAIN INJURIES	107
Utenkova E. O., Arakelyan V. N., Savinykh N. A., Savinykh M. V. CONGENITAL PARVOVIRUS INFECTION	112

DISCUSSION

Zhivov I. V., Kasatkin E. N., Vedzizheva M. D., Kirichenko N. E., Kostina E. V., Ivanova A. G. CLINICAL CARE CLASSIFICATION AS AN INDICATOR OF HEALTHCARE DEVELOPMENT LEVEL	116
--	-----

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ ПОСЛЕ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ

¹Балан В. А., ¹Русакова Е. Ю., ¹Лях Е. В., ¹Буков Д. О., ²Чепендюк Т. А.

¹ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Владивосток, Россия (690922, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10), e-mail: balanslavik888@gmail.com

²ГОУ ВПО «ПГУ им. Т. Г. Шевченко», Тирасполь, Молдавия (3300, г. Тирасполь, ул. 25 Октября, 107)

Цель: оценка факторов риска возникновения послеоперационных осложнений дентальной имплантации у пациентов с онкологическими заболеваниями челюстно-лицевой области. Проанализированы данные пациентов, перенесших операцию по дентальной имплантации в период с 2021 по 2023 год. Собрана информация о поле и возрасте на момент постановки диагноза, типе злокачественных новообразований, особенностях онкологической терапии, количестве и расположении установленных дентальных имплантатов, типе фиксированной ортопедической конструкции, длительности наблюдения, осложнениях после реабилитации полости рта. Через 10 месяцев 135 (86%) имплантатов сохранили свою функциональность. Исследуемые пациенты женского пола утратили 8 (9,9%, $p=0,121$) из 81 имплантата, пациенты мужского пола – 14 (18,4%) из 76 имплантатов. При потере 14 (63,6%, $p=0,041$) утраченных имплантатов лучевая терапия была проведена до имплантации, у 8 (36,4%, $p=0,143$) имплантатов лучевая терапия не была зафиксирована. 11 (22,4%, $p=0,024$) из 49 верхнечелюстных имплантатов были утрачены, в то время были утрачены как 11 (10,2%, $p=0,176$) из 108 имплантатов нижней челюсти. Потеря имплантатов была достоверно выше в верхней челюсти ($p=0,04$). Исход дентальной имплантации у облученных пациентов – достоверно худший результат по сравнению с пациентами, прошедшими химиотерапию ($p=0,007$). Химиотерапевтическое лечение не оказалось негативным прогностическим фактором для качества остеоинтеграции и исходом имплантатов ($p=0,607$). Дентальная имплантация является результативным методом реабилитации пациентов со злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой области, особенно в качестве улучшения качества жизни. Выявленные факторы риска, особенно лучевая терапия, должны учитываться при планировании методологии стоматологической реабилитации.

Ключевые слова: дентальная имплантация, имплантаты, онкологические заболевания, реабилитация, лучевая терапия, стоматологическая реабилитация, съемное протезирование, качество жизни.

ANALYSIS OF COMPLICATION RISK FACTORS IN PATIENTS WITH MAXILLOFACIAL CANCER AFTER DENTAL IMPLANTATION

¹Balan V. A., ¹Rusakova E. Yu., ¹Lyakh E. V., ¹Bukov D. O., ²Chependyuk T. A.

¹Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia (690922, Vladivostok, Russky Island, Ajax Settl., 10), e-mail: balanslavik888@gmail.com

²Pridnestrovsky State University named after T.G. Shevchenko, Tiraspol, Moldova (3300, Tiraspol, 25 October St., 107)

The main goal of the research is assessment of risk factors for postoperative complications of dental implantation in patients with oncological diseases of the maxillofacial region. The data of patients who underwent dental implantation surgery in the period from 2021 to 2023 have been analyzed. Information on the gender and age at the time of cancer diagnosis, the type of malignant neoplasms, cancer treatments, the number and location of installed dental implants, the type of a fixed orthopedic structure, the duration of follow-up, complications after oral rehabilitation has been collected. After 10 months, 135 (86%) implants retained their functionality. The studied female patients lost 8 (9.9%, $p=0.121$) of 81 implants, while male patients lost 14 (18.4%) of 76 implants. With the loss of 14 (63.6%, $p=0.041$) implants, radiation therapy was performed before implantation. In 8 (36.4%, $p=0.143$) implants, radiation therapy was not recorded. 11 (22.4%, $p=0.024$) of 49 maxillary implants were lost, while 11 (10.2%, $p=0.176$) of 108 mandibular implants were lost, too. Implant loss was significantly higher in the upper jaw ($p=0.04$). The irradiated patients had significantly worse outcome of dental implantation compared to the patients who underwent chemotherapy ($p=0.007$). Chemotherapeutic treatment did not turn out to be an aggravating factor for osseointegration and implant failure ($p=0.607$). To conclude, dental implantation is an effective method of rehabilitation for patients with malignant neoplasms of the maxillofacial region, as it improves the quality of their life. The identified risk factors, especially radiation therapy, should be taken into account when planning dental rehabilitation.

Keywords: dental implantation, implants, oncological diseases, rehabilitation, radiation therapy, dental rehabilitation, removable prosthetics, quality of life.

Введение

Злокачественные патологии челюстно-лицевой области (ЧЛЮ) занимают шестое место среди наиболее распространенных онкологических заболеваний в мире, составляя долю 3,6% от всех онкологических заболеваний в мире [1]. Положение дел усугубляют различия в методах диагностики, лечения и в прогнозе злокачественных новообразований губ, языка и слизистой оболочки полости рта [2, 3]. Употребление табака и алкоголя было определено как основные факторы риска, особенно для плоскоклеточного рака полости рта, на который приходится большая часть всех злокачественных опухолей полости рта [4, 5]. Кроме того, в качестве дополнительных предрасполагающих факторов к возникновению онкологических новообразований полости рта были определены: пол, плохая гигиена полости рта, инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (ВПЧ) [6]. Кроме того, на заболеваемость раком полости рта влияют географические особенности, образ жизни, качество диагностической и медицинской поддержки, а также наличие высококачественных данных о заболеваемости и смертности [7, 8]. Хирургическое вмешательство по-прежнему представляет собой основную стратегию лечения онкологии полости рта, часто в сочетании с адьювантной лучевой терапией (с химиотерапией или без). Традиционные хирургические резекции негативным образом влияют на такие физиологические функции, как жевание, глотание, речь, в комплексе с эстетическими нарушениями. Как следствие, у пациентов наблюдаются снижение качества жизни, ухудшение психологического и социального состояния [9].

Дентальная имплантация значительным образом улучшила качество стоматологической реабилитации различных групп пациентов. Тем не менее вопрос применения дентальной имплантации у онкологических пациентов до сих пор остается предметом спора для большого количества клиницистов [10].

Цель исследования: оценка факторов риска возникновения послеоперационных осложнений дентальной имплантации у пациентов с онкологическими заболеваниями челюстно-лицевой области.

Материал и методы

В данном ретроспективном исследовании были проанализированы данные пациентов, перенесших операцию по дентальной имплантации в период с 2021 по 2023 год в отделении челюстно-лицевой хирургии ГУ РКБ «Республиканская клиническая больница» г. Тирасполь, Приднестровье, после лучевой терапии полости рта в том же учреждении. Собрана информация о поле и возрасте на момент постановки диагноза рака, типе злокачественных новообразований, особенностях онкологической терапии (хирургическое вмешательство, лучевая терапия, химиотерапия), количестве и расположении установленных дентальных имплантатов, типе фиксированной ортопедической конструкции, длительности наблюдения, осложнениях после реабилитации полости рта.

Критерии включения в исследование: 1. Онкологическое лечение рака полости рта перед установкой зубных имплантатов. 2. Установка дентальных имплантатов в период с 2021 по 2023 г. 3. Установлен как минимум 1 дентальный имплантат после лечебных манипуляций. 4. Наблюдение не менее чем через 2 года после установки имплантата.

Критерии исключения пациентов из исследования: 1. Отсутствие информации об одном или нескольких данных исследования. 2. Установка имплантатов перед онкологическим лечением.

Все процедуры и исследования соответствовали этическим стандартам институционального исследовательского комитета в ГОУ ВПО «ПГУ им. Т. Г. Шевченко» г. Тирасполь. Приживаемость имплантатов оценивалась по методу Каплана–Мейера, линейная корреляция определялась с использованием теста Пирсона.

Статистический анализ полученных данных проводился методами t-критерия Стьюдента, степени достоверности (p). Полученные результаты соответствовали зоне значений $p < 0,05$, статистическая значимость считалась высокой при $p < 0,01$, очень высокой – при $p < 0,001$.

Результаты и их обсуждение

В общей сложности 38 пациентов соответствовали критериям включения, перечисленным выше. Из них 20 (52,6%) – мужчины, 18 (47,4%) – женщины. Средний возраст составил 62 года, от 33 до 88 лет. Таким образом, средний возраст мужчин составил 62,3 года, женщин – 61,9 года. В 28 (73,7%) случаях были зарегистрированы дополнительные хронические системные заболевания (например, артериальная гипертензия, почечная недостаточность). 33 (86,8%) пациента страдали плоскоклеточным раком, остальные 5 (13,2%) пациентов – аденоидноклеточной карциномой.

Все 38 пациентов лечились хирургическим методом, который в 20 (52,6%) случаях был единственным методом лечения. 10 (26,3%) пациентов получили дополнительную лучевую терапию не менее 60 Гр, 6 (15,8%) пациентов прошли дополнительную радиохимиотерапию и 2 (5,3%) пациента получили дополнительный курс химиотерапии. Исследуемым пациентам в общей сложности было установлено 157 дентальных имплантатов. 49 (31,2%) имплантатов были установлены на верхней челюсти, 108 (68,8%) – на нижней челюсти. 104 (66,2%) дентальных имплантата были использованы как опора для съемного протезирования, 53 (33,8%) дентальных имплантата – как опора для коронок и мостовидных протезов. В 34 (21,7%) клинических случаях химиотерапия проводилась до установки имплантатов, в 59 (38%) использована лучевая терапия. В 27 (17,2%, $p = 0,145$) клинических случаях использовался комбинированный метод лечения. В среднем, имплантаты устанавливались через 20 месяцев после лучевой терапии и химиотерапии (диапазон – 16–42 месяца).

Средний срок наблюдения составил 24 ± 2 месяца. Через 10 месяцев 135 (86%) имплантатов сохранили свою функциональность. За период наблюдения были зарегистрированы 22 (14%, $p = 0,234$) утраты из 157 установленных имплантатов: 11 (50%) из 22 утраченных имплантатов, установленных в верхнюю челюсть, 11 (50%, $p = 0,143$) утраченных имплантатов, установленных в нижнюю челюсть. Исследуемые пациенты женского пола утратили 8 (9,9%, $p = 0,121$) из 81 имплантата, пациенты мужского пола – 14 (18,4%) из 76 имплантатов. Не обнаружено статистически значимой корреляции в потере имплантатов между пациентами мужского и женского пола ($p = 0,064$). 11 (50%, $p = 0,141$) утраченных имплантатов служили опорой для несъемного протеза, 11 (50%, $p = 0,023$) утраченных имплантатов – как опора для съемного протеза. При потере 14 (63,6%,

$p=0,041$) утраченных имплантатов лучевая терапия была проведена до имплантации, у 8 (36,4%, $p=0,143$) имплантатов лучевая терапия не была зафиксирована. 11 (22,4%, $p=0,024$) из 49 верхнечелюстных имплантатов были утрачены, в то время как были утрачены 11 (10,2%, $p=0,176$) из 108 имплантатов нижней челюсти. Потеря имплантатов была статистически значимо выше в верхней челюсти ($p=0,04$). Данные исхода дентальной имплантации у облученных пациентов достоверно хуже по сравнению с пациентами, прошедшими химиотерапию ($p=0,007$). Более того, химиотерапевтическое лечение не оказалось негативным прогностическим фактором для качества остеоинтеграции и исхода имплантатов ($p=0,607$). Касательно ранних послеоперационных осложнений, остеонекроз был зарегистрирован у 2 (5,3%, $p=0,127$) пациентов соответственно 4 (2,5%, $p=0,213$) имплантатов, что, естественно, привело к потере фиксации имплантата.

Заключение

Согласно результатам данного исследования, лучевая терапия была основным фактором риска успешности имплантации, особенно у пациентов с кумулятивной дозой лучевой терапии более 50 Гр. Также временной интервал между лучевой терапией и дентальной имплантацией рассматривается как дополнительный фактор, влияющий на качество интеграции имплантата и долгосрочность успеха. В отличие от лучевой терапии, не обнаружено прямого негативного влияния химиотерапии на приживаемость имплантатов, что подтверждает данные зарубежных источников. Потеря имплантатов статистически чаще зарегистрирована на верхней челюсти. Отмечена тенденция худшего исхода несъемных реставраций по сравнению со съемными ($p=0,082$). Вариабельность возрастных характеристик пациентов и общих системных состояний может дополнительно влиять на отдаленный исход стоматологической реабилитации. Тем не менее дентальная имплантация является результативным методом реабилитации пациентов с раком полости рта, особенно в качестве улучшения качества жизни. Выявленные факторы риска, особенно лучевая терапия, должны учитываться при планировании методологии стоматологической реабилитации.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Паскова Е.В., Маркелова Е.В., Голицына А.А., Русакова Е.Ю. Патогенетическое обоснование применения рекомбинантных интерлейкинов у пациентов с переломами челюсти с целью профилактики посттравматического остеомиелита // Российский иммунологический журнал. 2021. Т. 24. № 1. С. 133–140. [Paskova E. V., Markelova E. V., Golitsyna A. A., Rusakova E. Yu. Pathogenetic justification of the use of recombinant interleukins in patients with jaw fractures for the prevention of post-traumatic osteomyelitis. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal*. 2021; 24 (1): 133–140. (In Russ.)]
2. Югай Ю.В., Толмачев В.Е., Маркелова Е.В., Голицына А.А. Оценка цитокинового профиля у пациентов до и после дентальной имплантации // Тихоокеанский медицинский журнал. 2013. № 1. С. 31–33. [Yugai Yu. V., Tolmachyov V. E., Markelova E. V., Golitsyna A. A. Assessment of the cytokine profile in patients before and after dental implantation. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal*. 2013; 1: 31–33. (In Russ.)]
3. Flanagan D., Mascolo A. The mini dental implant in fixed and removable prosthetics: A review. *J. Oral. Implant.* 2018; 39 (3): 97–132. doi.org/10.1563/AAID-JOI-D-10-00052.1.
4. Supriya E., Vinay V., Andreas T. Basics of Dental Implantology for the Oral Surgeon. In: *Oral and Maxillofacial Surgery for the Clinician*. 2021. Pp. 385–405. doi.org/10.1007/978-981-15-1346-6_18.
5. Sohrabi K., Esfandiari S., Mushantat A., Feine J. How successful are small-diameter implants? A literature review. *Clin. Oral Implants.* 2012; 23 (5): 522–8. doi.org/10.1111/j.1600-0501.2011.02410.
6. Souza R.F., Ribeiro A.B., Vecchia M.P. et al. Mini vs. Standard implants for mandibular overdentures: A randomized trial. *J. Dent.* 2019; 94 (10): 1376–84. doi.org/10.1177/00220345195601959.
7. Merlin T., Toohar R., Weston A. Extending an evidence hierarchy to include topics other than treatment: revising the Australian 'levels of evidence'. *BMC Medical Research Methodology*. 2019; 2 (3): 21–38. doi.org/10.1186/1471-2288-9-34.
8. Rostom D.A., Al-Fahd A. Mini dental implant over denture as an alternative treatment. *Int. Dent. Med. J. Adv. Res.* 2018; 2 (3): 2–8. doi.org/10.15713/ins.idmjar.77.
9. Jofré J., Conrady Y., Carrasco C. Survival of splinted mini-implants after contamination with stainless steel. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* 2018; 34 (1): 358–77.
10. Temizel S., Bourauel C., Dirk C., Hasan I. Clinical and radiological investigations of mandibular overdentures supported by conventional or mini-dental implants: A 2-year prospective follow-up study. *J. Prosthet Dent.* 2019; 121 (2): 240–9. doi.org/12.1016/j.prosdent.2016.07.022.

УДК 616.52-02-07-097

DOI 10.24412/2220-7880-2024-3-6-13

РОЛЬ АНТИГЕНОВ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ HLA-I В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РИСКА РАЗВИТИЯ РЯДА АУТОИММУННЫХ И НЕАУТОИММУННЫХ ПУЗЫРНЫХ ДЕРМАТОЗОВ

Дрождина М.Б., Кошкин С.В., Чупраков П.Г.

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

Пузырные дерматозы – группа тяжелых рецидивирующих заболеваний, значительно влияющих на качество жизни пациентов и в ряде случаев ведущих к фатальным последствиям. Цель исследования: установить закономерности реализации отдельных звеньев иммунопатогенеза пузырных дерматозов на примере вульгарной пузырчатки, буллезного пемфигоида и доброкачественной семейной пузырчатки в соответствии с данными клинико-иммуногенетических исследований для разработки научно-обоснованных подходов к прогнозированию течения и персонализации терапии буллезных дерматозов с использованием HLA-диагностики путем типирования антигенов гистосовместимости HLA-I.

В проспективное, открытое, простое, сравнительное, научное исследование было включено 49 пациентов с пузырными дерматозами (мужчины – 14, женщины – 35), включая вульгарную пузырчатку (ВП), буллез-

ный пемфигоид (БП) и доброкачественную семейную пузырчатку (ДСП). Среди типированных больных были выделены следующие группы: I – общая (n=49), II – пациенты-мужчины (n=14), III – пациенты-женщины (n=35), IV группа – пациенты с интраэпидермальным расположением пузырей, V группа – пациенты с субэпидермальным расположением пузырей, VI группа – пациенты с вульгарной пузырчаткой, VII группа – пациенты с доброкачественной семейной пузырчаткой, VIII группа – пациенты с буллезным пемфигоидом. Исследование проводилось с 2017 по 2023 год. Выявлены статистически значимые различия для ряда показателей HLA-I. У больных с пузырными дерматозами (ВП, ДСП, БП) статистически значимо повышена частота выявляемости антигена гистосовместимости HLA-A10. Вероятность развития пузырных дерматозов у носителей данного антигена повышается в 5 раз, а в группе мужчин – в 10 раз. Склонность к возникновению ВП и БП у носителей A10 повышается в 7,4 и 3,7 раза соответственно. Вероятность развития пузырных дерматозов с интраэпидермальным расположением пузырей повышается у носителей антигенов A10 и B16 в 5,8 и в 3,5 раза соответственно. У обладателей антигенов HLA-A19, B21 и B40 вероятность возникновения пузырных дерматозов с субэпидермальным расположением пузырей повышается в 3,7; 6,4 и в 3,2 раза соответственно.

Ключевые слова: вульгарная пузырчатка, буллезный пемфигоид, доброкачественная семейная пузырчатка, антигены HLA-I.

THE ROLE OF HLA-I HISTOCOMPATIBILITY ANTIGENS IN PREDICTING THE RISK OF DEVELOPING A NUMBER OF AUTOIMMUNE AND NON-AUTOIMMUNE BULLOUS DERMATOSES

Drozhdina M. B., Koshkin S. V., Chuprakov P. G.

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

Bullous dermatoses are a group of severe recurrent diseases that significantly affect the quality of life of patients and in some cases lead to fatal consequences. The purpose of the study. To establish the regularities of the implementation of individual links in the immunopathogenesis of bullous dermatoses using the example of pemphigus vulgaris, bullous pemphigoid and benign familial pemphigus in accordance with the data of clinical and immunogenetic studies to develop scientifically based approaches to predicting the course and personification of therapy of bullous dermatoses using HLA diagnostics by typing histocompatibility antigens HLA-I. A prospective open, simple, comparative, scientific study included 49 patients with bullous dermatoses (men – 14, women – 35): pemphigus vulgaris, bullous pemphigoid, benign familial pemphigus. The following groups were identified among the typed patients: I – general (n=49), II – male patients (n=14), III – female patients (n=35), IV group – patients with intraepidermal bladders, V group – patients with subepidermal bladders, VI group – patients with pemphigus vulgaris, group VII – patients with benign familial pemphigus, group VIII – patients with bullous pemphigoid. The study was conducted from 2017 to 2023. Results. Statistically significant differences were revealed for a number of HLA-I indicators. In patients with bullous dermatoses (PV, DSP, BP), the frequency of detection of histocompatibility antigen HLA-A10 was significantly increased. The probability of developing bullous dermatoses in carriers of this antigen increases by 5 times, and in the group of men – by 10 times. The propensity to develop PV and BP in A10 carriers increases by 7.4 and 3.7 times, respectively. The probability of developing cystic dermatoses with intraepidermal location of the bubbles increases in carriers of antigens A10 and B16 by 5.8 and 3.5 times, respectively. In the owners of HLA-A19, B21 and B40 antigens, the probability of bullous dermatoses with subepidermal location of the bubbles increases by 3.7, 6.4 and 3.2 times, respectively.

Keywords: pemphigus vulgaris, bullous pemphigoid, benign familial pemphigus, HLA-I antigens.

Введение

Обширные знания о геномике и протеомике системы HLA позволили активно использовать тканевое типирование в практике доклинической диагностики и прогноза развития и течения заболеваний различной этиологии [1–3].

Антигены гистосовместимости HLA демонстрируют значительную связь с аутоиммунными заболеваниями, представляя наиболее сильные предрасполагающие генетические факторы. Однако, в последнее время появляется все больше данных о связи HLA-комплекса с неаутоиммунными заболеваниями (в том числе инфекционными: сифилитической инфекцией, COVID-19), о влиянии HLA на их степень тяжести и прогноза [4, 5, 6].

В последние годы появляется все больше публикаций о корреляции антигенов гистосовместимости HLA с различными дерматологическими заболеваниями. Появились сообщения о связи лейкоцитарного антигена человека (HLA) с патогенезом вульгарной пузырчатки

у разных популяций пациентов из ряда стран Европы, Северной и Южной Америки. HLA-A*10, DQB1*0503 и DRB1*0402 – аллели HLA, которые наиболее часто встречаются у пациентов с вульгарной пузырчаткой из Франции, Испании, Словакии, Италии, Германии, Бразилии и Северной Америки [7–10]. Антиген гистосовместимости HLA-DQB1*0301 и полиморфизм в митохондриальном АТФ8-гене были описаны для буллезного пемфигоида. Однако, самое крупное исследование о корреляционных связях главного комплекса гистосовместимости HLA и пузырчатки было выполнено в Китае. Zhang et al. на 365 пациентов с вульгарной пузырчаткой, на 104 пациентах с листовидной пузырчаткой и 1105 здоровых пациента из контрольной группы. Они идентифицировали специфические аллели для вульгарной пузырчатки (HLA-DRB1*0406 и HLA-DRB1*1401) и листовидной пузырчатки (HLA-DQB1*0302), тогда как HLA-DQB1*0503 оказался специфическим аллелем как для вульгарной пузырчатки, так и для листовидной пузырчатки [11].

Опубликованы современные данные о генетической детерминированности буллезного пемфигоида. В бразильской популяции была выявлена корреляция БП с HLA-C*17, DQB1*03:01, DQA1*01:03 и DQA1*05:05 [1].

Целесообразность проведения аналогичных исследований по изучению корреляционных связей антигенов гистосовместимости и пузырных дерматозов в Российской Федерации позволит выявить пациентов из группы риска по развитию данной группы дерматозов в России и своевременно осуществить профилактику, а также выявить заболевания на ранней стадии.

Цель исследования: установить закономерности реализации отдельных звеньев иммунопатогенеза пузырных дерматозов на примере вульгарной пузырчатки, буллезного пемфигоида и доброкачественной семейной пузырчатки в соответствии с данными клинико-иммуногенетических исследований для разработки научно-обоснованных подходов к прогнозированию течения и персонализации терапии буллезных дерматозов.

Материал и методы

В проспективное, открытое, простое, сравнительное, научное исследование был включен 101 больной с пузырными дерматозами. Исследование проводилось с 2017 по 2023 год.

Критерии включения в исследование: пациенты обоих полов в возрасте от 35 до 90 лет с верифицированными диагнозами пузырных дерматозов (вульгарная пузырчатка, доброкачественная семейная пузырчатка, буллезный пемфигоид) в стадию обострения и ремиссии, в соответствии с МКБ-10.

Диагнозы, выставленные пациентам, распределились следующим образом: с вульгарной пузырчаткой – 49 человек, с буллезным пемфигоидом – 28 и доброкачественной семейной пузырчаткой – 24. Медиана возраста пациентов с пузырными дерматозами составила 63±15,53 года. Давность заболевания – от 1 до 27 лет. Мужчины – 33 (32,67%), женщины – 68 (67,33%).

Все пациенты были подробно проинформированы о целях и задачах исследования, каждый подписал информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не включались пациенты, не соответствовавшие критериям включения: недееспособные, страдающие психическими расстройствами, с наличием тяжелой сопутствующей соматической патологии в стадии декомпенсации, имеющие инфекционные заболевания (сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С, туберкулез), пациенты, страдающие алкоголизмом, наркоманией; беременные и кормящие женщины, а также пациенты, не изъявившие желание участвовать в исследовании по какому-либо причинам.

Осуществлено типирование антигенов гистосовместимости HLA I (A, B, их гаплотипов, внутри- и межлокусных сочетаний).

Идентификация HLA-II антигенов проводилась в двухстадийном тесте на микролимфоцитотоксичность с использованием панели типизирующих сывороток производства ЗАО «Гисанс» (Санкт-Петербург).

Молекулярное типирование HLA-аллелей локусов DRB1, DQA1 и DQB1 проводили методом ПЦП с набором внутренних специфичных для последовательности праймеров (NPF DNA-Technology, Москва).

Статистический анализ и расчет выполнен с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и статистического пакета для социальных наук (SPSS) версии 22.0 (IBM Inc., Армонк, Нью-Йорк). Описательная статистика содержала среднее значение, среднее квадратическое отклонение, среднюю ошибку среднего, 95%-ный доверительный интервал, а также медиану и квартили.

Частоту встречаемости изучавшихся HLA-антигенов определяли как процентное соотношение индивидов, несущих антиген, к общему числу обследованных в группе (Зарецкая Ю.М., 1983). Частоты сравнивались с использованием критерия хи-квадрат (χ^2). При наличии ограничений на ожидаемые частоты для критерия хи-квадрат применяли точный критерий Фишера.

Чтобы определить степень ассоциации отдельных групп и нозологий пузырных дерматозов с иммуногенетическими параметрами, был рассчитан критерий относительного риска (RR) (Woolf B., 1955). Кроме того, рассчитывались этиологические (EF) и профилактические (PF) фракции.

Результаты и их обсуждение

Антигены HLA класса I были идентифицированы у 49 больных с пузырными дерматозами. Среди типированных больных были выделены следующие группы: I – общая (n=49), II – пациенты-мужчины (n=14), III – пациенты-женщины (n=35), IV группа – пациенты с интраэпидермальным расположением пузырей (n=29), V группа – пациенты с субэпидермальным расположением пузырей (n=20), VI группа – пациенты с вульгарной пузырчаткой (n=18), VII группа – пациенты с доброкачественной семейной пузырчаткой (n=11), VIII группа – пациенты с буллезным пемфигоидом (n=29). Группу сравнения по антигенам гистосовместимости HLA класса I составили 795 человек.

В общей группе больных достоверно чаще встречался антиген A10 (12,24% у больных против 2,89% у здоровых, $\chi^2 = 9,51$; RR=4,91; p<0,01). В соответствии с показателем относительного риска (RR), вероятность развития пузырных дерматозов для обладателей антигена A10 в данном случае почти в 5 раз превышала таковую по сравнению с лицами, не имеющими названного антигена в своем фенотипе. Полученные данные отображены в таблице 1 и на рисунках 1, 2.

Таблица 1

Особенности распределения некоторых HLA-антигенов I класса у больных с пузырными дерматозами (общая группа)

HLA-I антигены	Частота выявления								
	Контрольная группа (n=795)		Больные (n=49)		χ^2	RR	EF	PF	p
	абс.	%	абс.	%					
A1	182	22,89	13	26,53	0,17	1,24			
A2	374	47,04	21	42,86	0,18	0,85		0,07	
A3	268	33,71	14	28,57	0,34	0,80		0,07	
A24	216	27,17	16	32,65	0,45	1,32			
A10	23	2,89	6	12,24	9,51	4,91	0,10		<0,01

HLA-I антигены	Частота выявления								
	Контрольная группа (n=795)		Больные (n=49)		χ^2	RR	EF	PF	p
	абс.	%	абс.	%					
A11	108	13,58	9	18,37	0,53	1,49			
A19	104	13,08	10	20,41	1,54	1,76			
A28	38	4,78	3	6,12	0,01	1,48			
B5	92	11,57	3	6,12	0,88	0,57		0,04	
B7	208	26,16	9	18,37	1,09	0,66		0,09	
B8	102	12,83	8	16,33	0,24	1,39			
B12	121	15,22	7	14,29	0,00	0,98			
B13	82	10,31	5	10,20	0,05	1,07			
B14	38	4,78	4	8,16	0,52	1,95			
B15	91	11,45	6	12,24	0,00	1,15			
B16	47	5,91	6	12,24	2,16	2,36	0,07		
B17	56	7,04	5	10,20	0,30	1,62			
B18	90	11,32	7	14,29	0,16	1,38			
B21	32	4,03	5	10,20	2,86	2,90	0,07		
B22	26	3,27	3	6,12	0,44	2,19	0,03		
B27	88	11,07	4	8,16	0,16	0,79		0,02	
B35	197	24,78	13	26,53	0,01	1,12			
B40	97	12,20	10	20,41	2,12	1,90			
B41	19	2,39	2	4,08	0,07	2,10	0,021		

Примечание: в данной и последующих таблицах достоверные различия выделены жирным шрифтом.

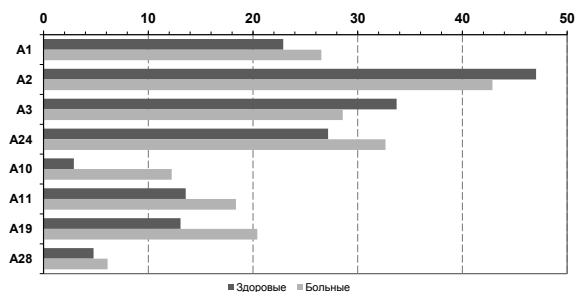


Рис. 1. Характер распределения HLA-антигенов I класса (локус A) у больных с пузырными дерматозами (общая группа)

Распределение HLA-антигенов локуса B в общей группе больных с пузырными дерматозами не имело существенных различий с группой здоровых доноров.

Имуногенетические параметры были определены в зависимости от гендерной принадлежности обследованных. Установлено достоверное увеличение частоты встречаемости антигена гистосовместимости A10 в группе больных мужского пола (табл. 2, рис.3, 4). Данный антиген был выявлен у 21,43% больных мужчин по сравнению с 2,89% у здоровых ($\chi^2=9,82$; RR=10,01; $p<0,01$).

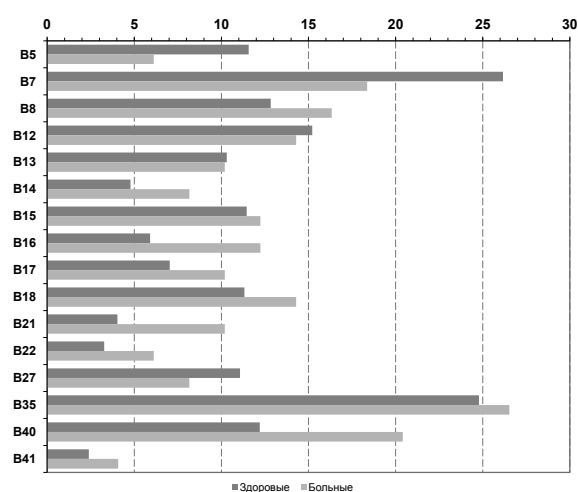


Рис. 2. Характер распределения HLA-антигенов I класса (локус B) у больных с пузырными дерматозами (общая группа)

Таблица 2

Особенности распределения некоторых HLA-антигенов I класса у больных с пузырными дерматозами (мужчин)

HLA-I антигены	Частота выявления								
	Контрольная группа (n=795)		Больные (n=49)		χ^2	RR	EF	PF	p
	абс.	%	абс.	%					
A1	182	22,89	3	21,43	0,04	1,02			
A2	374	47,04	3	21,43	2,67	0,34		0,21	
A3	268	33,71	5	35,71	0,02	1,14			

HLA-I антигены	Частота выявления								
	Контрольная группа (n=795)		Больные (n=49)		χ^2	RR	EF	PF	p
	абс.	%	абс.	%					
A24	216	27,17	6	42,86	1,00	2,05	0,22		
A10	23	2,89	3	21,43	9,82	10,01	0,19		0,008
A11	108	13,58	3	21,43	0,21	1,93			
A19	104	13,08	3	21,43	0,27	2,01	0,11		
A28	38	4,78	2	14,29	1,01	3,94	0,11		
B5	92	11,57	1	7,14	0,01	0,84		0,01	
B7	208	26,16	3	21,43	0,01	0,86		0,03	
B8	102	12,83	4	28,57	1,77	2,90	0,19		
B12	121	15,22	0	0,00					
B13	82	10,31	3	21,43	0,82	2,63	0,13		
B14	38	4,78	1	7,14	0,05	2,19	0,04		
B15	91	11,45	0	0,00					
B16	47	5,91	1	7,14	0,14	1,75			
B17	56	7,04	2	14,29	0,27	2,62	0,09		
B18	90	11,32	2	14,29	0,01	1,56			
B21	32	4,03	1	7,14	0,01	2,61	0,04		
B22	26	3,27	1	7,14	0,00	3,23	0,05		
B27	88	11,07	3	21,43	0,62	2,43	0,13		
B35	197	24,78	2	14,29	0,35	0,61		0,09	
B40	97	12,20	4	28,57	2,04	3,07	0,19		
B41	19	2,39	0	0,00					

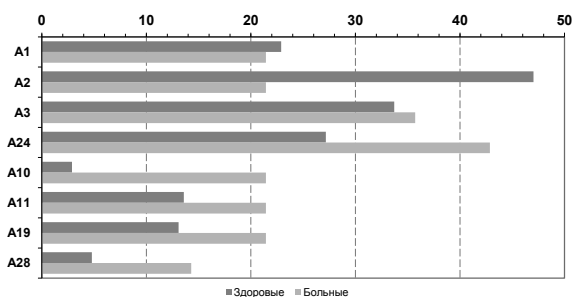


Рис. 3. Характер распределения HLA-антигенов I класса (локус A) у больных с пузырьными дерматозами (мужчины)

Касаемо женщин, не было выявлено достоверного увеличения/снижения частоты встречаемости антигенов гистосовместимости HLA-I (табл. 3, рис. 5, 6). Однако необходимо отметить, что был выявлен ряд отклонений в частоте встречаемости антигенов HLA-I по сравнению с контрольной группой здоровых доноров. В группе женщин чаще определялись антигены HLA-A10, равно как и в общей группе, и в группе мужчин (8,57% против 2,89% у здоровых, $\chi^2=3,54$), и HLA-B21 (11,43% против 4,03% у здоровых, $\chi^2=3,36$). С учетом полученного значения критерия χ^2 для этих специфичностей пред-

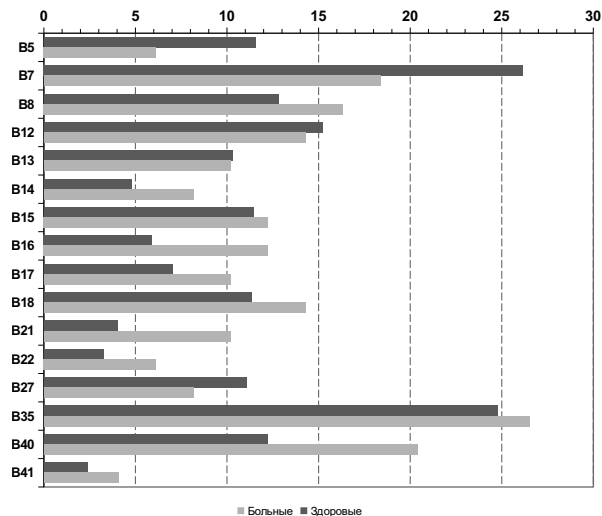


Рис. 4. Характер распределения HLA-антигенов I класса (локус B) у больных с пузырьными дерматозами (мужчины)

ставляется возможным говорить лишь о тенденции к повышению частоты встречаемости вышеуказанных антигенов у больных женщин с пузырьными дерматозами.

Таблица 3

Особенности распределения некоторых HLA-антигенов I класса у больных с пузырьными дерматозами (женщин)

HLA-I антигены	Частота выявления								
	Контрольная группа (n=795)		Больные (n=35)		χ^2	RR	EF	PF	p
	абс.	%	абс.	%					
A1	182	22,89	10	28,57	0,33	1,38			
A2	374	47,04	18	51,43	0,11	1,19			
A3	268	33,71	9	25,71	0,64	0,70		0,10	

HLA-I антигены	Частота выявления								
	Контрольная группа (n=795)		Больные (n=35)		χ^2	RR	EF	PF	p
	абс.	%	абс.	%					
A24	216	27,17	10	28,57	0,00	1,10			
A10	23	2,89	3	8,57	1,94	3,54	0,06		
A11	108	13,58	6	17,14	0,12	1,40			
A19	104	13,08	7	20,00	0,85	1,74			
A28	38	4,78	1	2,86	0,01	0,86		0,01	
B5	92	11,57	2	5,71	0,64	0,57		0,04	
B7	208	26,16	6	17,14	0,99	0,62		0,10	
B8	102	12,83	4	11,43	0,00	0,97		0,00	
B12	121	15,22	7	20,00	0,28	1,46			
B13	82	10,31	2	5,71	0,36	0,65		0,03	
B14	38	4,78	3	8,57	0,38	2,12	0,05		
B15	91	11,45	6	17,14	0,57	1,70			
B16	47	5,91	5	14,29	2,70	2,84	0,09		
B17	56	7,04	3	8,57	0,00	1,41			
B18	90	11,32	5	14,29	0,07	1,41			
B21	32	4,03	4	11,43	2,82	3,36	0,08		
B22	26	3,27	2	5,71	0,09	2,17	0,03		
B27	88	11,07	1	2,86	1,58	0,35		0,05	
B35	197	24,78	11	31,43	0,48	1,42			
B40	97	12,20	6	17,14	0,37	1,58			
B41	19	2,39	2	5,71	0,46	2,97	0,04		

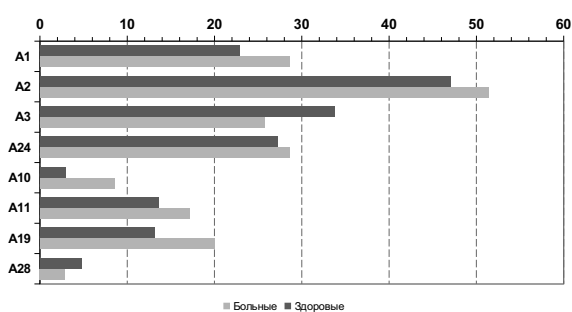


Рис. 5. Характер распределения HLA-антигенов I класса (локус A) у больных с пузырными дерматозами (женщины)

В ходе настоящего исследования был произведен расчет иммуногенетических параметров в группах пациентов с интраэпидермальным и субэпидермальным расположением пузырей (табл. 4, 5), который продемонстрировал достоверное преобладание антигенов A10 (13,79% против 2,89% у здоровых, $\chi^2=7,33$; RR=5,80; $p=0,01$) и B16 (17,24% против 5,91% у здоровых, $\chi^2=4,31$; RR=3,54; $p<0,05$) у пациентов с интраэпидермальным расположением пузырей. Таким образом, у носителей антигенов гистосовместимости HLA-A10 и B16 вероятность дебюта интраэпидермальных пузырных дерматозов (ВП, ДСП) повышается в 5,8 и 3,5 раза соответственно.

Как видно из данных таблицы 5, у пациентов с субэпидермальным расположением пузырей (БП) достоверно чаще определялись антигены гистосовместимости A19 (35,0% против 13,08% у здоровых, $\chi^2=6,21$; $p=0,01$), B21 (20,0% против 4,03% у здоровых, $\chi^2=8,31$; $p<0,01$) и B40 (30,0% против 12,20% у здоровых, $\chi^2=4,10$; $p<0,05$). Руководствуясь полученными данными показателя относительного риска RR, можно сделать вывод, что у носителей антигенов гистосовместимости HLA-A19, B21 и B40 вероятность дебюта субэпидермальных пу-

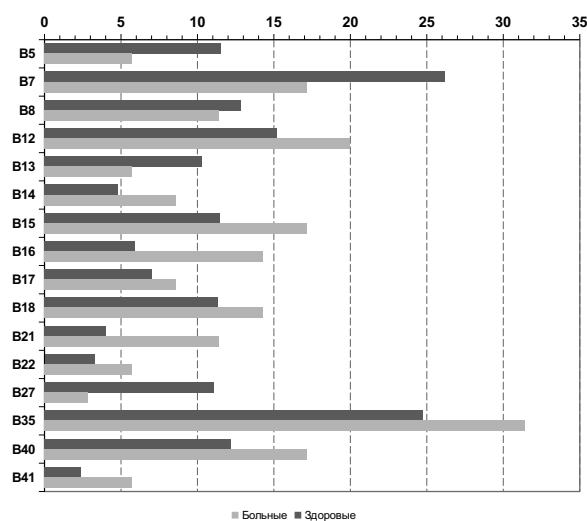


Рис. 6. Характер распределения HLA-антигенов I класса (локус B) у больных с пузырными дерматозами (женщины).

зырных дерматозов (БП) повышается в 3,7, 6,4 и 3,2 раза соответственно.

Антигены HLA-I у пациентов с вульгарной пузырчаткой продемонстрировали корреляцию только с антигеном гистосовместимости A10 ($\chi^2=6,80$; RR=7,42; $p=0,02$), что соответствует 16,67% у больных против 2,89% у здоровых. У пациентов с буллезным пемфигоидом была выявлена корреляция с антигеном гистосовместимости HLA-A19 ($\chi^2=6,21$; RR=3,67; $p=0,01$). У пациентов с ДСП корреляции с антигенами гистосовместимости HLA-I выявлено не было.

Высокой информативностью о предрасположенности людей к различным заболеваниям обладают не только отдельные антигены, но и их сочетания, включая гаплотипические сочетания различных антигенов

Таблица 4

Особенности распределения некоторых HLA-антигенов I класса у больных с пузырными дерматозами с интраэпидермальным расположением пузырей

HLA-антигены	Частота выявления								
	Контрольная группа (n=795)		Больные (n=29)		χ^2	RR	EF	PF	p
	абс.	%	абс.	%					
A10	23	2,89	4	13,79	7,33	5,80	0,11		0,01
B16	47	5,91	5	17,24	4,31	3,54	0,12		0,03

HLA-системы [3]. В этой связи мы определили частоту встречаемости внутрилокусных и межлокусных комбинаций антигенов HLA I класса у больных с пузырными дерматозами.

Не было выявлено внутрилокусных корреляций антигенов гистосовместимости HLA-I у пациентов с пузырными дерматозами. Напротив, при изучении межлокусных сочетаний были определены корреляции, представленные в таблице 6. Было выявлено значительное преобладание частоты встречаемости межлокусных сочетаний: A1-B8 (14,29% среди больных против 5,28% в контрольной группе, $\chi^2=5,29$; RR=3,1; $p<0,05$), A2-B7 (10,20% среди больных против 3,40%, $\chi^2=4,15$; RR=3,4; $p<0,05$), A2-B35 (8,16% среди больных против 1,76%, $\chi^2=6,26$; RR=5,3; $p<0,05$), A9-B35 (12,24% среди больных против 2,01%, $\chi^2=15,22$; RR=7,1; $p=0,001$), A9-B40 (10,20% среди больных против 1,64%, $\chi^2=6,26$; RR=7,2; $p<0,01$). Таким образом, риск возникновения ПД у носителей межлокусных сочетаний A1-B8, A2-B7, A2-B35, A9-B35

Таблица 6

Особенности распределения некоторых межлокусных сочетаний HLA-антигенов у больных с пузырными дерматозами (общая группа)

HLA-антигены	Частота выявления								
	Контрольная группа (n=795)		Больные (n=14)		χ^2	RR	EF	PF	p
	абс.	%	абс.	%					
A1-B8	42	5,28	7	14,29	5,293	3,129	0,097		0,019
A1-B17	12	1,51	1	2,04	0,093	1,939			
A2-B5	13	1,64	2	4,08	0,491	3,051	0,027		
A2-B7	27	3,40	5	10,20	4,147	3,454	0,072		0,033
A2-B12	32	4,03	4	8,16	1,055	2,323	0,046		
A2-B27	17	2,14	1	2,04	0,215	1,376			
A2-B35	14	1,76	4	8,16	6,256	5,330	0,066		0,017
A2-B40	18	2,26	2	4,08	0,108	2,212	0,022		
A3-B7	51	6,42	5	10,20	0,545	1,787			
A3-B35	44	5,53	4	8,16	0,206	1,670			
A9-B12	19	2,39	3	6,12	1,276	2,997	0,041		
A9-B35	16	2,01	6	12,24	15,218	7,059	0,105		0,001
A9-B40	13	1,64	5	10,20	12,391	7,164	0,088		0,003
A10-B18	24	3,02	2	4,08	0,000	1,657			
A11-B35	13	1,64	3	6,12	2,876	4,363	0,047		

Таблица 5

Особенности распределения некоторых HLA-антигенов I класса у больных с пузырными дерматозами с субэпидермальным расположением пузырей

HLA-антигены	Частота выявления								
	Контрольная группа (n=795)		Больные (n=20)		χ^2	RR	EF	PF	p
	абс.	%	абс.	%					
A19	104	13,08	7	35,0	6,21	3,68	0,26		0,01
B21	32	4,03	4	20,0	8,31	6,41	0,17		0,01
B40	97	12,20	6	30,0	4,10	3,21	0,21		0,03

и A9-B40 увеличивается в 3,1; 3,4; 5,3; 7,1 и в 7,2 раза соответственно.

Таким образом, результаты, представленные в настоящей работе, позволяют констатировать наличие ассоциативной связи пузырных дерматозов с антигенами HLA класса I, что подтверждает генетическую детерминированность изучаемой группы заболеваний.

Заключение

У больных с пузырными дерматозами (ВП, ДСП, БП) статистически значимо повышена частота выявления антигена гистосовместимости HLA-A10. Вероятность развития пузырных дерматозов у носителей данного антигена повышается в 5 раз, а в группе мужчин – в 10 раз. Склонность к возникновению ВП и БП у носителей A10 повышается в 7,4 и 3,7 раза соответственно. Вероятность развития пузырных дерматозов с интраэпидермальным расположением пузырей повышается у носителей антигенов A10 и B16 в 5,8 и в 3,5 раза соответственно. У обладателей антигенов HLA-A19, B21 и B40 вероятность возникновения пузырных дерматозов с субэпидермальным расположением пузырей повышается в 3,7; 6,4 и в 3,2 раза соответственно. Выявлена корреляция межлокусных сочетаний HLA-A-B у пациентов с ПД. Риск возникновения ПД у носителей сочетаний A1-B8, A2-B7, A2-B35, A9-B35 и A9-B40 увеличивается в 3,1; 3,4; 5,3; 7,1 и в 7,2 раза соответственно.

Раннее выявление предикторов развития пузырных дерматозов посредством идентификации антигенов HLA у пациентов с отягощенным наследственным анамнезом по данной патологии позволит лечащему врачу точнее разработать комплекс профилактических рекомендаций, верифицировать правильный диагноз на ранних стадиях заболевания и минимизировать риски триггерного влияния экспосом-факторов.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Chagury A. A., Sennes L. U., Gil J. M. et al. HLA-C*17, DQB1*03:01, DQA1*01:03 and DQA1*05:05 Alleles Associated to Bullous Pemphigoid in Brazilian Population. *Ann. Dermatol.* 2018 Feb; 30 (1): 8–12. doi.org/10.5021/ad.2018.30.1.8.

2. Hirsch D., Narinski R., Klein T. et al. Immunogenetics of HLA class II in Israeli patients with adult-onset Type 1 diabetes mellitus. *Human Immunology*. 2007 Aug. 68 (7): 616–22. doi: 10.1016/j.humimm.2007.03.016
3. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П. Геномика HLA: новые возможности молекулярной генетики человека в диагностике и терапии // Молекулярная медицина. 2003. № 1. С. 17–31. [Khaitov R. M., Alekseev L. P. HLA genomics: new possibilities of human molecular genetics in diagnostics and therapy. *Molecular Medicine*. 2003; 1; 17–31. (In Russ.)]
4. Рябова В.В., Кошкин С.В., Зайцева Г.А., Евсеева А.Л. Характер распределения антигенов HLA I класса у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами акне // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2017. № 3. С. 75–78. [Ryabova V. V., Koshkin S. V., Zaitseva G. A., Evseeva A. L. Character of distribution of immunological indicators in patients with average and severe forms of acne. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2017; 3: 75–78 (In Russ.)] DOI: 10.14427/jipai.2017.3.75.
5. Дрожжина М.Б. Клинико-иммуногенетическая характеристика больных с замедленной серонегативацией после лечения сифилитической инфекции: автореф. дис. <...> канд. мед. наук. Государственный научный центр дерматовенерологии. Москва, 2009. [Drozhzhina M. B. Kliniko-immunogeneticheskaya kharakteristika bol'nykh s zamedlennoy seronegativatsiei posle lecheniya sifiliticheskoi infektsii. [dissertation] Moscow; 2009. (In Russ.)]
6. Christoph M. Hammers, John R. Stanley. Mechanisms of Disease: Pemphigus and Bullous Pemphigoid. *Annu Rev Pathol*. 2016; 11: 175–97. doi.org/10.1146/annurev-pathol-012615-044313.
7. Kayani Mahaz, Aslam Arif M. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris. *BMJ*. 2017; 357: j2169. doi.org/10.1136/bmj.j2169
8. Дрожжина М.Б., Бобро В.А., Сенникова Ю.А. Актуальные подходы к диагностике аутоиммунных пузырных дерматозов // Вестник дерматологии и венерологии. 2021. Т. 97. № 1. С. 16–26. [Drozhzhina M. B., Bobro V. A., Sennikova Yu. A. Current approaches to the diagnosis of autoimmune bullous dermatoses. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2021; 97 (1): 16–26. (In Russ.)] doi.org/10.25208/vdv1185.
9. Van Beek N., Zillikens D., Schmidt E. Bullous Autoimmune Dermatoses. Clinical Features, Diagnostic Evaluation, and Treatment Options. *Dtsch Arztebl Int*. 2021; 118: 413–20. doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0136
10. Olbrich M., Künstner A., Witte M., Busch H. and Fährnich A (2019). Genetics and Omics Analysis of Autoimmune Skin Blistering Diseases. *Front. Immunol*. 10: 2327. doi.org/10.3389/fimmu.2019.02327.
11. Zhang S. Y., Zhou X. Y., Zhou X. L. et al. Subtype-specific inherited predisposition to pemphigus in the Chinese population. *Br. J. Dermatol*. 2019 Apr; 180 (4): 828–835. doi.org/10.1111/bjd.17191.

UDC 616.211-002-056.3-053.2:615.83:546.214:612.017

DOI 10.24412/2220-7880-2024-3-13-17

CLINICAL, IMMUNOMODULATORY AND ANTI-RECURRENCE EFFECTS OF OZONE THERAPY IN CHILDREN WITH PERSISTENT ALLERGIC RHINITIS

Illek Ya. Yu., Suetina I. G., Khlebnikova N. V., Tarasova E. Yu., Leushina N. P., Mishchenko I. Yu., Vyaznikova M. L., Ryseva L. L., Rassanova E. A.

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

Research objective: evaluation of the effectiveness of ozone therapy in children with a moderate course of persistent allergic rhinitis. Children aged 5–10 years with moderate persistent allergic rhinitis were under observation. Clinical parameters and immunogram were studied in these children during the period of exacerbation of the disease and at the onset of complete clinical remission. The observed patients were divided into two groups depending on the therapy. The first group of patients (47 patients) received complex conventional treatment, the second group of patients (53 patients) received complex conventional treatment in combination with two courses of ozone therapy. In the second group of patients with allergic rhinitis, compared with the first group of patients, there was a faster positive dynamics of clinical indicators, normalization of most parameters of immunological reactivity and a longer clinical remission.

Keywords: allergic rhinitis, clinical parameters, immunological reactivity, ozone therapy, clinical remission.

КЛИНИЧЕСКИЙ, ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЙ И ПРОТИВОРЕЦИДИВНЫЙ ЭФФЕКТЫ ОЗОНОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ПЕРСИСТИРУЮЩИМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

Иллек Я. Ю., Суетина И. Г., Хлебникова Н. В., Тарасова Е. Ю., Леушина Н. П., Мищенко И. Ю., Вязникова М. Л., Рысева Л. Л., Рассанова Е. А.

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

Цель исследования: оценка эффективности озонотерапии у детей со среднетяжелым течением персистирующего аллергического ринита. Под наблюдением находились дети в возрасте 5–10 лет со среднетяжелым персистирующим аллергическим ринитом, у которых в период обострения заболевания и при наступлении полной клинической ремиссии исследовали клинические показатели и иммунограмму. Наблюдаемые пациенты были подразделены на две группы в зависимости от проводимой терапии. Первая группа больных (47 пациентов) получала комплексное общепринятое лечение, вторая группа больных (53 пациента) – комплексное общепринятое лечение в сочетании с двумя курсами озонотерапии. Во второй группе больных аллергическим ринитом, по сравнению с первой группой пациентов, констатировались более быстрая положительная динамика клинических показателей, нормализация большинства параметров иммунологической реактивности и более продолжительная клиническая ремиссия.

Ключевые слова: аллергический ринит, клинические показатели, иммунологическая реактивность, озонотерапия, клиническая ремиссия.

Introduction

Allergic rhinitis is the most common allergopathy [1–3]. In children, it often develops against the background of atopic dermatitis. At the same time, allergic rhinitis can occur in children as an independent disease. Its manifestations usually begin to appear at the age of 4–6 years. Hereditary predisposition, atopy and hyperreactivity of the nasal mucosa play an important role in the development of allergic rhinitis. The triggering factors of allergic rhinitis are household, epidermal, pollen, fungal, viral and bacterial allergens [1, 2, 4–6]. In accordance with the classification of Bousquet J. (2001), recommended by WHO experts (2003) for use in clinical practice, there are [7, 8] intermittent (seasonal, acute, accidental) and persistent (year-round, chronic, long-term) allergic rhinitis.

Modern conventional treatment of children with allergic rhinitis is based on the elimination of allergens, the use of decongestants, antihistamines, cromones and intranasal glucocorticosteroids [6, 1, 4, 7, 9, 10]. However, such treatment is often not effective enough and does not ensure the onset of prolonged clinical remission in patients with persistent allergic rhinitis.

Currently, ozone therapy is successfully used in the complex treatment of a number of acute and chronic diseases in adults and children of different ages, which has anti-inflammatory, analgesic, detoxification, bactericidal, viricidal, fungicidal, antioxidant and immunomodulatory effects, activates metabolism [11, 12]. However, there is no data in the literature on the use of ozone therapy in a complex of therapeutic measures in children with persistent allergic rhinitis, which served as the basis for this study.

The purpose of the study. To determine the clinical, immunomodulatory and anti-relapse effects of ozone therapy in moderate persistent allergic rhinitis in children.

Material and methods

100 children (57 boys and 43 girls) aged 5–10 years with a moderate course of persistent allergic rhinitis (PAR) were under observation. The patients were divided into two groups depending on the therapy. The first group of patients (47 patients) received complex conventional therapy. The second group of patients (53 patients) received complex treatment in combination with ozone therapy.

Parents of patients of both groups were given advice on creating hypoallergenic living conditions. Patients were recommended an individual hypoallergenic diet. Patients of the first group were prescribed Cetirizine dihydrochloride "Zirtek" (10 drops orally, 1 time a day, for two weeks), Oxymetazoline hydrochloride "Nazivin" in the spray form (0.05% one inhalation, 2 times a day, for a week), Fluticasone furoate "Avamis" in the spray form (injection of 1 dose (27.5 mcg) into each nasal passage, 1 time per day for two weeks). The patients of the second group were prescribed generally the same treatment, but in combination with ozone therapy. For ozone therapy, the ultrasonic low-frequency otorhinolaryngological device "Tonsillor-MM" (developed by SPE "Metromed", Omsk) was used. At the same time, a waveguide instrument "VI 16" was inserted into the area of the vestibule of the nose through a guide fluoroplastic sleeve and, after switching on the control unit, low-frequency ultrasonic sanitation of the mucous membrane of the nose was performed by spraying with a jet-aerosol torch (5 sprays of 10 seconds for each half of the nose, daily, for 10 days) with an ozonated 10% oil emulsion [13].

Ozone production was carried out using the synthesizer "A-s-GOKSf-5-05OZON" (certificate of conformity No. ROSSRU.001.11IM25. Complies with the requirements of normative documents GOST R 50444-92 (Pp-3.4), GOST R 0267.0267.0-92, GOST R 50267.0.2005), in which ozone is obtained by the action of a quiet electric discharge on oxygen (manufacturer: JSC "Electric Machine Building Plant "LEPSE", Kirov). Olive oil for the preparation of a 10% oil emulsion was ozonized at an ozone concentration of 20 mg/ml at the outlet of the synthesizer, the bubbling time of 100 ml of olive oil was 15 minutes.

The first course of complex conventional therapy and the first course of complex treatment in combination with ozone therapy were performed in patients of the corresponding groups from 1–2 days of follow-up. The second course of complex conventional therapy and the second course of complex treatment in combination with ozone therapy were carried out three months after the start of follow-up. There were no complications or adverse reactions in patients during ozone therapy sessions. Catamnestic observation of patients was carried out during the year.

To assess the state of immunity in the first and second groups of patients with moderate persistent rhinitis, the content of populations and subpopulations of lymphocytes in the blood (CD3-l, CD4-l, CD8-l, HLA-DR+l, CD16-l, CD20-l) was determined in the first 1–2 days of observation (the period of exacerbation of the disease) and 17–20 days after the start of observation and treatment (the period of clinical remission). The CD4/CD8 immunoregulatory index (IRI) was also calculated, and the content of immunoglobulins (IgG, IgA, IgM, IgE) and circulating immune complexes (CIC) in blood serum was studied. The parameters of the phagocytic activity of neutrophils (PHAN), phagocytic index (PHI) and the nitrosine tetrazolium reduction test in the cytoplasm of neutrophils (NST-test) were analyzed. The control group in these studies consisted of 83 practically healthy children of the same age living in Kirov and the Kirov region of the Russian Federation.

Indirect immunofluorescence reaction (IIR) was used to determine the content of CD3-l, CD4-l, CD8-l, HLA-DR+l, CD16-l and CD20-lymphocytes in the blood of patients with allergic rhinitis. In this reaction, immunophenotyping was performed using sets of monoclonal antibodies LT3, LT4, LT8, MKA HLA-DR, LT16 and LT20, manufactured by Nizhny Novgorod SPC "Drug" LLC. The research results were expressed in percentages and absolute numbers. The CD4/CD8 immunoregulatory index was the ratio of the percentage of CD4- and CD8- lymphocytes in the blood.

The content of immunoglobulins of classes G, A, M, E in the blood serum of patients with allergic rhinitis was determined by enzyme immunoassay (ELISA) in accordance with the instructions for "Immunescreen-G, A, M, E ELISA-Best" reagents set (Vector-Best CJSC, Novosibirsk). The results of the study of the content of immunoglobulins G, A, M in blood serum were expressed in g/l, and the results of the study of the content of immunoglobulin E in blood serum were expressed in IU/ml. The content of circulating immune complexes in the blood serum of patients with allergic rhinitis was determined by precipitation in a solution of polyethylene glycol [14]. The results were expressed in units of optical density.

The phagocytic activity of neutrophils in patients with allergic rhinitis was evaluated using latex particles with a size of 1.1 mcm ("Sigma", USA) as a phagocytic

object, according to the method of Potapova S. G. et al. [15]. The results were expressed as a percentage. The phagocytic index was calculated as the average number of latex particles absorbed by one neutrophil. The spontaneous NST- test was evaluated in patients with allergic rhinitis by counting the number of cells forming granules of insoluble diformazane [16]. The results were expressed as a percentage.

The data obtained during the study of clinical and immunological parameters in patients with allergic rhinitis were processed by the method of variation statistics. The digital material was processed on a personal computer in the Microsoft Office Excel Mac 2011 application. The results of special studies in groups of patients with allergic rhinitis were compared with each other and with the results of these studies in practically healthy children.

Results and discussion

The main objectives of therapeutic measures in the observed children with a moderate course of persistent allergic rhinitis were to eliminate exacerbation of inflammation of the nasal mucosa and other manifestations of the disease, reduce the body's readiness for an allergic reaction and increase the duration of clinical remission.

Observations have shown that complex conventional therapy and complex treatment in combination with ozone therapy, carried out in the appropriate groups of patients with moderate persistent allergic rhinitis, contributed to improving well-being and appetite, normalizing sleep, reducing and then disappearing hoarseness of voice and spastic cough, normalization of nasal breathing, cessation of itching in the nose and sneezing, cessation of mucous or watery nasal discharge, normalization of the rhinoscopic picture (Table 1).

Table 1

The terms of liquidation of the main clinical symptoms in the first group of patients with PAR receiving complex conventional therapy, and in the second group of patients with PAR receiving complex treatment in combination with ozone therapy (M±m)

Clinical symptoms	The terms of liquidation of the main clinical symptoms (days)	
	The first group of patients PAR (n=47)	The second group of patients PAR (n=53)
Normalization of well-being and appetite	6,7±0,2	4,4±0,1*
Normalization of sleep	5,6±0,2	4,0±0,2*
Disappearance of hoarseness of voice and spastic cough	6,9±0,1	5,2±0,2*
Normalization of nasal breathing	6,4±0,3	5,0±0,1*
Disappearance of itching in the nose	5,5±0,2	4,3±0,2*
Stopping sneezing	5,0±0,2	4,3±0,1*
Cessation of mucous or watery discharge from the nose	8,3±0,3	7,0±0,1*
Normalization of the rhinoscopic picture	14,3±0,4	11,4±0,3*

Note: «*» – $p < 0,001$ compared with the indicators in the first group of patients with allergic rhinitis who received complex conventional therapy.

At the same time, the elimination of the main clinical symptoms of the disease in the second group of patients with allergic rhinitis who received complex treatment in combination with ozone therapy occurred 0.7–2.9 days earlier ($p < 0,001$) than in the first group of patients with allergic rhinitis who received complex conventional therapy. The onset of complete clinical remission in the first group of patients with allergic rhinitis who received complex conventional therapy was noted 16,8±0,4 days after the start of treatment, and in the second group of patients with allergic rhinitis who received complex treatment in combination with ozone therapy – 13,1±0,5 days after the start of treatment. Thus, in the second group of patients with persistent allergic rhinitis who received complex treatment in combination with ozone therapy, the onset of clinical remission was recorded on average 3.7 days earlier than in the first group of patients with persistent allergic rhinitis who received complex conventional therapy.

The results obtained in the study of the parameters of immunological reactivity in the first group of patients with persistent allergic rhinitis who received complex conventional therapy, and in the second group of patients with persistent allergic rhinitis who received complex treatment in combination with ozone therapy are presented in Tables 2 and 3.

From the material shown in table 2, it follows that in the first and second groups of patients with persistent allergic rhinitis during the period of exacerbation of the disease, there was an increase in the relative and absolute number of CD3- lymphocytes ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$), a decrease in the relative number of CD4-lymphocytes ($p < 0,001$, $p < 0,001$), an increase in the relative and absolute number of CD8-lymphocytes ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$), a decrease in the CD4/CD8 immunoregulatory index ($p < 0,01$, $p < 0,001$), a decrease in the relative number of HLA-DR⁺-lymphocytes ($p < 0,001$, $p < 0,01$), a decrease in the relative number of CD16-lymphocytes ($p < 0,001$, $p < 0,001$) with an increase in the absolute number of these cells ($p < 0,001$, $p < 0,001$), an increase in the relative and absolute number of CD20-lymphocytes ($p < 0,05$, $p < 0,05$, $p < 0,001$, $p < 0,001$) in the blood. At the same time, there was no statistically significant difference between the relative and absolute number of populations and subpopulations of lymphocytes in the blood in the first and second groups of patients with allergic rhinitis during the exacerbation of the disease.

During the period of clinical remission, ambiguous changes in the content of lymphocytic cells in the blood were recorded in the first and second groups of patients with persistent allergic rhinitis. Thus, in the first group of patients with allergic rhinitis who received complex conventional therapy (tab. 2), during clinical remission, there was an increase in the relative and absolute number of CD3-lymphocytes ($p < 0,02$, $p < 0,001$), a decrease in the relative number of CD4-lymphocytes ($p < 0,01$), an increase in the relative and absolute number of CD8-lymphocytes ($p < 0,02$, $p < 0,05$), a decrease in the relative number of HLA-DR⁺-lymphocytes ($p < 0,001$), an increase in the relative and absolute number of CD20-lymphocytes ($p < 0,05$, $p < 0,001$) in the blood. In the second group of patients with allergic rhinitis who received complex treatment in combination with ozone therapy (Table 2), during clinical remission, only an increase in the absolute number of CD3-lymphocytes ($p < 0,001$) was recorded and there were no statistically significant changes in the content of other lymphocytic cells in the blood.

Table 2

Populations and subpopulations of lymphocytes in the blood of the first group of sick PAR receiving complex conventional therapy, and in the second group of sick PAR receiving complex treatment in combination with ozone therapy (M±m)

Indicators	Healthy children, n=83	The period of exacerbation of the disease		The period of clinical remission	
		1st group of patients PAR, n=47	2nd group of patients PAR, n=53	1st group of patients PAR, n=47	2nd group of patients PAR, n=53
CD3-l, %	64,10±1,25	72,47±1,38*	79,20±1,80*	68,83±1,41*	65,10±1,02
CD3-l, 10 ⁹ /l	1,04±0,07	1,97±0,16*	1,98±0,18*	1,73±0,12*	1,45±0,12*
CD4-l, %	49,80±0,80	41,63±1,87*	41,82±1,90*	43,70±1,94*	48,27±1,05
CD4-l, 10 ⁹ /l	0,73±0,03	0,90±0,10	0,93±0,12	0,81±0,08	0,62±0,06
CD8-l, %	25,50±0,50	31,83±1,70*	32,72±1,65*	28,76±1,30*	25,13±0,68
CD8-l, 10 ⁹ /l	0,36±0,01	0,60±0,05*	0,58±0,04*	0,45±0,04*	0,32±0,03
IRI CD4/CD8	2,10±0,06	1,50±0,18*	1,53±0,16*	1,82±0,24	1,95±0,19
HLA-DR ⁺ -l, %	19,50±1,06	13,40±1,69	13,87±1,70*	15,73±1,34*	18,50±1,25
HLA-DR ⁺ -l, 10 ⁹ /l	0,33±0,02	0,42±0,02	0,38±0,04	0,39±0,04	0,34±0,05
CD16-l, %	18,20±1,95	12,67±1,18*	12,70±1,09*	17,10±1,81	16,90±1,18
CD16-l, 10 ⁹ /l	0,37±0,05	0,63±0,06*	0,66±0,05*	0,39±0,05	0,37±0,04
CD20-l, %	9,30±0,77	11,73±0,91*	11,57±0,73*	12,10±0,76*	9,73±0,64
CD20-l, 10 ⁹ /l	0,17±0,02	0,34±0,03*	0,28±0,03*	0,33±0,03*	0,22±0,03

Note: «*» - p<0,05–0,001 compared with the indicators in practically healthy children.

Table 3

The content of immunoglobulins and circulating immune complexes in blood serum, phagocytosis indicators in the first group of patients with PAR receiving complex conventional therapy, and in the second group of patients with PAR receiving complex treatment in combination with ozone therapy (M±m)

Indicators	Healthy children, n=83	The period of exacerbation of the disease		The period of clinical remission	
		1st group of patients PAR, n=47	2nd group of patients PAR, n=53	1st group of patients PAR, n=47	2nd group of patients PAR, n=53
IgG, g/l	8,90±0,14	11,15±0,38*	11,22±0,40*	10,24±0,20*	9,07±0,15
IgA, g/l	0,86±0,03	1,03±0,14	1,01±0,12	0,99±0,14	1,12±0,24
IgM, g/l	1,10±0,04	1,72±0,09*	1,69±0,10*	1,44±0,07*	1,26±0,08
IgE, ME/ml	91,00±26,20	535,80±40,04*	524,80±41,91*	492,30±51,71*	281,50±32,16*
CEC, un.opt.pl.	0,070±0,004	0,067±0,002	0,069±0,003	0,075±0,005	0,070±0,003
FAN, %	66,70±1,11	76,50±1,99*	76,27±2,22*	73,37±1,81*	68,80±2,15
FI	10,80±0,17	8,62±0,97*	8,79±0,93*	9,39±0,50*	10,64±0,14
NST-test, %	17,70±0,69	12,57±1,10*	12,87±0,93*	15,53±0,82*	17,73±0,78

Note: «*» - p<0,05-0,001 compared with the indicators in practically healthy children.

In both groups of patients with persistent allergic rhinitis during the period of exacerbation of the disease (Table 3), shifts in serum immunoglobulin levels were found to be identical in nature, which manifested themselves in an increase in the content of immunoglobulins G (p<0,001, p<0,001) and M (p<0,001, p<0,001), a pronounced increase in the content of immunoglobulin E (p<0,001, p<0,001) in the absence of significant changes in the content of immunoglobulin A and circulating immune complexes in the blood serum. Upon the onset of clinical remission in the first group of patients with allergic rhinitis receiving complex conventional therapy (Table 3), high levels of immunoglobulins G (p<0,001), M (p<0,001) and E (p<0,001) were recorded in the absence of significant changes in the content of immunoglobulin A and circulating

immune complexes in the blood serum. In the second group of patients with allergic rhinitis who received complex treatment in combination with ozone therapy (Table 3), during clinical remission, only an increase in the content of immunoglobulin E (p<0,001) was noted, whereas the content of immunoglobulins G, A, M and circulating immune complexes in blood serum did not differ from their content in blood serum practically healthy children of the control group.

In the first and second groups of patients with persistent allergic rhinitis during the period of exacerbation of the disease (Table 3) there was an increase in the phagocytic activity of neutrophils (p<0,01, p<0,001) with a decrease in the values of the phagocytic index (p<0,05, p<0,05) and the NCT-test (p<0,001, p<0,001). During clinical

remission, in the first group of patients with allergic rhinitis receiving complex conventional therapy (Table 3), an increase in the phagocytic activity of neutrophils ($p < 0,01$) was maintained with a decrease in the values of the phagocytic index ($p < 0,01$) and the NCT-test ($p < 0,05$), whereas in the second group of patients with allergic rhinitis receiving complex treatment in combination with ozone therapy (Table 3), phagocytic activity of neutrophils, phagocytic index and NCT-test values did not differ significantly from phagocytosis indicators in practically healthy children of the control group.

In the first group of children with moderate persistent allergic rhinitis who received complex conventional therapy, $3,9 \pm 0,3$ months after the onset of clinical remission, signs of an exacerbation of the disease reappeared. In the second group of children with moderate persistent allergic rhinitis, who, along with complex conventional treatment, underwent two courses of ozone therapy with an interval of three months between them, clinical signs of an exacerbation of the disease were not recorded for $9,3 \pm 0,2$ months. Thus, the duration of clinical remission in the second group of patients with allergic rhinitis exceeded 2.4 times ($p < 0,001$) its duration in the first group of patients with allergic rhinitis.

Conclusions

1. The inclusion of ozone therapy in the comprehensive treatment of preschool and primary school children suffering from moderate persistent allergic rhinitis ensures a faster onset of complete clinical remission.

2. During the period of clinical remission, normalization of most parameters of immunological reactivity was recorded in the second group of patients with allergic rhinitis who received complex treatment in combination with ozone therapy, unlike patients of the first group who received only complex conventional therapy.

3. The repeated course of complex treatment in combination with ozone therapy (three months after the first course) in the second group of patients with allergic rhinitis ensures the preservation of complete clinical remission, the duration of which exceeds its duration in the first group of patients with allergic rhinitis.

4. The high clinical, immunomodulatory and anti-relapse effects of ozone therapy allow us to recommend its widespread use in a complex of therapeutic measures for persistent allergic rhinitis in children.

Conflict of interest. The authors declare that there is no obvious or potential conflict of interest associated with the publication of the article.

Financing. The study had no sponsorship

Literature/References

1. Namazova L. S. Atopic dermatitis. The attending physician. *Lechaschi Vrach*. 2006; 4: 72–78.
2. Ilyenkova N. A. Allergic rhinitis in children. *Vestnik klinicheskoi bolnitsy No. 51*. 2008; 3 (2): 19–29. (In Russ.)
3. Bosenko Yu. A. Atopicheskiei dermatit i allergicheskii rinit kak etapy voznrastnoi evolyutsii allergicheskikh zabolevaniy u detei pervykh pyati let zhizni. [dissertation] Moscow, 2008. 147 p. (In Russ.)
4. Zaplatnikov A. L. Allergic rhinitis – the view of a pediatrician. *Russian Medical Journal*. 2009; 17 (5): 946–951. (In Russ.)
5. Guseva E. D., Faizullina R. M., Khanova A. K. Causes of nasal breathing disorders in children of different age groups. *Doctor.Ru*. 2012; 4 (72): 22–24. (In Russ.)
6. Polevshchikov A. V. Allergic rhinitis: ways of pharmacological correction. *Lechebnoe delo*. 2006; 2: 53–58. (In Russ.)
7. 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. (In Russ.)
8. Turovsky A. B., Semkina O. V., Kondrashova V. V. Step therapy of allergic rhinitis. *Doctor.Ru*. 2013; 8 (86): 14–19. (In Russ.)
9. Fokkens W. J., Creshati E., dos Santos J. M. et al. Budesonide aqueous nasal spray is an effective treatment in children with perennial allergic rhinitis, with an onset of action within 12 hours. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology. Cochrane Library*. 2002; 89 (3): 279–284.
10. Mandl M., Nolop K., Lutsky B. N. Comparison of once daily mometasone furoate (Nasonex) and fluticasone propionate aqueous nasal spray for the treatment of perennial rhinitis. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology. Cochrane library*. 1997; 79 (3): 237–245.
11. Maslennikov O. V., Kontorshchikova K. N., Gribkova I. A. Guide to ozone therapy. 2-nd ed., rev. and suppl. Nizhny Novgorod, 2008. 326 p. (In Russ.)
12. Maslennikov O. V., Kontorshchikova K. N., Shakhov B. E. Ozone Therapy Guide. 3-rd ed., rev. and enlarged. Nizhny Novgorod, 2012. 332 p. (In Russ.)
13. Pedder V. V., Ovchinnikov Yu. M., Khrustaleva E. V. et al. Ozon/NO-ul'trazvukovye tekhnologii v lechenii zabolevaniy lor-organov. Methodical recommendations. 2-nd ed., rev. and suppl. Omsk, 2013. 40 p. (In Russ.)
14. Belokrinitsky D. V. Metody klinicheskoi immunologii In: *Laboratornye metody issledovaniya v klinike*. Menshikov V. V., editor. Moscow, 1987. (In Russ.)
15. Potapova S. G., Khrustinova N. V., Remizov N. V. et al. Izuchenie poglotitel'noi sposobnosti neutrofilov krovi s ispol'zovaniem chastits lateksa Study of the absorption capacity of blood neutrophils using latex particles. *Problems of Hematology and Blood Transfusion*. 1977; 2: 58–59. (In Russ.)
16. Petrov R. V., Khaitov R. M., Pinegin B. V. Otsenka immunnoi sistemy pri massovykh obsledovaniyakh. *Immunology*. 1992; 6: 51–62. (In Russ.)

УДК 616.311.2-002:616.314-089.23:615.831+616.432.008

DOI 10.24412/2220-7880-2024-3-17-22

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГИНГИВИТА ПРИ ОРТОДОНТИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПОДРОСТКОВ С ГИПОТАЛАМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРИОДА

Колесник К. А., Белоусова А. М.

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», Симферополь, Россия (295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7), e-mail: office@ma.cfuv.ru

Цель: оценить клиническую эффективность фотодинамической терапии для профилактики рецидивов гингивита при ортодонтическом лечении подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода (ГСШ). **Материал и методы:** выполнили проспективное, открытое, рандомизированное, контролируемое

исследование в параллельных группах. Основная группа (31 пациент с ГСПП) – при аппаратурном лечении в лечебно-профилактический комплекс включали фотодинамическую терапию, в группе сравнения (28 пациентов с ГСПП) – при аппаратурном лечении применяли базовые оздоровительные мероприятия. Уровень гигиены рта определяли по индексам Silness – Loe и K. Stallard. Состояние тканей пародонта оценивали с помощью индексов РМА %, кровоточивости, пробы Шиллера-Писарева. Результаты: в основной группе через 3 и 6 месяцев от начала ортодонтического лечения в 93,5% случаев отмечалось хорошее гигиеническое состояние рта. Выявлялись достоверные различия значений индексов Silness–Loe и Stallard между группами наблюдения ($p < 0,05$). Через 6 месяцев от начала аппаратурного лечения значения индекса РМА у подростков основной группы были на 15,05% меньше, а пробы Шиллера–Писарева в 1,5 раза – ниже ($p < 0,05$) показателей группы сравнения. Заключение: использование фотодинамической терапии при ортодонтическом лечении пациентов с ГСПП способствует поддержанию гигиены рта на стабильно хорошем уровне, снижению воспалительной реакции в тканях десны.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, гипоталамический синдром, подростки, ортодонтия, гингивит.

ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF PHOTODYNAMIC THERAPY FOR THE PREVENTION OF GINGIVITIS DURING ORTHODONTIC TREATMENT OF ADOLESCENTS WITH HYPOTHALAMIC SYNDROME OF PUBERTY

Kolesnik K. A., Belousova A. M.

Order of the Red Banner of Labor Medical institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia (295051, Simferopol, Lenin Boulevard, 5/7), e-mail: office@ma.cfuv.ru

The study objectives were to evaluate the clinical effectiveness of photodynamic therapy for the prevention of relapses of gingivitis during orthodontic treatment of adolescents with hypothalamic syndrome (HS) of puberty. Material and methods: we performed open-label, randomized, parallel-group controlled clinical trial. The main group (31 patients with HS) – during orthodontic treatment, photodynamic therapy was included in the preventive complex; in the control group (28 patients with HS) – during orthodontic treatment, basic health measures were used. The level of oral hygiene was determined using the Silness–Loe and K. Stallard indices. The condition of periodontal tissues was assessed using the PMA% indices, bleeding, and the Schiller–Pisarev's test. Results: in the main group, 3 and 6 months from the start of orthodontic treatment, good oral hygiene was noted in 93.5% of cases. Significant differences in the values of the Silness–Loe and Stallard indices were revealed between observation groups ($p < 0.05$). After 6 months from the start of orthodontic treatment, the values of the PMA index in adolescents of the main group were 15.05% lower, and the Schiller–Pisarev's test were 1.5 times lower ($p < 0.05$) than the indicators of the comparison group. Conclusion: the use of photodynamic therapy in the orthodontic treatment of patients with HS helps maintain oral hygiene at a consistently good level and reduce the inflammatory reaction in the gum tissue.

Keywords: photodynamic therapy, hypothalamic syndrome, adolescents, orthodontics, gingivitis.

Введение

В литературных источниках имеются сведения, что при аппаратурном лечении зубочелюстных аномалий нарушается гомеостаз ротовой жидкости, ухудшается гигиеническое состояние рта, снижается функциональная резистентность твердых тканей зуба, могут развиваться воспалительные изменения в тканях пародонта [1–3]. Все эти негативные явления потенцируются при наличии у пациента общих заболеваний организма, в частности эндокринопатий. При ортодонтическом лечении пациентов с нарушениями деятельности желез внутренней секреции высок риск развития очаговой деминерализации эмали, катарального и гипертрофического гингивита, фенестрации и дигесценции альвеолярной кости, корневой резорбции [4–7]. В настоящее время остаются открытыми вопросы профилактики осложнений при лечении зубочелюстных аномалий у подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода с применением несъемной аппаратуры.

Необходимо учитывать, что гипоталамический синдром пубертатного периода – это полиэтиологическое заболевание, и важным компонентом медицинской реабилитации больных является выявление очагов латентной инфекции и их санация [8]. Поэтому при ортодонтическом лечении таких пациентов необходимо использовать методы, которые будут снижать степень

бактериальной нагрузки и предупреждать развитие воспаления в тканях пародонтального комплекса.

В последнее время в практику детской стоматологии начали более широко внедрять антимикробную фотодинамическую терапию [9–13]. Однако, не была изучена эффективность применения этого метода при ортодонтическом лечении пациентов с гипоталамическим синдромом пубертатного периода.

Цель исследования – оценить клиническую эффективность фотодинамической терапии для профилактики рецидивов гингивита при ортодонтическом лечении подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода (ГСПП).

Материал и методы

Для реализации цели было выполнено проспективное, открытое, рандомизированное, контролируемое в параллельных группах исследование. Выделили две группы наблюдения.

Основная группа (31 пациент с ГСПП, 13 юношей и 18 девушек) – при ортодонтическом лечении использовали разработанный лечебно-профилактический комплекс.

Группа сравнения (28 пациентов с ГСПП, 11 юношей и 17 девушек) – при аппаратурном лечении зубочелюстных аномалий применяли базовые оздоровительные мероприятия.

Критерии включения – возраст пациентов от 13 до 17 лет, подростки с ГСПП и зубочелюстными аномалиями, хроническим катаральным гингивитом, информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий. Критерии исключения – отказ пациента или его родителей от участия в исследовании, инфекционные болезни, острые воспалительные заболевания челюстно-лицевой области.

При оценке уровня гигиены рта отмечали количество мягкого зубного налета в придесневой области (индекс Silness–Loe) и площадь зубной бляшки (индекс K. Stallard). Состояние тканей пародонта оценивали с помощью индексов РМА %, кровоточивости, пробы Шиллера–Писарева [14].

Анализ клинических показателей проводили в следующие сроки – в исходном состоянии, через 1, 3 и 6 месяцев от начала аппаратного лечения.

Схема лечебно-профилактических мероприятий в основной группе:

Первое посещение – обучение индивидуальной гигиене рта; подбор средств гигиены; удаление зубных отложений; мотивация к гигиеническому уходу за полостью рта с использованием интегрированного образовательного модуля по санитарному просвещению; сеанс фотодинамической терапии № 1.

Второе посещение – контролируемая чистка зубов; фиксация брекет-системы; сеанс фотодинамической терапии № 2; обучение особенностям гигиены рта.

Через месяц от начала аппаратного лечения – контролируемая чистка зубов; 2 сеанса фотодинамической терапии с интервалами 1 раз в неделю.

Фотодинамическую терапию проводили в соответствии с методикой, разработанной компанией ООО «РЕВИКСАН», Россия (Патент на изобретение RU 2728108C1) по следующему алгоритму:

1. Нанесение геля с фотосенсибилизатором REVIXAN® на область маргинальной десны, десневые сосочки с помощью шприца. Время экспозиции – 10 минут (рис. 1).

2. Удаление геля с поверхности десны дистиллированной водой.

3. Включение аппарата светодиодного REVIXAN DENTAL LED PRO2 (рис. 2) нажатием на механическую кнопку и установка режима сочетанного светового воздействия красный + синий (400 нм + 660 нм).

4. Установка капы в полости рта пациента и воздействие светом 10 минут по таймеру. По окончании процедуры после звукового сигнала происходит автоматическое отключение аппарата.

Для домашнего курса и усиления эффекта фотодинамической терапии пациенты использовали опла-

скиватель REVIXAN с фотосенсибилизатором и индивидуальную капу REVIXAN® DENTAL LED. Способ применения в соответствии с рекомендациями разработчика был следующим: после чистки зубов вечером пациент прополаскивал рот одной-двумя мерными ложками ополаскивателя для полости рта REVIXAN 2–3 минуты. Через 5 минут он помещал в полость рта капу REVIXAN DENTAL LED и включал ее. Через 10 минут капа выключалась самостоятельно.

В ходе статистического анализа определяли для выборок статистические характеристики случайных величин; строили диаграммы для визуального представления отношений числовых данных в выборках; проводили проверку распределения на нормальность; оценивали равенство дисперсий выборок; достоверность различия по измеряемому признаку (значения статистики непараметрического U-критерия Манна–Уитни).

Результаты и их обсуждение

Анализ результатов исследования показал, что в исходном состоянии у подростков обеих групп отмечался низкий уровень гигиены рта согласно значениям индексов Silness–Loe и Stallard. Использование разработанного комплекса мероприятий способствовало улучшению гигиенического состояния рта, которое оставалось стабильно «хорошим» в течение всего срока наблюдения. У подростков группы сравнения по мере увеличения срока ортодонтического лечения определялось постепенное снижение уровня гигиены рта. Так, через месяц после фиксации несъемной аппаратуры у подростков основной группы хороший уровень гигиены рта регистрировался в 41,9% случаев, удовлетворительный – в 51,6% случаев, неудовлетворительный – в 6,45% случаев, в группе сравнения – в 14,3%, 46,4% и 39,3% соответственно. Через 6 месяцев от начала ортодонтического лечения в 93,5% случаев у детей основной подгруппы отмечалось хорошее гигиеническое состояние рта, у подростков группы сравнения в основном (60,7%) определялся удовлетворительный уровень гигиены.

Согласно результатам оценки наличия статистически значимой разности между средними арифметическими значений индексов Silness–Loe и Stallard (табл. 1), следует признать, что с уровнем значимости $P=0,95$ гипотеза H_0 (статистически значимой разности между средними арифметическими нет) принимается для этапа исследования «исходной», для остальных этапов гипотеза H_0 отбрасывается в пользу альтернативной H_1 (статистически значимая разность между средними арифметическими присутствует с заданным уровнем значимости $P=0,95$).



Рис. 1. Гель с фотосенсибилизатором REVIXAN® нанесен на область маргинальной десны и десневые сосочки



Рис. 2. Капа REVIXAN DENTAL LED PRO2 установлена в полости рта

**Значения статистик критерия U Манна–Уитни, сравнение выборок Основная /
Группа сравнения индекса Silness–Loe и Stallard**

Этап исследования	Индекс Silness-Loe		Индекс Stallard	
	Mann-Whitney U, значение Z	Наблюдаемый уровень значимости (асимптот., двусторонний) $p_{asymp.sig}$ M-W U	Mann-Whitney U, значение Z	Наблюдаемый уровень значимости (асимптот., двусторонний) $p_{asymp.sig}$ M-W U
Исходный	-0,202	0,840	-0,158	0,874
После профилактики	-5,890	0,000	-6,041	0,000
1 мес.	-3,437	0,001	-3,356	0,001
3 мес.	-6,328	0,000	-5,949	0,000
6 мес.	-6,641	0,000	-6,629	0,000

В начале клинического исследования была проведена индексная оценка состояния тканей пародонта у подростков с ГСПП основной группы и группы сравнения в исходном статусе. Согласно результатам оценки наличия статистически значимой разности между средними арифметическими значений индекса РМА, пробы Шиллера–Писарева было признано, что с уровнем

значимости $P=0,95$ гипотеза H_0 (статистически значимой разности между средними арифметическими нет) принималась для этапа исследования «исходной», что подтверждало начальную однородность выборок по этим показателям. Описательные статистики пародонтальных индексов у подростков основной группы и группы сравнения на этапах исследования обобщены в таблице 2.

Таблица 2

Описательные статистики пародонтальных индексов у подростков основной группы и группы сравнения на этапах ортодонтического лечения

Индекс	Группа	Сроки	n	Среднее арифм.	Стандартное отклонение	Асимметрия	Экссесс
Шиллера-Писарева	Основная	Исх.	31	1,704	0,424	-0,081	-0,825
	Группа сравнения		28	1,685	0,384	0,255	-0,918
	Основная	После проф.	31	1,253	0,272	0,471	-1,452
	Группа сравнения		28	1,481	0,327	-0,091	-1,156
	Основная	1 мес.	31	1,301	0,296	0,389	-1,368
	Группа сравнения		28	1,881	0,244	-0,372	-1,234
	Основная	3 мес.	31	1,210	0,227	0,676	-0,938
	Группа сравнения		28	1,707	0,206	-0,539	-0,375
	Основная	6 мес.	31	1,102	0,126	0,765	-0,852
	Группа сравнения		28	1,683	0,233	0,234	-0,314
Кровоточивости	Основная	Исх.	31	0,227	0,256	1,581	2,306
	Группа сравнения		28	0,138	0,120	0,225	-1,026
	Основная	После проф.	31	0,000			
	Группа сравнения		28	0,066	0,095	1,060	0,114
	Основная	1 мес.	31	0,049	0,116	2,731	7,788
	Группа сравнения		28	0,244	0,229	0,365	-1,221
	Основная	3 мес.	31	0,027	0,064	1,937	1,868
	Группа сравнения		28	0,214	0,196	0,128	-1,548
	Основная	6 мес.	31	0,000			
	Группа сравнения		28	0,262	0,238	0,182	-1,500

Индекс	Группа	Сроки	n	Среднее арифм.	Стандартное отклонение	Асимметрия	Экссесс
РМА	Основная	Исх.	31	24,500	10,718	-0,207	-0,057
	Группа сравнения		28	23,196	8,547	-0,288	-1,099
	Основная	После проф.	31	12,787	5,127	-0,374	-1,040
	Группа сравнения		28	21,817	8,107	0,032	-0,786
	Основная	1 мес.	31	18,600	6,296	-0,406	-0,889
	Группа сравнения		28	26,896	8,069	-0,073	-0,656
	Основная	3 мес.	31	15,577	5,056	-0,732	-0,301
	Группа сравнения		28	28,732	8,367	-0,216	-1,292
	Основная	6 мес.	31	12,125	4,691	-0,265	-0,600
	Группа сравнения		28	27,178	7,733	-0,271	-1,036

Статистический анализ цифрового материала показал, что после проведения подготовительных лечебно-профилактических мероприятий определялось достоверное снижение степени и интенсивности воспаления в тканях пародонта у подростков обеих групп. Так, значение индекса РМА у подростков с ГСПП основной группы достоверно снизилось на 11,7%, в группе сравнения – на 1,4%. В основной группе показатели пробы Шиллера–Писарева уменьшились в 1,25 раза, в группе сравнения – в 1,1 раза. В основной группе подростков с ГСПП симптом кровоточивости не определялся, в группе сравнения этот показатель снизился в среднем в 2 раза.

Через месяц от начала ортодонтического лечения реактивные воспалительные изменения в тканях пародонта диагностировались в обеих группах. Однако степень выраженности воспаления по показателям индекса РМА в основной группе была на 8,3% ниже, чем в группе сравнения. Интенсивность воспаления в тканях пародонта у подростков с ГСПП основной группы

по пробе Шиллера–Писарева в среднем в 1,5 раза была ниже показателей группы сравнения. В этом периоде наблюдения индекс кровоточивости в группе сравнения был в среднем в 5 раз выше, чем в основной группе.

В динамике ортодонтического лечения (через 3 и 6 месяцев) у подростков основной группы определялось снижение степени и интенсивности воспаления в тканях десны. Значения индекса РМА и пробы Шиллера–Писарева сохранялись на стабильном уровне, и через 6 месяцев от начала аппаратного лечения индекс РМА был на 12,4%, а пробы Шиллера–Писарева в 1,5 раза – ниже исходного показателя. Согласно результатам оценки наличия статистически значимой разности между средними арифметическими индекса РМА, показателей пробы Шиллера–Писарева следует признать (табл. 3), что с уровнем значимости $P=0,95$ для периодов наблюдения – через один, три и шесть месяцев – гипотеза H_0 отбрасывается в пользу альтернативной H_1 (статистически значимая разность между средними арифметическими присутствует с заданным уровнем значимости $P=0,95$).

Таблица 3

Значения статистик критерия U Манна–Уитни, сравнение выборок Основная / Группа сравнения индекса РМА и пробы Шиллера–Писарева

Этап исследования	Mann–Whitney U, значение Z	Наблюдаемый уровень значимости (асимптот., двусторонний) $P_{\text{asymp.sig}}$ M–W U	Mann–Whitney U, значение Z	Наблюдаемый уровень значимости (асимптот., двусторонний) $P_{\text{asymp.sig}}$ M–W U
Исходный	-0,535	0,593	-0,271	0,787
После профилактики	-3,972	0,000	-2,669	0,008
1 мес.	-3,644	0,000	-5,563	0,000
3 мес.	-5,004	0,000	-5,800	0,000
6 мес.	-5,921	0,000	-6,557	0,000

Визуально динамику изменений значений индекса РМА и пробы Шиллера–Писарева у подростков с ГСПП основной группы и группы сравнения на этапах ортодонтического лечения иллюстрируют коробчатые диаграммы (рис. 3, 4).

Качественный их анализ в исходном состоянии показывает фактически идентичные значения среднего арифметического, нижнего квартиля, минимального и максимального значения в выборках, а также минимальное отличие значений верхних квартилей. Однако следует отметить, что даже качественный анализ дает возможность определить, что через 1, 3 и 6 месяцев

от начала ортодонтического лечения медианы значения нижнего и верхнего квартилей в сравниваемых группах значимо отличались.

Заключение

Таким образом, включение фотодинамической терапии в лечебно-профилактические мероприятия, проводимые у ортодонтических пациентов с гипоталамическим синдромом пубертатного периода, способствует поддержанию гигиены рта на хорошем уровне, снижению интенсивности и распространенности воспаления в тканях десны. Так, через 6 месяцев от начала

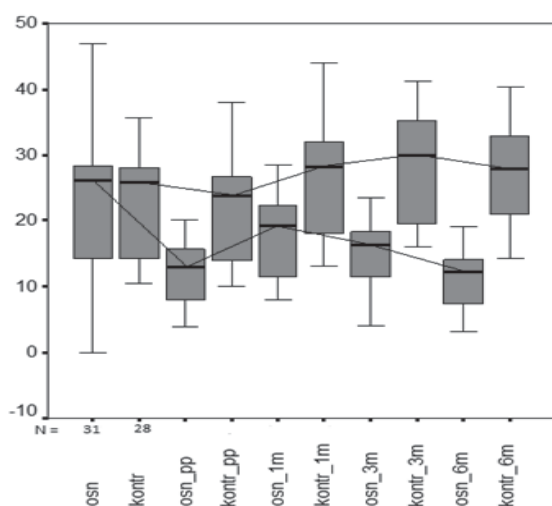


Рис. 3. Коробчатый график значений выборок основной и группы сравнения индекса РМА, включая линии трендов в периоды: исходный, после профилактики, через 1 месяц, 3 месяца и через 6 месяцев

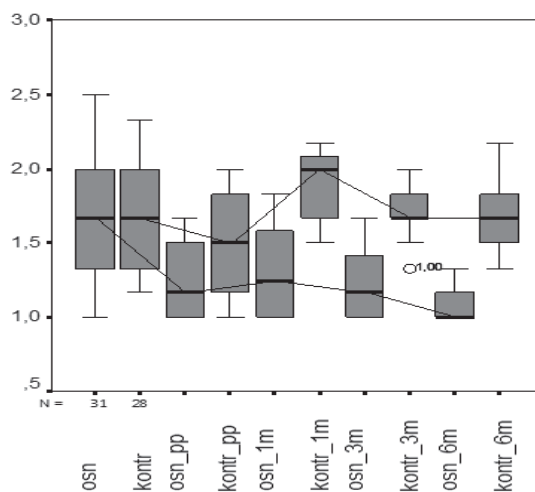


Рис. 4. Коробчатый график значений выборок основной и группы сравнения значений пробы Шиллера–Писарева, включая линии трендов в периоды: исходный, после профилактики, через 1 месяц, 3 месяца и через 6 месяцев

аппаратурного лечения в 93,5% случаев отмечалось хорошее гигиеническое состояние рта, индекс РМА был на 12,4%, а пробы Шиллера–Писарева – в 1,5 раза ниже исходного показателя.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Аверьянов С. В., Гуляева О. А. Эффективность лечения гингивита у пациентов с несъемной ортодонтической техникой // Ортодонтия. 2021. № 4 (96). С. 56. [Aver'yanov S. V., Gulyayeva O. A. The effectiveness of gingivitis treatment in patients with non-removable orthodontic technique. *Ortodontiya*. 2021; 4 (96): 56. (In Russ.)]
2. Vincent-Bugnas S., Borsa L., Gruss A., Lupi L. Prioritization of predisposing factors of gingival hyperplasia during orthodontic treatment: the role of amount of biofilm. *BMC Oral Health*. 2021; 21 (1): 84.
3. Müller L.K., Jungbauer G., Jungbauer R., Wolf M., Deschner J. Biofilm and Orthodontic Therapy. *Monogr Oral Sci*. 2021; 29: 201–213.
4. Котукова Ю. А., Русских А. В. Ортодонтическое лечение детей с сахарным диабетом // Стоматология – наука и практика, перспективы развития: Материалы научно-практической конференции, посвященной 90-летию со дня рождения Л. П. Иванова (в рамках Всероссийской студенческой олимпиады с международным участием «Стоматология Юга 2017», Волгоград, 19 октября 2017 года. Волгоград: Волгоградский ГМУ, 2017. С. 85–87. [Kotukova Yu. A., Russkikh A. V. Ortodonticheskoye lecheniye detey s sakharnym diabetom. *Stomatologiya – nauka i praktika, perspektivy razvitiya: Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchennoy 90-letiyu so dnya rozhdeniya L. P. Ivanova (v ramkakh Vserossiyskoy studencheskoy olimpiady s mezhdunarodnym uchastiyem "Stomatologiya Yuga 2017"*. Volgograd, October 19, 2017. Volgograd: Volgograd SMU, 2017. P. 85–87. (In Russ.)]
5. Денга А. Э. Стоматологический статус пациентов с метаболическим синдромом и хроническим генерализованным пародонтитом в процессе комплексного ортодонтического лечения // Вісник морської медицини. 2020. № 1 (86). С. 108–114. [Den'ga A. E. Dental status of patients with metabolic syndrome and chronic generalized periodontitis in the course of complex orthodontic treatment. *Vіsnik mors'koї meditsini* 2020; 1 (86): 108–114. (In Russ.)]
6. von Bremen J., Lorenz N., Ruf S. Impact of body mass index on oral health during orthodontic treatment: an explorative pilot study. *Eur. J. Orthod*. 2016; 38 (4): 386–92.

7. Alqerban A. Levels of proinflammatory chemokines and advanced glycation end products in patients with type-2 diabetes mellitus undergoing fixed orthodontic treatment. *Angle Orthod*. 2021; 91 (1): 105–110.

8. Яковлева Э. Б., Чермных С. В., Бабенко-Сорокопуд И. В., Демишева С. Г., Корж А. А. Гипоталамический синдром пубертатного периода // Университетская Клиника. 2018. № 3 (28). С. 107–112. [Yakovleva E. B., Chermnykh S. V., Babenko-Sorokopud I. V., Demisheva S. G., Korzh A. A. Gipotalamicheskiy sindrom pubertatnogo perioda. *Universitetskaya Klinika*. 2018; 3 (28): 107–112. (In Russ.)]

9. Суетенков Д. Е., Изгарева О. А., Харитонов Т. Л., Гриценко Е. А. Фотоактивируемая дезинфекция в комплексном лечении стоматологической патологии // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика 2013. № 1 (13). С. 76–79. [Suyetenkov D. Ye., Izgareva O. A., Kharitonova T. L., Gritsenko Ye. A. Photoactivated disinfection in the complex treatment of dental pathology *Izvestiya Saratovskogo universiteta. Novaya seriya. Seriya: Fizika*. 2013; 1 (13): 76–79. (In Russ.)]

10. Кисельникова Л. П., Кузнецова Г. И. Применение фотодинамической терапии при лечении гингивита в детском возрасте // Клиническая стоматология. 2016. № 2 (78). С. 4–8. [Kisel'nikova L. P., Kuznetsova G. I. The use of photodynamic therapy in the treatment of gingivitis in childhood. *Klinicheskaya stomatologiya*. 2016; 2 (78): 4–8. (In Russ.)]

11. Верендеева М. А., Костякова Т. В. Влияние фотоактивируемой дезинфекции на уровень минерализации постоянных моляров с несформированными корнями у детей от 6 до 8 лет // Современная медицина: актуальные вопросы. 2017. № 3 (55). С. 54–58. [Verendeyeva M. A., Kostyakova T. V. The effect of photoactivated disinfection on the mineralization level of permanent molars with unformed roots in children from 6 to 8 years old. *Sovremennaya meditsina: aktual'nyye voprosy*. 2017; 3 (55): 54–58. (In Russ.)]

12. Al-Shammery D., Michelogiannakis D., Ahmed Z. U., Ahmed H. B., Rossouw P. E., Romanos G. E. et al. Scope of antimicrobial photodynamic therapy in Orthodontics and related research: A review. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2019; 25: 456–459.

13. Mannakandath M. L., Kamran M. A., Udeabor S. E., Hameed M. S., Ajmal M., Alshahrani I. Effect of ultrasonic scaling with adjunctive photodynamic therapy on the treatment of gingival inflammation among diabetic patients undergoing fixed orthodontic treatment. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2021; 35: 1023–1060.

14. Детская терапевтическая стоматология / Под ред. Леонтьева В. К., Кисельниковой Л. П. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 952 с. [Leont'yev V. K., Kisel'nikova L. P., editors. *Detskaya terapevticheskaya stomatologiya*. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 952 p. (In Russ.)]

ВЛИЯНИЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Киселева Н. В., Тарловская Е. И., Болдина М. В., Зеляева Н. В.

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия (603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д 10/1), e-mail: ni.na@bk.ru

Цель: оценить качество жизни, связанное с физическим и психологическим состоянием у больных БА, в зависимости от перенесенного COVID-19 в анамнезе. Проведено исследование случай-контроль пациентов с диагнозом БА. Исследование состояло из двух этапов. Первый этап – ретроспективный анализ. Он включал в себя оценку клинических данных 100 пациентов с диагнозом БА до начала пандемии COVID-19. Данные были получены из медицинской документации. (Форма № 025/у «Медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях».) Второй этап был проспективным, все исследуемые были разделены на две группы: пациенты с БА, переболевшие коронавирусной инфекцией с 2020 по 2022 год, (n=60), и пациенты с БА, не болевшие коронавирусной инфекцией (n=40). На данном этапе был произведен сравнительный анализ клинических данных пациентов с БА по группам COVID(+) и COVID(-) до пандемии COVID-19 и на момент осмотра. Далее был проведен сравнительный анализ качества жизни, связанного с физическим и психологическим состоянием у пациентов с БА в зависимости от наличия перенесенного COVID-19 в анамнезе на момент осмотра. Пациенты, перенесшие COVID-19, статистически достоверно отличались от пациентов, не болевших коронавирусной инфекцией, по опроснику SF-36 «Оценка качества жизни», по шкале тревоги и депрессии «HADS» (p<0,005). Пациенты, переболевшие коронавирусной инфекцией, имели более тяжелое течение БА в сравнении с пациентами, не болевшими COVID-19. У данной группы пациентов были более низкие показатели качества жизни по опроснику SF-36 «Оценка качества жизни». Также пациенты с БА, перенесшие COVID-19, имели повышенный уровень тревоги (12,00 [9,00–15,00] против 4,00 [2,00–5,00], p<0,005) и депрессии (10,00 [6,00–12,00] против 3,00 [1,00–4,75], p<0,005. Результаты нашего исследования указывают на негативное влияние коронавирусной инфекции на качество жизни пациентов с БА.

Ключевые слова: COVID-19, бронхиальная астма, SARS-CoV-2, качество жизни, тревога, депрессия.

THE IMPACT OF CORONAVIRUS INFECTION ON THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

Kiselyova N. V., Tarlovskaya E. I., Boldina M. V., Zelyaeva N. V.

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia (603005, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky Sq., 10/1, e-mail: ni.na@bk.ru

Objective: to assess the quality of life associated with the physical and psychological state in patients with asthma, depending on the history of COVID-19.

A case-control study of patients diagnosed with asthma was conducted. The study consisted of two stages. The first stage is a retrospective analysis. It involved assessing the clinical data of 100 patients diagnosed with AD before the onset of the COVID-19 pandemic. Data were obtained from medical records. (Form № 025/y "Medical record of a patient receiving medical care on an outpatient basis").

The second stage was prospective, all study subjects were divided into two groups: patients with asthma who had coronavirus infection from 2020 to 2022 (n=60), and patients with asthma who did not have coronavirus infection (n=40). At this stage, a comparative analysis of the clinical data of patients with asthma in the COVID (+) and COVID (-) groups was carried out before the COVID-19 pandemic and at the time of examination. Next, a comparative analysis of the quality of life associated with the physical and psychological state in patients with asthma was carried out depending on the presence of a history of COVID-19 at the time of examination.

Patients who had COVID-19 were statistically significantly different from patients who did not have coronavirus infection on the SF-36 "Quality of Life Assessment" questionnaire and on the HADS anxiety and depression scale (p <0.005). Patients who had coronavirus infection had more severe asthma compared with patients who did not have COVID-19. This group of patients had lower quality of life scores according to the SF-36 "Quality of Life Assessment" questionnaire. Also, patients with asthma who had COVID-19 had an increased level of anxiety (12.00 [9.00–15.00] versus 4.00 [2.00–5.00], p <0.005) and depression (10.00 [6.00–12.00] vs. 3.00 [1.00–4.75], p < 0.005. The results of our study indicate a negative impact of coronavirus infection on the quality of life of patients with asthma.

Keywords: COVID-19, bronchial asthma, SARS-CoV-2, quality of life, anxiety, depression.

Введение

Бронхиальная астма (БА) представляет глобальную проблему здравоохранения. Согласно Global Initiative for

Asthma [1], 348 млн пациентов во всем мире страдают БА. В РФ, по данным Чучалина А.Г [2], распространенность БА среди взрослых составляет 6,9%, а среди детей

и подростков – около 10%. БА значительно влияет на качество жизни больных. Пациенты с тяжелой и неконтролируемой БА более подвержены ухудшению качества жизни, которое может нарушать повседневную активность [3]. Кроме того, пациенты с БА значительно чаще страдают тревожно-депрессивными расстройствами, чем пациенты, не имеющие диагноза БА [4].

После пандемии COVID-19 возникают распространенные стойкие симптомы, которые отрицательно влияют на физическую функцию и качество жизни, участие в общественной деятельности, а также снижают работоспособность [5].

Mitrović-Ajtić O. и др. [6] в своем исследовании показали, что через год после острой инфекции COVID-19 у пятой части пациентов наблюдалось значительное снижение качества жизни (КЖ). Тревога, боль и дискомфорт были наиболее распространенными проблемами (33–35%), которые влияли на качество жизни пациентов после COVID-19 на этапах наблюдения через 6 и 12 месяцев [7]. В литературе имеется ограниченная информация о том, как коронавирусная инфекция влияет на качество жизни пациентов с БА.

Цель: оценить влияние коронавирусной инфекции на качество жизни пациентов с бронхиальной астмой.

Задача: провести сравнительный анализ качества жизни, связанного с физическим и психологическим состоянием у пациентов с БА в зависимости от наличия COVID-19 в анамнезе на момент осмотра.

Материал и методы

Проведено исследование случай-контроль пациентов с диагнозом БА. В анализ были включены 100 больных, из которых 60 перенесли коронавирусную инфекцию в форме легкой, средней и тяжелой степени тяжести, подтвержденную положительным результатом полимеразной цепной реакции (ПЦР), и находились на амбулаторном или стационарном лечении по поводу COVID-19. Контрольная группа состояла из 40 пациентов с диагнозом БА, которые официально не болели коронавирусной инфекцией, то есть у пациентов был отрицательный ПЦР-тест в момент обращения за медицинской помощью при клиническом подозрении на COVID-19 инфекцию, а при наличии внебольничной пневмонии по компьютерной томографии легких (КТ легких) отсутствовала высокая вероятность вирусного генеза, включая SARS-CoV-2. Критериями включения являлись: возраст пациентов старше 18 лет, наличие диагноза БА до пандемии коронавирусной инфекции. Набор пациентов осуществлялся на базе Нижегородского областного пульмонологического центра. Все пациенты были включены в исследование после подписания информационного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст пациентов младше 18 лет, не подтвержденная с помощью ПЦР-теста коронавирусная инфекция, при наличии пневмонии – низкая или средняя вероятность вирусного генеза, в том числе COVID-19, коматозные, делириозные состояния, хроническая алкогольная интоксикация и/или наркотическая зависимость, тяжелые когнитивные нарушения и психические расстройства, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), беременность и лактация, отказ в подписании информационного согласия на участие в исследовании.

Исследование состояло из двух этапов. Анализ первого этапа был ретроспективным. Он включал в себя оценку клинических данных 100 пациентов с диагнозом БА до начала пандемии COVID-19. Данные были получены из медицинской документации. (Форма № 025/у

«Медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях».) На данном этапе оценивали клиническую характеристику пациентов: степень тяжести и контроль БА, наличие дневных и ночных симптомов, ограничение в повседневной активности и ступень терапии.

Второй этап был проспективным. Все исследуемые были разделены на две группы: пациенты с БА, переболевшие коронавирусной инфекцией с 2020 по 2022 год, (n=60), и пациенты с БА, не болевшие коронавирусной инфекцией (n=40). На данном этапе был произведен сравнительный анализ клинических данных пациентов с БА по группам COVID(+) и COVID(-) до пандемии COVID-19 и на момент осмотра. Далее был проведен сравнительный анализ качества жизни, связанного с физическим и психологическим состоянием у пациентов с БА в зависимости от наличия перенесенного COVID-19 в анамнезе на момент осмотра. Качество жизни оценивалось по опроснику SF-36 «Оценка качества жизни» [8]. Уровень депрессии и тревоги оценивали с помощью шкалы тревоги и депрессии HADS [9].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы SPSS Statistics 26.0. Принадлежность выборки к распределению определяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. В случае, если распределение статистически значимо не отличалось от нормального, для описания центральной тенденции и меры рассеяния применялись среднее выборочное значение и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), а в случае, при котором распределение статистически значимо отличалось от нормального, использовали медиану и квартили ($Me [Q1; Q3]$).

При сравнительном анализе показатели SF-36, а также шкалы тревоги и депрессии у пациентов с БА, переболевших коронавирусной инфекцией и не болевших COVID-19, сравнивались с использованием U-критерия Манна–Уитни. Значение $p < 0,05$ считалось значимым. Были проведены непараметрические тесты для двух независимых выборок (пациенты с БА, болевшие COVID-19, и пациенты с БА, не болевшие COVID-19) для сравнения средних показателей компонентов качества жизни SF-36, а также шкалы тревоги и депрессии «HADS».

Результаты и их обсуждение

В исследовании было включено 100 пациентов (11 мужчин и 89 женщин) в возрасте от 18 до 85 лет (средний возраст $61,44 \pm 12,1$ года) с подтвержденным диагнозом БА до начала пандемии COVID-19. Диагноз БА был верифицирован на основании федеральных клинических рекомендаций по БА. Все пациенты были ретроспективно проанализированы в зависимости от наличия COVID-19 в анамнезе (группа COVID(+), группа COVID(-)). В каждой группе оценивались клинические характеристики пациентов с БА: степень тяжести и контроль БА, наличие дневных и ночных симптомов, ограничение в повседневной активности и ступень терапии до начала пандемии COVID-19.

Группа COVID(-) включала в себя 40 пациентов (34 женщин и 6 мужчин), не болевших коронавирусной инфекцией. Средний возраст пациентов в данной группе составил $61,8 \pm 12,8$ года. Из них 15% (n=6) имели легкую степень тяжести БА, 85% (n=34) имели среднюю степень тяжести БА. Все пациенты имели дневные симптомы разной интенсивности. 45% (n=18) пациентов имели слабые симптомы болезни, которые могли быть не ежедневными. 55% (n=22) пациентов имели ежедневные симптомы заболевания средней интенсивности.

95% (n=38) не имели ночных пробуждений от симптомов болезни, 5% (n=2) испытывали ночные пробуждения. 30% (n=12) пациентов имели полный контроль над заболеванием, 70% (n=28) пациентов имели частичный контроль. 45% (n=18) пациентов находились на 2–3-й ступени терапии по классификации GINA, 55% (n=22) находились на 4-й ступени терапии. В данной группе отсутствовало ограничение в повседневной активности.

Группа COVID(+) включала в себя 60 пациентов (54 женщины и 6 мужчин), перенесших коронавирусную инфекцию. Средний возраст пациентов в данной группе составил 61,2 ±11,7 года. Из них 48,3% (n=29) имели легкую степень тяжести БА, 51,7% (n=31) имели среднюю степень тяжести БА. Все пациенты имели дневные симптомы разной интенсивности. 68,3% (n=41) пациентов имели слабые и не ежедневные симптомы болезни, 31,7% (n=19) пациентов имели ежедневные симптомы заболевания средней интенсивности, 76,7% (n=46) не имели ночных пробуждений от симптомов болезни, 23,3% (n=14) испытывали ночные пробуждения

от симптомов заболевания несколько раз за неделю. 10% (n=6) пациентов имели полный контроль над заболеванием, 73,3% (n=44) пациентов имели частичный контроль, 16,7% (n=10) имели неконтролируемое течение БА. 78,3% (n=47) пациентов находились на 2–3-й ступени терапии по классификации GINA, 21,7% (n=13) находились на 4 ступени терапии. Ограничение в повседневной активности испытывали 11,7% (n=7) пациентов.

В проспективном анализе на момент осмотра в каждой группе также оценивалась клиническая характеристика пациентов с БА, где были получены следующие результаты: клиническая характеристика пациентов с БА в группе COVID(-) на момент осмотра статистически не отличалась от клинической характеристики данных пациентов до начала пандемии COVID-19 по данным ретроспективного анализа ($p>0,005$). Пациенты, не болевшие коронавирусной инфекцией, на момент осмотра чувствовали себя примерно так же, как и до пандемии COVID-19 (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с БА, не болевших COVID-19

Показатель	До пандемии	На момент осмотра	p. ratio
Легкая степень тяжести, n (%)	6 (15)	6 (15)	1,000
Средняя степень тяжести, n (%)	34 (85)	34 (85)	1,000
Слабые дневные симптомы, n (%)	18 (45)	17 (42,5)	0,317
Дневные симптомы средней интенсивности, n (%)	22 (55)	23 (57,5)	0,317
Ночные симптомы отсутствовали, n (%)	38 (95)	39 (97,5)	0,564
Ночные симптомы присутствовали, n (%)	2 (5)	1 (2,5)	0,564
Ограничения активности нет, n (%)	40 (100)	40 (100)	0,317
Полный контроль над заболеванием, n (%)	12 (30)	17 (42,5)	0,059
Частичный контроль над заболеванием, n (%)	28 (70)	23 (57,5)	0,059
2–3-я ступень терапии по GINA, n (%)	18 (45)	16 (40)	0,527
4-я ступень терапии по GINA, n (%)	22 (55)	24 (60)	0,527

*p. ratio – статистическая значимость различий

Клиническая характеристика пациентов с БА в группе COVID(+) на момент осмотра статистически значимо отличалась от клинической характеристики данных пациентов до начала пандемии COVID-19

по многим показателям ($p<0,005$). Пациенты, перенесшие коронавирусную инфекцию, клинически чувствовали себя хуже на момент осмотра, чем до пандемии COVID-19 (табл. 2).

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов с БА, перенесших COVID-19

Показатель	До пандемии	На момент осмотра	p. ratio
Легкая степень тяжести, n (%)	29 (48,3)	0 (0)	0,000
Средняя степень тяжести, n (%)	31 (51,7)	31 (51,7)	1,000
Тяжелая степень тяжести, n (%)	0 (0)	29 (48,3)	0,000
Слабые дневные симптомы, n (%)	41 (68,3)	16 (26,7)	0,000
Дневные симптомы средней интенсивности, n (%)	19 (31,7)	27 (45,0)	0,144
Сильные дневные симптомы, n (%)	0 (0)	17 (28,3)	0,000
Ночные симптомы отсутствовали, n (%)	46 (76,7)	21 (35,0)	0,000
Ночные симптомы присутствовали, n (%)	14 (23,3)	39 (65,0)	0,000
Ограничения активности нет, n (%)	53 (88,3)	16 (26,7)	0,000
Ограничение активности есть, n (%)	7 (11,7)	44 (73,3)	0,000
Полный контроль над заболеванием, n (%)	6 (10)	0 (0)	0,000
Частичный контроль над заболеванием, n (%)	44 (73,3)	9 (31,7)	0,000
Отсутствие контроля, n (%)	10 (16,7)	41 (68,3)	0,000
2–3-я ступень терапии по GINA, n (%)	47 (78,3)	4 (6,7)	0,000
4-я ступень терапии по GINA, n (%)	13 (21,7)	27 (45,0)	0,027
5-я ступень терапии по GINA, n (%)	0 (0)	29 (48,3)	0,000

*p. ratio- статистическая значимость различий

При сравнительном анализе качества жизни, уровня тревоги и депрессии между группами COVID(+) и COVID(-) на момент осмотра выявились статистически значимые различия по всем шкалам ($p < 0,005$). Пациенты, перенесшие COVID-19, статистически достоверно отличались от пациентов контрольной группы COVID(-) по опроснику SF-36 «Оценка качества жизни», который включает в себя 8 шкал: физическое функцио-

нирование; ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; интенсивность боли; общее состояние здоровья; жизненная активность; социальное функционирование; ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; психическое здоровье. По шкале тревоги и депрессии «HADS» были также выявлены статистически значимые различия ($p < 0,005$) (табл. 3).

Таблица 3

Сравнительный анализ качества жизни у пациентов с БА по шкалам опросника SF-36 и по шкалам тревоги и депрессии «HADS» в зависимости от наличия COVID-19 в анамнезе на момент осмотра.

Показатель	COVID-19(+)	COVID-19(-)	p. ratio
Физическое функционирование, баллы	40,00 [26,25–63,75]	80,00 [70,00–90,00]	0,000
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, баллы	22,50 [0,00–68,75]	100,00 [75,00–100,00]	0,000
Интенсивность боли, баллы	41,00 [32,00–62,00]	77,75 [51,25–100,00]	0,000
Общее состояние здоровья, баллы	35,00 [25,00–49,25]	66,00 [60,00–82,00]	0,000
Жизненная активность, баллы	35,00 [16,25–50,00]	75,00 [65,00–85,00]	0,000
Социальное функционирование, баллы	50,00 [37,50–75,00]	100,00 [87,50–100,00]	0,000
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, баллы	33,30 [0,00–100,00]	100,00 [100,00–100,00]	0,000
Психическое здоровье, баллы	48,00 [36,00–59,00]	76,00 [68,00–87,00]	0,000
Тревога, баллы	12,00 [9,00–15,00]	4,00 [2,00–5,00]	0,000
Депрессия, баллы	10,00 [6,00–12,00]	3,00 [1,00–4,75]	0,000

* COVID-19(+) – болел COVID-19, COVID-19(-) не болел COVID-19
p. ratio – статистическая значимость различий

Пациенты, переболевшие коронавирусной инфекцией, имели более низкие показатели в сравнении с пациентами, не болевшими COVID-19, по всем шкалам опросника SF-36 «Оценка качества жизни». У пациентов, перенесших COVID-19, были более низкие показатели общего здоровья: они испытывали более сильную физическую боль, которая мешала заниматься им работой вне дома и по дому, у пациентов значительно ограничивалось выполнение физических нагрузок, таких как занятия спортом, пешие прогулки, подъем по лестнице.

У пациентов, перенесших COVID-19, в сравнении с пациентами, не болевшими коронавирусной инфекцией, были значительно ограничены социальные контакты, снижен уровень общения с коллегами и близкими людьми в связи с ухудшением психологического состояния.

Пациенты, не болевшие COVID-19, имели более высокие показатели общего состояния здоровья, в меньшей степени испытывали физическую боль. Как физическое, так и эмоциональное состояние не мешали выполнению

работы и другой повседневной деятельности, а также не ограничивали их социальную активность.

При анализе госпитальной шкалы тревоги и депрессии «HADS» были получены следующие результаты: пациенты, переболевшие COVID-19, по сравнению с пациентами, не болевшими COVID-19, чаще имели клинически выраженную (61,7% против 2,5%, $p < 0,005$) и субклинически выраженную тревогу (21,7% против 5,0%, $p < 0,005$). Лишь 16,7% переболевших COVID-19 против 92,5%, $p < 0,005$ вовсе не испытывали тревогу (рис. 1).

Пациенты, перенесшие коронавирусную инфекцию, чаще, чем пациенты, не переболевшие COVID-19, испытывали повышенный уровень депрессии. Клинически выраженную депрессию испытывали 40,0% против 0%, $p < 0,005$, субклинически выраженную депрессию – 25,0% против 7,5%, $p < 0,005$, не испытывали депрессию всего 35,0% против 92,5%, $p < 0,005$ (рис. 2).

Проведенное нами исследование показало, что SARS-CoV-2 вызывает серьезные долгосрочные физи-

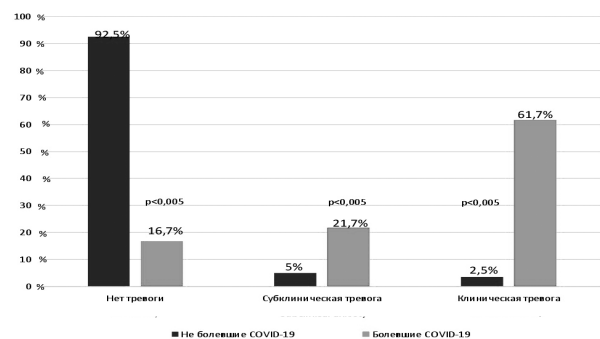


Рис. 1. Уровень тревоги у пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от перенесенной инфекции COVID-19 в анамнезе

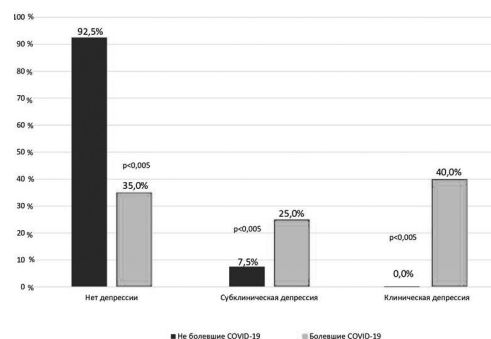


Рис. 2. Уровень депрессии у пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от перенесенной инфекции COVID-19 в анамнезе

ческие и психологические последствия. Пациенты, перенесшие коронавирусную инфекцию, клинически чувствовали себя хуже на момент осмотра, чем до пандемии COVID-19, что нельзя сказать о пациентах, не болевших COVID-19. Оценка качества жизни пациентов с БА, перенесших COVID-19, по опросникам SF-36 и «HADS», была более низкая, в сравнении с группой пациентов, не болевших коронавирусной инфекцией. Аналогичные данные приводят в исследовании Malesevic S. и соавт., в котором они оценивают качество жизни пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию легкой и средней степени тяжести по опроснику SF-36. Пациенты, перенесшие коронавирусную инфекцию, показали более низкие результаты физического и психологического компонента здоровья в опроснике SF-36 по сравнению с качеством жизни в общей популяции Швейцарии до пандемии COVID-19. Пациенты с синдромом длительного COVID-19 (Long-COVID) имели проблемы с выполнением своей обычной деятельности, а также проблемы с болью и тревогой [10].

Исследование Delbressine J. M. и соавт. показало, что уровень физической активности у пациентов с пост-COVID-19-синдромом снижается, и продолжительные симптомы, такие как усталость, одышка и мышечная слабость, мешают пациентам возобновить или поддерживать физическую активность [11].

Nam S. H. и соавт. приводят подобные данные по психологическому компоненту опросника SF-36. Они называют долгосрочное негативное психологическое воздействие COVID-19 «новой волной пандемии» и «постпандемической волной» [12]. Изменению в психическом здоровье особенно подвержены пациенты с хроническими заболеваниями. Распространенность депрессии и тревоги у данной группы пациентов в два-три раза выше, чем у здоровых людей [13]. Именно они могут быть более уязвимы для проблем с психическим здоровьем, вызванных пандемией коронавирусной инфекции (COVID-19), так как они уже входят в группу риска, а наличие тревожного расстройства и депрессии часто связано с сопутствующей медицинской патологией [14]. Что касается пациентов с респираторными заболеваниями, то Wei L. и соавт. [15] и Patella V. и др. [16] в своих исследованиях сообщают, что пациенты с респираторными заболеваниями страдают психической патологией в большей степени, чем остальное население.

В нашем исследовании показано, что 83,4% переболевших COVID-19 имели клинически и субклинически выраженную тревогу и 65% пациентов испытывали клиническую и субклиническую депрессию. Schou T. M. и соавт. объясняют механизмы возникновения тревоги и депрессии, а также снижения качества жизни у пациентов, перенесших COVID-19, тем, что в ответ на периферическую инфекцию клетки врожденного иммунитета вырабатывают провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1 α и β (IL-1 α и IL-1 β), фактор некроза опухоли- α (TNF- α) и интерлейкин-6 (IL-6). Повышенные уровни цитокинов могут привести не только к воспалению и дисфункции легких, но и к развитию психических заболеваний, так как они действуют на центральную нервную систему (ЦНС), вызывая депрессию и тревогу, и тем самым снижают уровень качества жизни пациентов [17].

Заключение

Результаты нашего исследования указывают на негативное влияние коронавирусной инфекции на качество жизни пациентов с БА, а также на течение самого заболевания. У переболевших COVID-19 пациентов ухудша-

ются клинические характеристики БА, что, в свою очередь, может способствовать значительному снижению качества жизни пациентов, повышая уровень тревоги и депрессии. Высокая распространенность депрессивных и тревожных симптомов после COVID-19 может значительно увеличить число пациентов, страдающих депрессивными расстройствами. Для практикующего врача крайне важно оценивать качество жизни пациентов с БА после перенесенной коронавирусной инфекции. Врач-терапевт на приеме по диспансерному учету пациентов с БА может проводить скрининг снижения качества жизни пациентов, а также оценить клинические характеристики БА после перенесенного COVID-19. При выявлении ухудшения течения БА врач обоснованно сможет направить пациентов к врачу-пульмонологу для коррекции терапии, таким образом предупредив у пациентов утяжеление течения БА и ухудшение качества жизни.

Наше исследование показало взаимосвязь между ухудшением основного заболевания и снижением качества жизни больных. Благодаря несложному скринингу врач сможет улучшить качество жизни пациента и снизить риск развития депрессивных и тревожных заболеваний у данной группы 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. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020 Available from: www.ginasthma.org.
2. Chuchalin A. G., Khaltaev N., Antonov N. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *International Journal of COPD*. 2014; 9:963–974.
3. Kharaba Z., Feghali E., El Hussein F. et al. An Assessment of Quality of Life in Patients with Asthma Through Physical, Emotional, Social, and Occupational Aspects. A Cross-Sectional Study. *Front. Public Health*. 2022 Sep. 1; 10: 883784. DOI: 10.3389/fpubh.2022.883784. PMID: 36117601; PMCID: PMC9477115.
4. Перельман Н.Л., Колосов В.П. Многолетняя динамика качества жизни, связанного со здоровьем, у больных бронхиальной астмой // Пульмонология. 2018. Т. 28. № 6. С. 708–714. [Perel'man N.L., Kolosov V.P. Long-term change in health-related quality of life in patients with asthma. *Pulmonologiya*. 2018; 28 (6): 708–714. (In Russ.)] doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-6-708-714.
5. Tabacof L., Tosto-Mancuso J., Wood J. et al. Post-acute COVID-19 Syndrome Negatively Impacts Physical Function, Cognitive Function, Health-Related Quality of Life, and Participation. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2022 Jan 1; 101 (1): 48–52. DOI: 10.1097/PHM.0000000000001910. PMID: 34686631; PMCID: PMC8667685.
6. Mitrović-Ajtić O., Stanisavljević D., Miljatić S. et al. Quality of Life in Post-COVID-19 Patients after Hospitalization. *Healthcare (Basel)*. 2022 Aug 31;10 (9): 1666. DOI: 10.3390/healthcare10091666. PMID: 36141278; PMCID: PMC9498792.
7. Ma Y., Deng J., Liu Q. et al. Long-Term Consequences of COVID-19 at 6 Months and Above: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022; 19: 6865. DOI: 10.3390/ijerph19116865
8. Метько Е.Е., Полянская А.В. Опросник SF-36 как метод оценки качества жизни человека. APRIORI. Серия: Естественные и технические науки. 2018. № 5. С. 5. [Met'ko E. E., Polyanskaya A. V. Questionnaire SF-36 as a method for assessing the quality of human life. *APRIORI. Seriya: Estestvennye i tekhnicheskie nauki*. 2018; 5: 5. (In Russ.)]
9. Махмудова А. А. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) // Инновации. Наука. Образование. 2021. № 26. С. 1830–1835. [Makhmudova A. A. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) *Innovatsii. Nauka. Obrazovanie*. 2021; 26: 1830–1835. (In Russ.)]

10. Malesevic S., Sievi N.A., Baumgartner P. et al. Impaired health-related quality of life in long-COVID syndrome after mild to moderate COVID-19. *Sci. Rep.* 2023 May 12; 13 (1): 7717. DOI: 10.1038/s41598-023-34678-8. PMID: 37173355; PMCID: PMC10175927.

11. Delbressine J.M., Machado F.V.C., Goertz Y.M.J. et al. The Impact of Post-COVID-19 Syndrome on Self-Reported Physical Activity. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021 Jun 3; 18 (11): 6017. DOI: 10.3390/ijerph18116017. PMID: 34205086; PMCID: PMC8199934.

12. Nam S.H., Nam J.H., Kwon C.Y. Comparison of the Mental Health Impact of COVID-19 on Vulnerable and Non-Vulnerable Groups: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021 Oct 15; 18 (20): 10830. DOI: 10.3390/ijerph182010830. PMID: 34682574; PMCID: PMC8535316.

13. Драпкина О.М., Шишкова В.Н., Котова М.Б. Психосоциальные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний в амбулаторной практике. Методические рекомендации для терапевтов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022; 21 (10): 3438. [Drapkina O.M., Shishkova V.N., Kotova M.B. Psychoemotional risk factors for non-communicable diseases in outpatient practice. Guidelines for internists. *Cardiovascular Therapy*

and Prevention. 2022; 21 (10): 3438. (In Russ.) doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3438.

14. Niles A.N., Dour H.J., Stanton A.L. et al. Anxiety and depressive symptoms and medical illness among adults with anxiety disorders. 2015 Feb; 78 (2):109–15. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2014.11.018. Epub. 2014 Nov 25. PMID: 25510186; PMCID: PMC4297513.

15. Wei L., Islam J.Y., Mascareno E.A. et al. Physical and Mental Health Impacts of the COVID-19 Pandemic among US Adults with Chronic Respiratory Conditions. *J. Clin. Med.* 2021 Sep 2; 10 (17): 3981. DOI: 10.3390/jcm10173981. PMID: 34501426; PMCID: PMC8432199.

16. Patella V., Pelaia C., Zunno R., Pelaia G. Biologicals decrease psychological distress, anxiety and depression in severe asthma, despite Covid-19 pandemic. *Respir. Med.* 2022 Aug-Sep; 200: 106916. DOI: 10.1016/j.rmed.2022.106916. Epub. 2022 Jun 27. PMID: 35809428; PMCID: PMC9235286.

17. Schou T.M., Joca S., Wegener G., Bay-Richter C. Psychiatric and neuropsychiatric sequelae of COVID-19 – A systematic review. *Brain Behav. Immun.* 2021 Oct; 97: 328–348. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.07.018. Epub. 2021 Jul 30. PMID: 34339806; PMCID: PMC8363196.

УДК 618.15-002-085

DOI 10.24412/2220-7880-2024-3-28-33

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАРИАНТОВ РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ЭТАПА ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

¹Молчанов О.Л., ¹Гриненко Г.В., ²Шикарная К.Е.

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия (197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8), e-mail: moleg700@mail.ru

²СПб ГБУЗ «Городской перинатальный центр № 1», Санкт-Петербург, Россия (193312, г. Санкт-Петербург, пр-т Солидарности, д. 6)

Диагностика и лечение бактериального вагиноза (БВ) остаются актуальными в настоящее время, ввиду широкого распространения в популяции и частых рецидивов заболевания после лечения. В данном исследовании авторами проведена оценка эффективности различных реабилитационных схем лечения бактериального вагиноза. Цель: на основании результатов катamnестического учета динамики клинических и лабораторных признаков определить эффективность реабилитационных комплексов, направленных на восстановление микроэкологии влагалища при БВ у небеременных женщин репродуктивного возраста. В исследование были включены 132 женщины репродуктивного возраста с установленным диагнозом «бактериальный вагиноз». Были сформированы 4 группы, которые были сопоставимы по основным характеристикам (возраст, фаза менструального цикла, паритет, гинекологические заболевания). В 1-й группе был применен 10-дневный курс комбинированного системного использования метронидазола (500 мг 2 раза в день) с назначением вагинальных свечей с пробиотиком не менее 108 КОЕ; во 2-й группе схема была дополнена молочной кислотой в виде вагинальных свечей 100 мг дважды в сутки; в 3-й группе дополнительно применялось системное назначение аскорбиновой кислоты в дозе 300 мг в день (по 100 мг трехкратно); 4-я группа отличалась от предыдущей пролонгированным режимом приема аскорбиновой кислоты в суточной дозе в 300 мг на протяжении 3 месяцев. Параллельное (одноэтапное) применение 10-дневного лечебного курса, включающего ежедневное системное использование этиотропного антибактериального препарата (метронидазол в дозе 500 мг 2 раза в день), местного назначения пробиотического средства дозой не менее 108 КОЕ, двукратного в сутки вагинального использования свечей с молочной кислотой дозой в 100 мг и системного применения аскорбиновой кислоты дозой в 300 мг в сутки (трехкратный прием по 100 мг) в пролонгированном до 3 месяцев режиме использования позволяет обеспечить стойкий, катamnестически регистрируемый, терапевтический эффект у 84,36% обследуемых в исследуемой группе.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, дисбиоз влагалища, молочная кислота, аскорбиновая кислота.

COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF OPTIONS FOR THE REHABILITATION STAGE OF BACTERIAL VAGINOSIS TREATMENT

¹Molchanov O.L., ¹Grinenko G.V., ²Shikarnaya K.E.

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia (197022, St. Petersburg, Lev Tolstoy St., 6–8), e-mail: moleg700@mail.ru

²St. Petersburg Perinatal Center No. 1, St. Petersburg, Russia (193312, St. Petersburg, Solidarity Ave., 6)

Diagnosics and treatment of bacterial vaginosis (BV) remains relevant at present, due to its widespread prevalence in the population and frequent relapses of the disease after treatment. In this study, the authors assessed the effectiveness of various rehabilitation regimens for the treatment of bacterial vaginosis. Objective. Based on the results of follow-up recording of the dynamics of clinical and laboratory signs, determine the effectiveness of rehabilitation complexes aimed at restoring the vaginal microecosystem in BV in non-pregnant women of reproductive age. The study included 132 women of reproductive age with an established diagnosis of "bacterial vaginosis". Four groups were formed that were comparable in basic characteristics (age, menstrual cycle phase, parity, gynecological diseases). In the 1st group, a 10-day course of combined systemic use of metronidazole (500 mg 2 times a day) was used with the appointment of vaginal suppositories with a probiotic of at least 108 CFU; in the 2nd group, the regimen was supplemented with lactic acid in the form of vaginal suppositories 100 mg twice a day; in the 3rd group, systemic administration of ascorbic acid at a dose of 300 mg per day (100 mg three times) was additionally used; the 4th group differed from the previous one in a prolonged regimen of taking ascorbic acid at a daily dose of 300 mg for 3 months. Results. Parallel (single-stage) use of a 10-day treatment course, including daily systemic use of an etiotropic antibacterial drug (metronidazole at a dose of 500 mg 2 times a day), local administration of a probiotic agent at a dose of at least 108 CFU, twice-daily vaginal use of suppositories with lactic acid at a dose of 100 mg and systemic use of ascorbic acid at a dose of 300 mg per day (three times a day, 100 mg) in a prolonged regimen of use up to 3 months allows for a stable, follow-up-registered, therapeutic effect in 84.36% of subjects in the study group.

Keywords: bacterial vaginosis, vaginal dysbiosis, lactic acid, ascorbic acid.

Введение

Инфекционно-воспалительные и дисбиотические заболевания влагалища остаются актуальной проблемой для акушерско-гинекологической науки. Вопросы диагностики и лечения бактериального вагиноза (БВ) актуальны по причине распространения данного заболевания в популяции, возможности серьезных осложнений для рожениц и новорожденных, ухудшения показателей качества жизни и репродуктивного потенциала населения [6, 8, 10]. Встречаемость БВ в структуре инфекционной патологии влагалища высока. С частотой до 87% БВ диагностируется при наличии патологических белей; у беременных женщин – 15–37% случаев; в целом же данная нозологическая форма составляет от 16 до 65% всей инфекционно-воспалительной и дисбиотической заболеваемости влагалища [1, 5]. За счет колонизации влагалищной микроэкоисотемы представителями ассоциированной с БВ микрофлоры на несколько логарифмических позиций повышается значение общего микробного числа, при этом имеет место количественное снижение присутствия резидентных лактобацилл. Традиционно значимой составляющей патогенеза БВ рассматривается дефицит содержания во влагалищной жидкости (ВЖ) молочной кислоты. Принято рассматривать данный метаболит основным фактором, обеспечивающим поддержание нормальных значений кислотности содержимого влагалища в диапазоне 3,8–4,2. Поскольку лактат продуцируют лактобактерии, принято определять причинно-следственную связь с их количеством в аспекте поддержания статуса нормы и формирования БВ [6, 11]. Очевидно, что этиотропные препараты, являющиеся важной компонентой фармакологического арсенала, в полной мере не способны кардинально решить проблему инфекционных заболеваний в гинекологической практике. Примером тому является малоэффективность подхода к лечению БВ только антибактериальными и антисептическими средствами без назначения реабилитационных схем, базирующихся на микробной трансплантации, модуляции кислотности, осмолярности и состава влагалищной жидкости. Доказано, что результаты подобной врачебной тактики краткосрочны и сопряжены с рецидивом заболевания при катamnестическом учете уже по истечении первого месяца наблюдения [2, 3, 9, 12]. Второй этап лечения БВ рассматривается в качестве реабилитационного. Предлагаемые средства в основном относятся к группам про- и пребиотиков, модуляторов кислотности. Широко

используются препараты на основе молочной кислоты. Однако учет результатов лечения показывает, что эффект от лечения далеко не всегда устойчив во времени [2, 4, 7].

Таким образом, представляются актуальным направлением теоретическое обоснование и практическое внедрение в клиническую практику новых, доступных для врача схем метаболической коррекции, направленных на модуляцию звеньев микроэкоисотемы влагалища.

Материал и методы

В период с 2015 по 2023 год на базе СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 17 женская консультация № 9» нами произведено исследование, в которое были включены 162 женщины репродуктивного возраста. Цель исследования – на основании динамики клинических и лабораторных признаков определить катamnестическую эффективность реабилитационных комплексов, направленных на восстановление микроэкоисотемы влагалища при БВ. Критерии включения: женщины в возрасте от 18 до 45 лет; отсутствие беременности на момент исследования; отсутствие хронических заболеваний (сахарный диабет, мочекаменный диатез и другие); отсутствие приема поливитаминных комплексов; согласие на участие в исследовании.

Всем женщинам был произведен забор биологического материала для лабораторных исследований. Материал использовался для микроскопического учета влагалищного мазка, цитохимической оценки содержания гликогена в клетках влагалищного эпителия по значениям среднего цитохимического коэффициента (СЦК), а также молекулярно-генетического исследования Фемофлор-16 и Фемофлор – Скрин (ДНК-технологии, Россия), проводили определение выраженности аминокислотного теста.

В соответствии с дизайном исследования были выделены две исследуемые группы: здоровые и пациентки, с установленным диагнозом «бактериальный вагиноз». Основная группа обследованных больных БВ объединила 132 пациентки. Из данной группы, в соответствии с используемыми схемами реабилитационной терапии, были сформированы четыре подгруппы. 30 женщин контрольной группы жалоб не предъявляли, при лабораторном исследовании материала из влагалища поставлен диагноз «нормоценоз».

Анализ динамики клинических и лабораторных показателей стал основой для разработки и определения эффективности схем одноэтапного лечения БВ на основе одновременного использования этиотропного антибакте-

риального средства, микробных трансплантантов, а также применения средств, действие которых направлено на реабилитацию звеньев микроэкосистемы влагалища и восстановление пула резидентной ацидофильной микрофлоры.

Диагноз БВ в исследуемых группах выставлялся на основании критериев Амсея. В таблице 1 представ-

лены основные показатели и степень их выраженности в исследуемых группах на этапе первичной диагностики. Из результатов, представленных в таблицах, видно, что по основным клиническим и лабораторным признакам БВ группы были сопоставимы.

Таблица 1

Встречаемость клинико-лабораторных признаков БВ в исследуемых группах

Показатель	Группа 1 N=33	Группа 2 N=31	Группа 3 N=32	Группа 4 N=36
Обильные влагалищные выделения, %	92,79	89,74	94,00	89,11
Дискомфорт, %	87,88	87,10	90,63	85,00
Аминовый тест, %	93,94	93,55	87,50	91,67
Ключевые клетки, %	100	100	100	100
СЦК (ед. СЦК)	2,07±0,24	1,97±0,24	2,02±0,24	97±0,24
Лейкоциты во влагалищном мазке, в п/зр	5–7	5–7	5–7	5–7
Дисбиоз, %	100	100	100	100

Всем пациенткам было проведено исследование микробиологического состава влагалищного отделяемого в целях количественной и качественной оценки микробиологического сообщества. Результаты представлены в таблице 2. При сравнении количественно-видового

состава вагинальной микрофлоры до начала терапии было установлено, что между группами по показателю «общая бактериальная масса» статистически значимых различий не выявлено, медиана общей бактериальной массы составляла $Lg10^{7,02-7,27}$.

Таблица 2

Количественная и качественная характеристика микробного пейзажа в группах больных БВ перед началом терапии (Фемофлор-16)

Lg числа бактерий методом ПЦР [медиана; верхний-нижний квартили]					
Микроорганизмы	Группа 1 (N=33)	Группа 2 (N=31)	Группа 3 (N=32)	Группа 4 N=36	Р
Общая бактериальная масса	7,27+3,65 [6,4–10,9]	7,23+3,73 [6,6–10,9]	7,02+4,21 [6,1–10,8]	7,27+3,15 [6,4–10,9]	0,874
<i>Lactobacillus</i>	1,95+2,53 [0,0–6,1]	1,78+2,27 [0,0–6,3]	1,08+2,07 [0,0–5,8]	1,68+2,2 [0,0–6,0]	0,844
<i>Enterobacterium</i>	1,44+1,57 [0,0–2,8]	1,65+1,72 [0,0–2,1]	1,30+1,82 [0,0–1,9]	1,54+1,57 [0,0–2,6]	0,173
<i>Streptococcus spp.</i>	2,0+2,35 [0,0–3,4]	1,38+1,74 [0,0–2,5]	1,84+1,2 [0,0–3,4]	1,98+1,74 [0,0–2,5]	0,111
<i>Staphylococcus spp.</i>	1,36+2,02 [0,0–1,2]	1,05+1,61 [0,0–2,0]	1,13+1,98 [0,0–1,7]	1,15+1,61 [0,0–1,6]	0,995
<i>Gardnerella/ Prevotella bivia</i>	4,1+2,63 [0,0–5,4]	3,6+2,47 [0,0–4,8]	4,0+2,67 [0,0–5,1]	3,5+2,27 [0,0–4,6]	0,725
<i>Sheathia spp. / Leptotrichia pp.</i>	1,03+2,1 [0,0–1,1]	0,79+1,81 [0,0–1,0]	0,85+1,91 [0,0–1,0]	0,87+1,81 [0,0–1,1]	0,427
<i>Megasphaera spp/ Veilonella</i>	1,65+2,55 [0,0–2,5]	1,0+2,18 [0,0–1,6]	1,83+2,24 [0,3–4,1]	1,55+2,15 [0,0–2,5]	0,076
<i>Lachnobacterium spp./ Clostridim</i>	1,34+1,85 [0,0–3,4]	0,5+1,20 [0,0–0,5]	0,76+1,37 [0,0–1,2]	0,78+1,37 [0,0–1,2]	0,033
<i>Mobiluncus spp.</i>	1,44+1,83 [0,0–2,11]	1,51+2,21 [0,0–3,2]	1,26+1,72 [0,0–2,1]	1,61+2,22 [0,0–3,0]	0,990
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	1,17+1,94 [0,0–1,8]	1,45+1,48 [0,0–3,6]	1,70+2,13 [0,0–4,1]	1,12+1,94 [0,0–1,8]	0,516
<i>Atopobium vag.</i>	2,69+2,56 [0,0–4,1]	2,68+2,56 [0,0–3,6]	2,14+2,29 [0,0–4,1]	2,66+2,54 [0,0–3,2]	0,109
<i>Mycoplasma</i>	0 [0–0]	0,0 [0–0]	0,0 [0–0]	0 [0–0]	0,356
<i>Candida</i>	0,0 [0–0]	0 [0–0]	0 [0–0]	0 [0–0]	1,000

При этом количественное присутствие лактобактерий было значительно сниженным и соответствовало значениям $Lg10^{1,08-1,95}$. Напротив, группа БВ ассоциированных микроорганизмов *Gardnerella / Prevotella*

bivia количественно была достоверно выше присутствия лактобактерий и в исследуемых группах количественно соответствовало $Lg10^{3,5-4,1}$. Другие группы БВ-ассоциированных микроорганизмов также присут-

ствовали, но количественные показатели их детекции не имели статистически значимых отклонений от значений, соответствующих норме.

Таким образом, на основании анализа полученных результатов можно сделать вывод, что по клинико-лабораторным критериям диагностики БВ отклонения от нормальных значений имели место у всех обследованных пациенток. Особенно значимыми были изменения количественного состава микрофлоры влагалища. На фоне достоверно не отличающихся показателей общей бактериальной массы средние значения титра лактобактерий были значимо снижены, тогда как БВ-ассоциированные микроорганизмы количественно преобладали в общем микробном пуле влагалищной микрофлоры.

После анализа данных, полученных в результате обследования, проводимого на первом визите, и включения пациенток в исследование на втором визите назначалась определенная терапевтическая схема в соответствии с разделением на подгруппы:

1-я группа – 10-дневный курс комбинированного системного использования метронидазола (500 мг 2 раза в день) с назначением вагинальных свечей с пробиотиком не менее 108 КОЕ;

2-я группа – 10-дневный курс комбинированного системного использования метронидазола (500 мг 2 раза в сутки) с двукратным в сутки назначением вагинальных свечей с молочной кислотой в дозе по 100 мг и пробиотиком не менее 108 КОЕ;

3-я группа – 10-дневный курс комбинированного системного использования метронидазола (500 мг 2 раза в день) с двукратным в сутки назначением вагинальных свечей с молочной кислотой в дозе 100 мг, пробиотиком не менее 108 КОЕ и системным назначением аскорбиновой кислоты в дозе 300 мг в день (по 100 мг трехкратно);

4-я группа – 10-дневный курс комбинированного системного использования метронидазола (500 мг 2 раза в день) с двукратным назначением вагинальных свечей с молочной кислотой в дозе по 100 мг, пробиотиком не менее 108 КОЕ и системным назначением аскорбиновой кислоты в дозе 300 мг в день (по 100 мг трехкратно) с пролонгацией приема аскорбиновой кислоты в суточной дозе в 300 мг на протяжении 3 месяцев.

Эффективность лечения, на основании учета динамики диагностических признаков заболевания, оценивали в три этапа: после лечения, катамнестически через 1 месяц и через 3 месяца после окончания терапии. Критериями лабораторной эффективности считали положительную количественную и качественную динамику влагалищной микрофлоры на основании результатов молекулярно-генетического метода Фемофлор-16.

Эффективность проведенной терапии бактериального вагиноза оценивали по следующим категориям:

- выздоровление – лабораторные и клинические признаки БВ не обнаруживаются;
- отсутствие эффекта либо ухудшение – и лабораторные, и клинические проявления БВ не только не исчезли, но в некоторых случаях усилились.

Критериями эффективности проведенного лечения были: нормализация уровня pH ВЖ; отрицательный аминовый тест; нормализация количественно-видового состава влагалищной микрофлоры по данным ПЦР (доминирование ацидофильной микрофлоры) и результатов микроскопии влагалищного мазка (нормоценоз).

Для анализа полученных в процессе выполнения работы исходных данных использовалась система STATISTICA for Windows (версия 12). Сравнение

изучаемых количественных параметров в исследуемых группах осуществлялось с использованием критериев Манна–Уитни, Колмогорова–Смирнова, медианного хи-квадрат и модуля ANOVA, т.к. распределение всех показателей не соответствовало нормальному. Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводилось с помощью непараметрических методов χ^2 , критерия Фишера. Критерием статистической значимости получаемых выводов мы считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В 1-й группе положительная динамика (эффективность лечения составила 93,94%) установлена непосредственно сразу по окончании лечения по таким показателям, как pH ВЖ, аминовый тест, количество ключевых клеток во влагалищном мазке, но по такому показателю, как содержание гликогена в клетках влагалищного эпителия, достоверно значимых изменений обнаружено не было. В результате катамнестического учета вышеуказанных лабораторных показателей определялась отрицательная динамика, которая была расценена как рецидив и требовала повторного лечения, рецидив был зарегистрирован у 70% пациенток. Таким образом, на основании анализа ранних и отдаленных результатов лечения можно сделать вывод, что 10-дневная схема терапии БВ с применением метронидазола 500 мг 2 раза в сутки перорально и с одновременным одноэтапным использованием вагинальных свечей с пробиотиком имеет достаточно выраженный клинический эффект непосредственно сразу после завершения терапевтического курса. Мониторинг результатов свидетельствует о высокой вероятности рецидивирования заболевания.

Во 2-й группе по окончании терапии положительная динамика (эффективность лечения 93,6%) установлена по таким показателям, как pH ВЖ, аминовый тест, количество ключевых клеток во влагалищном мазке и СЦК содержания гликогена в клетках влагалищного эпителия. В результате катамнестического учета вышеуказанных лабораторных показателей определялась отрицательная динамика клинико-лабораторных показателей. Рецидив заболевания был зарегистрирован у 40,0% пациенток. Таким образом, на основании анализа ранних и отдаленных результатов лечения можно сделать вывод, что 10-дневная схема терапии БВ с применением метронидазола 500 мг 2 раза в сутки перорально и с одновременным использованием вагинальных свечей с пробиотиком и молочной кислотой имеет достаточно выраженный клинический эффект непосредственно сразу после завершения терапевтического курса. Мониторинг результатов свидетельствует о высокой вероятности рецидивирования заболевания.

В 3-й группе по окончании лечения эффективность терапии составила 96,88% по таким показателям, как pH ВЖ, аминовый тест, количество ключевых клеток во влагалищном мазке и СЦК по содержанию гликогена в клетках эпителия. В результате катамнестического учета вышеуказанных лабораторных показателей определялась менее выраженная по отношению к первой и второй исследуемым группам отрицательная динамика. Рецидив заболевания был диагностирован у 32% пациенток. Таким образом, на основании анализа ранних и отдаленных результатов лечения можно сделать вывод, что 10-дневная схема терапии БВ с применением метронидазола дозой в 500 мг 2 раза в сутки перорально, вагинальных свечей с пробиотиком, содержащих не менее 108 КОЕ, лактобактерий и влагалищных свечей, содержа-

щих 100 мг молочной кислоты, два раза в день с системным назначением АК в дозе 300 мг в день (троекратно по 100 мг) имеет достаточно выраженный клинический эффект непосредственно сразу после завершения терапевтического курса. Мониторинг результатов лечения свидетельствует о менее выраженной, по отношению к первой и второй исследуемым группам, вероятности рецидивирования заболевания.

Принимая во внимание тот факт, что при системном использовании АК при катamnестической оценке динамики результатов лечения через месяц после окончания терапии была определена тенденция к устойчивости положительных результатов лечения по всем показателям, представилось целесообразным назначить в 4-й группе аскорбиновую кислоту в суточной дозировке 300 мг до этапа катamnестической оценки результатов лечения через 3 месяца. В 4-й группе эффективность лечения после окончания лечения составила 97,23%, но сохранялась у 1 (3,12%) пациентки, через месяц после окончания лечения процент рецидивов составил 2 (6,66%), а рецидив БВ через 3 месяца был зарегистрирован у 8 (32,0%) катamnестически обследованных женщин. В результате оценки изменения клинико-лабораторных показателей было установлено, что непосредственно сразу по окончании лечения имеет место тенденция к положительной динамике по таким показателям, как pH ВЖ, аминотест, количество ключевых клеток во влагалищном мазке и СЦК по содержанию гликогена в клетках эпителия. В результате катamnестического учета вышеуказанных лабораторных показателей определялась менее выраженная по отношению к первой и второй исследуемым группам отрицательная динамика.

Результаты эффективности терапии по частоте раннего и катamnестического учета рецидивов БВ представлены в таблице 3.

Таблица 3

Частота рецидивов бактериального вагиноза в исследуемых группах на разных этапах лечения

Показатель	Визит 3	Визит 4	Визит 5
1-я группа	2 (6,06%) N=33	10 (30,30%) N=30	14 (70,0%) N=20
2-я группа	2 (6,45%) N=31	7 (24,14%) N=29	8 (40,0%) N=21
3-я группа	1 (3,12%) N=32	2(6,66%) N=30	8 (32,0%) N=25
4-я группа	1 (2,77%) N=36	3 (8,82%) N=34	5 (15,66%) N=30

Таким образом, на основании анализа ранних и отдаленных результатов лечения можно сделать вывод, что 10-дневный курс терапии БВ с применением метронидазола 500 мг 2 раза в сутки перорально и с одновременным одноэтапным использованием вагинальных свечей с пробиотиком и молочной кислоты и системное назначение аскорбиновой кислоты в пролонгированном режиме имеет достаточно выраженный клинический эффект как непосредственно сразу после завершения терапевтического курса, так и на протяжении этапов катamnестического учета результатов через месяц и 3 месяца. На основании анализа клинико-лабораторных данных можно сделать вывод о том, что происходит купирование основных признаков бактериального вагиноза, в том числе клинико-лабораторно проявляющееся нормализацией кислотности и количества ВЖ, показателя выраженности аминного теста, количества

«ключевых клеток». Особо следует обратить внимание на факт восстановления внутриклеточных запасов гликогена, что одновременно с нормализацией кислотности влагалищной жидкости с высокой степенью вероятности положительно влияет на поддержание достаточного пула кислотофильной микрофлоры.

Заключение

Параллельное (одноэтапное) применение 10-дневного лечебного курса, включающего ежедневное системное использование этиотропного антибактериального препарата (метронидазол в дозе 500 мг 2 раза в день), местного назначения пробиотического средства дозой не менее 108 КОЕ, двукратного в сутки вагинального использования свечей с молочной кислотой дозой в 100 мг и системного применения аскорбиновой кислоты дозой в 300 мг в сутки (троекратный прием по 100 мг) в пролонгированном до 3 месяцев режиме использования позволяет обеспечить стойкий, катamnестически регистрируемый, терапевтический эффект у 84,36% обследуемых в исследуемой группе.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Анкирская А. С., Муравьева В. В., Карапетян Т. Э. Аэробные вагиниты в структуре оппортунистических инфекций влагалища. Дискуссионный вопрос нозологической терминологии // Акушерство и гинекология. 2013. № 1. С. 21–28. [Ankirkirskaya A. S., Murav'yova V. V., Karapetyan T. E. Aerobic vaginitis in the structure of opportunistic vaginal infections. Controversial issue of nosological terminology. *Obstetrics and Gynecology*. 2013; 1: 21–28. (In Russ.)]
2. Дикке Г. Б. Бактериальный вагиноз: новые аспекты этиопатогенеза и выбора терапевтических стратегий // РМЖ. Мать и дитя. 2019. Т. 2. № 4. С. 307–313. [Dikke G. B. Bacterial vaginosis: new aspects of etiopathogenesis and choice of therapeutic strategies. *RMJ. Mother and Child*. 2019; 2 (4): 307–313. (In Russ.)] DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-4-307-313.
3. Доброхотова Ю. Э., Казанцева В. Д., Бондаренко К. Р. Бактериальный вагиноз: современные противорецидивные стратегии // РМЖ Мать и дитя. Репринт. 2023. С. 61–64. [Dobrokhotova Yu. E., Kazantseva V. D., Bondarenko K. R. Bacterial vaginosis: modern anti-relapse strategies. *RMZh. Mother and Child. Reprint*. 2023: 61–64. (In Russ.)]
4. Жук С. И., Шляхтина А. А. Роль пробиотиков в профилактике гинекологической и акушерской патологии // Репродуктивная медицина. 2017. № 2 (31). С. 5–8. [Zhuk S. I., Shlyakhtina A. A. The role of probiotics in the prevention of gynecological and obstetric pathology. *Reproductive Medicine*. 2017; 2 (31): 5–8. (In Russ.)]
5. Кира Е. Ф., Душкина Е. А., Бадикова Н. С. Биологическая роль кислотности влагалища. Механизмы стабильности и методы коррекции // Акушерство и гинекология. 2013. № 3. С. 102–106. [Kira E. F., Dushkina E. A., Badikova N. S. Biological role of vaginal acidity. Mechanisms of stability and methods of correction. *Obstetrics and Gynecology*. 2013; 3: 102–106. (In Russ.)]
6. Кира Е. Ф., Молчанов О. Л., Семенова К. Е. Биологическая роль молочной кислоты в диагностике вагинальных инфекций // Гинекология. 2014. Т. 16. № 2. С. 9–13. [Kira E. F., Molchanov O. L., Semenova K. E. Biological role of lactic acid in diagnostics of vaginal infections. *Gynecology*. 2014; 16 (2): 9–13. (In Russ.)]
7. Кира Е. Ф. Пробиотики в восстановлении микробиотоза влагалища // Акушерство и гинекология. 2017. № 5. С. 30–36. [Kira E. F. Probiotics in restoration of vaginal microbiocenosis. *Obstetrics and Gynecology*. 2017; 5: 30–36. (In Russ.)]
8. Молчанов О. Л., Кира Е. Ф. Микроэкосистема влагалища. Особенности функционирования в норме // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. 2018. № 1. С. 65–68. [Molchanov O. L., Kira E. F. Vaginal microecosystem. Features of functioning in norm. *Akusherstvo i ginekologiya Sankt Peterburga*. 2018; 1: 65–68. (In Russ.)]

9. Подгорная А. В., Махмутходжаев А. Ш. Бактериальное и антимикробное звенья неспецифического иммунитета влагалища при рецидивирующем бактериальном вагинозе у беременных женщин // Акушерство и гинекология. 2016. 12. С. 66–69. [Podgornaya A. V., Makhmutkhodzhaev A. Sh. Bacterial and antimicrobial links of nonspecific vaginal immunity in recurrent bacterial vaginosis in pregnant women. *Obstetrics and Gynecology*. 2016; 12: 66–69. (In Russ.)] DOI: 10.18565/aig.2016.12.66-69.

10. Роговская С. И., Гомберг М. А. Время перемен. Динамические изменения микробиоты влагалища и лечение вагинальных инфекций // Status Praesens. Гинекология, Акушерство, Бесплодный брак. 2019. № 4. С. 111–117. [Rogovskaya S. I., Gombert M. A. Time for change. Dynamic changes in the vaginal microecosystem and treatment of vaginal infections. *Status praesens. Gynekologiya, akusherstvo, besplodnyi brak*. 2019; 4: 111–117. (In Russ.)]

11. Чилова Р. А., Проклова Г. Ф., Гончаренко И. В. Проблемы дифференциальной диагностики и лечения бактериального вагиноза // РМЖ. Мать и дитя. 2020. № 3 (10). С. 39–43. [Chilova R. A., Proklova G. F., Goncharenko I. V. Problems of differential diagnosis and treatment of bacterial vaginosis. *RMZh. Mother and Child*. 2020; 3 (10): 39–43. (In Russ.)]

12. Bradshaw C. S., Morton A. N., Hocking J. et al. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. *J. Infect. Dis*. 2006; 193: 1478–1486.

13. Donders G. G., Ravel J., Vitali B. et al. Protein Content of Cervicovaginal Fluid Is Altered During Bacterial Vaginosis. *J. Low Genit. Tract. Dis*. 2018; 22 (2): 147–151. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000367

УДК 616-056.257-036:616.37-002

DOI 10.24412/2220-7880-2024-3-33-39

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА ПРИ СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ: РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОМОМЕНТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Пестерева О. В., Симонова Ж. Г., Политова Н. Н.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: olya180352@list.ru

Цель: изучить клинические особенности течения хронического панкреатита при сочетании с ожирением. В поперечном одномоментном исследовании были обследованы 335 пациентов с хроническим панкреатитом, из них 139 мужчин и 196 женщин. Средняя длительность основного заболевания составила $5,05 \pm 0,21$ года. В процессе исследования были сформированы две группы пациентов с хроническим панкреатитом. Группу I ($n=94$) составили пациенты с хроническим панкреатитом при сочетании с ожирением, группу II ($n=126$) – без ожирения. Диагноз «хронический панкреатит» был верифицирован с помощью лабораторных и инструментальных методов в соответствии с клиническими рекомендациями. Частота встречаемости ожирения среди пациентов с хроническим панкреатитом составила 28%. Статистически значимых различий по частоте встречаемости ожирения среди пациентов с алкогольным, билиарным, идиопатическим хроническим панкреатитом нами не было установлено ($p > 0,05$). В сформированных группах I и II (в зависимости от сочетания с ожирением) в группе I болевой синдром отметили 89%, а в группе II – 64% пациентов ($z=4,21$, $p=0,0001$). Частота встречаемости отрыжки воздухом составила в I группе – 95%, а в группе сравнения – 64% ($z=5,39$, $p=0,0001$). Согласно результатам инструментальных методов исследования, в группе I у 80,8% пациентов выявлена повышенная эхогенность поджелудочной железы, в то время как в группе II – лишь у 54% пациентов ($z=4,166$, $p=0,0003$). Среди пациентов группы I стеатоз поджелудочной железы был определен в 95,7% случаев, в то время как в группе II – лишь в 4% ($z=13,627$, $p=0,0001$). Частота встречаемости жирового гепатоза в группе I составила 94%, а в группе II – 14,3% случаев ($z=11,747$, $p=0,0001$). При этом течение хронического панкреатита при сочетании с ожирением сопровождается более значимой частотой встречаемости абдоминальной боли и диспепсических расстройств.

Ключевые слова: хронический панкреатит, клиническая картина, диагностика, ожирение.

CLINICAL FEATURES OF CHRONIC PANCREATITIS IN COMBINATION WITH OBESITY: RESULTS OF A SINGLE-STAGE STUDY

Pestereva O. V., Simonova Zh. G., Politova N. N.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: olya180352@list.ru

The purpose of the research is to study clinical features of chronic pancreatitis in obese patients. The cross-sectional study involved 335 patients with chronic pancreatitis, including 139 men and 196 women. The mean duration of the underlying disease was 5.05 ± 0.21 years. During the study, two groups of patients with chronic pancreatitis were formed. Group I ($n = 94$) consisted of patients with chronic pancreatitis combined with obesity, group II ($n=126$) included patients without obesity. The diagnosis of chronic pancreatitis was verified using laboratory and instrumental evaluation in accordance with the clinical guidelines. The incidence of obesity among the patients with chronic pancreatitis was 28%. We did not register any statistically significant difference in the incidence of obesity among patients with alcoholic, biliary, idiopathic chronic pancreatitis ($p > 0.05$). Depending on the combination with obesity, 89% of the patients in group I and 64% of the patients in group II ($z=4.21$, $p=0.0001$) reported pain. The incidence of air belching was 95% in group I and 64% in the comparison group ($z=5.39$, $p=0.0001$). The instrumental examination showed that 80.8% of the patients in group I had increased pancreatic echogenicity, while in group II – only 54% ($z=4.166$, $p=0.0003$).

In group I, pancreatic steatosis was detected in 95.7% of the patients, while in group II – only in 4% ($z=13.627$, $p=0.0001$). The incidence of fatty hepatosis in group I is 94%, in group II – 14.3% ($z=11.747$, $p=0.0001$). Moreover, the course of chronic pancreatitis in obese people is often characterized by abdominal pain and dyspepsia. The instrumental investigation has revealed a visually detectable increase in the pancreas size and signs of steatosis in combination with signs of fatty hepatosis in obese chronic pancreatitis patients.

Keywords: chronic pancreatitis, clinical presentation, diagnosis, obesity.

Введение

Для современного общества, по мнению ученых, ожирение является одной из наиболее значимых проблем. Прогноз по распространенности ожирения в мире на период с 2020 по 2035 год опубликован во Всемирном атласе по борьбе с ожирением в 2023 году. Всемирная федерация по борьбе с ожирением выражает обеспокоенность тем фактом, что более половины населения земного шара будет иметь высокий индекс массы тела ($ИМТ \geq 25$ кг/м²) к концу этого периода. Если сейчас соотношение людей с ожирением ($ИМТ \geq 30$ кг/м²) составляет 1:7, то в прогнозируемом периоде данное соотношение составит 1:4. Есть опасение, что 1,5 млрд. взрослых людей во всем мире будут страдать от различных форм ожирения [1]. В сборнике Росстата «Здравоохранение в России-2023» имеются сведения, подчеркивающие, что за 2022 г. в стране выявлено на 10% больше новых случаев ожирения по сравнению с предыдущим годом. Из 419 тыс. новых случаев выявлено 108 тыс. случаев ожирения у детей до 14 лет [2].

Ожирение считается гетерогенным мультифакторным хроническим заболеванием, при котором в организме избыточно накапливается жировая ткань. Это представляет угрозу здоровью человека, так как увеличивает риск развития нескольких хронических болезней [3]. На основании накопленных клинических и экспериментальных данных можно говорить о связи между функциональным состоянием желудочно-кишечного тракта и массой тела. Так, в развитии метаболических нарушений органы пищеварения принимают активное участие. И, наоборот, метаболический синдром (МС) оказывает свое негативное влияние на эти органы, в том числе на структурно-функциональное состояние поджелудочной железы [4].

На протяжении длительного времени не изучалась проблема поражения поджелудочной железы при избыточной массе тела и ожирении. Следует отметить, что в настоящее время имеются сведения, указывающие, что ранним прогностическим признаком прогноза тяжести течения острого и хронического панкреатита является ожирение [5–7]. Ряд авторов отмечают, что у лиц с МС развиваются гиперлипидемия, жировая инфильтрация печени и поджелудочной железы, происходит перенасыщение желчи холестерином, а это приводит к образованию мелких камней в билиарном тракте. Патология билиарного тракта (билиарный сладж, холецистолитиаз), характерная для лиц с МС, повышает риск развития как острого, так и хронического панкреатита. Но до сих пор не установлены точные механизмы ассоциативной взаимосвязи ожирения и панкреатитов [8–10].

После 10 лет статистических наблюдений сделан вывод, что природой числа больных панкреатитом составил 75%. Ежегодно в США диагностируют на каждые 100 тысяч населения около 70 тысяч новых случаев ХП. В Европе процент выявления ХП составляет 25–35% трудоспособного населения (чаще у лиц 30–49 лет). В России этот показатель составляет 22%, а среди лиц старше 50 лет его распространенность доходит до 40% [11].

Панкреатит может протекать как в острой, так и в хронической форме с периодами обострений и ремиссий. Острый панкреатит возникает внезапно и может быть опасен для жизни. При хроническом панкреатите воспаление прогрессирует медленно. Этиологическим фактором развития панкреатита у пациентов с ожирением преимущественно определяют заболевания билиарного тракта. При этом часто у пациентов отмечают тяжелые нарушения жирового и углеводного обмена [12–16].

Актуальность изучения распространенности ожирения у пациентов с хроническим панкреатитом далеко не случайна и обусловлена взаимным отягощением патологических состояний, что создает трудности в лечебно-диагностическом процессе, повышает риск обострений, ухудшает прогноз и снижает качество жизни пациентов.

Цель работы – изучить клинические особенности течения хронического панкреатита при сочетании с ожирением.

Материал и методы

В процессе одномоментного поперечного исследования, проведенного в условиях амбулаторного приема на базе ЛПУ Кировской области за период 2020–2023 гг., были обследованы 335 пациентов с хроническим панкреатитом ($n=335$). Постановка диагноза ХП основывалась на комплексной оценке результатов проведенных лабораторных тестов (определение уровней гликемии, эластазы-1 кала) с учетом критериев М-ANNHEIM и инструментальных методов исследования поджелудочной железы (ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ)). С целью классификации параметров пациентов по массе тела использовали индекс Кетле, который является величиной производной от массы и высоты пациента и вычисляется по формуле:

$$ИМТ = \text{масса тела (кг)} / (\text{рост (м)})^2.$$

Полученное значение позволяет разделить параметры массы тела: дефицитная ($ИМТ < 18,5$ кг/м²), нормальная ($ИМТ = 18,5–24,9$ кг/м²), избыточная ($ИМТ = 25,0–29,9$ кг/м²), наличие ожирения ($ИМТ \geq 30$ кг/м²) [17]. Для диагностики абдоминального (висцерального) ожирения измеряли окружность талии (ОТ): $ОТ \geq 94$ см у мужчин и ≥ 80 см у женщин. Критериями включения в исследование явились: возраст от 18 лет до 74 лет, подтвержденный диагноз «хронический панкреатит», согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: сахарный диабет, сердечно-сосудистая патология, хроническая почечная недостаточность, гипотиреоз, тиреотоксикоз, злоупотребление алкоголем.

В процессе исследования для полноты и глубины анализа с учетом критериев включения и исключения нами были сформированы две группы пациентов с хроническим панкреатитом. Группу I ($n=94$) составили пациенты с хроническим панкреатитом при сочетании с ожирением, группу II ($n=126$) – без ожирения. В I группе средний возраст пациентов составил $47,6 \pm 1,7$ года,

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с хроническим панкреатитом (n=335)

Параметры	Группа (n=335)
Мужчины, абс., %	139 (41,49%)
Женщины, абс., %	196 (58,51%)
Возраст, годы (M±σ)	48,6±0,53
Длительность ХП, годы, (M±σ)	5,05±0,21
ИМТ, кг/м ² (M±σ)	25,1±7,31
Дефицитная МТ, абс., %	19 (5,67%)
Нормальная МТ, абс., %	126 (37,61%)
Избыточная МТ, абс., %	96 (28,66%)
Ожирение, абс., %	94 (28,06%)

Распределение пациентов с хроническим панкреатитом по полу и этиологии хронического панкреатита представляет рисунок 1.

Анализ индекса массы тела (ИМТ) у пациентов с хроническим панкреатитом продемонстрировал следующее. Дефицитную массу тела (МТ) имели 19 (5,67%) пациентов, нормальную МТ – 126 (37,61%) пациентов. Избыточная МТ была установлена у 96 (28,66%) пациентов, ожирение – у 94 (28,06%) пациентов с хроническим панкреатитом. В целом частота встречаемости избыточной массы тела и ожирения у пациентов с хроническим панкреатитом составила 56,72%. Оказалось, что избыточную МТ и ожирение имели 60,2% женщин и 51,8% мужчин, принявших участие в исследовании (рис. 2).

В таблице 2 представлена характеристика индекса массы тела у пациентов с хроническим панкреатитом различной этиологии.

Таблица 2

Характеристика массы тела у пациентов с хроническим панкреатитом (n=335)

Показатель ИМТ	Группа I (алкогольный) (n=123)	Группа II (билиарно-зависимый) (n=99)	Группа III (идиопатический) (n=113)	p	z
ИМТ, кг/м ² (M±m)	26,68±5,58	27,53±6,46	27,45±5,52	I–II: 0,690 II–III: 0,775 I–III: 0,422	I–II: 0,713 II–III: 0,673 I–III: 0,879
ИМТ при дефиците МТ, кг/м ² (M±m)	17,79±0,59	18,3±0,14	18,03±0,32	I–II: 0,332 II–III: 0,999 I–III: 0,914	I–II: 0,946 II–III: 0,365 I–III: 0,558
ИМТ при нормальной МТ, кг/м ² (M±m)	22,14±1,59	22,5±1,73	22,91±1,33	I–II: 0,510 II–III: 0,625 I–III: 0,022*	I–II: 0,821 II–III: 0,750 I–III: 1,499
ИМТ при избыточной МТ, кг/м ² (M±m)	28,07±1,53	28,19±0,91	27,26±1,26	I–II: 0,172 II–III: 0,016* I–III: 0,015*	I–II: 1,107 II–III: 1,552 I–III: 1,558
ИМТ при ожирении, кг/м ² (M±m)	33,46±2,93	33,46±2,93	34,15±2,78	I–II: 0,258 II–III: 0,504 I–III: 0,300	I–II: 1,010 II–III: 0,824 I–III: 0,973

Примечание: p – уровень статистической значимости различий между группами; I–II – уровень значимости различий между I и II, II–III – уровень значимости различий между II и III, I–III – уровень значимости различий между I и III группами. *p – уровень статистической значимости p<0,05

Дефицит МТ с большей частотой наблюдался у пациентов с алкогольным ХП (9,76%) по сравнению с таковым у пациентов с билиарным ХП (3%) и идиопатическим ХП (3,5%) (p<0,05). Наименьшая частота избыточной массы тела оказалась у пациентов с идио-

патическим ХП (31,86%) по сравнению с алкогольным ХП (30,89%) и билиарным ХП (22%) (p<0,05). Частота встречаемости ожирения не имела достоверно значимых различий у пациентов с алкогольным (27,64%), билиарным (29,29%) и идиопатическим (27,43%) хроническим

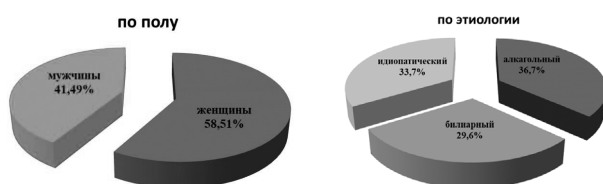


Рис. 1. Распределение пациентов с хроническим панкреатитом по полу и в зависимости от этиологического фактора

панкреатитом ($p > 0,05$). На рисунке 3 представлена частота встречаемости видов панкреатита у пациентов в группах с ожирением и без ожирения.

Клиническая картина у пациентов с хроническим панкреатитом характеризовалась наличием как выраженного болевого синдрома, так и диспепсических расстройств (рис. 4).

Абдоминальная боль была выявлена у 293 (87,5%) пациентов. Локализация боли в левом подреберье оказалась характерна для 265 (79,2%) пациентов. Боль в эпигастральной области отмечали 229 (68,3%), боль в правом подреберье – 207 (61,6%), отрыжку воздухом – 278 (82%) пациентов. Неформленный стул и вздутие живота были отмечены, соответственно, у 130 (38,8%) и 127 (37,9%), горечь во рту – у 105 (31,3%), тошнота – у 77 (22%), рвота – у 55 (16,4%) пациентов. Урчание в животе наблюдалось у 23 (6,9%) пациентов.

Для более детального анализа клинического течения хронического панкреатита нами были сформированы две группы пациентов. Группу I ($n=94$) составили пациенты с хроническим панкреатитом при сочетании с ожирением, группу II ($n=126$) – пациенты с нормальной массой тела. Группы пациентов оказались сопоставимы по возрасту, полу и длительности основного заболевания (табл. 3).

Таблица 3

Клиническая характеристика пациентов с хроническим панкреатитом (при сочетании с ожирением и без ожирения)

Показатели	Группа I (n=94)		Группа II (n=126)		p
	абс.	%	абс.	%	
Мужчины	44	46,2	64	50,79	0,56
Женщины	50	53,2	62	49,21	0,509
Возраст, г (M±σ)	47,6±1,7		49,1±0,9		0,08
Длительность ХП, г (M±σ)	5,79±4,05		4,54±3,5		1,310

Примечание: p – уровень статистической значимости различий между I и II группами; z – z-критерий.

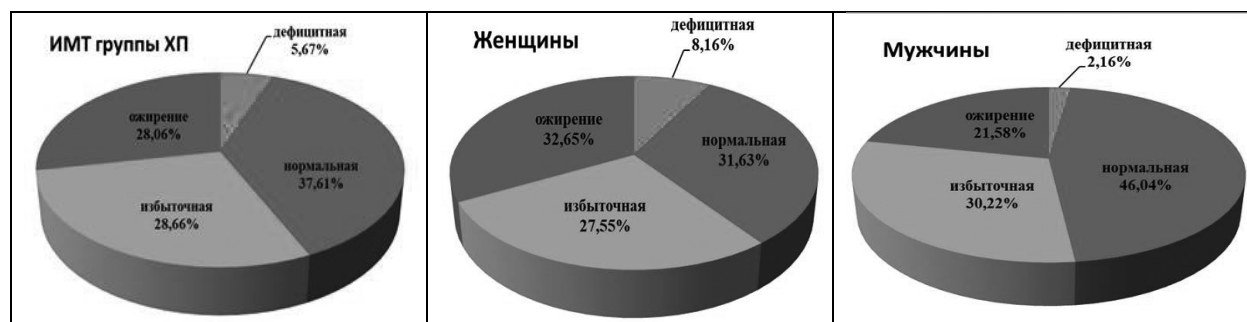


Рис. 2. Распределение пациентов с хроническим панкреатитом в зависимости от индекса массы тела (ИМТ)

С целью выявления и подтверждения наличия изменений структуры поджелудочной железы всем пациентам выполняли инструментальные методы исследования (УЗИ и КТ). В реальной клинической практике метод УЗИ является наиболее доступным и безопасным. Информационное пространство содержит сведения, согласно которым, по результатам УЗИ, у пациентов с ожирением отмечается стеатоз ПЖ, наблюдаются картина неравномерного повышения эхогенности, незначительного нарушения визуализации внутренней структуры органа, нечеткость или смазанность контуров, неоднородность паренхимы ПЖ, ретенционные кисты и псевдокисты, а также увеличенные размеры ПЖ, дилатация главного панкреатического протока более 2 мм [18, 19]. С помощью УЗИ представляется возможным выявление патологических изменений поджелудочной железы, в том числе увеличение жировых отложений в перипанкреатической зоне и забрюшинном пространстве. При этом у таких пациентов течение ХП может сочетаться с поражением печени по типу стеатоза [20]. Характеристика визуализации печени и поджелудочной железы при помощи УЗИ и КТ представлена в таблице 4.

В группе I у 76 (80,8%) пациентов выявлена повышенная эхогенность поджелудочной железы, в то время как в группе II – лишь у 68 (54%) пациентов (80,8% vs 54% случаев, $z=4,166$, $p=0,0003$). Неровность и нечеткость контуров поджелудочной железы в группе I наблюдалась у 66 (54%) пациентов, а в группе II – у 57 (60,6%) ($z=1,18$, $p=0,223$). Органическая патология билиарного тракта была установлена у 53 (56,4%) пациентов группы I, что оказалось более значимо в сравнении с группой II (56,4% vs 35,7% случаев, $z=3,112$, $p=0,0019$). Среди пациентов группы I стеатоз поджелудочной железы был определен у 90 (95,7%) пациентов, в то время как в группе II – у 5 (4%) пациентов (95,7% vs 4% случаев ($z=13,627$, $p=0,0001$). Частота встречаемости жирового гепатоза в группе I составила 94%, а в группе II – 14,3% случаев (94% vs 14,3% случаев, $z=11,747$, $p=0,0001$). Полученные результаты согласуются с опубликованными данными научных исследований, где были установлены поражения поджелудочной железы по типу стеатоза при ожирении. Согласно данным ультразвукового исследования, у пациентов с повышенным ИМТ отмечались увеличение размеров поджелудочной железы, признаки ее липоматоза [20].

Диагностическими критериями поражения ПЖ при метаболическом синдроме, по данным лучевых методов исследования, являются: увеличение размеров ПЖ, дилатация главного панкреатического протока более 2 мм, повышение эхогенности стенки панкреатического протока, неровные контуры ПЖ, неоднородность паренхимы ПЖ, ретенционные кисты и псевдокисты, фокальный острый панкреатит, внутрипротоковые

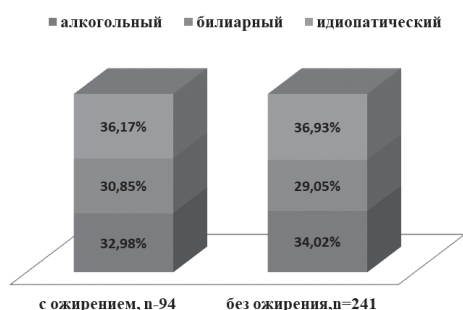


Рис. 3. Частота встречаемости видов панкреатита у пациентов в группах с ожирением и без ожирения



Рис. 4. Структура клинической картины у пациентов с хроническим панкреатитом (n=335)

Таблица 4

Характеристика визуализации органов брюшной полости у пациентов с хроническим панкреатитом при помощи УЗИ и КТ

Выявленные изменения при УЗИ	Группа I (n=94)	Группа II (n=126)	p	z
Повышенная эхогенность паренхимы поджелудочной железы, абс. (%)	76 (80,8)	68 (54)	0,0003	4,166
Неровность контуров поджелудочной железы, абс. (%)	57 (60,6)	66 (52,4)	0,223	1,18
Увеличение части или всего органа, абс. (%)	94 (100)	110 (87,3)	0,0002	3,673
Изменения ГПП, абс. (%)	46 (48,94)	57 (45,24)	0,5864	0,015
Наличие кист, псевдокист, абс. (%)	3 (3,19)	5 (3,97)	0,7598	0,03
Стеатоз печени, абс. (%)	88 (94)	18 (14,3)	0,0001	11,747
Липоматоз (стеатоз) поджелудочной железы, абс. (%)	90 (95,7)	5 (4)	0,0001	13,627
Органическая патология билиарного тракта (признаки холецистита, билиарный сладж, камни ЖП), абс. (%)	53 (56,4)	45 (35,7)	0,0019	3,112

Примечание: p – уровень статистической значимости различий между группами; z – z-критерий

дефекты наполнения, камни и кальцификаты ПЖ, обструкции и стриктуры панкреатического протока. Органы ЖКТ у пациентов с ожирением равноправно участвуют в патогенезе развития ожирения за счет регулирования потока нутриентов, гормональной активности, продукции желчных кислот, а также метаболической активности кишечной микробиоты. Для пациентов с ожирением характерно увеличение жировых отложений в перипанкреатической зоне и забрюшинном пространстве, что может увеличивать риск некроза перипанкреатической клетчатки, частоту нагноительных осложнений заболевания и летальных исходов. У таких больных течение ХП может сочетаться с поражением печени в виде НАЖБП [21].

Наличие взаимосвязи между ожирением и поражением поджелудочной железы не вызывает сомнений. У пациентов с хроническим панкреатитом развивается инкреторная недостаточность поджелудочной железы, которая, в свою очередь, при ожирении отягощается нарушением углеводного и липидного обменов [22]. Известно, что хронический панкреатит у пациентов с ожирением протекает более тяжело, чем у пациентов без ожирения. Выяснено, что исходное ожирение отягощает течение панкреатита и прогноз. Наличие положительной корреляционной связи между клиническими, сонографическими и биохимическими показателями указывает также на участие нарушений липидного и углеводного обменов в патогенезе ХП у больных ожирением. Жировая инфильтрация ацинарных клеток, микроэмболия сосудов поджелудочной

железы жировыми частицами, тромбозы микрососудов с медленным прогрессированием дистрофических изменений в органе способствуют развитию ХП [23]. Хронический рецидивирующий панкреатит сопровождается остаточными структурно-функциональными нарушениями. Все формы хронического панкреатита вызывают необратимые изменения ткани ПЖ [24]. Вне зависимости от этиологии морфологические изменения ПЖ при хроническом панкреатите в значительной степени однотипны. Хронический панкреатит характеризуется воспалением ПЖ с постепенно нарастающей гибелью, атрофией паренхимы и склерозом (фиброзом) стромы. В патологический процесс вовлекаются все структуры ПЖ – ацинусы, островковый аппарат, система протоков, сосуды, нервный аппарат, интерстициальная ткань. Происходят атрофия железистых элементов и замещение их соединительной тканью. Изменения в системе протоков приводят к образованию кист и конгломератов. Возникают различной степени нарушения экзокринной и эндокринной функции ПЖ. Хронический панкреатит может протекать с обострениями и без них, но каждое обострение усугубляет его течение [25].

При анализе клинической картины в группе I болевой синдром отметили 84 (89%) пациентов, а в группе II – 80 (64%) пациентов (z=4,21, p=0,0001). Частота встречаемости диспепсических расстройств оказалась более значимой у пациентов с хроническим панкреатитом при сочетании с ожирением. Частота встречаемости отрыжки воздухом составила в I группе – 95%, а в группе сравнения – 64% (z=5,39, p=0,0001). В I группе неоформ-

ленный стул отметили 65% пациентов, а в группе сравнения – 44% ($z=3,086$, $p=0,002$) (таблица 5). Таким образом, клиническое течение коморбидности хронического панкреатита и ожирения сопровождается более значимой частотой встречаемости абдоминальной боли и диспеп-

сических расстройств в сравнении с изолированным течением хронического панкреатита, что согласуется с опубликованными данными нашего предыдущего исследования [26].

Таблица 5

Характеристика клинической картины у пациентов с хроническим панкреатитом

Показатели	Группа I (n=94)		Группа II (n=126)		z	p
	абс.	%	абс.	%		
Абдоминальная боль	84	89	80	64	4,21	0,0001
Тошнота	31	33	31	25	1,304	0,19
Рвота	18	19	14	11	1,66	0,09
Отрыжка воздухом	89	95	80	64	5,39	0,0001
Горечь во рту	38	40	35	28	1,86	0,0615
Неоформленный стул	61	65	55	44	3,086	0,002

Примечание: p – уровень статистической значимости различий между I и II группами; z – z-критерий.

В целях улучшения качества и прогноза жизни пациентов с ХП имеется необходимость в продолжении изучения проблемы сочетанного течения хронического панкреатита и ожирения, корректировки методов лечения пациентов с рассматриваемой синтропией, разработки оптимальной схемы обследования [27].

Выводы

1. Частота встречаемости ожирения среди пациентов с хроническим панкреатитом составляет 28%.
2. Течение хронического панкреатита при сочетании с ожирением сопровождается более значимой частотой встречаемости абдоминальной боли и диспепсических расстройств в сравнении с пациентами с хроническим панкреатитом без сочетания с ожирением.

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 Obesity Atlas. Available at: www.worldobesity.org/news/economic-impact-of-overweight-and-obesity-to-surpass-4-trillion-by-2035.
2. Александрова Г.А., Ахметзянова Р.Р., Голубев Н.А. и др. Здоровоохранение в России // Статистический сборник, 2023. Росстат, М., 2023. № 3 (46). С. 179. [Aleksandrova G.A., Akhmetzyanova R.R., Golubev N.A. et al. Healthcare in Russia. *Statisticheskii sbornik 2023*. Rosstat, Moscow: 2023; 3 (46): 179. (In Russ.)]
3. Голивец Т.П., Дубоносова Д.Г., Ликризон С.В. Ожирение и ассоциированные с ним заболевания – проблемные вопросы патогенеза и современные стратегии диагностики и лечения // Актуальные проблемы медицины. 2023. Т. 46. № 2. С. 123–143. [Golivets T.P., Dubonosova D.G., Likhizon S.V. Obesity and associated diseases – problematic issues of pathogenesis and modern strategies of diagnosis and treatment. *Aktual'nye problemy meditsiny*. 2023; 46 (2): 123–143. (In Russ.)] DOI: 10.52575/26870940-2023-46-2-123-143.
4. Комиссаренко И.А., Левченко С.В. Нарушение функции кишечника у пациентов с метаболическим синдромом // Лечащий врач. 2022. № 7–8 (25). С. 62–70. [Komissarenko I.A., Levchenko S.V. Gut dysfunction in patients with metabolic syndrome. *Lechashchi vrach*. 2022; 7–8 (25): 62–70. (In Russ.)] DOI: 10.51793/OS.2022.25.8.010.
5. Христич Т.Н., Кендзерская Т.Б. Поджелудочная железа при метаболическом синдроме // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. № 8. С. 83–91. [Khrstich T.N., Kendzerskaya T.B. Pancreas in metabolic syndrome.

Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2010; 8: 83–91. (In Russ.)]

6. Ахмедов В.А., Гаус О.В. Поражение органов гепатобилиарной системы и поджелудочной железы при ожирении // Терапевтический архив. 2017. Т. 89. № 1. С. 128–133. [Akhmedov V.A., Gaus O.V. Involvement of the hepatobiliary system and pancreas in obesity. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017; 89 (1): 128–133. (In Russ.)] doi.org/10.17116/terarkh2017891128–133

7. Старчихина Д.В., Шапкин Ю.Г., Стекольников Н.Ю., Селиверстов П.А. Телосложение как фактор риска развития тяжелого панкреатита // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье. 2021. № 5 (53). С. 73–82. [Starchikhina D.V., Shapkin Yu.G., Stekolnikov N.Yu., Selivyorstov P.A. Body build as a risk factor for the development of severe pancreatitis. *Vestnik meditsinskogo instituta «REAVIZ». Reabilitatsiya, Vrach i Zdorov'e*. 2021; 5 (53): 73–82. (In Russ.)] doi.org/10.20340/vmirvz.2021.5.CLIN.2

8. Косюра С.Д., Павловская Е.В., Стародубова А.В. и др. Поражение поджелудочной железы при ожирении // Лечебное дело. 2016. № 3. С. 100–104. [Kosyura S.D., Pavlovskaya E.V., Starodubova A.V. and al. Pancreatic lesion in obesity. *Lechebnoe delo*. 2016; 3: 100–104. (In Russ.)]

9. Винокурова Л.В., Агафонов М.А., Варванина Г.Г. и др. Билиарная недостаточность при различных этиологических формах хронического панкреатита // Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2015. № 2 (103). Part I. С. 14–18. [Vinokurova L.V., Agafonov M.A., Varvanina G.G. et al. Biliary insufficiency in various etiological forms of chronic pancreatitis. *Doktor.Ru. Gastroehnterologiya*. 2015; 2 (103): I: 14–18. (In Russ.)]

10. Дубцова Е.А., Никольская К.А., Винокурова Л.В., Бордин Д.С. Билиарнозависимый панкреатит (описание клинического случая). Эффективная фармакотерапия // Гастроэнтерология. 2019. № 1 (2). С. 22–26. [Dubtsova E.A., Nikolskaya K.A., Vinokurova L.V., Bordin D.S. Biliary-dependent pancreatitis (description of a clinical case). *Ehffektivnaya farmakoterapiya. Gastroehnterologiya*. 2019; 1 (2): 22–26. (In Russ.)]

11. Li Cl., Jiang, M. Pan, Cq, et al. The global, regional, and national burden of acute pancreatitis in 204 countries and territories, 1990–2019. *BMC Gastroenterol*. 2021; 21:332. doi.org/10.1186/s12876-021-01906-2.

12. Костюкевич О.И. Хронический панкреатит: от патогенеза к терапии // Русский медицинский журнал. 2009. Т. 17. № 19. С. 1283–1288. [Kostyukevich O.I. Chronic pancreatitis: from pathogenesis to therapy. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2009; 17 (19): 1283–1288. (In Russ.)]

13. Аметов А.С., Агафонов П.В., Антонова К.В. и др. Ожирение. Современный взгляд на патогенез и терапию. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 192 с. [Ametov A.S., Agafonov P.V., Antonova K.V. et al. Ozhirenie. Sovremennyyi vzglyad na patogenez i terapiyu. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. 192 p. (In Russ.)]

14. Маев И.В., Москалева А.Б., Сальникова Е.А., Кучерявый Ю.А. Ожирение и болезни поджелудочной железы // Консилиум медикум. 2008. № 1. С. 27–32. [Maev I.V., Moskalyova A.B., Sal'nikova E.A., Kucheryavy Yu.A. Obesity and diseases of the pancreas. *Konsilium medikum*. 2008; 1: 27–32. (In Russ.)]

15. Emerenziani S., Guarino M.P.L., Asensio T.L.M. et al. Role of Overweight and Obesity in Gastrointestinal Disease. *Nutrients*. 2019; 12 (1): 111. DOI: 10.3390/nu12010111.
16. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Ожирение как фактор риска заболеваний пищеварительной системы // Терапевтический архив. 2021. Т. 93. № 8. С. 954–962. [Andreev D.N., Kucheryavy Yu. A. Obesity as a risk factor for diseases of the digestive system. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2021; 93 (8): 954–962. (In Russ.)] DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200983.
17. Пястолова Н.Б. Индекс Кетле как инструмент оценки физического состояния организма // Физическая культура. Спорт. Туризм. Двигательная рекреация. 2020. Т. 5. № 4. С. 43–48. [Pyastolova N.B. Kettle index as a tool for assessing the physical condition of the body. *Fizicheskaya kultura. Sport. Turizm. Dvigatel'naya rekreatsiya*. 2020; 5 (4): 43–48. (In Russ.)]
18. Плотникова Е.Ю. Лабораторная диагностика заболеваний поджелудочной железы // Клинический разбор в общей медицине. 2022. № 6. С. 24–29. [Plotnikova E. Yu. Laboratory diagnostics of pancreatic diseases. *Klinicheskii razbor v obshchei meditsine*. 2022; 6: 24–29. (In Russ.)]
19. Дусмухамедова З.Т., Фазилова А.А., Абзалова М.Я. Характерные особенности ультразвуковой картины хронического панкреатита // Молодой ученый. 2017. № 10 (144). С. 133–136. [Dusmukhamedova Z. T., Fazilova A. A., Abzalova M. Y. Characteristic features of the ultrasound picture of chronic pancreatitis. *Molodoi uchenyi*. 2017; 10 (144): 133–136. (In Russ.)]
20. Кучерявый Ю.А., Москалева А.Б., Маев И.В. и др. Взаимосвязь хронического панкреатита с жировой болезнью печени и нарушениями углеводного обмена у пациентов с ожирением // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2011. № 2. С. 44–49. [Kucheryavy Yu. A., Moskaleva A. B., Maev I. V. et al. Relationship of chronic pancreatitis with fatty liver disease and carbohydrate metabolism disorders in obese patients. *Effektivnaya farmakoterapiya. Gastroenterologiya*. 2011; 2: 44–49. (In Russ.)]
21. Григорьева И.Н., Ефимова О.В., Суворова Т.С. Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы и метаболический синдром: инициирующий фактор или еще один компонент? // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. № 9. С. 86–91. [Grigor'yeva I. N., Efimova O. V., Suvorova T. S. Nonalcoholic fatty disease of the pancreas and metabolic syndrome: an initiating factor or another component? *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2015; 9: 86–91. (In Russ.)]
22. Зыкина Е.Ю., Симонова Ж.Г., Мухамедов В.В. и др. Особенности комплекса интима-медиа общей сонной артерии у больных сахарным диабетом II типа в сочетании с ожирением // Вятский медицинский вестник. 2020. № 2 (66). С. 19–23. [Zykina E. Yu., Simonova Zh. G., Mukhamedov V. V. et al. Features of the intima media complex of the common carotid artery in patients with type II diabetes in combination with obesity. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2020; 2 (66): 19–23. (In Russ.)]
23. Хатьков И.Е., Тюляева Е.Ю., Лесько К.А. и др. Ранняя диагностика хронического панкреатита // Альманах клинической медицины. 2022. Т. 50. № 6. С. 349–356. [Khatkov I. E., Tyulyaeva E. Yu., Les'ko K. A. et al. Early diagnosis of chronic pancreatitis. *Al'manah klinicheskoi meditsiny*. 2022; 50 (6): 349–356. (In Russ.)] doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-049.
24. Григорьева И.Н., Ефимова О.В., Суворова Т.С. Частота ожирения у больных острым панкреатитом, хроническим панкреатитом и раком поджелудочной железы // Ожирение и метаболизм. 2020. Т. 17. № 2. С. 171–178. [Grigor'yeva I. N., Efimova O. V., Suvorova T. S. The frequency of obesity in patients with acute pancreatitis, chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Ozhirenie i metabolism*. 2020; 17 (2): 171–178. (In Russ.)] doi.org/10.14341/omet12329
25. Petrov M.S., Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2019; 16 (3): 175–184. doi: 10.1038/s41575-018-0087-5.
26. Пестерева О.В., Симонова Ж.Г. Особенности клинического статуса у больных с хроническим панкреатитом при сочетании с ожирением. // Вятский медицинский вестник. 2024. № 81 (1). С. 27–32. [Pestereva O. V., Simonova Zh. G. Characteristics of clinical status in patients with chronic pancreatitis associated with obesity. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2024; 81 (1): 27–32. (In Russ.)] doi: 10.24412/2220-7880-2024-1-29-32.
27. Пестерева О.В., Симонова Ж.Г. Хронический панкреатит и ожирение: есть ли точки соприкосновения? // Вятский медицинский вестник. 2022. № 4 (76). С. 99–103. [Pestereva O. V., Simonova Zh. G. Chronic pancreatitis and obesity: are there points of contact? *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2022; 4 (76): 99–103. (In Russ.)]

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК [616-003.922+616-092.9]: 577.11

DOI 10.24412/2220-7880-2024-3-40-44

КЛЕТОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ДЕРМЫ АТРОФИЧЕСКОГО РУБЦА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

¹Никонорова В. Г., ^{2,3,4}Гайворонский И. В., ⁵Железнов Л. М., ²Криштон В. В., ⁴Горбанев О. В., ^{2,3}Семенов А. А.

¹ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия (195043, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4)

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия (194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6), e-mail: semfeodosia82@mail.ru

³Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия (199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7/9)

⁴НМИЦ им. В. А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, Россия (197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2)

⁵ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112)

Актуальность разработки новых препаратов для коррекции атрофических рубцов связана с расширяющимся спектром заболеваний и состояний, сопровождающихся стриями, акне, послеоперационными рубцами. Исследование проведено на 36 самцах крыс линии Вистар, которые были распределены на 6 групп: 1-я – интактные животные, без атрофического рубца; 2-я группа – контрольная; 3-я, 4-я, 5-я, 6-я группы – животные с моделью атрофического рубца. В 3-й группе производилось экспериментальное лечение фактором роста эндотелия сосудов (VEGF); в 4-й группе – гелем на основе гидроокиси алюминия; в 5-й группе – силиконовым гелем; в 6-й группе – экспериментальное лечение биокомпозитом на основе гидроокиси алюминия и фактора роста эндотелия сосудов. Моделирование атрофического рубца приводит к снижению васкуляризации субэпидермальной зоны и формированию венозного застоя в глубоком сосудистом сплетении. При экспериментальном лечении силиконовым гелем захватываются более глубокие области рубца, при экспериментальном лечении гидрогелем алюминия – субэпидермальные. В обоих случаях объектом воздействия становятся клетки гематогенного дифферона, мигрирующие в ткани из капиллярного русла. Восстановление клеточной плотности при экспериментальном лечении биокомпозитом в большей степени связано с увеличением числа клеток резидентов, в то время как при лечении неорганическими гелями в большей степени связано с возрастанием количества пришлых клеток гематогенного дифферона.

Ключевые слова: атрофический рубец, фактор роста эндотелия сосудов, неорганические гели, биокомпозит, крысы, клеточные реакции.

CELLULAR REACTIONS OF ATROPHIC SCAR DERMIS UNDER THE INFLUENCE OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR IN THE EXPERIMENT

¹Nikonorova V. G., ^{2,3,4}Gayvoronsky I. V., ⁵Zheleznov L. M., ²Krishtop V. V., ⁴Gorbanyov O. V., ^{2,3}Semyonov A. A.

¹State Research Test Institute of Military Medicine of Minoborony of Russia, (195043, St. Petersburg, Lesoparkovaya St., 4)

²Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, Russia (194044, St. Petersburg, Ac. Lebedev St., 6), e-mail: semfeodosia82@mail.ru

³St Petersburg State University, St. Petersburg, Russia (199034, St. Petersburg, Universitetskaya Emb, 7/9)

⁴Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia (197341, St. Petersburg, Akkuratov St., 2)

⁵Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112)

The relevance of the development of new drugs for the correction of atrophic scars is associated with an expanding range of diseases and conditions accompanied by strictures, acne, postoperative scars. The study was conducted on 36 male Wistar rats, which were divided into 6 groups: 1 – intact animals, without atrophic scar; 2 group – control; 3, 4, 5, 6 groups – animals with atrophic scar model. Group 3 was experimentally treated with vascular endothelial growth factor (VEGF); group 4 – with aluminum hydroxide gel; group 5 – with silicone gel; group 6 – experimentally treated with biocomposite based on aluminum hydroxide and vascular endothelial growth factor.

Modeling of atrophic scar leads to a decrease in vascularization of the subepidermal zone and formation of venous stasis in the deep vascular plexus. In experimental treatment with silicone gel, deeper areas of the scar are captured, while in experimental treatment with aluminum hydrogel – subepidermal areas. In both cases, hematogenous

differon cells migrating into the tissue from the capillary channel are targeted. The restoration of cell density in the experimental treatment with biocomposite is to a greater extent associated with an increase in the number of resident cells, while in the treatment with inorganic gels is to a greater extent associated with an increase in the number of resident hematogenous differon cells.

Keywords: atrophic scar, vascular endothelial growth factor, inorganic gels, biocomposite, rats, cellular reactions.

Введение

Традиционно внимание исследователей сосредоточено на келоидных, гипертрофических рубцах, возникающих при хирургических вмешательствах, травмах, ожогах. В то время как важность проблемы атрофических рубцов маскируется разнообразием ситуаций и широтой социальных групп, страдающих такими повреждениями кожи, как атрофические рубцы после хирургических операций [1], акне [2], стрии [3]. Следует отметить, что большая доля лиц с атрофическими рубцами, например беременные, кормящие женщины и др., являются приверженцами терапевтических методов лечения. Это обуславливает необходимость разработки местных терапевтических методов лечения.

Цель работы: оценить клеточные реакции соединительной ткани в модели атрофического рубца при экспериментальном лечении неорганическими гелями и биоконкомпозитом с фактором роста эндотелия сосудов.

Материал и методы

Эксперимент выполнен в соответствии с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных», Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г. и этических норм и рекомендаций по гуманному обращению с животными, используемыми в экспериментальных и других научных целях (Приказ Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики»). Исследование проведено на 36 самцах крыс линии Вистар, массой 200–220 г, разделенных на 6 групп, по 6 животных в каждой группе. 6 крыс составили группу интактных животных, без атрофического рубца (Группа 1). У 30 оставшихся крыс путем интрадермального введения в кожу крысы 0,2 мл раствора коллагеназы (активностью 100 КЕ) моделировался атрофический рубец [4]. Вторая группа была контрольной, в которой на спину животных ежедневно наносился физиологический раствор. Третья, четвертая, пятая и шестая группы – экспериментальные. Спустя семь суток после инъекции фермента на поверхность кожи этих животных ежедневно наносился исследуемый гель. Третья группа животных получала экспериментальное лечение раствором фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в фосфатном буфере. На участок кожи с атрофическим рубцом животных четвертой группы ежедневно наносился неорганический гель гидроксида алюминия (Щелковский биокомбинат, Россия). Пятая группа животных получала экспериментальное лечение в виде неорганического геля Дерматикс (смесь полимерных кремний-органических соединений – полисилоксаны). Шестая группа животных получала биоконкомпозит (фактор роста эндотелия сосудов в гидроксида алюминия). Фактор роста эндотелия сосудов добавляли к гелю гидроксида алюминия в соотношении 20 пиколитров на 1 мл.

Все животные экспериментальных групп (2, 3, 4, 5, 6) выводились из исследования спустя 17 дней после инъекции фермента.

Модель атрофического рубца воспроизводилась по Гафарову Т. У. с соавт. [4]. В качестве рабочего раствора использована коллагеназа (ПанЭко, Москва, Россия),

в разведении 500 КЕ в 1 мл. Образцы кожи фиксировали в расплавленном состоянии в 10%-ном забуференном формалине (рН 7,4). Проводку, заливку образцов в парафин и изготовление срезов проводили по стандартным методикам. Срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином (ООО «Мед Техника Поинт», Россия). На микропрепаратах определяли общее количество клеток в соединительной ткани атрофического рубца. Подсчет клеток производился в стандартном поле зрения, расположенном субэпидермально в атрофическом рубце при увеличении $\times 400$. Для определения преобладания воспалительных или репаративных тенденций производили подсчет процентного состава на 100 клеток в одном срезе. Считали клетки резиденты и нерезиденты [5]. Разделение проводили по фактору формы. Клетки с фактором формы от 0 до 0,6 считали клетками фибробластического ряда, а от 0,61 до 1,0 – мононуклеарного ряда (клетки воспалительного инфильтрата).

На основании первичных данных каждой группы определяли медиану (Me), первый (Q1) и третий квартиль (Q3). Различия между группами оценивали при помощи критерия Данна (Dunn's test). Статистическую обработку данных выполняли с использованием Microsoft Excel и Statistica 12.

Результаты и их обсуждение

Результаты морфометрии срезов атрофического рубца контрольной группы демонстрируют, что общая клеточная плотность в соединительной ткани значительно снижена как по отношению к показателям дермы интактной кожи ($p < 0,001$), так и по отношению ко всем группам с экспериментальным лечением ($p < 0,001$), за исключением показателей группы 4 (лечение гидроокисью алюминия).

Важной особенностью экспериментального лечения неорганическими гелями является возникновение перивазальных лимфоцитарных инфильтратов. В группе 4 их плотность возрастает по мере приближения к субэпидермальной зоне (рис. 1Б). В группе 5 (экспериментальное лечение неорганическим силиконовым гелем), наоборот, они в основном локализируются на уровне глубокого сосудистого сплетения, на границе с гиподермой. Лейкоцитарная инфильтрация формирует локусы неправильной формы вокруг сосудов, повышая клеточность в глубоких областях атрофического рубца (рис. 1А). В группе 3 (экспериментальное лечение ростовым фактором эндотелия сосудов) отмечаются небольшие лимфоцитарные инфильтраты в толще дермы рубца.

Экспериментальное лечение животных неорганическими гелями в группах 4 и 5 не имело между собой достоверных различий ни по численной плотности клеток-резидентов ($p = 0,76$), ни по численной плотности пришлых клеток гематогенного дифферона ($p = 0,25$), однако общая клеточная плотность в группе 5 была достоверно выше. Также не было достоверных различий между показателями численной плотности клеток гематогенного дифферона в группе 5 и в группе 3 ($p = 0,13$). Относительно небольшое количество первичных замеров, сделанных в области инфильтрации, имело показатели клеточной плотности значительно выше, чем значения клеточности на большинстве оставшихся по-

Количественные характеристики клеток в 1 мм² атрофического рубца, Ме (25; 75)

Исследуемые параметры	Исследуемые группы*					
	1	2	3	4	5	6
Всего ядер клеток (кл/п. зр.)	66,6 ^{1,2,4,5} (65,1–68,6)	28,7 ^{1,3,5,6} (27,7–30,0)	59,1 ^{2,4} (54,9–63,8)	43,5 ^{1,3,5,6} (40,5–47,7)	56,7 ^{1,4,6} (52,2–63,1)	61,4 ^{2,4,5} (57,9–64,8)
Клетки фибробластического ряда (кл/п. зр.)	53,5 ^{2,3,4,5} (51,9–54,9)	20,9 ^{1,3,4,6} (19,9–22,2)	40,2 ^{1,2,4} (37,8–44,4)	24,0 ^{1,2,3,6} (22,2–26,0)	29,1 ^{1,6} (27,6–30,9)	45,8 ^{2,4,5} (41,7–49,8)
Клетки мононуклеарного ряда (кл/п. зр.)	13,5 ^{2,4,5} (11,8–14,5)	7,7 ^{1,3,4,6} (7,3–7,9)	16,1 ^{2,4,5} (14,1–21,0)	16,8 ^{1,2,3,6} (13,4–23,1)	20,5 ^{1,3,6} (18,1–32,4)	15,3 ^{2,4,5} (14,1–17,6)
ТК в 1 мм ²	32,1 ^{2,3,4,5,6} (31–36,5)	4,0 ^{1,3,4,5,6} (3,2–4,7)	18,8 ^{1,2,4,5,6} (16,7–21,4)	7,2 ^{1,2,3,5,6} (6,2–8,2)	10,9 ^{1,2,3,4,6} (9,5–12,4)	19,7 ^{1,2,3,4,5} (19,7–22,1)

Примечание: 1 – интактные животные, 2 – контрольная группа с моделью атрофического рубца, 3 – экспериментальное лечение ростовым фактором эндотелия сосудов, 4 – экспериментальное лечение неорганическим гелем алюминия, 5 – экспериментальное лечение неорганическим силиконовым гелем, 6 – экспериментальное лечение биокомпозитом на основе неорганического геля алюминия включающие фактор роста;

^{1, 2, 3, 4, 5, 6} – по результатам применения теста Данна для множественных сравнений имеются статистически значимые различия с соответствующей группой ($p < 0,05$)

лей зрения. Средняя клеточная плотность клеток гематогенного дифферона для указанных групп превышает медианные значения показателя: для группы 5 среднее (26,4±12,8), Ме (20,5), для группы 4 среднее (19,3±7,3), Ме (16,8), для группы 3 среднее (18,0±5,5), Ме (16,05) клеток в поле зрения.

Самыми близкими показателями клеточности по отношению к интактным животным характеризуется группа 6 (экспериментальное лечение биокомпозитом), поскольку она не имеет достоверных различий. Общая клеточность в группе 6 достоверно превышает показатели групп экспериментального лечения неорганическими гелями 4 и 5 ($p < 0,001$). Количество клеток фибробластического ряда в этой группе достоверно превосходит показатели групп 2, 4, 5 ($p < 0,001$). Клеточная плотность клеток гематогенного дифферона достоверно превосходит показатели групп 2 ($p < 0,001$), но меньше, чем в группе 5 ($p < 0,01$).

Показатели группы 3 (экспериментальное лечение VEGF) находятся на втором месте по росту клеточно-

сти, в основном за счет высоких показателей клеток-резидентов. Общая численность клеток в этой группе достоверно превосходит только показатели модели атрофического рубца ($p < 0,001$) и группы 4 ($p < 0,001$), по количеству клеток-мигрантов только показатели группы 2 (контроль) ($p < 0,001$), а количественная плотность клеток-резидентов при экспериментальном лечении VEGF достоверно больше, чем в группе 2 ($p < 0,001$), группе 5 ($p < 0,05$), группе 4 ($p < 0,001$) и не имеет достоверных различий с показателями группы 6 (экспериментальное лечение биокомпозитом).

Механизмы влияния неорганических гелей на состояние нижележащих тканей при лечении рубцов, вероятно опосредованы клетками эпидермиса, поскольку доказательства о возможности их проникновения внутрь рубца через эпидермальный слой не были найдены [6]. Было показано, что кератиноциты экспрессируют множество факторов роста и цитокинов, перекликающихся с секреторным профилем тучных клеток, таких как EGF, FGF-2, KGF, PDGF, TGF- α , ILs. Был продемонстриро-

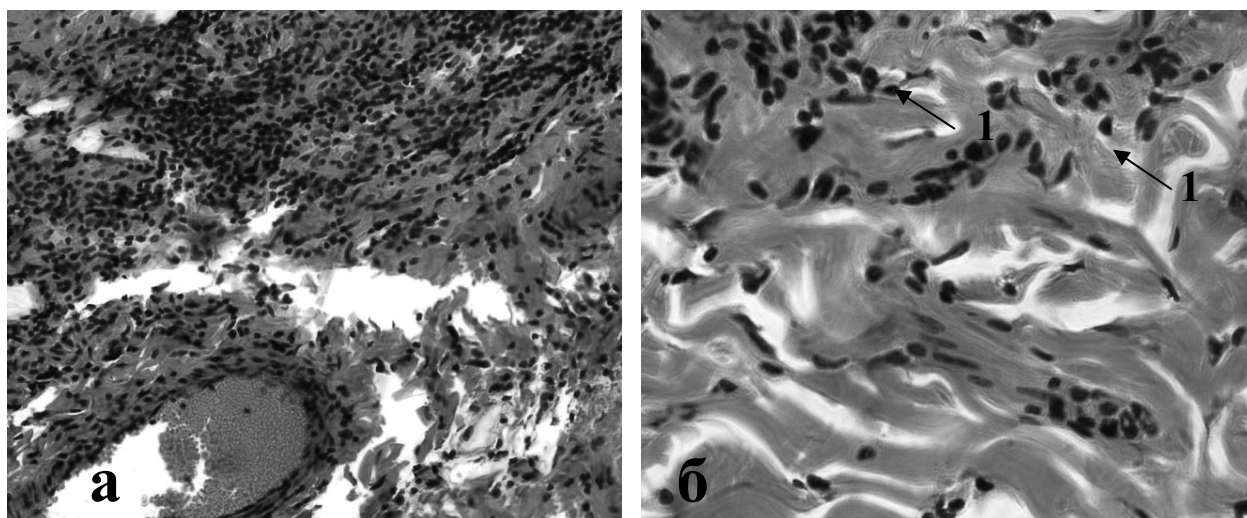


Рис. 1. Морфологические изменения при лечении атрофического рубца кожи крысы:

- а) крупный участок лейкоцитарной инфильтрации на границе с гиподермой при экспериментальном лечении неорганическим гелем на основе полисилоксанов. (окраска гематоксилином и эозином. ув. 20х);
 б) лимфоцитарная инфильтрация в субэпидермальном слое, при экспериментальном лечении неорганическим гелем алюминия (окраска гематоксилином и эозином. ув. 40х)

ван рост митотической активности фибробластов кератиноцитов и эндотелиальных клеток под влиянием лиофинизата культуры кератиноцитов [7]. С другой стороны, также было показано, что цитокины повышают уровень матричных металлопротеиназ, таких как MMP-2 и MMP-9 в кератиноцитах [8]. Уровень матричных металлопротеиназ в здоровых клетках низкий, что обеспечивает физиологический гомеостаз соединительной ткани [9]. Также показано, что цитокины повышают уровень матричных металлопротеиназ, таких как MMP-2 и MMP-9 в кератиноцитах [10]. Матричные металлопротеиназы представляют собой группу разнообразных протеолитических ферментов, участвующих в обороте межклеточного вещества и ремоделировании соединительной ткани во время физиологических процессов, таких как эмбриональный рост и развитие, заживление ран [11]. Уровень матричных металлопротеиназ в нормальных клетках низкий, что обеспечивает здоровое ремоделирование соединительной ткани [12]. Вместе с тем показано, что соотношение активности матричной металлопротеиназы-2 в ряду келоидный рубец, гипертрофический рубец, интактная кожа, атрофический рубец составляет $0,97 > 0,69 > 0,54 > 0,48$ [13]. Таким образом, поврежденный эпидермис, характерный для атрофических рубцов, способен поддерживать нарушение клеточного баланса нижележащих тканей или, наоборот, выполнять саногенетическую функцию при контакте с неорганическими гелями.

Свойство неорганических гелей оказывать регуляторное влияние на структурно-функциональное состояние клеток во многом обусловлено его жесткостно-упругими свойствами и микротопографией. Было замечено, что мезенхимальные стволовые клетки человека дифференцируются в остеогенную линию в гидрогелях с модулем упругости в диапазоне 20–40 кПа [14], миогенную линию в диапазоне 8–17 кПа [15] и нейроноподобный фенотип в диапазоне 0,1–1 кПа [15], тогда как плюрипотентные стволовые клетки, в зависимости от модуля упругости скаффолда, могут выбирать мезодермальную дифференцировку (1,5–6 МПа), эндодермальную дифференцировку (0,1–1 МПа) или эктодермальную дифференцировку (<0,1 МПа) [16]. Было показано, что колонии фибробластов и мезенхимальных стволовых клеток изменяют морфологию от сфер до вытянутых структур при увеличении механических свойств скаффолда от нескольких сотен Па до тысяч Па [17]. Другие исследования клеток *in vitro* также показали, как форма, механические свойства и размер структур микротопографии скаффолда влияют на дифференциацию, миграцию и морфологию клеток [18]. На сегодняшний день сложился консенсус, что при условии соответствия микроструктуры скаффолда целевой морфологии и механическим свойствам, необходимым для конкретных клеток и тканей, рост и дифференцировку клеток можно направлять, например, меняя микроструктуру неорганического гидрогеля [19].

В нашем исследовании использовался неорганический гель алюминия с диаметром пор 500 нм [20]. Такой размер пор повышает пролиферацию клеток, регенерацию и секрецию клеток [21].

Заключение

Таким образом, ключевым фактором, оказывающим эффект, вероятно, является микротопография гидрогеля, влияющая на функциональное состояние эпидермиса рубца. Одним из важных механизмов становятся клетки гематогенного дифферона, мигрирующие

в ткани из кровеносного русла. При экспериментальном лечении неорганическим гелем гидроокиси алюминия этот процесс в основном локализуется в субэпидермальных частях соединительной ткани рубца и носит более диффузный характер, при экспериментальном лечении неорганическим гелем на основе полисилоксанов миграция носит очаговый характер и располагается на границе с гиподермой области рубца. Особенностью восстановления клеточной плотности при экспериментальном лечении биокомпозитом является то, что эффект в большей степени связан с восстановлением числа клеток резидентов, в то время как при лечении неорганическими гелями в большей степени возрастали пришлые клетки гематогенного дифферона.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Воронков А. В., Степанова Э. Ф., Жидкова Ю. Ю. и др. Современные подходы фармакологической коррекции патологических рубцов // *Фундаментальные исследования*. 2014. Т. 3–2. С. 301–308. [Voronkov A. V., Stepanova E. F., Zhidkova Yu. Yu. et al. Modern approaches of pharmacological correction of pathologic scars. *Fundamental Research*. 2014; 3–2: 301–308. (In Russ.)]
2. Шакирова А. Т., Койбагарова А. А., Кичина Т. В. и др. Экскорируемые акне и психоэмоциональные состояния // *Евразийский Союз Ученых (ЕСУ)*. 2020. Т. 10. № 79. С. 53. [Shakirova A. T., Koybagarova A. A., Kichina T. V. et al. Excoriated acne and psychoemotional states. *Eurasian Union of Scientists (EUU)*. 2020; 10 (79): 53. (In Russ.)]
3. Петрий М. А., Талыбова А. П., Стенько А. Г. Современные представления о методах коррекции стрий // *Медицинский алфавит. Дерматология*. 2021. Т. 9. № 1. С. 68–80. [Petriy M. A., Talybova A. P., Sten'ko A. G. Modern views on methods of correction of striae. *Medical alphabet. Dermatology*. 2021; 9 (1): 68–80. (In Russ.)] DOI: 10.33667/2078-5631-2021-9-33-38.
4. Гафаров Т. У., Еникеев Д. А., Идрисова Л. Т. и др. Моделирование атрофического рубцового дефекта кожи у лабораторных животных // *Успехи современного естествознания*. 2013. Т. 6. С. 89–91. [Gafarov T. U., Enikeev D. A., Idrisova L. T. et al. Modeling of atrophic scar defect of skin in laboratory animals // *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2013; 6: 89–91. (In Russ.)]
5. Мишина Е. С., Затолокина М. А., Нетяга А. А. и др. Реактивные изменения соединительной ткани передней брюшной стенки в раннем послеоперационном периоде при использовании опытных образцов сетчатых эндопротезов с антибактериальным покрытием // *Современные проблемы науки и образования*. 2015. Т. 2–1. [Mishina E. S., Zatolokina M. A., Netyaga A. A. et al. Reactive changes in the connective tissue of the anterior abdominal wall in the early postoperative period when using prototype mesh endoprostheses with antibacterial coating. *Modern Problems of Science and Education*. 2015; 2–1. (In Russ.)]
6. Панкратов О. В., Барабанов Л. Г., Панкратов В. Г. Силиконовый гель Дерматикс® в лечении келоидных и гипертрофических рубцов // *Рецепт*. 2007. Т. 3. № 53. С. 89–94. [Pankratov O. V., Barabanov L. G., Pankratov V. G. Silicone gel Dermatix® in the treatment of keloid and hypertrophic scars. *Prescription*. 2007; 3 (53): 89–94. (In Russ.)]
7. Somers T., Verbeken G., Vanhalle S. et al. Lysates from cultured allogeneic keratinocytes stimulate wound healing after tympanoplasty // *Acta Otolaryngol.* 1996; 116 (4): 589–93. DOI: 10.3109/00016489609137894.
8. Han Y. P., Tuan T. L., Hughes M. et al. Transforming growth factor-beta – and tumor necrosis factor-alpha – mediated induction and proteolytic activation of MMP-9 in human skin. *J. Biol. Chem.* 2001; 276 (25): 22341–50. DOI: 10.1074/jbc.M010839200
9. Sawicki G., Marcoux Y., Sarkhosh K., et al. Interaction of keratinocytes and fibroblasts modulates the expression of matrix metalloproteinases-2 and -9 and their inhibitors. *Mol. Cell. Biochem.* 2005; 269 (1–2): 209–16. DOI: 10.1007/s11010-005-3178-x.

10. Han Y.P., Tuan T.L., Hughes M., et al. Transforming growth factor-beta – and tumor necrosis factor-alpha -mediated induction and proteolytic activation of MMP-9 in human skin. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 22341–22350. DOI: 10.1074/jbc.M010839200.
11. Nagase H., Woessner J.F. Jr. Matrix metalloproteinases // *J Biol Chem.* 1999; 274: 21494–21494. DOI: 10.1074/jbc.274.31.21491.
12. Tanriverdi-Akhisaroglu S., Menderes A., Oktay G. Matrix metalloproteinase-2 and -9 activities in human keloids, hypertrophic and atrophic scars: a pilot study. *Cell. Biochem. Funct.* 2009; 27 (2): 81–7. DOI: 10.1002/cbf.1537.
13. Engler A.J., Sen S., Sweeney H.L., et al. Matrix Elasticity Directs Stem Cell Lineage Specification. *Cell.* 2006; (126): 677–689. DOI: 10.1016/j.cell.2006.06.044.
14. Madl C.M., Heilshorn S.C. Engineering Hydrogel Microenvironments to Recapitulate the Stem Cell Niche. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2018; (20): 21–47. DOI: 10.1146/annurev-bioeng-062117-120954.
15. Kim Y., Gill E.E., Liu J.C. Enzymatic cross-linking of resilin-based proteins for vascular tissue engineering applications. *Biomacromolecules.* 2016; (17): 2530–2539. DOI: 10.1021/acs.biomac.6b00500.
16. Berkovitch Y., Yelin D., Seliktar D. Photo-patterning PEG-based hydrogels for neuronal engineering. *Eur. Polym. J.* 2015; (72): 473–483. DOI:10.1016/j.eurpolymj.2015.07.014.
17. Garcia Garcia C., Kiick K.L. Methods for producing microstructured hydrogels for targeted applications in biology. *Acta Biomater.* 2019; 84: 34–48. DOI: 10.1016/j.actbio.2018.11.028.
18. Rezaei M., Tamjid E., Dinari A. Enhanced cell attachment and hemocompatibility of titanium by nanoscale surface modification through severe plastic integration of magnesium-rich islands and porosification. *Sci Rep.* 2017; 7 (1): 12965. DOI: 10.1038/s41598-017-13169-7
19. Iglın V.A., Sokolovskaya O.A., Morozova S.M. et al. Effect of Sol-Gel Alumina Biocomposite on the Viability and Morphology of Dermal Human Fibroblast Cells. *ACS Biomaterial Science and Engineering.* 2020; 6 (8): 4397–4400. DOI: 10.1021/acsbomaterials.0c00721.
20. Bruzauskaitė I., Bironaitė D., Bagdonas E. et al. Scaffolds and cells for tissue regeneration: different scaffold pore sizes-different cell effects. *Cytotechnology.* 2016; 68: 355–369. doi.org/10.1007/s10616-015-9895-4.

УДК 616-003.821

DOI 10.24412/2220-7880-2024-3-44-48

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДЫ СИСТЕМНОГО АМИЛОИДОЗА С ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК

Постникова Г.А., Симонова О.В., Загоскина Т.П.

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

Цель: проанализировать клинические особенности, эффективность терапии и исходы нефропатии при системном амилоидозе. В исследование включены 34 пациента с морфологически подтвержденным диагнозом системного амилоидоза. Медианный возраст пациентов – 61 год (34; 74). Мужчин 13, женщин – 23. В 23 случаях диагностирован AL-амилоидоз, в 11 – AA-амилоидоз. Поражение почек проявлялось в 82% случаев нефротическим синдромом (НС), в 56% – хронической почечной недостаточностью (ХПН). У 12 пациентов развилась терминальная стадия ХПН. 3-летняя почечная выживаемость составила 17%, достоверной связи с типом амилоида не обнаружено. Умерли 18 (53%) пациентов, частота летального исхода не зависела от типа амилоида. Обнаружена связь летального исхода с наличием НС ($p=0,006$), ХПН ($p=0,014$), а также с отсутствием патогенетической терапии ($p=0,011$). Общая выживаемость пациентов с системным амилоидозом составила: 3-летняя – 55%, 5-летняя – 28%, 10-летняя – 5%. Достоверных различий общей выживаемости пациентов AA- и AL-амилоидозом не обнаружено. При AL-амилоидозе применение бортезомиба достоверно связано с меньшим числом летальных исходов ($\chi^2=7,9$; $p=0,005$). Не обнаружено достоверных различий клинического течения нефропатии при AA- и AL-амилоидозе. Риск неблагоприятного исхода выше при наличии НС и ХПН в момент диагностики. Общая выживаемость пациентов AL-амилоидозом достоверно выше при лечении бортезомибом.

Ключевые слова: AA-амилоидоз, AL-амилоидоз, лечение, исходы амилоидной нефропатии.

FEATURES OF THE COURSE AND OUTCOMES OF SYSTEMIC AMYLOIDOSIS WITH KIDNEY LESION

Postnikova G. A., Simonova O. V., Zagoskina T. P.

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

The objective is to analyze clinical features, efficacy of therapy and outcomes of nephropathy in systemic amyloidosis. The study included 34 patients with a morphologically confirmed diagnosis of systemic amyloidosis. The median age of patients was 61 years (34; 74). The research involved 13 men and 23 women. In 23 cases, AL-amyloidosis was diagnosed, in 11 – AA-amyloidosis. In 82% of the cases nephrotic syndrome (NS) was registered, in 56% – chronic renal failure (CRF). 12 patients developed end-stage CRF. 3-year renal survival was 17%, no significant association with the type of amyloid was found. 18 (53%) patients died, death frequency did not depend on the type of amyloid. There was a significant association of the lethal outcome with the presence of NS ($p=0.006$), CRF ($p=0.014$), as well as with the absence of pathogenetic therapy ($p=0.011$). The overall survival rate of the patients with systemic amyloidosis was 3 years in 55%, 5 years in 28%, 10 years in 5%. There was no significant difference in the overall survival of the patients with AA- and AL-amyloidosis. In AL-amyloidosis, the use of bortezomib was significantly associated with a lower number of deaths ($\chi^2=7.9$; $p=0.005$). To conclude, there was no significant difference in the clinical course of nephropathy in AA- and AL-amyloidosis. The risk of an unfavorable outcome is higher

in the presence of NS and CRF at the time of diagnosis. The overall survival rate of the patients with AL-amyloidosis is significantly higher when treated with bortezomib.

Keywords: AA-amyloidosis, AL-amyloidosis, treatment, outcomes of amyloid nephropathy.

Введение

Амилоидоз – группа заболеваний, при которых в различных органах и тканях откладывается патологический гликопротеид амилоид. Складчатая структура амилоида обуславливает его специфический диагностический признак: способность к двойному лучепреломлению и изменение цвета после окрашивания конго красным с красным на зеленый в поляризованном свете [1, 2]. Амилоидные фибриллы агрегируются из белков-предшественников, которых в настоящее время известно около тридцати видов. Самыми известными и встречающимися чаще других белков-предшественников являются легкие цепи иммуноглобулинов каппа и (реже) лямбда типов (при AL-амилоидозе) и острофазовый белок SAA (при AA-амилоидозе). Другие типы амилоидоза встречаются значительно реже [1, 2]. При первичном AL-амилоидозе причиной появления большого количества легких цепей иммуноглобулинов в крови и в моче является плазмноклеточная дискразия: аномальный клон В-клеток в костном мозге. У части пациентов с AL-амилоидозом плазмноклеточная дискразия носит доброкачественный характер, то есть на протяжении нескольких лет не происходит нарастания плазматических клеток в костном мозге более 10%, хотя секреция ими легких цепей иммуноглобулинов продолжается и проявляется не только протеинурией, но и формированием тяжелого нефротического синдрома. У части пациентов с AL-амилоидозом выявляется злокачественная плазмноклеточная опухоль костного мозга: множественная миелома, болезнь Вальденстрема и др. [2, 3]. AA-амилоид агрегируется из нестабильного острофазового белка-предшественника SAA при наличии его в организме длительно и в большом количестве, что характерно для ревматоидного артрита, серонегативных спондилоартропатий, болезни Крона, неспецифического язвенного колита, туберкулеза, остеомиелита, бронхоэктатической болезни и онкопатологии солидных органов, а также периодических наследственных лихорадок [4, 5]. В процессе амилоидогенеза важную роль имеют мутации белков-предшественников, а также иммунные нарушения с повышением синтеза фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-6, интерлейкина 1. При системном AA- и AL- амилоидозе происходит отложение патологического амилоидного белка в различных органах и тканях: почках, сердце, коже и подкожной клетчатке, печени и селезенке, надпочечниках, подслизистом слое желудка и кишечника, структурах кровеносной и нервной систем. Поражение почек наблюдается у 100% пациентов с AA- и AL-амилоидозом и клинически проявляется вначале протеинурией, в большинстве случаев нарастающей до массивного уровня, и постепенным снижением азотвыделительной функции почек [1, 2, 6]. Методы лечения любого типа амилоидоза сводятся к максимально возможному снижению синтеза белка-предшественника амилоида и поддержанию функции пораженных органов. Лечение AL-амилоидоза подразумевает применение химиотерапии, способной подавить аномальный клон плазматических клеток в костном мозге, продуцирующих легкие цепи. Подходы к лечению AA-амилоидоза заключаются в максимальном подавлении активности воспаления и снижения синтеза белка-предшественника SAA [1, 2, 6, 7].

Цель исследования: изучить клинические особенности течения, эффективность терапии и исходы поражения почек при AA- и AL-амилоидозе.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включены 34 пациента с морфологически подтвержденным диагнозом системного амилоидоза методом исследования нефробиоптата. Все пациенты проходили обследование и получали лечение в нефрологическом отделении Кировской областной клинической больницы в 2011–2023 гг., затем амбулаторно наблюдались нефрологом, по показаниям – другими специалистами (гематологом, ревматологом, пульмонологом). Возраст пациентов составлял от 34 до 74 лет (медианный – 61 год). Мужчин было 13 (38%), женщин – 21 (62%); соотношение мужчины: женщины составило 1:1,8. Паталогистологическое исследование нефробиоптатов проводилось в ГБ № 52 г. Москва: использованы методы окраски конго-красным и осмотр в поляризованном свете, а также иммуногистохимическое исследование методом антисывороток к SAA-белку и легким цепям иммуноглобулинов. В 23 (67,6%) случаях диагностирован AL-амилоидоз, в 11 (32,4%) – AA-амилоидоз. Стадию хронической болезни почек (ХБП) диагностировали на основании рекомендаций K/DOQI, с учетом СКФ, рассчитанной по формуле СКД-EP1 [4]. 26 пациентов с системным амилоидозом получали патогенетическое лечение: бортезомиб, мелфалан, метотрексат, циклофосфан, ГИБП (моноклональные антитела, ингибирующие фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) или интерлейкин-6) в сочетании с глюкокортикостероидами (ГКС), 1 пациентка получала монотерапию ГКС. Длительность лечения цитостатиками (ЦС) и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) во всех случаях составляла более 3 месяцев. 8 (23,5%) пациентов с системным амилоидозом получали только симптоматическое лечение. Эффект проводимой терапии оценивали следующим образом: улучшение – исчезновение или снижение протеинурии до умеренной (<3 г/сутки), а также отсутствие снижения или увеличение СКФ в ходе наблюдения; ухудшение – нарастание протеинурии, снижение СКФ более чем на 5 мл/минуту в ходе наблюдения. Почечную выживаемость рассчитывали от момента диагностики амилоидоза до начала программного гемодиализа. Сроки наблюдения пациентов с системным амилоидозом составили от 1 до 154 месяцев. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.0.9 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для переменных с распределением, отличным от нормального, вычисляли медиану и процентильный интервал (25-й и 75-й процентиля). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Количественные данные исследовались методом парной линейной регрессии. Для выявления различий между группами применяли U-критерий Манна–Уитни. Для выявления связи между двумя категориальными переменными использовали критерий сопряженности χ^2 или точный критерий Фишера (в случае, когда количество данных

в одной или нескольких ячейках таблицы сопряженности было меньше 5). Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана–Мейера. Анализ выживаемости пациентов проводился по методу регрессии Кокса. Построение прогностической модели вероятности исхода выполнялось при помощи метода бинарной логистической регрессии. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Характеристика пациентов с AL- и AA-амилоидозом представлена в таблице.

Таблица

Клинические особенности пациентов с AA- и AL-амилоидозом (n=34)

Клинические особенности	AL-амилоидоз (n=23), %	AA-амилоидоз (n=11), %
Возраст – Ме, (Q1–Q3), лет	60 (56–64)	62 (59–64)
Пол – n (муж/жен)	10/13	3/8
– Миеломная болезнь	7 (30,4%)	–
– Ревматоидный артрит	–	4 (36,4)
– Анкилозирующий спондилоартрит	–	2 (18,2%)
– Бронхоэктатическая болезнь	–	3 (27,3%)
– Саркоидоз легких	–	1 (9%)
– Онкологическое заболевание	–	1 (9%)
Мочевой синдром:		
– протеинурия < 3 г/сутки	3 (13%)	1 (9%)
– протеинурия < 3 г/сут и микрогематурия	1 (4,3%)	1 (9%)
Нефротический синдром (протеинурия ≥ 3 г/сутки и альбумин крови < 34 г/л) – n (%)	19 (82,6%)	9 (81,8%)
Азотвыделительная функция почек:		
– сохранена (СКФ > 60 мл/мин)	10 (43,5%)	5 (45,5%)
– снижена (СКФ 15–59 мл/мин)	13 (56,5%)	6 (54,5%)
Лечение:		
– бортезомиб + ГКС	10 (43,5%)	–
– мелфалан + ГКС	8 (34,8%)	–
– ЦФ + ГКС	1 (4,3%)	–
– МТ + ГКС	–	3 (27,3%)
– ГИБП + ГКС	–	3 (27,3%)
– ГКС	–	1 (9%)
Симптоматическая терапия	4 (17,4%)	4 (36,4%)
Эффективность лечения:		
– улучшение	11 (47,8%)	6 (54,5%)
– ухудшение	12 (52,2%)	5 (45,5%)
Исходы:		
– умерли	12 (52,2%)	6 (54,5%)
– живы, наблюдаются	11 (47,8%)	5 (45,5%)
– Потребность в программном гемодиализе	7 (30,4%)	5 (45,5%)
– Почечная выживаемость, Ме (Q1–Q3), месяцы	7 (0,5–32)	10 (0,5–34)
– Общая выживаемость, Ме (Q1–Q3), месяцы	26 (8–58)	45 (33–66)

*Статистически достоверных различий между группами не обнаружено.

Анализ данных, представленных в таблице, показывает, что в условиях нефрологического отделения чаще (в 67,6%) обнаруживается AL-амилоидоз. Медианный возраст пациентов с AL-амилоидозом составил 60 лет, AA-амилоидозом – 62 года. В обеих группах преобладали женщины. Поражение почек у всех пациентов проявлялось протеинурией, причем только у 6 (17,6%) она была умеренной, менее 3 г/сутки. В большин-

стве же случаев (около 82%) и AL-, и AA-амилоидоза имелся нефротический синдром (НС) с массивной протеинурией и гипоальбуминемией. Хроническую почечную недостаточность (ХПН) со снижением СКФ < 60 мл/мин. в момент проведения нефробиопсии имели более половины (56%) пациентов, без достоверных статистических различий между AL- и AA-амилоидозом. Все пациенты с AL-амилоидозом консультированы гематологом, в ходе дообследования 7 пациентам диагностирована множественная миелома, после чего проводилась химиотерапия (ХТ) бортезомибом с дексаметазоном (в 6 случаях) или мелфаланом с дексаметазоном (1 случай). У 16 пациентов диагностирован первичный AL-амилоидоз с моноклональной гаммапатией; плазматизация костного мозга у них составляла не более 5% (медианная – 1,6%). 12 из них получали ХТ: 4 – бортезомиб и дексаметазон, 7 – мелфалан и дексаметазон, 1 – циклофосфан и преднизолон. Четверым пациентам с AL-амилоидозом ХТ не проводилась. Из 11 пациентов со вторичным AA-амилоидозом 4 имели ревматоидный артрит, 2 – анкилозирующий спондилоартрит. Эти пациенты более 10 лет наблюдались ревматологом и получали низкие дозы глюкокортикостероидов (ГКС) в сочетании с метотрексатом (3 случая), или ГИБП (3 случая). После диагностики AA-амилоидоза патогенетическая терапия у них продолжалась. При обследовании остальных 5 пациентов с AA-амилоидозом обнаружены: бронхоэктатическая болезнь (3 случая), злокачественное новообразование кишечника (1 случай), саркоидоз легких и почек (1 случай). Патогенетическую терапию цитостатиками (ЦС), ГИБП и/или ГКС не менее 3 месяцев получали 26 пациентов, у 17 (65%) из них наблюдался положительный эффект. Отмечались значительное снижение протеинурии и увеличение альбумина крови – в 14 случаях, исчезновение нефротического синдрома – в 3 случаях, увеличение СКФ – в 13 случаях. Улучшение не зависело от возраста, пола и типа амилоида, но было достоверно связано с фактом проведения патогенетической терапии ($p < 0,001$). Положительный эффект патогенетической терапии достоверно чаще наблюдается при сохранной функции почек (СКФ более 60 мл/мин., $p < 0,001$), а также при отсутствии НС в момент диагностики ($p = 0,018$). У пациентов с положительным эффектом от патогенетической терапии достоверно меньше было летальных исходов ($p < 0,001$) и потребности в гемодиализе ($p = 0,01$). Наилучшие результаты терапии наблюдались при применении ГИБП (положительный эффект во всех 3 случаях) и бортезомиба (в 8 случаях из 9). У 17 пациентов с системным амилоидозом в динамике наблюдалось ухудшение: прогрессирование НС и снижение СКФ. Восемь из них не получали патогенетического лечения, 7 – получали мелфалан и ГКС, 2 – циклофосфан и ГКС. У 12 пациентов с системным амилоидозом развилась терминальная ХПН и возникла потребность в заместительной почечной терапии гемодиализом, в сроки от 0,5 до 40 месяцев от момента проведения нефробиопсии. Потребность в гемодиализе не зависела от возраста, пола, типа амилоида, проводимой терапии и наличия НС. Обнаружена статистически достоверная связь потребности в гемодиализе с низким уровнем гемоглобина ($p = 0,008$) и высоким уровнем креатинина сыворотки в момент диагностики нефропатии: 713 (283; 1018) мкмоль/л против 101 (80; 160) мкмоль/л у тех пациентов, которые в дальнейшем не нуждались в ЗПТ ($p < 0,001$). Срок наблюдения пациентов от момента диагностики амилоидоза до начала гемодиализа, со-

ставил в среднем 8,6 месяца (01; 40) и не зависел от типа амилоида. 3-летняя почечная выживаемость составила 17%. Из 12 пациентов, которым потребовался гемодиализ, умерли 8. Выживаемость на гемодиализе у больных амилоидозом составила в среднем 30 месяцев (1; 120), независимо от типа амилоида.

За время наблюдения умерли 18 (53%) пациентов системным амилоидозом. Летальный исход не зависел от возраста, пола, типа амилоида и потребности в гемодиализе. Обнаружена достоверная связь летального исхода с наличием НС ($p=0,006$), СКФ <60 мл/минуту ($p=0,014$), отсутствием патогенетической терапии ($p=0,011$), а также с отсутствием положительного эффекта от лечения ($p<0,001$). Общая выживаемость пациентов с системным амилоидозом составила: 3-летняя – 55%, 5-летняя – 28%, 10-летняя – 5%. Достоверных различий общей выживаемости пациентов АА- и АЛ-амилоидозом не обнаружено. При АЛ-амилоидозе применение бортезомиба достоверно связано с меньшим числом летальных исходов ($\chi^2=7,9$; $p=0,005$).

Обсуждение

Наше исследование не обнаружило достоверных возрастных различий между пациентами с АЛ- и АА-амилоидозом (см. таблицу). По данным других, более ранних исследований, пациенты с АЛ-амилоидозом были достоверно старше, чем с АА-амилоидозом: около 65 и 40 лет соответственно [1, 8, 9]. Более пожилой возраст пациентов с АА-амилоидозом в нашем исследовании, возможно, связан с тем, что пациенты с ревматоидным артритом и серонегативным спондилоартритом длительно получали терапию метотрексатом и ГИБП, которые способны замедлять развитие вторичного амилоидоза. Рамеев В.В. отмечает увеличение возраста и относительное уменьшение количества пациентов с АА-амилоидозом (до 35%) после 2002 года, связывая это с началом активного применения и-ФНО- α [10]. Средний возраст пациентов с ревматологическими заболеваниями, получавшими ГИБП, в нашем исследовании составил 62 года, что, видимо, и обусловило стирание возрастных различий между АА- и АЛ-амилоидозом. Частота АА-амилоидоза в нашем исследовании составляет 32,4% и сопоставима с данными других авторов [1, 6, 8]. Структура и частота причин АА-амилоидоза в нашем исследовании также совпадает с данными других исследований [7, 8, 9, 11].

Умеренная протеинурия в момент проведения нефробиопсии имела место всего у 6 (17,6%) пациентов в нашем исследовании. У большинства (около 82%, независимо от типа амилоида) имелся НС с массивной протеинурией и гипоальбуминемией. У других исследователей частота НС ниже: 63–74,7% [7, 9]. Разница, скорее всего, обусловлена более поздним обращением к нефрологу пациентов, включенных в наше исследование. Об этом же свидетельствует и ХПН у 56% наших пациентов в момент диагностики амилоидоза. Другие авторы отмечали ХПН у 38% пациентов с системным амилоидозом [7]. Высокая частота НС и ХПН в нашем исследовании свидетельствует о позднем направлении пациентов на нефробиопсию.

26 пациентов с системным амилоидозом получали патогенетическую терапию цитостатиками, ГИБП и/или ГКС, положительный эффект получен у 17 (65%) пациентов, не зависимо от типа амилоида. В последние годы в лечении плазмоклеточных дискразий с АЛ-амилоидозом успешно применяется бортезомиб [1, 12, 13]. Наше исследование также де-

монстрирует высокую эффективность бортезомиба при АЛ-амилоидозе: улучшение отмечено у 89% получавших его пациентов. На фоне приема мелфалана улучшение отмечено только в 11% случаев АЛ-амилоидоза. У больных с ревматоидным артритом и АА-амилоидозом эффективна ГИБП (см. таблицу). Улучшение на фоне патогенетической терапии достоверно чаще наблюдалось нами при сохранной функции почек ($p<0,001$), а также при отсутствии НС ($p=0,018$), что подтверждает важность ранней диагностики амилоидоза. Положительный эффект лечения в нашем исследовании достоверно связан с меньшим количеством летальных исходов ($p<0,001$) и меньшей потребностью в гемодиализе ($p=0,01$). У 12 пациентов с системным амилоидозом прогрессировала ХПН, и через 0,5–40 месяцев после нефробиопсии возникла потребность в программном гемодиализе. 3-летняя почечная выживаемость пациентов с системным амилоидозом составила 17%, что значительно ниже, чем в целом в популяции больных ХБП [2]. Нами обнаружено, что потребность в гемодиализе пациентов с системным амилоидозом не зависит от возраста и типа амилоида, но достоверно связана с наличием ХПН в момент диагностики ($p<0,001$). За время наблюдения умерли 18 (53%) пациентов с системным амилоидозом, включенных в исследование. Обнаружена достоверная связь неблагоприятного исхода с поздней диагностикой системного амилоидоза: наличием НС ($p=0,006$) и снижением СКФ менее 60 мл/мин. ($p=0,014$) в момент проведения нефробиопсии. Частота летального исхода достоверно выше при отсутствии патогенетической терапии ЦС или ГИБП ($p=0,011$). Другие исследователи также отмечают высокий риск неблагоприятного прогноза у пациентов с системным амилоидозом при отсутствии активной терапии воспалительных заболеваний [9–13]. Общая выживаемость пациентов с системным амилоидозом в нашем исследовании составила: 3-летняя – 55%, 5-летняя – 28%, 10-летняя – 5%, при этом не выявлено достоверных различий выживаемости при АА- и АЛ-амилоидозе. Шишкин и соавт. также указывают на низкую общую выживаемость пациентов с АА-амилоидозом: 5-летнюю – 42%, 10-летнюю – 0% [9]. В последние годы в связи с более широким применением ГИБП при АА-амилоидозе и бортезомиба при АЛ-амилоидозе отмечается некоторое улучшение общей выживаемости пациентов [1, 12, 13].

Заключение

Нами не обнаружено достоверных различий клинического течения нефропатии при АА- и АЛ-амилоидозе. Риск неблагоприятного исхода выше при наличии НС и СКФ <60 мл/мин. в момент диагностики системного амилоидоза. Терапия ЦС или ГИБП снижает риск неблагоприятного исхода системного амилоидоза. Общая выживаемость пациентов АЛ-амилоидозом достоверно выше при лечении бортезомибом.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза // Клиническая фармакология и терапия. 2020. Т. 29. № 1. С. 13–24. [Lysenko L. V. (Kozlovskaya), Rameev V. V., Moiseev S. V. et al. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike

i lecheniyu sistemnogo amiloidoza. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2020; 29 (1): 13–24. (In Russ.)

2. Нефрология: Национальное руководство / Гл. ред. Н.А. Мухин. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 608 с [Nephrologiya: Guide. Mukhin N.A., editor. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 608 p. (In Russ.)]

3. Лысенко Л.В., Чеботарева Н.В., Мрыхин Н.Н. и др. Значимость выявления моноклональной гаммапатии у больных нефрологического профиля // Нефрология. 2019. Т. 23. № 2. С. 82–90 [Lysenko L.V., Chebotaryova N.V., Mrykhin N.N. et al. Significance of detection of monoclonal gammopathy in nephrological patients. *Nephrology*. 2019; 23 (2): 82–90. (In Russ.)] DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-2-82-90

4. Merlini G., Bellotti V. Molecular mechanisms of a myloidosis. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 583–96.

5. Kravitz M.S., Pitashny M., Shoenfeld Y. Protective molecules – C-reactive protein (CRP), serum amyloid P (SAP), pentraxin3 (PTX3), mannose-binding lectin (MBL), and apolipoprotein A1 (Apo A1), and their autoantibodies: prevalence and clinical significance in autoimmunity. *J. Clin Immunol.* 2005; 25 (6): 582–91.

6. Рамеев В.В., Козловская Л.В. Амилоидоз: современные методы диагностики и лечения // Эффективная фармако-терапия. 2012. № 44. С. 6–15. [Rameev V.V., Kozlovskaya L.V. Amyloidosis: modern methods of diagnosis and treatment. *Effective pharmacotherapy*. 2012; 44: 6–15. (In Russ.)]

7. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Малинина Е.А. и др. Современные методы диагностики и мониторинга течения системного амилоидоза // Терапевтический архив. 2011. Т. 83. № 8. С. 48–54. [Rameev V.V., Kozlovskaya L.V., Malinina E.A. et al. Modern methods of diagnosis and monitoring of the course of systemic amyloidosis. *Therapeutic Archive*. 2011; 83 (8): 48–54. (In Russ.)]

8. Lachmann H., Goodman H., Gilbertson J. et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (23): 2361–71.

9. Шишкин А.Н., Янченко Д.Е., Козлов В.В. Прогностические критерии и выживаемость у больных вторичным амилоидозом почек // Нефрология. 2000. Т. 4. № 4. С. 15–21. [Shishkin A.N., Yanchenko D.E., Kozlov V.V. Prognostic criteria and survival in patients with secondary amyloidosis of the kidneys. *Nephrology*. 2000; 4 (4): 15–21. (In Russ.)]

10. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Малинина Е.А. и др. Оптимизация стратегии ведения больных вторичным АА-амилоидозом // Врач. 2019. Том 30. № 5. С. 3–11 [Rameev V.V., Kozlovskaya L.V., Malinina E.A. et al. Optimization of the management strategy of patients with secondary AA-amyloidosis. *Vrach*. 2019; 30 (5): 3–11. (In Russ.)] DOI: 10.29296/25877305-2019-05-01.

11. Рамеев В.В., Моисеев С.В., Козловская Л.В. АА-амилоидоз при аутовоспалительных заболеваниях // Клиническая фармакология и терапия. 2021. Т. 30. № 4. С. 52–61 [Rameev V.V., Moiseev S.V., Kozlovskaya L.V. AA amyloidosis in autoinflammatory diseases. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2021; 30 (4): 52–61. (In Russ.)] DOI: 10.32756/0869-5490-2021-4-52-61

12. Рыжко В.В., Клодзинский А.А., Варламова Е.Ю., Соркина О.М., Сатаева М.С. Сложности диагностики и лечения АЛ-амилоидоза: обзор литературы и собственные наблюдения // Клиническая онкогематология. 2009. Т. 2. № 1. С. 47–55 [Ryzhko V.V., Klodzinsky A.A., Varlamova E.Yu., Sorkina O.M., Sataeva M.S. Difficulties of diagnosis and treatment of AL-amyloidosis: literature review and own observations. *Clinical Oncohematology*. 2009; 2 (1): 47–55. (In Russ.)]

13. Rezk T., Lachmann H.J., Fontana M. et al. Prolonged renal survival in light chain amyloidosis: speed and magnitude of light chain reduction is the crucial factor. *Kidney Int*. 2017; 92 (6): 1476–83.

УДК 116.314.163-08

DOI 10.24412/2220-7880-2024-3-48-52

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ АПИКАЛЬНЫМ ПЕРИОДОНТИТОМ

¹Фролова К.Е., ²Зюлькина Л.А., ²Юркевич А.В., ¹Корецкая Е.А., ¹Горячева Е.В.

¹ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, Россия (440026, г. Пенза, ул. Красная, 40), e-mail: kristina.frolova.1983@mail.ru

²ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия (680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35)

Цель исследования: оценка эффективности использования различных внутриканальных комбинаций препаратов гидроксида кальция для лечения инфицированных корневых каналов зубов с применением диагностических мероприятий и мониторинга проводимой терапии на основе микробиологического метода. **Отобраны 100 пациентов с установленным диагнозом K04.5 «хронический апикальный периодонтит».** Проведен микробиологический анализ системы корневых каналов до и после лечения с применением метода отсроченной obturation, предусматривающей внутриканальное введение препаратов гидроксида кальция с различными комбинациями. Проведенный комплексный анализ результатов бактериологического исследования содержимого системы корневых каналов у обследуемого контингента до и после лечения продемонстрировал разнообразный спектр микробных сообществ. На диагностическом в исследуемых группах приоритетное место принадлежит патогенному штамму - *Enterococcus faecalis*. Применение отсроченной obturation с внутриканальным введением препаратов высокодисперсной гидроксида кальция в комбинации с 2%-ным раствором хлоргексидина и в комбинации с йодоформом («Кальсепт», Омега-Дент, Россия) приводит к значительному уменьшению числа выявляемых патогенов микробного спектра системы корневых каналов. Исследование микробного сообщества системы корневых каналов необходимо для своевременного диагностирования и профилактики прогрессирования патологических процессов в тканях периодонта при данной нозологической форме.

Ключевые слова: хронический апикальный периодонтит, внутриканальные препараты, микробиологический метод.

MICROBIOLOGICAL EVALUATION OF THERAPEUTIC AND DIAGNOSTIC MEASURES IN PATIENTS WITH CHRONIC APICAL PERIODONTITIS

¹Frolova K. E., ¹Zyul'kina L. A., ²Yurkevich A. V., ¹Koretskaya E. A., ¹Goryacheva E. V.

¹Penza State University, Penza, Russia (440026, Penza, Krasnaya St., 40), e-mail: kristina.frolova.1983@mail.ru

²Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia (680000, Khabarovsk, Muravyov-Amursky St., 35)

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of using various intra-canal combinations of calcium hydroxide preparations for treatment of infected root canals of the teeth with diagnosed chronic apical periodontitis, using a microbiological method. 100 patients with a diagnosis of chronic apical periodontitis were selected. Microbiological study of the root canal system was carried out before and after treatment using intra-canal combinations of calcium hydroxide. Bacterial examination of the root canals before and after the treatment demonstrated a diverse range of microbial communities there. Enterococcus faecalis is the most numerous pathogenic bacterium. Intra-canal administration of highly dispersed calcium hydroxide preparations in combination with a 2% chlorhexidine solution and iodoform (Calcept, Omega-Dent, Russia) leads to a significant decrease in the number of pathogens in the root canal system, as well their virulence and contamination. The study of the microbial community of the root canal system is necessary to timely diagnose the disease and prevent progression of pathological processes in periodontal tissues.

Keywords: chronic apical periodontitis, intra-canal medications, microbiological method.

Введение

На протяжении многих лет, по данным отечественных и зарубежных исследователей, распространенность хронического апикального периодонтита в структуре стоматологической заболеваемости неуклонно увеличивается, выступая предметом различных дискуссий. Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении данной нозологической формы, полученные результаты не могут считаться удовлетворительными и опосредуют совершенствование тактических и технических аспектов в реализации диагностических и терапевтических стратегий.

В современной стоматологии, согласно многочисленным публикациям и исследованиям, установлено, что этиологические и патогенетические механизмы развития хронического апикального периодонтита связаны с условно-патогенными многовидовыми микробными сообществами системы корневых каналов (СКК), организуемыми в биопленки и прикрепленными к стенкам корневого канала. При этом достаточно сложно выделить основной этиологический инфекционный фактор данной патологии и провести качественную оценку взаимодействий моно- и полиассоциаций микроорганизмов СКК. Примечательно, что глубокое понимание микробиологических аспектов данной нозологической формы имеет первостепенное значение для реализации качественной эндодонтической терапии, основанной на прочной научной базе. Следовательно, качественная оценка микробного профиля СКК, проводимая до и после лечения у пациентов с хроническим апикальным периодонтитом, является актуальной [1, 2].

Следует отметить, что с клинической точки зрения важным этапом проводимой терапии у пациентов с хроническим апикальным периодонтитом является внутриканальное введение различных комбинаций препаратов с целью высокоэффективной ликвидации микробных сообществ из СКК и создание условий для реализации репаративных процессов тканей периодонта. Учитывая важность масштабных исследований по оценке эффективности применения различных внутриканальных препаратов при лечении хронического апикального периодонтита, формирование доказательной научной базы является перспективным. Важно отметить, что в настоящее время нет четких рекомендаций по использова-

нию временных комбинаций различных лекарственных веществ с учетом постоянного роста резистентности бактериальных сообществ СКК к применяемым препаратам. Примечательно, что внутриканальная терапия должна быть высокоэффективной, в той же мере способствовать уничтожению всего этиологического спектра возбудителей хронического апикального периодонтита. Установлено, что наиболее часто реализуемым внутриканальным препаратом, который используется на различных этапах эндодонтического лечения СКК, применяемый в различных комбинациях для снижения патогенной микробной нагрузки, является гидроокись кальция [3, 4, 5, 6, 7].

Таким образом, в обобщении вышеизложенного, рассматривается перспективным исследование в области применения различных внутриканальных комбинаций препаратов с динамическим контролем микробных сообществ СКК на основе микробиологического метода у пациентов с хроническим апикальным периодонтитом.

Цель исследования: оценка эффективности использования различных внутриканальных комбинаций препаратов гидроксида кальция для лечения инфицированных корневых каналов зубов с применением диагностических мероприятий и мониторинга проводимой терапии на основе микробиологического метода.

Материал и методы

Проведен микробиологический анализ СКК у 100 пациентов второго периода зрелого возраста с установленным диагнозом K04.5 «хронический апикальный периодонтит» на базе Пензенского областного клинического центра специализированных видов медицинской помощи. Средний возраст обследуемых пациентов составил $46,6 \pm 7,95$ года.

Критерии включения были следующие: подписанное информированное согласие, клинически диагностированный «хронический апикальный периодонтит» K04.5, очаг деструкции до 5 мм ($2,15 \pm 9,94$ мм), отсутствие заболеваний пародонта, соматическая патология в стадии декомпенсации, отсутствие в анамнезе применения антибактериальной терапии за последние 3 месяца.

Критерии исключения: отказ от подписания информированного согласия, искривленные корневые каналы, перелом корня зуба, очаг деструкции более 5 мм, алко-

Виды возбудителей хронического апикального периодонтита по результатам микробиологического исследования

Результаты посевов по видовому составу микроорганизмов	Количество наблюдений
	%
Монокультуры микроорганизмов	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3
<i>Staphylococcus warneri</i>	2
<i>Staphylococcus pasteurii</i>	3
<i>Enterococcus faecalis</i>	3
<i>Candida albicans</i>	3
<i>Veillonella parvula</i>	2
Микробные ассоциации (диассоциации, полиассоциации)	
<i>Staphylococcus epidermidis</i> + <i>Staphylococcus warneri</i> + <i>Streptococcus pneumoniae</i>	7
<i>Staphylococcus epidermidis</i> + <i>Streptococcus pneumoniae</i>	7
<i>Enterococcus faecalis</i> + <i>Streptococcus salivarius</i>	11
<i>Staphylococcus epidermidis</i> + <i>Streptococcus viridans</i>	4
<i>Enterococcus faecalis</i> + <i>Staphylococcus haemolyticus</i>	5
<i>Enterococcus faecalis</i> + <i>Proteus mirabilis</i> + <i>Escherichia coli</i>	3
<i>Enterococcus faecalis</i> + <i>Candida albicans</i>	10
<i>Enterococcus faecalis</i> + <i>Candida albicans</i> + <i>Staphylococcus epidermidis</i>	6
<i>Enterococcus faecalis</i> + <i>Candida albicans</i> + <i>Staphylococcus epidermidis</i> + <i>Streptococcus pneumoniae</i>	4
<i>Enterococcus faecalis</i> + <i>Candida albicans</i> + <i>Streptococcus salivarius</i>	7
<i>Staphylococcus epidermidis</i> + <i>Streptococcus viridans</i> + <i>Porphyromonas endodontalis</i>	5
<i>Enterococcus faecalis</i> + <i>Candida albicans</i> + <i>Staphylococcus epidermidis</i> + <i>Porphyromonas gingivalis</i>	3
<i>Enterococcus faecalis</i> + <i>Streptococcus mitis</i> + <i>Lactobacillus acidophilus</i>	5
<i>Enterococcus faecalis</i> + <i>Candida albicans</i> + <i>Veillonella parvula</i>	7
Всего	100

Анализ результатов осуществлялся путем учета колониеобразующих единиц (КОЕ), частота встречаемости выражалась в %.

Были сформированы электронные базы данных. Статистический анализ результатов исследования проводили при помощи прикладной программы Statistica for Windows 10.0.

Результаты и их обсуждение

В результате бактериальных посевов из СКК у обследуемого контингента до проводимого лечения на первоначальном диагностическом этапе по данным микробиологического анализа получены следующие данные (табл. 1).

В результате исследования бактериальных посевов СКК у 100 пациентов на этапе диагностики па-

гольная и наркотическая зависимость, онкологические заболевания, беременность, аллергические реакции на препараты гидроксида кальция и йода в анамнезе.

Все пациенты произвольным образом были разделены на 4 группы в зависимости от материала, используемого для временной obtурации СКК: группа 1 (n=25) – применялась высокодисперсная гидроокись кальция, приготовленная на дистиллированной воде; группа 2 (n=25) – высокодисперсная гидроокись кальция, замешанная на физиологическом растворе; группа 3 (n=25) – использовалась высокодисперсная гидроокись кальция в комбинации с 2%-ным раствором хлоргексидина; группа 4 (n=25) – суспензия гидроксида кальция с йодоформом («Кальсепт», Омега-Дент, Россия).

Всем пациентам было проведено стандартное эндодонтическое лечение согласно клиническим рекомендациям (протоколам лечения) при диагнозе болезни периапикальных тканей (утверждены Постановлением № 15 Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» от 30 сентября 2014 года, актуализированы 2 августа 2018 года). Сроки временной obtурации во всех группах исследования составили 14 дней, при этом через 7 дней всем пациентам осуществлялась замена внутриканального материала на свежеприготовленную стерильную композицию. Постоянную obtурацию СКК проводили методом латеральной (боковой) конденсации холодной гуттаперчей с двухкомпонентным силером «АН-Plus».

Эффективность проводимого лечения с применением отсроченной obtурации, включая внутриканальное внесение препаратов кальция в различных комбинациях, оценивали после постоянного пломбирования СКК на основании клинических данных и выявления жалоб. Дополнительно был проведен мониторинг остеорепаративных процессов периапикальной области по данным КЛКТ в динамическом аспекте через 6 и 12 месяцев.

На этапах диагностики и после проводимого лечения до этапа постоянной obtурации СКК определялись количественный и качественный состав микрофлоры СКК с целью оценки эффективности проводимой внутриканальной терапии. Забор содержимого СКК осуществлялся с соблюдением правил асептики, с помощью стерильных бумажных штифтов № 20 из корневых каналов исследуемых зубов с последующим погружением в стерильный контейнер и транспортировкой биопроб в течение 15 минут в микробиологическую лабораторию для немедленного посева. Начальная идентификация выделенных культур проводилась по культуральным признакам. Метод культивирования микроорганизмов применялся с целью их выделения с последующей идентификацией, осуществляемой путем первичного посева соответствующих разведений исследуемого материала СКК (от 104 до 105) на питательные среды (Агар колумбийский с бараньей кровью, Шоколадный агар, Среда Чистовича и другие). Далее микробиологические посевы термостировали в течение 24–48 часов при температуре 37°C. При обнаружении роста выполняли отсев отдельных колоний на элективные среды, специализированные для определенных микроорганизмов, с целью их идентификации. При этом отмечали, растут микроорганизмы в виде монокультур или в различные ассоциации. При появлении ассоциаций на плотной питательной среде констатировали преимущественный рост какого-либо представителя микробной ассоциации СКК. Идентификация микроорганизмов СКК проводилась на масс-спектрометре Vitek MS, Франция.

тогенные штаммы микроорганизмов были выделены в виде монокультуры в 16% наблюдений. Микробные ассоциации в виде комбинации двух микроорганизмов обнаружены в 37% случаев, трех и более микроорганизмов – 47%.

Среди выявленных микроорганизмов в исследуемых при культуральном методе образцах наибольшее количество составил *Enterococcus faecalis*, причем частота выделения данного микроорганизма оказалась достоверно выше частоты выделения любой бактерии другого вида. *Candida albicans* и *Staphylococcus epidermidis* заняли соответственно второе и третье место по частоте выявления среди пациентов с хроническим апикальным периодонтитом.

Наиболее частые сочетания (диссоциации) при первичном анализе биопроб были следующие: *Enterococcus faecalis* + *Streptococcus salivarius* выделены в 11% наблюдений, *Enterococcus faecalis* + *Candida albicans* обнаружены в 10% случаев. Из полиассоциаций чаще всего высевали *Staphylococcus epidermidis* + *Staphylococcus warneri* + *Streptococcus pneumoniae*, которые состави-

ли 7% наблюдений; *Enterococcus faecalis* + *Candida albicans* + *Streptococcus salivarius* – 7%; *Enterococcus faecalis* + *Candida albicans* + *Veillonella parvula* – 7% случаев от общего количества наблюдений соответственно. Остальные микроорганизмы, выделенные в виде монокультуры и микробных ассоциаций, встречались значительно реже или были визуализированы только в единичных случаях.

При проведении микробиологического исследования СКК из 100 образцов биопроб обследованного контингента выделено 16 основных штаммов микроорганизмов.

Следует отметить, что на диагностическом этапе проводимого микробиологического исследования, статистически достоверные различия в обследуемых группах пациентов с хроническим апикальным периодонтитом не выявлялись.

Выделенные штаммы микроорганизмов из СКК у обследуемого контингента до и после проводимого лечения по данным микробиологического анализа отражены в таблице 2.

Таблица 2.

Результаты микробиологического исследования системы корневых каналов в исследуемых группах

Выделенные штаммы микроорганизмов	Штаммы микроорганизмов абс, число/%							
	Группа 1 (n=25)		Группа 2 (n=25)		Группа 3 (n=25)		Группа 4 (n=25)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10/16,1	–	10/17,2	–	8/13,6	–	11/18,6	–
<i>Streptococcus viridans</i>	1/1,6	–	–	–	4/6,8	–	4/6,8	–
<i>Staphylococcus warneri</i>	2/3,2	–	4/5,2	–	2/3,4	–	2/3,4	–
<i>Staphylococcus pasteurii</i>	1/1,6	–	1/1,7	–	–	–	1/1,7	–
<i>Enterococcus faecalis</i>	16/25,8	8,1	16/27,6	12,1	13/28,8	–	15/25,4	–
<i>Candida albicans</i>	11/17,8	4,8	10/17,2	8,6	11/18,6	–	8/13,5	–
<i>Streptococcus mitis</i>	2/3,2	–	1/1,7	–	1/1,7	–	1/1,7	–
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6/9,7	–	5/8,6	–	2/3,4	–	5/8,5	–
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	–	–	1/1,7	–	2/3,4	–	2/3,4	–
<i>Proteus mirabilis</i>	1/1,6	–	–	–	1/1,7	–	1/1,7	–
<i>Escherichia coli</i>	1/1,6	–	–	–	1/1,7	–	1/1,7	–
<i>Porphyromonas endodontalis</i>	1/1,6	–	–	–	2/3,4	–	2/3,4	–
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	–	–	2/3,5	–	–	–	1/1,7	–
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	2/3,2	–	1/1,7	–	1/1,7	–	1/1,7	–
<i>Veillonella parvula</i>	4/6,5	–	2/3,5	–	3/5,1	–	–	–
<i>Streptococcus salivarius</i>	4/6,5	–	6/10,4	–	4/6,7	–	4/6,8	–
Всего штаммов	62/100	–	58/100	–	59/100	–	59/100	–
Микробный рост (%)	100	12,9	100	20,7	100	–	100	–
Отсутствие микробного роста (%)	–	87,1	–	79,3	–	–	–	–

Согласно результатам, во всех четырех группах обследуемого контингента в биопробах СКК приоритетное место занимает *Enterococcus faecalis*, частота встречаемости данной культуры варьирует от 25,4% до 28,8%. В свою очередь, второе место делят штаммы *Candida albicans* и *Staphylococcus epidermidis*, частота выделенных патогенных штаммов микроорганизмов изменялась в пределах от 13,6% до 18,6% соответственно.

Важно отметить, что в процессе верификации СКК до проводимой этиопатогенетической терапии третье место по частоте встречаемости принадлежит микроорганизму *Streptococcus salivarius*, полученные количественные значения варьируют от 6,5% до 10,4%.

Следовательно, комплексный анализ полученных данных показал, что первое место во всех группах обследуемого контингента принадлежало *Enterococcus*

faecalis, второе и третье, как правило, занимали следующими выделенные штаммы микроорганизмов: *Candida albicans*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus salivarius*.

Наряду с этим было отмечено, что в биопробах, полученных после лечения до этапа постоянной obturации СКК микробный рост наблюдался только в двух исследуемых группах (группа 1, группа 2), составил 12,9% и 20,7% соответственно.

Таким образом, проведенный комплексный анализ результатов бактериологического исследования содержимого СКК у обследуемого контингента до и после лечения продемонстрировал разнообразный спектр микробных сообществ. При этом на диагностическом этапе, во всех исследуемых группах приоритетное место принадлежало патогенному штамму *Enterococcus faecalis*.

Следует отметить, что применение отсроченной obturации с внутриканальным введением препаратов высокодисперсной гидроокиси кальция в комбинации с 2%-ным раствором хлоргексидина и в комбинации с йодоформом («Кальсепт», Омега-Дент, Россия) приводит к значительному уменьшению числа выявляемых патогенов микробного спектра СКК.

Заключение

Проведенные нами микробиологические исследования СКК у пациентов с хроническим апикальным периодонтитом позволили провести анализ непосредственного воздействия внутриканальных препаратов гидроксида кальция в различных комбинациях на микробные сообщества СКК и судить об их целесообразности и эффективности применения при разработке комплексных лечебно-диагностических стратегий. Исследование микробного сообщества СКК необходимо для своевременного диагностирования и профилактики прогрессирования патологических процессов в тканях периодонта при данной нозологической форме.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Pinto K.P., Barbosa A.F.A., Silva E.J.N.L., Santos A.P.P., Sassone L.M. What Is the Microbial Profile in Persistent Endodontic Infections? A Scoping Review. *J. Endod.* 2023, 49 (7): P. 786–798.
2. Siqueira J.F. Jr, Rôças I.N. Present status and future directions: Microbiology of endodontic infections. *J. Endod.* 2022; 55 (3): 512–530.
3. Ratih D.N., Mulyawati E., Fajrianti H. Antibacterial efficacy, calcium ion release, and pH using calcium hydroxide with three vehicles. *J. Conserv. Dent.* 2022; 25 (5): 515–520.
4. Pedrinha V.F., Cuellar M.R.C., de Barros M.C. et al. The Vehicles of Calcium Hydroxide Pastes Interfere with Antimicrobial Effect, Biofilm Polysaccharidic Matrix, and Pastes' Physicochemical Properties. *Biomedicines.* 2022; 10 (12): 1–13.
5. Rôças I.N., Provenzano J.C., Neves M.S. et al. Effects of Calcium Hydroxide Paste in Different Vehicles on Bacterial Reduction during Treatment of Teeth with Apical Periodontitis. *J. Endod.* 2023; 49 (1): 55–61.
6. Ordinola-Zapata R., Noblett W.C., Perez-Ron A. et al. Present status and future directions of intracanal medicaments. *Int. Endod J.* 2022; 55 (3): 613–636.
7. Momenijavid M., Salimizand H., Korani A. et al. Effect of calcium hydroxide on morphology and physicochemical properties of *Enterococcus faecalis* biofilm. *Sci. Rep.* 2022; 12 (1): 1–14.

УДК 659.91:659.937.53

DOI 10.24412/2220-7880-2024-3-52-55

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ МИНУТЫ И ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ У ЖЕНЩИН СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА

Частоедова И. А.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: kf17@kirovgma.ru

Цель исследования: выявить психофизиологические особенности у женщин среднего возраста с различной длительностью индивидуальной минуты. В исследовании приняли участие 138 женщин в возрасте 29–45 лет. Определяли длительность индивидуальной минуты (ИМ), оценивали психофизиологические показатели (самочувствие, активность, настроение, ведущее полушарие, степень хронического утомления, хронотип, свойства нервной системы и работоспособность). Были выделены три группы испытуемых: с нормальной, удлинённой и укороченной ИМ. В этих группах были изучены психофизиологические показатели. Для статистической обработки результатов использовалась программа Statistica Advanced 10 for Windows RU. В ходе исследования выявлено, что у большинства женщин длительность ИМ соответствовала норме, у трети испытуемых отмечалась удлинённая ИМ, у 16% – укороченная. Были выявлены психофизиологические особенности в зависимости от длительности ИМ. Так, у лиц с удлинённой ИМ достоверно выше, чем у обследованных с нормальной длительностью ИМ, уровень самочувствия и настроения, показатель выносливости. Отмечена тенденция к увеличению длительности ИМ у правополушарных лиц и укорочение ИМ у испытуемых с хронотипом «жаворонки».

Ключевые слова: длительность индивидуальной минуты, степень хронического утомления, самочувствие, активность, настроение, хронотип, работоспособность, доминирование полушарий, женщины среднего возраста.

DURATION OF “AN INDIVIDUAL MINUTE” AND PSYCHOPHYSIOLOGICAL CHARACTERISTICS IN MIDDLE-AGED WOMEN

Chastoyedova I. A.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: kf17@kirovgma.ru

The objective of the study is to identify psychophysiological characteristics in middle-aged women having different duration of an individual minute. The study involved 138 women aged 29–45 years. The duration of an individual minute (IM) was determined and psychophysiological indicators (health, activity, mood, the dominant hemisphere,

the degree of severity in fatigue, a chronotype, properties of the nervous system and performance) were assessed. Three groups of subjects were identified: with normal, extended and shortened MI. Psychophysiological indicators were studied in these groups. Statistica Advanced 10 for Windows was used for statistical analysis. The study has revealed that in most women the duration of MI is normal, a third of the subjects have a prolonged MI, and 16% have a shortened MI. Depending on the duration of MI, psychophysiological features were identified. Thus, in persons with a prolonged MI, the level of health, mood, and fatigue strength is significantly higher than in those with normal MI duration. There is a tendency towards an increase in the MI duration in the right-brained individuals and a shortening of MI in larks (morning people).

Keywords: duration of an individual minute, degree of severity of fatigue, health, activity, mood, chronotype, performance, hemispheric dominance, middle-aged women.

Введение

Длительность индивидуальной минуты (ИМ) как показатель временного восприятия является относительно стабильной величиной. Снижение длительности ИМ менее 57 секунд напрямую связывают с напряжением адаптационных систем [1, 2] и повышением уровня тревожности [3], а увеличение длительности ИМ характеризует повышением адаптивных возможностей организма [4,5].

Изучены индивидуальные и возрастные особенности восприятия коротких интервалов времени взрослыми людьми и отмечено, что в период средней зрелости (26–45 лет) нет различий в восприятии времени у мужчин и женщин, в 45 лет наблюдается снижение точности восприятия времени [6].

Установлены взаимосвязи длительности индивидуальной минуты с разными профилями межполушарной асимметрии [7], укорочение ИМ у лиц с сангвиническим и холерическим темпераментом [8]. Однако исследований по данной проблеме недостаточно, и поэтому повышенный интерес представляет исследование взаимосвязи длительности индивидуальной минуты с психофизиологическими особенностями женщин среднего возраста.

Цель исследования: выявить психофизиологические особенности у женщин среднего возраста с различной длительностью индивидуальной минуты.

Материал и методы

В исследовании участвовали 138 женщин, обучающихся по программе «Клиническая психология» в Кировском государственном медицинском университете. Средний возраст обследованных $38,5 \pm 1,7$ года.

Длительность индивидуальной минуты (ИМ) оценивали по методу Ф. Халберга [9] трижды с расчетом среднего значения. Средней считали ИМ, равную 55–65 секунд, удлинённой – более 65 секунд, укорочённой – менее 55 секунд.

Для определения самочувствия, активности и настроения использовали тест САН (В. А. Доскин, Н. А. Лаврентьева, В. Б. Шарай и М. П. Мирошников). Показатели оценивали по сумме баллов каждой шкалы, средние значения составляли 30–50 баллов.

Степень хронического утомления определяли по опроснику А. Б. Леоновой и И. В. Шишкиной [10]. По сумме баллов за ответы был сделан расчет индекса хронического утомления (ИХРУ): менее 18 баллов – отсутствие признаков хронического утомления, 18–26 баллов – начальная степень хронического утомления, 27–36 баллов – выраженная степень хронического утомления, 37–47 баллов – сильная степень хронического утомления, более 47 баллов – переход в область патологических состояний (астенический синдром).

Методика экспресс-диагностики свойств нервной системы по психомоторным показателям (теппинг-тест Е. П. Ильина) применялась для оценки силы нервной си-

стемы как показателя работоспособности с определением типов графиков работоспособности. По полученным результатам были вычислены индексы эффективности, силы и выносливости нервной системы [11].

Ведущее полушарие оценивали с помощью комплексного метода, который основан на выполнении некоторых проб, оценивающих ведущий глаз, ведущую руку и ведущую сторону вращения (Л. В. Яссман, В. Н. Даноков). Итоговая оценка подсчитывается следующим образом: разница между суммой баллов левого и суммой баллов правого полушарий делится на 11 и умножается на 100. Если полученный показатель более 30 – полное доминирование левого полушария, от 10 до 30 – неполное доминирование левого полушария, от 10 до -10 – неполное доминирование правого полушария, ниже -10 – полное доминирование правого полушария. В исследование были включены только правши.

Хронотип оценивался с помощью тест-опросника Хорна–Остберга [12] в модификации С. И. Степановой. Интерпретация результатов теста по сумме баллов: свыше 77 баллов – утренний тип («жаворонок»), 58–76 баллов – аритмичный тип («голубь»), ниже 57 баллов – вечерний тип («сова»).

Для статистической обработки полученных данных использовались электронные таблицы Excel и компьютерная программа Statistica Advanced 10 for Windows. Проверка показателей на нормальность распределения проводилась с помощью критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилки. Так как полученные данные не соответствовали нормальному распределению, то они описывались с указанием медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 процентилей. В этих случаях применяли непараметрический критерий У Манна–Уитни для сравнения результатов в независимых группах. Для качественного анализа показателей использовали критерий хи-квадрат, а для корреляционного анализа – критерий Спирмена. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При оценке самочувствия, активности и настроения в тесте САН были получены следующие результаты. Высокие показатели самочувствия, активности и настроения выявлены почти у половины обследованных (44%, 38% и 50% соответственно). Низкие значения зарегистрированы у 9% женщин по шкале «Самочувствие», у 11% – по шкале «Активность» и у 8% – по шкале «Настроение». У остальных испытуемых отмечены средние показатели по шкалам.

У большинства испытуемых выявлены признаки хронического утомления разной степени выраженности. Чаще всего (у 26%) была зарегистрирована начальная степень умственного утомления, реже отмечалось сильное и выраженное утомление (у 10% и 17% соответственно). У 4% (5 человек) обнаружены признаки астениче-

ского синдрома. У 43% женщин не выявлено признаков хронического утомления.

По результатам теппинг-теста были построены и проанализированы графики работоспособности. Ровный тип графика, характерный для нервной системы средней силы, был характерен половине обследованных (53%). У 33% женщин отмечен нисходящий тип графика, свидетельствующий о слабости нервной системы испытуемых и быстрой утомляемости при выполнении монотонной работы. Только у 14% женщин отмечен выпуклый тип графика, указывающий на наличие у испытуемых сильной нервной системы и высокой работоспособности.

Показатель длительности ИМ составил 62 [57; 65] секунды. У большинства испытуемых (60%) отмечена нормальная длительность ИМ, у 24% – удлиненная и у 16% – укороченная ИМ (рис. 1).

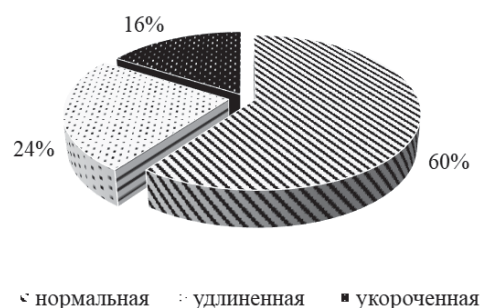


Рис.1. Процентное распределение обследованных по длительности ИМ

Таблица 1
Сравнение показателей в группах с различной длительностью индивидуальной минуты Ме [Q25; Q75]

Длительность ИМ	1-я группа укороченная, n=22	2-я группа нормальная, n=83	3-я группа удлиненная, n=33	P		
				1/2	1/3	2/3
ИХРУ	21,5 [15,0; 36,0]	20,0 [11,0; 30,0]	18,0 [14,0; 28,0]	0,35	0,41	0,83
Самочувствие	47,0 [36,0; 56,0]	48,0 [36,5; 55,0]	53,0 [46,0; 57,0]	0,56	0,04	0,02
Активность	43,0 [27,0; 52,0]	45,0 [35,0; 55,0]	50,0 [39,0; 56,5]	0,19	0,06	0,24
Настроение	49,0 [41,0; 60,0]	49,5 [39,0; 58,0]	55,0 [48,0; 62,5]	0,60	0,24	0,02
Индекс эффективности	30,0 [22,8; 31,5]	28,0 [25,7; 31,3]	28,0 [23,7; 32,3]	0,57	0,84	0,79
Индекс силы	1,06 [1,03; 1,12]	1,04 [0,97; 1,08]	1,03 [0,97; 1,09]	0,18	0,43	0,98
Индекс выносливости	0,94 [0,87; 1,03]	0,97 [0,91; 1,00]	1,0 [0,97; 1,06]	0,87	0,38	0,04

На основании полученных данных были сформированы три группы: 1-я группа – женщины с укороченной ИМ (n=22); 2-я группа – женщины с нормальной ИМ (n=83); 3-я группа – женщины с удлиненной ИМ (n=33). При сравнении данных в группах можно заключить, что ИХРУ не имел достоверных различий, однако отмечалась тенденция к снижению показателя у лиц с удлиненной ИМ (табл. 1). У женщин с удлиненной ИМ достоверно выше уровень самочувствия и настроения, чем в группе с нормальной длительностью ИМ. Также у испытуемых 3-й группы с удлиненной индивидуальной минутой выше, чем у лиц 2-й группы, показатель выносливости, характеризующий поддержание на одном уровне высокого темпа работоспособности.

При оценке ведущего полушария были получены следующие результаты: у 36% испытуемых – полное доминирование левого полушария, у 27% – неполное доминирование левого полушария, у 33% – неполное доминирование правого полушария и только у 4% – полное доминирование правого полушария. Таким образом, 63% обследованных женщин относились к левополушарному типу и 37% – к правополушарному. Длительность ИМ у левополушарных лиц составила 61,7 [57,0; 65,0] секунды

и была незначительно меньше, чем у правополушарных (63,0 [58,0; 66,0]).

У большинства испытуемых (57%) был выявлен хронотип «голуби», реже регистрировались хронотипы «совы» (31%) и «жаворонки» (12%). Частота распространенности хронотипов среди взрослых согласуется с данными других авторов [13, 14] и результатов предыдущих исследований [15]. Сравнив длительность ИМ у лиц с разным хронотипом, можно заключить, у «жаворонков» длительность ИМ (60,5 [58,0; 63,0] секунды) незначительно меньше, чем у «сов» (62,0 [57,0; 65,0] секунды) и «голубей» (63,0 [57,3; 65,6] секунды). Результаты не противоречат данным других исследователей [16].

Анализ частоты встречаемости признаков в сравниваемых группах (табл. 2) показал, что хроническое утомление сильной и выраженной степени одинаково часто регистрировалось во всех группах. В два раза чаще у лиц с удлиненной ИМ выявлен высокий уровень самочувствия в сравнении с 1-й группой. Высокий уровень активности и настроения незначительно чаще был отмечен в 3-й группе. У лиц с удлиненной индивидуальной минутой незначительно реже определялись полное доминирование левого полушария и хронотип «жаворонки».

Таблица 2
Частота встречаемости показателей в группах с различной длительностью индивидуальной минуты

Длительность ИМ	1-я гр. укороченная, n=22	2-я гр. нормальная, n=83	3-я гр. удлиненная, n=33	P		
				1/2	1/3	2/3
Показатели:	абс.(%)	абс.(%)	абс.(%)	1/2	1/3	2/3
сильная и выраженная степень утомления	6 (27)	24 (29)	9 (27)	0,87	0,99	0,85
высокий уровень самочувствия	6 (27)	36 (43)	19 (58)	0,17	0,03	0,17
высокий уровень активности	6 (27)	31 (22)	15 (45)	0,37	0,42	0,24
высокий уровень настроения	10 (45)	38 (46)	21 (64)	0,18	0,97	0,08
полное доминирование левого полушария	8 (36)	33(40)	8 (24)	0,77	0,33	0,11
«жаворонки»	2 (9)	13 (16)	2 (6)	0,43	0,16	0,24

Корреляционный анализ не выявил значимых взаимосвязей ИМ с психофизиологическими показателями, но обнаружены взаимосвязи между различными психофизиологическими характеристиками. Так, чем выше значение ИХРУ, тем ниже значения по шкалам теста САН: самочувствия ($r=-0,51$, $p=0,002$), настроения ($r=-0,48$, $p=0,007$), активности ($r=-0,48$, $p=0,009$). Высокий уровень самочувствия определяет хорошую выносливость ($r=0,33$, $p=0,04$), а хронотип «жаворонки» положительно коррелирует с индексом эффективности ($r=0,26$, $p=0,02$).

Выводы

1. У большинства обследованных женщин длительность индивидуальной минуты соответствовала норме, у трети испытуемых отмечалась удлиненная индивидуальная минута, у 16% – укороченная.

2. У лиц с удлиненной ИМ достоверно выше, чем у обследованных с нормальной длительностью ИМ, уровень самочувствия и настроения, показатель выносливости.

3. Отмечена тенденция к увеличению длительности ИМ у правополушарных лиц и укорочение ИМ у испытуемых с хронотипом «жаворонки».

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Залата О.А., Еременко Ю.А. Оценка восприятия образовательного контента на различных уровнях мультимедиа // Интеграция образования. 2020. Т. 24. № 4. С. 678–691. [Zalata O. A., Eryomenko Yu. A. Assessment of the perception of educational content at various levels of multimedia. *Integratsiya obrazovaniya*. 2020; 24 (4): 678–691. (In Russ.)] DOI: 10.15507/1991–9468.101.024.202004.678–691.

2. Ходасевич М.И., Рошевкина М.С., Пашков А.Н. и др. Изучение длительности индивидуальной минуты у студентов ВГМУ // Молодежный инновационный вестник. 2019. Т. 8. № 2. С. 314–315. [Khodasevich M. I., Roshchevskina M. S., Pashkov A. N. et al. Studying the duration of an individual minute among students of VSMU. *Molodezhnyi innovatsionnyi vestnik*. 2019; 8 (2): 314–315. (In Russ.)]

3. Народова Е.А., Шнайдер Н.А., Народова В.В. и др. Влияние тревоги на параметры кистевого теппинга и индивидуальную минуту у здоровых взрослых и пациентов с юношеской миоклонической эпилепсией // Психосоматические и интегративные исследования. 2018. № 4. С. 0404. [Narodova E. A., Shnayder N. A., Narodova V. V. et al. The effect of anxiety on the parameters of hand tapping and individual minute in healthy adults and patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Psikhosomaticheskie i integrativnye issledovaniya*. 2018; 4: 0404. (In Russ.)]

4. Шатилович Л.Н., Реутина И.В., Назмутдинова В.И. Динамика длительности индивидуальной минуты у женщин в процессе занятий йогой // Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта. 2022. № 6 (208). С. 429–433. [Shatilovich L. N., Reutina I. V., Nazmutdinova V. I. Dynamics of the duration of an individual minute in women during yoga classes. *Uchenye zapiski universiteta imeni P. F. Lesgafita*. 2022; 6 (208): 429–433. (In Russ.)] DOI: 10.34835/issn.2308-1961.2022.6.p429-433

5. Мерденова Л.А., Такоева Е.А., Тагаева И.Р., Нартикоева М.И. Характеристика общего состояния организма по показате-

лям индивидуального восприятия времени // Вестник новых медицинских технологий. 2018. Т. 25. № 4. С. 96–100. [Merdenova L. A., Takoeva E. A., Tagaeva I. R., Nartikoeva M. I. Characteristics of the general state of the body in terms of individual perception of time. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*. 2018; 25 (4): 96–100. (In Russ.)] DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16196.

6. Лисенкова В.П., Шпагонова Н.Г. Индивидуальные и возрастные особенности восприятия времени взрослыми людьми // Психологический журнал. 2021. Т. 42. № 5. С. 5–16. [Lisenkova V. P., Shpagonova N. G. Individual and age-related features of adult perception of time. *Psikhologicheskii zhurnal*. 2021; 42 (5): 5–16. (In Russ.)] DOI: 10.31857/S020595920016017-4691.

7. Новикова Е.И. Восприятие времени лицами с разным профилем межполушарной асимметрии при информационных нагрузках и депривациях // Электронный научно-образовательный журнал ВГСПУ «Грани познания». 2013. № 5 (25). С. 126–129. [Novikova E. I. Perception of time by persons with different profiles of hemispheric asymmetry under information loads and deprivations. *Grani poznaniya*. 2013; 5 (25): 126–129. (In Russ.)]

8. Цуканов Б.И. Время в психике человека. Одесса: Астропринт, 2000. [Tsukanov B. I. Vremya v psikhike cheloveka. Odessa: Astro-print; 2000. (In Russ.)]

9. Halberg F., Chibisov S. M., Radysh I. V., Cornélissen G., Bakulin A. A. Time structures (chronomes) in us and around us: Monography. Moscow: PFUR, 2005. 186 p.

10. Леонова А.Б., Капица М.С. Методы субъективной оценки функциональных состояний человека. В кн.: Практикум по инженерной психологии и эргономике / Под редакцией Стрелкова Ю.К. М.: Академия. 2004. [Leonova A. B., Kapitsa M. S. Metody sub'ektivnoi otsenki funktsional'nykh sostoyanii cheloveka. In: *Praktikum po inzhenernoy psikhologii i ergonomike*. Strelkov Yu. K., editor. Moscow: Akademiya; 2004. (In Russ.)]

11. Нопин С.В., Корягина Ю.В., Кушнарева Ю.В. Теппинг-тест как показатель эффективности, силы и выносливости нервной системы у спортсменов различных видов спорта // Современные вопросы биомедицины. 2022. Т. 6. № 2. [Nopin S. V., Koryagina Yu. V., Kushnareva Yu. V. Tapping test as an indicator of efficiency, strength and endurance of the nervous system in athletes of different sports. *Modern Issues of Biomedicine*. 2022; 6 (2). (In Russ.)] DOI: 10.51871/2588-0500-2022-06-02-10.

12. Horne J., Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *International J. of Chronobiology*, London, England, Gordon and Breach Science Publishers Ltd., 1976. 4 (2). P. 97.

13. Rebecca C. Cox, Bunmi O. Olatunji Differential associations between chronotype, anxiety, and negative affect: A structural equation modeling approach. *J. Affect. Disorders*. 2019; 257: 321–330. DOI: 10.1016/j.jad.2019.07.012.

14. Paine S. J., Gander P. H., Travier N. The epidemiology of morningness/eveningness: influence of age, gender, ethnicity, and socioeconomic factors in adults (30–49 years). *J. Biol. Rhythm*. 2006; 21: 68–76. DOI: 10.1177/0748730405283154.

15. Частоедова И.А. Психофизиологические особенности и показатели гемодинамики у студентов с учетом хронотипа // Вятский медицинский вестник. 2022. № 4 (76). С. 71–74. [Chastoedov I. A. Psychophysiological features and indicators of hemodynamics in students, taking into account the chronotype. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2022; 4 (76): 7–74. (In Russ.)]

16. Федорова О.И. Восприятие коротких промежутков времени в зависимости от психофизиологических особенностей человека // Информационные технологии естественных и математических наук. Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. 2014. С. 25–30. [Fedorova O. I. Vospriyatie korotkikh promezhutkov vremeni v zavisimosti ot psihofiziologicheskikh osobennostei cheloveka. *Informatsionnye tekhnologii estestvennykh i matematicheskikh nauk. Sbornik nauchnykh trudov po itogam mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii*. 2014. P. 25–30. (In Russ.)]

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, СОЦИОЛОГИЯ И ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

УДК: 616-053.3-036.2-084

DOI 10.24412/2220-7880-2024-3-56-60

О СТРУКТУРЕ ПЕРВИЧНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ДЕТЕЙ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕДИЦИНСКИХ ОСМОТРОВ

¹Богданьянц М. В., ¹Безрукова Д. А., ¹Шмелева А. Ю., ¹Закарьяева М. М., ²Минакова Г. М.

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань, Россия (414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121), e-mail: bogdanmv1960@mail.ru

²ГБУЗ АО «Детская городская поликлиника № 3», г. Астрахань, Россия (414041, г. Астрахань, ул. Куликова, 61)

Цель исследования: изучить уровень и структуру первичной заболеваемости по результатам профилактических медицинских осмотров детского населения и оценить динамику за 2020–2022 гг. Проведено сплошное исследование с математико-статистическим анализом данных первичной учетно-отчетной медицинской документации городской детской поликлиники. Установлено увеличение показателя первичной заболеваемости в 4,9 раза, рост абсолютного числа выявленной патологии в 14,1 раза в сравнении с 2020 г. Показано изменение структуры вновь выявленных заболеваний по отдельным классам болезней. Наибольший прирост отмечен в группе болезней органов дыхания (в 45 раз в случаях и 3,2 раза в % от общего количества в сравнении с 2020 г.). Впервые диагностированная патология органов зрения в случаях выросла в 30 раз, а ее доля в структуре возросла в 2,1 раза. Доля новообразования в общей структуре выросла в 8 раз, врожденных аномалии развития – в 3,6 раза, болезней уха и сосцевидного отростка – в 4 раза по сравнению с 2020 г. Отмечается снижение по заболеваниям пищеварительной (в 3 раза) и мочевыделительной систем (в 1,8 раза) в сравнении с 2021 г. Показатель первичной заболеваемости и ее структура продемонстрировали свою чувствительность к изменившимся внешним средовым условиям, связанным с пандемией новой коронавирусной инфекции и проблемами доступности первично-медико-санитарной помощи в период 2020–2022 гг. Практическая ценность результатов анализа первичной заболеваемости заключается в возможности планирования и реализации комплекса целенаправленных профилактических мероприятий с учетом фактически сложившегося уровня и структуры заболеваемости в регионе.

Ключевые слова: дети, диспансеризация, профилактический медицинский осмотр, первичная заболеваемость, впервые выявленная патология.

ON THE EVOLUTION OF PRIMARY DISEASE INCIDENCE IN CHILDREN BASED ON THE FINDINGS OF PREVENTIVE MEDICAL EXAMINATION

¹Bogdan'yants M. V., ¹Bezrukova D. A., ¹Shmelyova A. Yu., ¹Zakar'yayeva M. M., ²Minakova G. M.

¹Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia (414000, Astrakhan, Bakinskaya St., 121), e-mail: bogdanmv1960@mail.ru

²Children's City Polyclinic No. 3, Astrakhan, Russia (414041, Astrakhan, Kulikov St., 61)

The research aims to study the disease incidence and its evolution in the child population in 2020–2022 based on the findings of preventive medical examination. Medical records from the children's city outpatient clinic have been analyzed. An increase in primary morbidity rate by 4.9 times and in the absolute number of identified pathology by 14.1 times has been established. The highest increase is registered in the group of respiratory diseases (by 45 times in cases and 3.2 times in % of the total number) if compared to 2020. The number of cases of eye disease have increased by 30 times, and their share in the structure has increased by 2.1 times. The share of neoplasms in the overall structure has increased by 8 times, congenital malformations – by 3.6 times, diseases of the ear and mastoid process – by 4 times if compared to 2020. However, there is a decrease in the incidence of diseases of the digestive (by 3 times) and urinary systems (by 1.8 times) if compared to 2021. The primary disease incidence and its evolution have demonstrated their dependence on the changes in the environment associated with the coronavirus pandemic and poor access to primary care services in 2020–2022. The practical value of the results of the primary disease incidence analysis in the region lies in the possibility of planning and implementing preventive measures.

Keywords: children, medical examination, preventive medical examination, primary disease incidence, newly diagnosed pathology.

Введение

В связи с сохраняющимися тенденциями роста заболеваемости населения в России актуальными остаются вопросы активной профилактики отклонений в со-

стоянии здоровья, начиная с раннего детского возраста. Профилактическое направление в отечественной медицине провозглашено в качестве стратегического, дающего возможность предотвратить заболевания,

сократить преждевременную смертность и инвалидность [1].

Для улучшения здоровья населения через профилактические мероприятия в качестве политического инструмента используется диспансеризация, участники и объемы которой устанавливаются приказами Минздрава России [2]. Цели диспансеризации – добиться максимально широкого охвата населения профилактическими мероприятиями и выявление заболеваний.

В нашей стране выстроена централизованная унифицированная модель планирования и проведения диспансеризации в виде комплекса профилактических мероприятий, выполняемых в соответствии с четко регламентирующими этот процесс приказами, инструкциями Минздрава России и ФФОМС. Безусловно, остаются еще проблемы в штатном и нормативно-организационном обеспечении диспансеризации детей [3].

Как считают авторы, система профилактических осмотров позволяет контролировать уровень и структуру заболеваемости. Итоги профилактических осмотров необходимы для учета региональных особенностей состояния здоровья населения и разработки профилактических мероприятий с учетом структуры выявленной патологии [4, 5].

По данным Баранова А. А. и соавторов (2017 г.), установлены региональные особенности результатов диспансеризации, значительные колебания в показателях частоты детей: здоровых, имеющих функциональные отклонения и хронические заболевания [6].

Сложившиеся приоритеты профилактической работы со здоровыми детьми оставляют мало времени для лечебно-диагностической работы с больными хроническими заболеваниями. Правильно выбранная тактика, индивидуальный подход, плановая противорецидивная терапия, своевременно начатая комплексная реабилитация детей с патологией предупреждают прогрессирование и хронизацию имеющихся заболеваний [7].

Освобождение специалистов от профосмотров расширяет возможности для консультирования заболевших детей [8]. Проблема заключается в нехватке времени и ресурсов в учреждениях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь, что ведет к формальному

отношению к этому разделу профилактической работы [9].

Как утверждает Шейман И. М. с соавторами, почти половина опрошенных врачей не знают о ее результатах и менее 8% считают, что объем последующих мероприятий достаточен для полноценного лечения. Первичное звено, особенно в период пандемии, оказалось не готовым к проведению эффективной диспансеризации всего населения.

Для дальнейшего совершенствования системы охраны здоровья детей требуется разработка нового подхода, учитывающего, прежде всего, потребности людей, подтверждающихся действием факторов риска на стадии доклинических проявлений болезней [10].

Цель исследования: провести анализ результатов профилактических осмотров в динамике за 2020–2022 гг., оценить структуру и определить основные тенденции первичной заболеваемости детей для разработки лечебно-профилактических мероприятий.

Материал и методы

Проведены сплошная статистическая выборка, математико-статистический анализ первичной учетно-отчетной документации с применением табличных и графических методов.

Профилактические медицинские осмотры проводились согласно запланированному графику в рамках диспансеризации детского населения в соответствии со ст. 14, 54, 97 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», приказом МЗ РФ от 10.08.2017 № 514н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних».

Осмотру подлежали дети и подростки, которые прикреплены к Детской городской поликлинике № 3 города Астрахани (ДГП № 3) и посещают детские дошкольные, школьные, средние и высшие учебные заведения, территориально относящиеся к данной медицинской организации.

Результаты и их обсуждение

Общая численность и возрастная структура прикрепленного к ДГП № 3 детского населения представлены в таблице 1.

Таблица 1

Численность и возрастная структура прикрепленного детского населения за 2020–2022 гг.

Всего детей (человек)			Из них:					
			Дети 0–14 лет 11 мес. 29 дней			Дети 15–17 лет 11 мес. 29 дней		
2020 г.	2021 г.	2022 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.
33 372	32 950	33 159	28 524	28 348	28 476	4 848	4 602	4 683

За анализируемый период выполнено следующее количество осмотров по диспансеризации несовершеннолетних (рис. 1).

Установлено, что в 2022 г. диспансеризацию прошли 26 391 человек, из них 21 823 ребенка в возрасте до 14 лет и 4568 подростков, что на 4,5% больше, чем в прошлом году (25 200 чел.), и на 65,2% больше, чем в 2020 г. (9200 чел.).

Для сравнения следует отметить, что в 2019 г. число детей, прошедших диспансеризацию, составило 26 857 человек. Из них детей – 21 088 и подростков – 4107. Таким образом, в первый год пандемии новой коронавирусной инфекции произошло снижение охвата профилактическими осмотрами в 2,9 раза. В 2022 г. отмечено возвращение к уровню диспансеризации 2019 г. Однако утвержденные объемы охвата несовершеннолетних про-

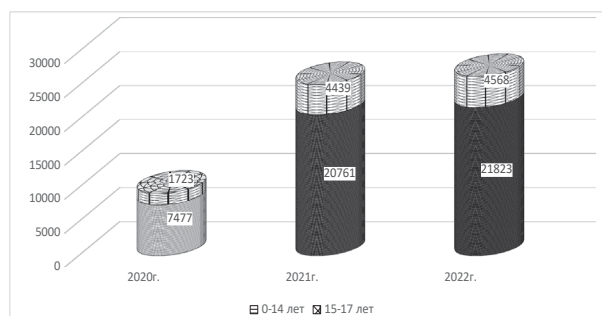


Рис. 1. Количество детей в возрасте от 0 до 18 лет, прошедших профилактический медицинский осмотр за 2020–2022 гг.

филактическими осмотрами на 2022 г. были выполнены на 89%. При плане 29 639 детей на 2022 г. осмотрены 26 391 человек. Невыполнение плана диспансеризации несовершеннолетних было связано с введением ограничительных мероприятий по новой коронавирусной инфекции – перевод учащихся некоторых образовательных учреждений на дистанционный формат обучения, введение карантинных мероприятий в связи с увеличением заболеваемости ОРВИ, гриппом у детей школьного возраста в декабре 2022 г.

При анализе результатов диспансеризации особый интерес представляют впервые установленные заболевания. Первичная заболеваемость как совокупность вновь возникших, нигде ранее не учтенных и впервые в данном году выявленных среди определенной группы населения заболеваний на 1000 населения учитывается по статистическим талонам 025-2/у уточненных диагнозов со знаком «+». Структура выявленной первичной заболеваемости по итогам проведенных профилактических медицинских осмотров представлена в таблице 2.

Таблица 2

Структура впервые выявленной при профилактических осмотрах несовершеннолетних патологии по классам болезней за 2020–2022 гг.

Наименование классов болезней по МКБ-10	2022 год		2021 год		2020 год	
	Всего случаев	%	Всего случаев	%	Всего случаев	%
Осмотрено детей (человек)	26 391		25 200		9 200	
Инфекционные и паразитарные болезни (A00-B99)	6	0,02	2	0,3	0	0
Новообразования (C00-D48)	211	0,8	8	0,1	2	0,1
Заболевания крови (D50-D89)	71	0,3	19	0,3	3	0,2
Болезни эндокринной системы, расстройство питания и нарушения обмена веществ (E00-E89)	4 874	18,1	1 368	21,2	503	26,5
Психические расстройства и расстройства поведения (F00-F99)	31	0,2	7	0,1	2	0,1
Болезни нервной системы (G00-G98)	2 574	9,5	548	8,5	44	2,3
Болезни глаза и его придаточного аппарата (H00-H59)	3 620	13,4	541	8,4	120	6,3
Болезни уха и сосцевидного отростка (H60-H65)	47	0,2	7	0,1	1	0,05
Болезни с-мы кровообращения (I00-I99)	313	1,2	84	1,3	13	0,68
Болезни органов дыхания (J00-J98)	2 344	8,7	348	5,4	52	2,7
Болезни органов пищеварения (K00-K92)	4 131	15,3	2 117	32,9	865	45,5
Болезни кожи и подкожной клетчатки (L00-L99)	390	1,5	14	0,2	5	0,3
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M00-M99)	2 936	10,9	539	8,4	151	7,9
Болезни мочеполовой системы (N00-N99)	998	3,7	428	6,6	54	2,8
Врожденные аномалии (Q00-Q99)	4 360	16,2	407	6,3	86	4,5
Травмы, отравления и другие внешние причины (S00-T98)	21	0,1	1	0,01	0	0
ВСЕГО (A00-T98)	26 927		6 438		1 901	
Показатель на 1000 населения	1020,3		255,5		206,6	

Первичная заболеваемость рассчитывалась как соотношение числа вновь возникших заболеваний к средней численности населения за соответствующий год. Таким образом, в 2022 г. отмечен рост показателя в 4 раза относительно 2021 г. и в 4,9 раза – относительно 2020 г.

Представленные данные демонстрируют, что в структуре первичной заболеваемости в 2022 г. первые семь ранговых мест заняли (в % от всей впервые выявленной патологии):

I – болезни эндокринной системы, расстройство питания и нарушения обмена веществ (18,1%),

II – врожденные аномалии, в основном малые аномалии развития сердечно-сосудистой системы (16,2%),

III – болезни органов пищеварения (15,3%),

IV – болезни глаза и его придаточного аппарата (13,4%),

V – болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (10,9%),

VI – болезни нервной системы (9,5%),

VII – болезни органов дыхания (8,7%),

Доля всех остальных болезней составляет 7,9%.

Анализ структуры по классам болезней в динамике за изучаемый период выявил, что значительно выросли число и доля патологии по отдельным классам болезней: органов дыхания, органов зрения. Впервые диагностированная патология органов зрения в случаях выросла в 30 раз (со 120 в 2020 г., 541 в 2021 г. до 3620 в 2022 г.). Удельный вес впервые выявленной глазной патологии возрос с 6,3% в 2020 г., 8,4% в 2021 г. до 13,4 в 2022 г. Прирост составил 2,1 раза.

Следующим классом болезней с наиболее выраженной динамикой стали новообразования (C00-D48). Прирост в 2022 г. в случаях составил 211 против 8 в 2021 г. Доля данной патологии в общей структуре выросла в 8 раз в сравнении с 2020–2021 гг.

Врожденные аномалии развития выросли в 3,6 раза в сравнении с 2020 г. и в 2,6 раза – с 2021 г. (4360 сл., или 16,2%, в 2022 г.; 6,3% или 86 сл., в 2021 г. и 4,5%, или 86 сл., в 2020 г.).

Наибольший прирост (в 45 раз в случаях и в 3,2 раза в % от общего количества в сравнении с 2020 г., в 1,6 раза в сравнении с 2021 г. (с 2,7% в 2020 г. до 5,4% в 2021 г.,

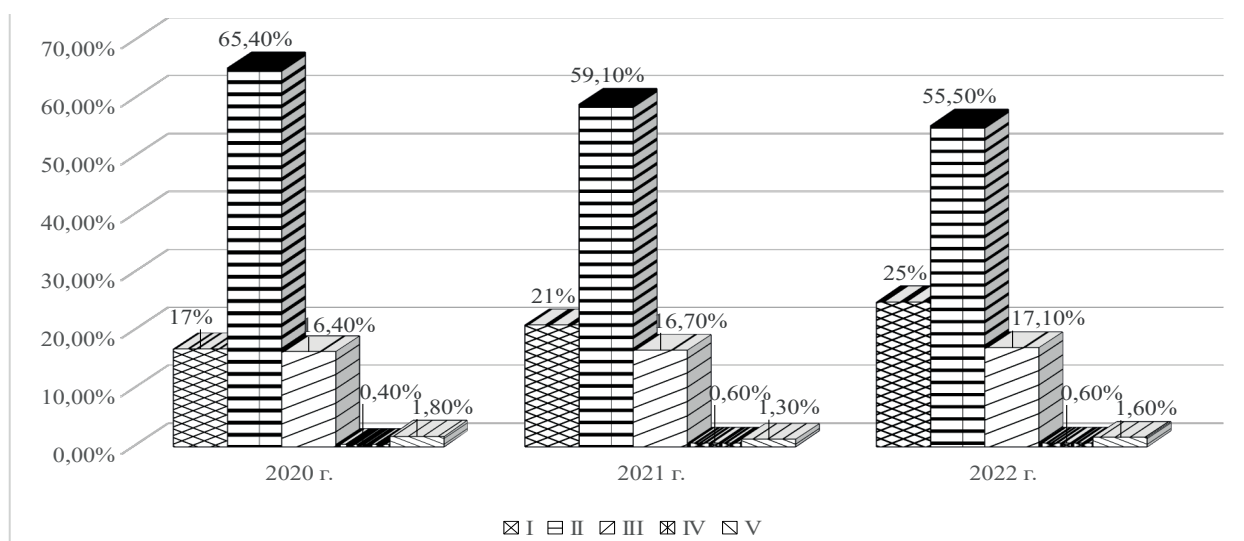


Рис. 2. Распределение детей по группам здоровья по результатам диспансеризации за 2020–2022 гг.

8,7% в 2022 г.) отмечен в группе болезней органов дыхания. Причина вполне понятна. Эпидемиологическая ситуация с ростом заболеваемости ОРИ, гриппом и новой коронавирусной инфекцией в этот период не могли не отразиться в структуре заболеваемости детского населения, в том числе впервые выявленной. Болезни уха и сосцевидного отростка выросли в 2 и 4 раза по сравнению с 2021 г. и 2020 г. соответственно.

Снижение первичной заболеваемости отмечено по классу болезни органов пищеварения в 3 раза (с 45,5% в 2020 г. до 15,3% в 2022 г.) и в 1,4 раза в сравнении с 2021 г. (32,9%, или 865 сл.). В 2022 г. доля патологии мочевыделительной системы снизилась в 1,8 раза относительно 2021 г.

Таким образом, в 2022 г. значительно выросло число впервые выявленной патологии (в 14,2 раза по сравнению с 2020 г., в 4,2 раза – в 2021 г.) и изменилась ее структура. Практическая ценность ежегодного анализа заключается в возможности разработки и реализации целенаправленных, конкретных профилактических мероприятий по первичной, вторичной и третичной профилактике заболеваний, предупреждению обострений и хронизации процесса с учетом фактически сложившейся структуры первичной заболеваемости у обслуживаемого детского населения.

Для планирования комплекса профилактических мероприятий по итогам диспансеризации необходимо провести также анализ распределения детского контингента по группам здоровья. Группы здоровья детей и подростков по результатам проведенных осмотров динамичны и обусловлены в основном исходным состоянием здоровья и возрастной категорией детей (рис. 2).

В структуре распределения детей по группам здоровья можно отметить увеличение в 2022 г. доли детей с I и III группой здоровья на 11% и 17,8% в сравнении с 2021 г. и 2020 г. соответственно. Оценивая динамику удельного веса по детям с IV и V группами здоровья, можно констатировать увеличение их доли в 1,5 и 1,1 раза в 2022 г. (с 0,4% в 2020 г. до 0,6% и с 1,6% до 1,8% соответственно).

Установлено, что наибольшее количество детей (55,5%) имеет вторую группу здоровья. Это дети, имеющие такие заболевания как: кариес и аномалии расположения зубов, недостаточность питания, малые аномалии развития сердца, нарушение осанки, миопия слабой степени и спазм аккомодации.

Доля детей, имеющих третью группу здоровья, составила 16,4–17,1%. В основном это дети, взятые на учет с избыточной массой и ожирением, миопией средней степени, хроническими заболеваниями органов пищеварения и опорно-двигательного аппарата.

Четвертая группа здоровья составила 0,6%. Это дети с хроническими заболеваниями в стадии субкомпенсации, которые постоянно находятся на базисной и поддерживающей терапии при заболеваниях органов дыхания, ЦНС, костно-мышечной системы и соединительной ткани.

Пятая группа здоровья составляет у детей 1,6%, это дети, имеющие категорию «ребенок-инвалид».

Таким образом, показатель первичной заболеваемости среди всех остальных показателей, характеризующих состояние здоровья населения: общая, накопленная, истощенная заболеваемость, болезненность, патологическая пораженность, является более чувствительным и реагирующим на изменение условий среды в изучаемый год. С истинным ростом заболеваемости он связан не более чем на 20%. Поэтому прирост показателя первичной заболеваемости в основном свидетельствует о динамичных процессах, происходящих в здоровье населения под воздействием меняющихся внешних условий: доступности медицинской помощи, неблагоприятной эпидемиологической ситуации.

Заключение

Заболеваемость населения является важнейшим показателем общественного здоровья, критерием оценки качества и эффективности профилактической работы. Показатель первичной заболеваемости позволяет выявить проблемные ситуации. Он может быть использован как инструмент для оперативного руководства и управления здравоохранением путем планирования и реализации конкретных профилактических мер по охране здоровья населения и его улучшению в масштабах как государства, так и отдельных регионов с учетом фактически сложившегося уровня и структуры заболеваемости на территории.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

- Хрипунова А. А., Спевак Р. С., Гейко О. А., Каракина М. П. Анализ профилактической работы амбулаторно-поликлинической службы Ставропольского края // Современные тенденции развития науки и технологий. 2016. № 10 (5). С. 105–107. [Khripunova A. A., Spevak R. S., Geyko O. A., Karakyanova M. P. Analiz profilakticheskoy raboty ambulatorno-poliklinicheskoy sluzhby Stavropol'skogo kraya. *Sovremennye tendentsii razvitiya nauki i texnologii*. 2016; 10 (5): 105–107. (In Russ.)]
- Шейман И. М., Шишкин С. В., Шевский В. И., Сажина С. В., Понкратова О. Ф. О диспансеризации населения: ожидания и реальность // Мир России. 2021. 30 (4). С. 6–29 [Sheyman I. M., Shishkin S. V., Shevsky V. I., Sazhina S. V., Ponkratova O. F. About the medical examination of the population: expectations and reality. *Mir Rossii*. 2021; 30 (4): 6–29. (In Russ.)] DOI: 10.17323/1811-038X-2021-30-4-6-29.
- Кильдиярова Р. Р. Диспансеризация здоровых детей // Вопросы современной педиатрии. 2018. Т. 17. № 3. С. 246–250. [Kildiyarova R. R. Preventive medical examination of healthy children. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2018; 17 (3): 246–250. (In Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v17i3.1896.
- Антонова А. А., Яманова Г. А., Боговденнова В. Ф. и др. Мониторинг состояния здоровья детей Астрахани по результатам профилактических медицинских осмотров // Международный научно-исследовательский журнал. 2022. № 3 (105). С. 53–57. [Antonova A. A., Yamanova G. A., Bogovdenova V. F. et al. Monitoring the health status of children in Astrakhan based on the results of preventive maintenance medical examinations. *Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal*. 2022; 3 (105): 53–57. (In Russ.)] DOI: 10.23670/IRJ.2021.105.3.034.
- Антонова А. А., Яманова Г. А., Боговденнова В. Ф., Умарова Д. Н. Основные тенденции заболеваемости среди детского населения // Международный научно-исследовательский журнал. 2021. № 1 (103). С. 6–9 [Antonova A. A., Yamanova G. A., Bogovdenova V. F., Umarova D. N. Main trends in morbidity among the child population. *Mezhdunarodny' i nauchno-issledovatel'skii zhurnal*. 2021; 1 (103): 6–9. (In Russ.)] DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.103.1.054>.
- Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Терлецкая Р. Н. и др. Оценка качества проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних в Российской Федерации // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2017. 25 (1). С. 23–29. [Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Terletskaia R. N. et al. The evaluation of quality of implementation of preventive medical examinations of underage persons in the Russian. *Problemy sotsial'noi gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2017; 25 (1): 23–29. (In Russ.)] DOI: 10.1016/0869-866X-2017-25-1-23-29.
- Ходарев С. В., Выгонская Т. В., Поддубная Т. М. Диспансеризация и медицинская реабилитация детей-сирот и детей, находящихся в трудной жизненной ситуации // Главный врач Юга России. 2011. № 3. С. 11–15. [Khodarev S. V., Vygonskaya T. V., Poddubnaya T. M. Medical examination and medical rehabilitation of orphans and children in difficult life situations. *Glavnyi vrach Yuga Rossii*. 2011; (3): 11–15. (In Russ.)]
- Таточенко В. К. О статье Кильдияровой «Диспансеризация здоровых детей» // Вопросы современной педиатрии. 2018. Т. 17. № 3. С. 259–260. [Tatochenko V. K. Comment on the article by R. R. Kildiyarova «Preventive Medical Examination of Healthy Children». *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2018; 17 (3): 259–260. (In Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v17i3.1897.
- Ревнова М. О., Волков Д. Я., Сахно Л. В. и др. К вопросу совершенствования системы массовых медицинских осмотров детского населения // Вопросы современной педиатрии. 2017. Т. 16. № 3. С. 249–253 [Revnova M. O., Volkov D. Ya., Sakhno L. V. et al. Improving the System of Mass Health Examinations of Children. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2017; 16 (3): 249–253. (In Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v16i3.1737.
- Денисов А. П., Равдугина Т. Г., Денисова О. А., Кун О. А. Проблемы диспансеризации и охраны здоровья детей // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 3. С. 36. [Denisov A. P., Ravdugina T. G., Denisova O. A., Kun O. A. Problems of medical examination and health care of children. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017; 3: 36. (In Russ.)] Доступно по: science-education.ru/ru/article/view?id=26452. Ссылка активна на 06.10.2023.

УДК 616.314:614.3

DOI 10.24412/2220-7880-2024-3-60-66

ОЦЕНКА ВАЛИДНОСТИ И НАДЕЖНОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ СКРИНИНГ-ОПРОСНИКА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОМПЛАЕНТНОСТИ ПРИ ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ЛИЦ С ПСИХИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

¹Зыкова А. С., ¹Оправин А. С., ¹Соловьев А. Г., ²Голубева Е. Ю.

¹ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Архангельск, Россия (163069, г. Архангельск, пр-т Троицкий, 51), e-mail: info@nsmu.ru

²ФГАОУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет имени М. В. Ломоносова», г. Архангельск, Россия (163002, г. Архангельск, набережная Северной Двины, 17)

По данным Всемирной организации здравоохранения, до 970 млн чел. в мире страдают психическими заболеваниями, а с 2020 г. их распространенность неуклонно растет. Течение большинства психических заболеваний связано со снижением уровня комплаентности и мотивации к самообслуживанию, в том числе по отношению к профилактике и лечению стоматологических заболеваний. Сочетание низкого уровня комплаентности и высокого риска развития стоматологической патологии у данной группы пациентов способствует высокой распространенности и тяжести стоматологических заболеваний. Целью работы явилось установление валидности, надежности, точности измерений и согласованности результатов скрининг-опросника для определения уровня комплаентности при профилактике и лечении стоматологической патологии у лиц с психическими заболеваниями. Проведена апробация авторского опросника путем интервьюирования 100 пациентов с психическими заболеваниями с последующим статистическим анализом полученных данных при помощи программного обеспечения Stata 17.0. В ходе исследования получены результаты, подтверждающие валидность и надежность опросника для оценки уровня комплаентности при профилактике и лечении стоматологической патологии у пациентов с психическими заболеваниями. Выявлена статистически значимая связь между уровнем комплаентности при лечении стоматологической патологии и диагнозом психического заболевания. Полученные данные могут быть использованы для планирования оказания стоматологической помощи лицам с нарушениями психического здоровья, в том числе находящимся в условиях психоневрологических интернатов.

Ключевые слова: комплаентность, психические заболевания, стоматологическое лечение, профилактика стоматологических заболеваний.

ASSESSMENT OF VALIDITY AND RELIABILITY OF SCREENING QUESTIONNAIRE RESULTS FOR DETERMINATION OF COMPLIANCE LEVEL IN PREVENTION AND TREATMENT OF DENTAL PATHOLOGY IN PEOPLE WITH MENTAL ILLNESS

¹Zykova A. S., ¹Opravina A. S., ¹Solov'yov A. G., ²Golubeva E. Yu.

¹Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia (163069, Arkhangelsk, Troitsky Ave., 51), e-mail: info@nsmu.ru

²Northern (Arctic) Federal University named after M. V. Lomonosov, Arkhangelsk, Russia (163002, Arkhangelsk, Northern Dvina Emb., 17)

According to the World Health Organization, up to 970 million people in the world suffer from mental illness, and since 2020 their prevalence has been steadily increasing. The course of the most mental disorders is associated with a decrease in the level of compliance and motivation for self-care, including prevention and treatment of dental diseases. The combination of a low level of compliance and a high risk of getting dental pathology in this group of patients contributes to an increase in both the prevalence and severity of dental diseases.

The purpose of the work was to establish the validity, reliability, measurement accuracy and consistency of screening questionnaire results to determine the level of compliance in prevention and treatment of dental pathology in people with mental illness.

The author's questionnaire was tested by interviewing 100 patients with mental illnesses, followed by statistical analysis of the obtained data using Stata 17.0 software.

As a part of the study the results were obtained confirming the validity and reliability of the questionnaire for assessing the level of compliance in the prevention and treatment of dental pathology in patients with mental illness. A statistically significant relationship was revealed between the level of compliance in the treatment of dental pathology and the diagnosis of mental illness. The data obtained can be used in planning provision of dental care to persons with mental health problems, including those in psychoneurological dispensary.

Keywords: compliance, mental diseases, dental treatment, prevention of dental diseases.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, до 970 млн чел. в мире страдают психическими заболеваниями, а с 2020 г. их распространенность возросла на 28% [1]. Актуальной проблемой для данной группы пациентов является доступность медицинской, и, в особенности, стоматологической помощи. Несмотря на наличие эффективных методов профилактики и лечения, большинство лиц с психическими заболеваниями не имеют доступа к полноценной медицинской помощи [2], а многие из них также сталкиваются со стигматизацией и дискриминацией [3, 4].

Важным аспектом лечения психических и сопутствующих им стоматологических заболеваний считается уровень комплаентности [5–7], который в 50–70% случаев является достаточно низким [8, 9]. Причины, по которым пациент не придерживается рекомендаций по профилактике и лечению стоматологических заболеваний, разнообразны. Неудовлетворительное состояние твердых тканей зубов и пародонта у пациентов с психическими заболеваниями чаще всего обусловлено сниженной мотивацией к проведению индивидуальной гигиены полости рта и регулярному посещению врача-стоматолога, трудностями доступа к стоматологической помощи, особенно при нахождении в условиях психоневрологического интерната, негативным отношением к лечению, связанному с высокой стрессогенностью стоматологических манипуляций и побочным действием принимаемых препаратов [10]. Сочетание низкого уровня комплаентности и высокого риска развития стоматологической патологии у пациентов с психическими заболеваниями приводит к высокой распространенности и интенсивности стоматологической патологии.

Цель: установление валидности, надежности, точности измерений и согласованности результатов скрининг-опросника для определения уровня комплаентности при профилактике и лечении стоматологической патологии у лиц с психическими заболеваниями.

Материал и методы

В результате совместной работы кафедр терапевтической стоматологии и психиатрии и клинической психологии Северного государственного медицинского университета (г. Архангельск) разработан опросник для выявления уровня комплаентности при профилактике и лечении стоматологической патологии у лиц с психическими заболеваниями на основании шкалы приверженности лекарственной терапии (Лукина Ю. В. и соавт.) и анализа факторов, влияющих на комплаентность пациентов в стоматологической практике (Зиньковская Е. П. и соавт.) [11, 12].

Опросник представляет собой структурированное интервью и состоит из двух частей. Суммарное количество вопросов – 33. Ответы на просто и лаконично сформулированные вопросы отражают субъективные ощущения опрашиваемого по поводу приверженности к профилактике и лечению стоматологической патологии. При оценке уровня комплаентности к профилактике стоматологических заболеваний в опросник были включены разделы, направленные на выявление личного отношения к гигиене полости рта и знания средств гигиены. Каждый раздел содержит объективные характеристики его функционирования и субъективную оценку – удовлетворенность больного соответствующей сферой жизни (15 вопросов). Обследуемому предлагается выбрать одно из следующих высказываний: «да, постоянно», «да, иногда» или «нет» (схема 1).

Опросник «Уровень комплаентности пациентов с психическими заболеваниями при профилактике стоматологической патологии»

1. Есть ли у Вас зубная щетка?
 - А) да = 2 балла;
 - Б) нет=1 балл;
 - В) затрудняюсь ответить = 1 балл.
2. Как часто производится замена зубной щетки на новую?
 - А) 1 раз в 3–4 месяца = 3 балла;
 - Б) 1 раз в полгода = 2 балла;
 - В) 1 раз в год или реже = 1 балл.
3. Есть ли у Вас зубная паста?
 - А) да = 2 балла;
 - Б) нет=1 балл.
4. Сколько раз в день Вы чистите зубы?
 - А) 2 раза в день = 3 балла;
 - Б) 1 раз в день= 2 балла;
 - В) 0 раз = 1 балл.
5. Сколько времени Вы тратите на одну чистку зубов?
 - А) не чищу зубы = 4 балла;
 - Б) 3–5 минут или более = 3 балла;
 - В) 1–2 минуты = 2 балла;
 - Г) менее 1 минуты=1 балл.
6. Бывают ли дни, когда Вам сложно вспомнить, чистили ли Вы зубы?
 - А) никогда = 3 балла;
 - Б) редко = 2 балла;
 - В) часто = 1 балл.
7. Бывают ли периоды, когда у Вас нет желания проводить гигиену полости рта и вы не можете заставить себя её провести?
 - А) никогда = 3 балла;
 - Б) редко = 2 балла;
 - В) часто = 1 балл.
8. Как долго могут длиться такие периоды? (в случае, если их не бывает, отвечать на вопрос не требуется).*
 - А) от одного до семи дней = 3 балла;
 - Б) от одной до четырех недель = 2 балла;
 - В) месяц и более = 1 балл.
9. Знаете ли Вы что такое зубная нить и зубной ершик?
 - А) да = 3 балла;
 - Б) нет = 1 балл.
10. Используйте ли Вы зубную нить или ершик для гигиены полости рта?
 - А) да, постоянно = 3 балла;
 - Б) да, иногда = 2 балла;
 - В) нет = 1 балл.
11. С момента Вашего последнего визита к стоматологу прошло:
 - А) менее 6 месяцев = 4 балла;
 - Б) более 6 месяцев = 3 балла;
 - В) более 1 года = 2 балла;
 - Г) более 5 лет = 1 балл.
12. Помните ли Вы рекомендации врача-стоматолога по улучшению гигиены полости рта?
 - А) да = 2 балла;
 - Б) нет=1 балл;
 - В) затрудняюсь ответить = 1 балл.
13. Придерживаетесь ли Вы рекомендаций врача-стоматолога по улучшению гигиены полости рта?
 - А) да, полностью придерживаюсь = 3 балла;
 - Б) придерживаюсь частично = 2 балла;
 - В) нет = 1 балл.
14. Может ли кто-то из родственников или работников интерната (для пациентов проживающих в доме-интернате) помочь Вам с чисткой зубов, если это необходимо?
 - А) да = 2 балла;
 - Б) нет=1 балл;
 - В) затрудняюсь ответить = 1 балл.
15. Как часто вас отвозят или Вы обращаетесь самостоятельно (при наличии такой возможности) к врачу-стоматологу с целью профилактического осмотра, при условии, что Вас ничего не беспокоит?
 - А) 1 раз в 6 месяцев или чаще = 3 балла;
 - Б) реже 1 раза в год = 3 балла;
 - В) 1 раз в год = 2 балла.

При оценке уровня комплаентности пациентов с психическими заболеваниями к лечению стоматологической патологии в интервью включены 18 вопросов и предложены следующие разделы: частота и причины обращений за стоматологической помощью, выполнение назначения и рекомендации врача-стоматолога, субъективная оценка состояния зубов и пародонта. Обследуемому предлагается выбрать одно из следующих высказываний: «полностью выполняю», «выполняю частично», «не выполняю» (схема 2).

Соответствующий опросник заполняется врачом-стоматологом со слов обследуемого, что значительно облегчает процесс интервьюирования для пациентов с ограниченными способностями к самообслуживанию, нарушениями памяти, а также двигательных и когнитивных функций. В случае, когда пациент с психическим заболеванием затрудняется в понимании вопроса, врач-стоматолог, проводящий интервью, поясняет его значение. Если пациент в связи с тяжестью нарушения когнитивных функций не может дать четкие ответы на вопросы даже после пояснений, то в этом случае опросник заполняется на основании информации, полученной от его законного представителя. Для формализации показателя предлагается выбрать одно из следующих высказываний: «да», «нет», «затрудняюсь ответить».

Учитывая, что показатели удовлетворенности состоянием здоровья полости рта исключительно субъективные, а для получения достоверных результатов обязательным условием является возможность адекватно понимать поставленные вопросы, из опроса исключаются больные с тяжелой деменцией и глубокой умственной отсталостью. При проведении опроса необходимо соблюдать принцип добровольности: даже малейшее психологическое давление на тестируемого значительно повышает возможность искажения результатов.

Оценка результатов интервьюирования проводится следующим образом: каждому из вариантов ответа на вопрос соответствует определенное количество баллов (от 1 до 3). Разработаны ключи для подсчета балльных оценок по каждому разделу, при этом баллы суммируются и результат оценивается по специальной шкале (табл. 1).

Валидизация опросника проводилась в соответствии с алгоритмом А. В. Журавлева и соавт. [13]. Оценка содержательной валидности опросника осуществлялась методом экспертных оценок. В качестве эксперта выступила профессор кафедры психиатрии и клинической психологии ФГБОУ ВО СГМУ д.м.н. Е. А. Бочарова (10.05.2023).

Внешняя валидность опросника была проверена путем интервьюирования пациентов с психическими заболеваниями, проживающих в условиях психоневрологического интерната. В апробации опросника приняли участие 100 пациентов с психическими заболеваниями, проживающих в стационарных учреждениях социального профиля Архангельской области (ГБСУ АО «Ширшинский психоневрологический интернат» и ГБСУ АО «Маймаксанский психоневрологический интернат»).

Критерии включения участников:

- обследуемые мужского пола, возраст 35–65 лет – средний возрастной коридор лиц, находящихся в стационарных учреждениях социального профиля Архангельской области;
- наличие у пациентов диагностированного психического заболевания (вне стадии обострения) и ограничение способности к самообслуживанию;

Опросник «Уровень комплаентности пациентов с психическими заболеваниями при лечении стоматологической патологии»

<p>1. Если Вы не можете самостоятельно посетить врача-стоматолога, кому вы говорите о том, что необходимо обратиться к зубному врачу? А) родственникам = 2 балла; Б) медицинскому персоналу = 2 балла; В) никому не говорю = 1 балл.</p> <p>2. В течение какого времени Вас отвезут к врачу-стоматологу или Вы обращаетесь к нему самостоятельно (при наличии такой возможности) если вас беспокоит боль зубе, деснах, полости рта? А) в течение 1–3 дней = 3 балла; Б) в течение 3–14 дней = 2 балла; В) через 14 дней и более = 1 балл.</p> <p>3. Беспокоит ли Вас боль или дискомфорт в полости рта, зубах в настоящее время? А) нет = 3 балла; Б) затрудняюсь ответить = 2 балла; В) да = 1 балл.</p> <p>4. Помните ли Вы рекомендации врача-стоматолога, связанные с лечением стоматологических заболеваний? А) нет = 3 балла; Б) затрудняюсь ответить = 2 балла; В) да = 1 балл.</p> <p>5. Можете ли Вы самостоятельно выполнять назначения и рекомендации врача-стоматолога? А) да, полностью выполняю = 3 балла; Б) выполняю частично = 2 балла; В) не выполняю = 1 балл.</p> <p>6. Может ли кто-то из родственников или работников интерната (для пациентов проживающих в доме-интернате) помочь Вам с выполнениями рекомендаций врача-стоматолога, если это необходимо? А) да = 2 балла; Б) нет = 1 балл; В) затрудняюсь ответить = 1 балл.</p> <p>7. Есть у вас отсутствующие зубы? А) нет = 3 балла; Б) да, от 1 до 9 отсутствующих зубов = 2 балла; В) да, более 9 отсутствующих зубов = 1 балл.</p> <p>8. Есть ли у Вас подвижные зубы? А) нет = 3 балла; Б) затрудняюсь ответить = 2 балла; В) да = 1 балл.</p> <p>9. Беспокоит ли Вас кровоточивость десен? А) нет = 3 балла; Б) да, иногда = 2 балла; В) да, постоянно = 1 балл.</p>	<p>10. Беспокоит ли Вас неприятный запах изо рта? А) нет = 3 балла; Б) да, иногда = 2 балла; В) да, постоянно = 1 балл.</p> <p>11. Имеются ли у Вас в полости рта искусственные коронки, импланты, несъемные протезы? А) нет (1 балл, в случае ответа «да» на вопрос № 7, 3 балла в случае ответа «нет» на вопрос № 7); Б) да = 2 балла.</p> <p>12. Имеются ли у Вас в полости рта искусственные коронки, импланты, несъемные протезы? А) нет (1 балл в случае ответа «да» на вопрос № 1, 3 балла в случае ответа «нет» на вопрос № 10); Б) да = 2 балла.</p> <p>13. Имеются ли у Вас в полости рта съемные протезы? А) нет (1 балл, в случае ответа «да» на вопрос № 1, 3 балла в случае ответа «нет» на вопрос № 10); Б) да = 2 балла.</p> <p>14. Как Вы считаете, каково состояние ваших зубов и полости рта? А) хорошее = 3 балла; Б) удовлетворительное = 2 балла; В) плохое = 1 балл.</p> <p>15. Принимаете ли Вы какие-либо препараты на постоянной основе? А) да = 3 балла; Б) нет = 2 балла; В) затрудняюсь ответить = 1 балл.</p> <p>16. Вы принимаете препараты самостоятельно или вам дают их работники дома-интерната или родственники? А) принимаю самостоятельно = 3 балла; Б) контролируют прием работники дома-интерната или родственники = 2 балла; В) затрудняюсь ответить = 1 балл.</p> <p>17. Есть ли у Вас возможность оплатить услуги врача-стоматолога в частной клинике? А) да = 3 балла; Б) нет = 2 балла; В) затрудняюсь ответить = 1 балл.</p> <p>18. Есть ли у Вас возможность посетить или попросить родственников или сотрудников дома-интерната отвезти Вас в частную стоматологическую клинику, которую вы выбрали самостоятельно? А) да = 3 балла; Б) нет = 2 балла; В) затрудняюсь ответить = 1 балл.</p>
--	--

Таблица 1

Оценочная шкала комплаентности при профилактике и лечении стоматологической патологии у лиц с психическими заболеваниями

Раздел опросника	Уровень комплаентности (баллы)		
	Высокий	Удовлетворительный	Низкий
Комплаентность при профилактике стоматологической патологии	46–30	29–23	22–15
Комплаентность при лечении стоматологической патологии	52–40	39–30	29–18

• наличие информированного согласия обследуемого или его законного представителя.

Критерии не включения участников:

- возраст менее 35 лет или более 65 лет;
- отказ обследуемого или его законного представителя от проведения опроса;
- наличие острых или хронических соматических заболеваний в стадии обострения, онкологических заболеваний;
- обострение психического заболевания;
- отсутствие информированного согласия обследуемого или его законного представителя.

Для оценки надежности-согласованности опросника рассчитывался коэффициент альфа Кронбаха.

Проверка распределения результатов опроса проводилась при помощи теста Шапиро–Уилка. Достоверными считались результаты, полученные при $p \leq 0,05$. Оценка статистической значимости различий двух или нескольких относительных показателей проводилась с использованием критерия хи-квадрат Пирсона. Статистический анализ полученных данных осуществлялся при помощи программного обеспечения Stata 17.0.

Результаты и их обсуждение

Содержательная валидность опросника была подтверждена экспертной оценкой. Внешняя валидность была оценена после интервьюирования 100 пациентов с психическими заболеваниями, проживающих в усло-

виях психоневрологических интернатов (ср. возраст 49,47±1,53 г.)

Обоснование надежности-согласованности опросника проводилось путем вычисления коэффициента альфа Кронбаха, значение которого составило 0,76, что свидетельствует о приемлемом уровне внутренней согласованности и надежности опросника.

Определение концептной валидности опросника осуществлялось путем ранжирования результатов по сумме набранных в ходе опроса баллов и оценки их различий при помощи статистического критерия Уилкоксона (Wilcoxon signed-rank test). При опросе были выделены две группы интервьюированных с наиболее низким и наиболее высоким суммарным баллом из представленных. Численность каждой группы составила 11 чел. Сравнение показало наличие статистически значимых различий между высоким и низким суммарным баллом ($p=0,003$), следовательно, опросник имеет высокую разделительную способность и подтверждается его концептная валидность.

Учитывая специфику опрошенных, связанную с наличием психических заболеваний, нами проведена оценка структуры распределения психических заболеваний в изучаемой группе по данным медицинской документации. Среди интервьюированных диагнозы распределились следующим образом: шизофрения различных типов течения – 49,0%, умеренная умственная отсталость – 37,0%, деменция – 7,0%, органическое расстройство личности, вызванное различными причинами – 7,0%.

При проведении теста Шапиро–Уилка было выявлено, что распределение результатов опроса «Уровень комплаентности пациентов с психическими заболеваниями при профилактике стоматологической патологии» не соответствует нормальному. В связи с этим средний показатель был определен по медиане (p50) и составил 28 баллов. Это свидетельствует о том, что наиболее распространенный уровень комплаенса к профилактике стоматологической патологии среди интервьюированных был удовлетворительным.

Распределение показателей уровня комплаентности при профилактике стоматологической патологии в зависимости от диагноза психического заболевания определялось по медиане (p50) отдельно в каждой из групп (табл. 2).

Таблица 2

Показатели описательной статистики уровня комплаентности при профилактике стоматологической патологии среди пациентов с различными психическими заболеваниями

Диагноз (психическое заболевание)	p50 (медиана)	p25	p75	Мин. знач.	Макс. знач.
Умственная отсталость умеренная	29	25	31	20	33
Шизофрения различных типов течения	27	23	31	21	35
Деменция	31	28	32	22	32
Органическое расстройство личности	26	21	29	21	33

У пациентов с умеренной умственной отсталостью (37%) средний показатель составил 29 баллов, что соот-

ветствует удовлетворительному уровню приверженности к рекомендациям врача. При шизофрении различных типов течения среднее значение было 27 баллов, что свидетельствует об удовлетворительном уровне комплаенса к профилактике стоматологической патологии. Среди пациентов с органическим расстройством личности среднее значение составило 26 баллов, что соответствует удовлетворительному уровню приверженности к рекомендациям врача. У лиц с деменцией было выявлено среднее значение 31 балл, что выше, чем в других группах, и соответствует высокому уровню комплаентности к стоматологической профилактике.

Распределение результатов опроса «Уровень комплаентности пациентов с психическими заболеваниями при лечении стоматологической патологии» также было определено как ненормальное в ходе теста Шапиро–Уилка. Средний показатель был определен по медиане (p50), соответствовал 35 баллам и свидетельствовал о том, что наиболее распространенный уровень комплаенса к лечению стоматологической патологии среди интервьюированных был удовлетворительным. Оценка показателей уровня комплаентности к стоматологическому лечению в зависимости от диагноза психического заболевания проводилась по медиане (p50) отдельно у пациентов с различными диагнозами, представленными в выборке (табл. 3).

Таблица 3

Показатели описательной статистики уровня комплаентности при лечении стоматологической патологии у пациентов с различными психическими заболеваниями

Диагноз (психическое заболевание)	p50 (медиана)	p25	p75	Мин. знач.	Макс. знач.
Умственная отсталость умеренная	36	34	40	29	47
Шизофрения различных типов течения	35	32	39	29	43
Деменция	38	37	42	34	47
Органическое расстройство личности	35	29	43	28	48

Среди лиц с умеренной умственной отсталостью (37%) средний показатель составил 36 баллов, что соответствует удовлетворительному уровню приверженности к рекомендациям по стоматологическому лечению. У пациентов с шизофренией различных типов течения среднее значение составило 35 баллов, что свидетельствует об удовлетворительном уровне комплаенса к профилактике стоматологической патологии. В группе пациентов с органическим расстройством личности среднее значение составило 35 баллов, что соответствует удовлетворительному уровню приверженности к рекомендациям врача по поводу лечения стоматологических заболеваний. Среди пациентов с деменцией выявлялось среднее значение – 38 баллов, что выше, чем в других группах, но также соответствует удовлетворительному уровню комплаентности к стоматологическому лечению.

После оценки показателей описательной статистики был проведен перевод данных в ранговые переменные, поскольку они обозначают качественный признак – уровень комплаентности. Выявление связей между уровнем комплаентности к лечению стоматологической

патологии и психическим заболеванием проводилось при помощи статистического критерия χ^2 Пирсона. Выдвигалась гипотеза: существует связь между диагнозом психического заболевания и уровнем комплаентности при лечении стоматологической патологии. Гипотеза подтвердилась: определена статистически значимая связь между уровнем комплаентности при лечении стоматологической патологии и диагнозом психического заболевания ($p=0,006$). При этом статистически значимой связи между комплаентностью при профилактике стоматологической патологии и диагнозом психического заболевания обнаружено не было.

Таким образом, было получено подтверждение возможности использования опросника для оценки уровня комплаентности при профилактике и лечении стоматологической патологии у пациентов с психическими заболеваниями, проживающих в условиях стационарных учреждений социального профиля. Данные об уровне комплаентности при профилактике и лечении стоматологической патологии важны для разработки программ профилактики и лечения заболеваний пародонта, слизистой оболочки рта, кариеса и его осложнений, учитывающих особенности приверженности рекомендациям врача пациентов с психическими заболеваниями. При этом необходимо учитывать отличия уровней комплаентности к профилактике и лечению стоматологической патологии у лиц с различными психическими заболеваниями. В частности, у пациентов с деменцией уровень приверженности рекомендациям врача выше, чем у лиц с другими диагнозами, вошедшими в исследование. Статистически значимую взаимосвязь между диагнозом психического заболевания и уровнем комплаентности к лечению стоматологической патологии необходимо учитывать при планировании оказания стоматологической помощи, а также осуществления персонализированной оценки потребности в уходе за лицами с психическими заболеваниями [14].

Заключение

Предлагаемый способ оценки уровня комплаентности при профилактике и лечении стоматологической патологии валиден, надежен, позволяет точно оценить уровень комплаентности и способствует получению широкого круга сведений, касающихся вопросов гигиены полости рта, нуждаемости в лечении и удовлетворенности стоматологическим здоровьем у лиц с психическими заболеваниями. Эти сведения, наряду с социально-психологическими данными и клиническими психиатрическими характеристиками, являются важнейшими составляющими оценки результатов профилактики и лечения стоматологической патологии и могут использоваться при планировании деятельности стоматологической службы, а также при подготовке специалистов, работающих с лицами с психическими заболеваниями [15].

Анализируемые показатели служат основой выделения отдельных групп пациентов, имеющих сходные стоматологические проблемы, для разработки персонализированных подходов к организации стоматологической помощи, что способствует формированию адресно-ориентированных стоматологических программ лицам с психическими заболеваниями. В то же время полученные данные делают возможным выделение категорий психически больных с определенными задачами по организации лечения различных стоматологических заболеваний, а также групп пациентов, различающихся по отношению к стоматологическому здоровью, что

представляется существенным при разработке мероприятий по оптимизации стоматологической помощи, например, в условиях стационарных психиатрических учреждений социального профиля.

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. Oral Health. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2019 [updated 2022 June. 8; cited June 2023 17]. Available at: www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/mental-disorders
2. Torales J., Barrios I., González I. Oral and dental health issues in people with mental disorders. *Medwave*. 2017; 17 (8): e7045. DOI: 10.5867/medwave.2017.08.7045.
3. Beainy C., Haddad C., Fekih-Romdhane F., Hallit S., Haddad G. Decreased insight, but not self-stigma or belief about medicine, is associated with greater severity of delusions in a sample of long-stay patients with schizophrenia: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*. 2023; 23 (1): 222. doi: 10.1186/s12888-023-04711-1.
4. Hongo M., Oshima F., Nishinaka H., Seto M., Ohtani T., Shimizu E. Reliability and Validity of the Japanese Version of the Barriers to Access to Care Evaluation Scale Version 3 for People With Mental Disorders: an Online Survey Study. *Front Psychol*. 2021; 8 (12): 760184. DOI: 10.3389/fpsyg.2021.760184/.
5. Захарова Е.В. Теоретические концепции и методы исследования комплаенса и приверженности лечению // Теоретическая и экспериментальная психология. 2019. Т. 12. № 3. С. 96–110. [Zaharova E. V. Theoretical concepts and research methods for compliance and treatment adherence. *Teoreticheskaya i eksperimental'naya psikhologiya*. 2019; 12 (3): 96–110. (In Russ.)]
6. Анисимова Е.Н., Ерилин Е.А. Особенности амбулаторного стоматологического приема пациентов с проблемами в сфере психического здоровья // Российская стоматология. 2015. Т. 8. № 1. С. 32–33. [Anisimova E. N., Eriilin E. A. Osobennosti ambulatornogo stomatologicheskogo priema pacientov s problemami v sfere psichicheskogo zdorov'ja. *Rossiiskaya stomatologiya*. 2015; 8 (1): 32–33. (In Russ.)]
7. Павлова О.С., Шапатина О.В. Роль психологического аспекта в формировании комплаентности у пациентов // *Universum: психология и образование*. 2020. Т. 77. № 11. С. 1–10. [Pavlova O. S., Shapatina O. V. The role of the psychological aspect in the formation of compliance in patients. *Universum: psikhologiya i obrazovanie*. 2020; 77 (11): 1–10. (In Russ.)]
8. Castrillón E., Castro C., Ojeda A. et al. Oral health status of hospitalised patients with mental disorders: Systematic review of the literature. *Rev. Colomb. Psiquiatr*. 2022; 51 (1): 51–60. DOI: 10.1016/j.rcpeng.2020.02.003.
9. Исаева Е.Р., Ситкина Е.В., Орехова Л.Ю и др. Психологические факторы приверженности к лечению: сравнительный анализ пациентов, выполняющих и не выполняющих рекомендации врача-стоматолога // Медицинская психология в России. 2017. Т. 9. № 1. С. 1–16. [Isaeva E. R., Sitkina E. V., Orekhova L. Yu et al. Psichologicheskie faktory priverzhennosti k lecheniju: sravnitel'nyj analiz pacientov, vypolnjajushhih i ne vypolnjajushhih rekomendacii vracha-stomatologa. *Meditsinskaya psikhologiya v Rossii*. 2017; 9 (1): 1–16. (In Russ.)]
10. Кунавина К.А., Оправин А.С., Соловьев А.Г. Характеристика стоматологической патологии при хронической алкогольной интоксикации // Наркология. 2017. Т. 16. № 12. С. 72–80. [Kunavina K. A., Opravin A. S., Solov'yov A. G. Characteristic of dental diseases of patients with chronic alcohol intoxication. *Narkologiya*. 2017; 16 (12): 72–80 (In Russ.)]
11. Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М. Разработка и валидизация новых опросников в медицине на примере шкалы приверженности лекарственной терапии // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2021. Т. 17. № 4. С. 576–583. [Lukina Y. V., Kutishenko N. P., Martsevich S. Yu., Drapkina O. M. The Questionnaire Survey Method in Medicine on the Example of Treatment Adherence Scales. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020; 17 (4): 576–583. (In Russ.)] DOI: 10.20996/1819-6446-2021-08-02.

12. Зинковская Е. П., Честных Е. В., Горева Л. А. и др. Значение комплаенса в стоматологической практике и анализ факторов, влияющих на комплаентность пациентов // Тверской медицинский журнал. 2020. № 3. С. 26–34. [Zinkovskaya E. P., Chestnykh E. V., Goreva L. A. et al. The importance of dental compliance in dental practice and analysis of factors affecting patient compliance. *Tverskoi meditsinskii zhurnal*. 2020; (3): 26–34. (In Russ.)]

13. Журавлев А. В., Кочубей А. В., Казаков А. С. Стандартизация анкеты для проведения опроса врачей в рамках научно-исследовательской работы // Вестник Росздравнадзора. 2014. № 6. С. 33–36. [Zhuravlyov A. V., Kochubey A. V., Kazakov A. S. Standardization of the questionnaire for conducting a survey of doctors in the framework of research work. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2014; (6): 33–36. (In Russ.)]

14. Голубева Е. Ю., Данилова Р. И., Соловьев А. Г. Социально-экологические подходы в оценке потребности ухода за пожилыми людьми // Экология человека. 2005. № 9. С. 48–52. [Golubeva E. Yu., Danilova R. I., Solov'yov A. G. Social'no-ekologicheskie podhody v ocenke potrebnosti uhoda za pozhilyimi lyud'mi. *Ekologiya cheloveka*. 2005; (9): 48–52. (In Russ.)]

15. Бочарова Е. А., Белова О. С., Соловьев А. Г. Подготовка в медицинском вузе специалистов, работающих с детьми с отклонениями в развитии // Российский психиатрический журнал. 2022. № 5. С. 84–90. [Bocharova E. A., Belova O. S., Solov'yov A. G. Podgotovka v medicinskom vuze specialistov, rabotajushih s det'mi s otklonenijami v razvitii. *Rossiiskii psikhiatricheskii zhurnal*. 2022; (5): 84–90. (In Russ.)]

УДК 616.89

DOI 10.24412/2220-7880-2024-3-66-70

АНАЛИЗ СОЦИАЛЬНЫХ ПРЕДИКТОРОВ И КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ ЭПИЗОДАХ УПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ ПОДРОСТКАМИ

Гурова Н. Ю., Колчанова В. М., Семакина Н. В., Злоказова М. В., Вишняков А. В., Новоселов Д. С.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: gurova.natalya.99@mail.ru

Актуальность данного исследования обусловлена необходимостью ранней диагностики признаков злоупотребления алкоголем среди подростков. Социальный аспект проблемы объясняется негативным влиянием алкоголя на молодой организм, а также коморбидностью с девиациями поведения. В данной статье описаны социальные предикторы и клинические проявления эпизодов употребления алкоголя подростками. Проанализированы 32 истории болезни несовершеннолетних, поступавших в стационар с признаками алкогольного опьянения в течение 2022 года. В большинстве случаев у подростков отмечались опьянение тяжелой степени (87,5%) и длительное постинтоксикационное состояние. Наиболее распространенными предикторами, ассоциированными с эпизодами употребления алкоголя, были злоупотребление алкоголем у родителей (37,5%), алкоголизация сверстников (87,5%) и склонность подростков к другим химическим зависимостям (56,3%). Корреляционный анализ выявил связь предикторов с тяжестью клинических проявлений и отдельными симптомами алкогольной интоксикации. Результаты исследования имеют значение для определения целевых групп при разработке профилактических программ.

Ключевые слова: подростки, алкоголь, социальные и клинические особенности.

ANALYSIS OF SOCIAL PREDICTORS AND CLINICAL MANIFESTATIONS IN EPISODES OF ALCOHOL CONSUMPTION BY ADOLESCENTS

Gurova N. Yu., Kolchanova V. M., Semakina N. V., Zlokazova M. V., Vishnyakov A. V., Novosyolov D. S.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: gurova.natalya.99@mail.ru

Alcohol is still the most commonly abused drug among adolescents. Therefore, early diagnosis of signs of alcohol abuse among adolescents is essential. The social aspect of the problem is associated with the negative effect of alcohol on the young body, as well as comorbidity with behavioral deviations. This article describes the social predictors and clinical manifestations of episodes of alcohol consumption by adolescents. 32 medical records of under-16s admitted to the hospital with signs of alcohol intoxication during 2022 have been analyzed. In most cases, severe intoxication (87,5%) and prolonged post-intoxication were observed. The most common risk situations associated with episodes of alcohol consumption are alcohol abuse in parents (37,5%), alcoholism among peers (87,5%) and adolescent chemical addiction (56,3%). Correlation analysis has revealed the relationship between the risk factors and the severity of clinical manifestations and individual symptoms of alcohol intoxication. The results of the study are important for identifying target population while developing preventive programs.

Keywords: adolescents, alcohol, social and clinical features.

Введение

Проблема употребления алкоголя несовершеннолетними сохраняет свою актуальность в России. Ежегодно расширяется спектр профилактических мероприятий на государственном и региональном уровнях. Так, законодательно закреплена необходимость проведения индивидуальной работы по профилактике безнадзор-

ности и правонарушений среди несовершеннолетних, употребляющих алкогольную и спиртосодержащую продукцию¹. В 2009 г. была начата реализация государственной политики по снижению масштабов злоу-

¹ Федеральный закон от 24 июня 1999 г. № 120-ФЗ «Об основах системы профилактики безнадзорности и правонарушений несовершеннолетних».

потребления алкогольной продукцией и профилактике алкоголизма среди населения, в том числе среди подростков². Министерство здравоохранения РФ выделяет обучающихся общеобразовательных организаций как целевую группу в рамках информирования населения о вреде злоупотребления алкоголем³. В план мероприятий по профилактике безнадзорности и правонарушений среди несовершеннолетних в г. Кирове включена активная борьба с химическими зависимостями, к которым относится алкоголизм⁴. Несмотря на это, количество эпизодов употребления алкоголя несовершеннолетними сохраняется на высоком уровне. Так, по РФ были зарегистрированы в ПДН в связи с употреблением алкоголя в 2019 г. – 38,7 тыс. несовершеннолетних; в 2020 – 35,2 тыс.; в 2021 – 33,5 тыс. [1].

Социальная значимость проблемы обусловлена высокой частотой криминальных действий, совершенных несовершеннолетними в состоянии алкогольного опьянения. Согласно «Отчету об осужденных, совершивших преступления в несовершеннолетнем возрасте» Судебного департамента при Верховном Суде Российской Федерации за 2022 г., общее число несовершеннолетних, осужденных преступления в состоянии алкогольного опьянения по всем составам УК РФ, составило 1472 чел.⁵, т. е. почти на 10% меньше, чем в 2021 г. (1631 чел.⁶). Для дальнейшего улучшения данного показателя необходимо интенсифицировать профилактическую работу среди несовершеннолетних. Известно, что даже эпизодическое употребление алкоголя подростками ассоциируется с повышенным риском развития соматических заболеваний, а токсическое влияние на ЦНС отражается на психическом здоровье молодых людей [2].

Отмечается, что повышенный риск алкоголизации характерен для несовершеннолетних, оставшихся без попечения родителей [3], испытывающих трудности в общении с родителями и сверстниками, а также не имеющих конструктивных ценностных ориентаций [4]. Однако социальные и клинические аспекты подросткового алкоголизма имеют региональную специфику [5], кроме того, в контексте их изучения недостаточно внимания уделяется острым отравлениям в результате употребления спиртосодержащей продукции [6].

Цель данного исследования: провести анализ клинических проявлений состояния острой алкогольной интоксикации у подростков и выявить социальные предикторы, приводящие к рискованному употреблению алкоголя в данной возрастной группе.

Материал и методы

Материалом исследования являются истории болезни несовершеннолетних (средний возраст –

² Распоряжение Правительства РФ от 30 декабря 2009 г. № 2128-р «О Концепции реализации государственной политики по снижению масштабов злоупотребления алкогольной продукцией и профилактике алкоголизма среди населения РФ на период до 2020 г.».

³ Приказ Минздрава России от 30.06.2016 № 448 «Об утверждении Концепции по информированию населения Российской Федерации о вреде злоупотребления алкоголем».

⁴ Постановление администрации города Кирова от 25.06.2021 № 1251-п «Об утверждении Плана мероприятий по профилактике безнадзорности и правонарушений несовершеннолетних в муниципальном образовании «Город Киров» на 2021–2025 годы».

⁵ Отчет об осужденных, совершивших преступления в несовершеннолетнем возрасте» Судебного департамента при Верховном Суде Российской Федерации за 2022 г.

⁶ Отчет об осужденных, совершивших преступления в несовершеннолетнем возрасте» Судебного департамента при Верховном Суде Российской Федерации за 2021 г.

13±1,0 года), госпитализированных в стационар КОГБУЗ «Кировская областная детская клиническая больница» с признаками алкогольного опьянения в течение 2022 года. Были проанализированы 32 истории болезни пациентов в возрасте от 12 до 16 лет (средний возраст – 13±1,0 года), госпитализированных в связи с острой алкогольной интоксикацией.

Критерии включения в исследование: возраст младше 18 лет, диагностированное алкогольное опьянение.

Критерии невключения: совершеннолетние пациенты, отсутствие диагностированного алкогольного опьянения.

Родители пациентов до 15 лет давали информированное добровольное согласие на обследование и лечение детей, а также использование медицинской информации для представления в обобщенном виде. В случае пациентов в возрасте 15–16 лет было получено аналогичное согласие как детей, так и родителей.

Применялся клинико-анамнестический метод исследования: проводились оценка клинических проявлений и выявление социальных предикторов употребления алкоголя подростками. Настоящее исследование представляет собой пилотную работу, поэтому обработка результатов проводилась методами описательной статистики, также проводился корреляционный анализ. Качественные данные описывались с вычислением относительных величин (в %). Для описания возраста ввиду нормального распределения рассчитывались среднее значение и стандартное отклонение (M±SD). Корреляционный анализ для оценки связи между предикторами и клиническими особенностями острой алкогольной интоксикации проводился с помощью тетракорического коэффициента корреляции (T4), позволяющего выявить связи между качественными признаками. Характер и сила связи оценивались по таблице Чеддока. Расчеты проводились в программах MS Excel и Statistica 10.

Результаты исследования

В ходе анализа социальных предикторов было установлено, что средний возраст пациентов составил 13±1,0 года. Распределение по гендерному признаку было следующим: 18 чел. (56,3%) – мужского пола, 14 чел. (43,7%) – женского. По образовательным организациям: учащиеся средних общеобразовательных школ – 24 чел. (75,0%); лицеев – 3 чел. (9,4%); гимназий – 1 чел. (3,1%); колледжей – 1 чел. (3,1%); школ для обучающихся с ограниченными возможностями здоровья – 1 чел. (3,1%). Нигде не обучались на момент госпитализации – 2 чел. (6,3%). Обучались на оценки «4» и «5» – 19 чел. (59,4%); учились удовлетворительно – 8 чел. (25,0%); имели неудовлетворительную успеваемость – 5 чел. (15,6%).

В удовлетворительных материально-бытовых условиях проживали 26 чел. (81,3%), в неудовлетворительных – 6 чел. (18,7%). Воспитывались в полных семьях – 19 чел. (59,4%); только матерью – 8 чел. (25,0%); только отцом – 5 чел. (15,6%). На учете в комиссии по делам несовершеннолетних состояли 7 чел. (21,9%). Отягощенный наследственный анамнез по алкогольной зависимости у родителей был выявлен у 12 чел. (37,5%): отец злоупотреблял алкоголем – у 8 чел. (25,0%); мать – у 3 чел. (9,4%); оба родителя – у 1 чел. (3,1%).

Анализ обстоятельств, связанных с эпизодами употребления алкоголя участниками исследования, представлен в таблице 1.

Таблица 1

Анализ обстоятельств употребления алкоголя несовершеннолетними

Показатель	Абсолютное кол-во, чел.	%
С кем употребляли алкоголь:		
– с товарищами и знакомыми	28	87,5
– в компании незнакомых людей	4	12,5
Где произошел эпизод употребления:		
– дома или в гостях	22	68,8
– на улице	5	15,6
– в развлекательных заведениях	3	9,4
– не помнят ситуацию, в которой употребляли алкоголь	2*	6,3
Способ получения доступа к алкоголю:		
– попросили купить взрослого	5	15,6
– взяли у родителей без спроса	2	6,3
– приобрели самостоятельно или взяли у друзей	7	21,9

Примечание: * – у 1 пациента (3,1%) – случай суицидальной попытки.

Было отмечено, что употребляли водку – 20 чел. (62,5%); алкогольные коктейли (крепкие напитки, смешанные с пивом, газированными жидкостями и др.) – 11 чел. (34,4%); алкогольный коктейль в сочетании с приемом лекарственных препаратов (20 таблеток гидроксизина) – 1 чел. (3,1%).

Было выявлено, что среди пациентов постоянно курили сигареты 8 чел. (25,0%); электронные сигареты – 8 чел. (25,0%); у 4 чел. (12,5%) в анамнезе эпизоды употребления наркотических веществ: среди них 3 чел. (9,4%) имели признаки психической аддикции. Следовательно, наличие иных химических зависимостей может рассматриваться как предиктор употребления алкоголя подростками.

Анализ anamnesis morbi показал, что госпитализация была связана с первым эпизодом употребления алкоголя у 27 чел. (84,4%), с повторным – у 5 чел. (15,6%). Среди пациентов с повторными эпизодами алкогольного опьянения ранее употребляли алкоголь более 2 раз – 3 чел. (9,4%), при этом первые случаи были зафиксированы в возрасте с 9 до 14 лет с постановкой на учет в наркологическом диспансере. Уровень критики по отношению к употреблению спиртных напитков и пове-



Рис. 1. Состояние несовершеннолетних, употреблявших алкоголь, на момент поступления в стационар

дению в состоянии опьянения у этих пациентов был значительно снижен. В стационар все пациенты (100,0%) были доставлены скорой медицинской помощью (СМП), из них были случайно найдены на улице прохожими – 15 чел. (46,9%); доставлены из дома в сопровождении родных или знакомых – 14 чел. (43,8%); самостоятельно вызвали скорую помощь – 3 чел. (9,4%).

Анализ клинических данных, касающихся состояния пациентов на момент госпитализации, представлен на рисунке 1.

При объективном осмотре у 6 чел. (18,8%) были выявлены раны и ссадины; 7 чел. (21,9%) демонстрировали неряшливый внешний вид.

Анализ состояния пациентов в постинтоксикационном периоде (3±1 и 8±2 сутки госпитализации) представлен на рисунке 2.

Как следует из рис. 2, большинство симптомов у отдельных пациентов сохранялось на протяжении всего периода госпитализации, несмотря на проведение дезинтоксикационной терапии.

Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 2. Приведены данные по предикторам, продемонстрировавшим связь с клиническими особенностями острой алкогольной интоксикации у подростков.

Обсуждение

Было проведено сравнение полученных результатов с данными литературы. Примечательно, что в Кировской области за 2022 г. частота госпитализаций по поводу острой алкогольной интоксикации среди юношей и девушек была примерно одинакова (56,3 и 43,7% соответственно), в то время как в Рязанской области за 2013–2017 г. данная проблема была больше характерна для юношей (71,3%) [7]. В исследовании, проведенном в Москве в 2019–2020 гг., сделан вывод, что юноши достоверно больше подвержены риску наступления комы, остановки дыхания или смерти в результате алкогольного отравления [8]. С учетом того, что настоящее исследование охватывает период длительностью в 1 год, можно предположить, что за более длительный период процентное соотношение юношей и девушек будет отличаться от текущих результатов. Тяжесть состояния госпитализированных подростков соответствует современным представлениям о последствиях острой алкогольной интоксикации на биохимическом уровне. Считается, что происходят нарушения на уровне гомеостаза, проявляющиеся в первую очередь в виде водно-электролитного и кислотно-щелочного дисбаланса. Организм подрост-

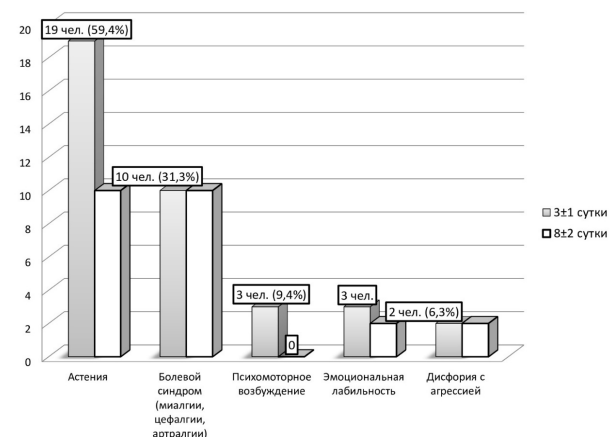


Рис. 2. Анализ состояния пациентов в постинтоксикационном периоде.

Корреляционный анализ связи предикторов с особенностями клиники острой алкогольной интоксикации у подростков

Особенности клиники	Тяжелая алкогольная интоксикация	Астения	Болевой синдром	Психомоторное возбуждение	Эмоциональная лабильность	Дисфория
Предиктор	Абсолютное количество чел. (%)					
Мужской пол	14 (77,7%)	9 (50,0%)	4 (22,2%)	2 (11,1%)	0 (0,0%)	1 (11,1%)
T ₄	0,06	0,08	0,06	0,07	-0,1	-0,02
Женский пол	12 (85,7%)	10 (71,4%)	6 (43,0%)	1 (7,1%)	3 (21,4%)	1 (7,1%)
T ₄	0,20*	0,30**	0,30**	0,07	0,30**	0
Хорошая успеваемость	17 (89,4%)	10 (52,6%)	5 (26,3%)	0 (0,0%)	3 (15,8%)	1 (5,3%)
Удовл. и плохая успеваемость	11 (84,6%)	9 (69,2%)	5 (38,4%)	3 (23,1%)	0 (0,0%)	1 (7,7%)
T ₄ (удовл. и плохая успеваемость)	0,08	0,30**	0,20*	0,30**	-0,1	-0,01
Удовл. условия жизни	22 (84,6%)	13 (50,0%)	7 (26,9%)	0 (0,0%)	2 (7,6%)	0 (0,0%)
Неудовл. условия жизни	6 (100,0%)	6 (100,0%)	3 (50,0%)	3 (50,0%)	1 (16,6%)	2 (33,3%)
T ₄ (неудовл. условия жизни)	0,06	0,3**	0,2*	0,5**	0,06	0,4**
Полная семья	15 (78,9%)	9 (47,3%)	3 (15,7%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Неполная семья	13 (100,0%)	10 (76,9%)	7 (53,8%)	2 (15,4%)	3 (23,0%)	2 (15,4%)
T ₄ (неполная семья)	0,2*	0,3**	0,5**	0,1*	0,3**	0,2*
Отягощ. наследственность	9 (75,0%)	7 (58,3%)	3 (25,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Отсутствие отягощ. наследственности	19 (95,0%)	12 (60%)	7 (35,0%)	3 (15,0%)	3 (15,0%)	2 (10,0%)
T ₄ (Отсутствие отягощ. наследственности)	0,3**	0,2*	0,2*	0,1*	0,1*	0,06

Примечание: T₄ – тетракорический коэффициент корреляции; * – слабая прямая связь; ** – средняя прямая связь

ка более уязвим к дестабилизирующим воздействиям, в связи с чем необходимо совершенствование дезинтоксикационной терапии, проводимой в стационаре [9, 10]. В Чувашской Республике предикторами раннего приобщения школьников к употреблению психоактивных веществ (ПАВ) (в том числе алкоголизации) названы: возраст первого опьянения – до 12 лет; преобладающий круг общения ребенка с потребителями ПАВ, пример сверстников; употребление ПАВ родителями; неполная семья; плохие отношения с родственниками и окружающими; потеря контактов с близкими друзьями; неорганизованный досуг; негативное отношение к учебе и несоблюдение принципов психогигиены [11]. В целом выявленные в настоящем исследовании социальные предикторы эпизодов употребления алкоголя подростками соответствуют этим результатам. В рамках дальнейшей работы по улучшению программ по психопрофилактике требуется детализация социально-психологического портрета злоупотребляющего алкоголем несовершеннолетнего.

Согласно результатам корреляционного анализа, подростками женского пола клинические последствия потребления алкоголя переносятся более тяжело: тяжесть состояния опьянения, астения, боль, эмоциональная лабильность – T₄>0,20, что можно связать с большей восприимчивостью женского организма к действию алкоголя. Удовлетворительная и плохая успеваемость ассоциируются с развитием астенических состояний, болевых ощущений и психомоторного возбуждения в клинике алкогольной интоксикации (T₄>0,20), что можно связать с потреблением большего объема алкоголя данными подростками. Выявлена умеренная связь

неудовлетворительных жилищных условий с астенией, дисфорией и психомоторным возбуждением при алкогольной интоксикации у подростков (T₄>0,20). Возможно, это связано с неблагоприятным психологическим микроклиматом в семье, что побуждает подростков употреблять большее количество алкоголя как средства ухода от реальности. Неполная семья является предиктором, коррелирующим со всеми выявленными особенностями алкогольных эксцессов: тяжелое опьянение – T₄=0,20; наличие астении, болевого синдрома, эмоциональной лабильности – T₄>0,30, что также можно связать с напряженным микроклиматом в семье. При этом подростки с неотягощенной наследственностью по злоупотреблению алкоголем переносят алкогольное опьянение тяжелее, чем их сверстники без данного предиктора: связь тяжести состояния с неотягощенной наследственностью по потреблению алкоголя имеет умеренный характер (T₄=0,30); астения, боль, возбуждение демонстрируют слабую связь с отсутствием наследственной отягощенности (0,10<T₄<0,30).

Заключение

Среди всех пациентов детского стационара, поступивших в алкогольном опьянении, большую часть составили учащиеся средних общеобразовательных школ, следовательно, учебные заведения данного типа являются приоритетными для реализации программ психопрофилактики. Примечательна высокая частота опьянения тяжелой степени, сопровождающегося тяжелым соматическим статусом. О серьезности проблемы употребления алкоголя подростками свидетельствуют длительно сохраняющиеся соматические жалобы, пред-

ставленные в виде болевого синдрома, а также психические проявления, включающие тревожное беспокойство, эмоциональные колебания, апатию или агрессию. Обнаруженные связи пола и социальных предикторов с клиническими особенностями следует использовать для проведения дальнейших исследований, направленных на улучшение тактики лечения при острой алкогольной интоксикации у подростков.

Курение сигарет и вейпов, употребление наркотических веществ подростками, предрасположенными к алкоголизму, следует учитывать при разработке профилактических программ.

Поскольку пациенты были преимущественно из благополучных семей, где родители не злоупотребляют алкоголем, профилактика подросткового алкоголизма должна активно проводиться не только среди социальных групп повышенного риска. Тот факт, что прием алкоголя у большинства подростков происходил дома или в гостях, указывает на отсутствие оптимального родительского контроля над времяпрепровождением подростков и бедность их (подростков) интересов. Профилактические и реабилитационные мероприятия должны быть направлены на улучшение взаимоотношений подростков с родителями, а также обучение навыкам организации досуга.

Кроме того, важным аспектом профилактики подросткового алкоголизма является привлечение несовершеннолетних к просветительской деятельности в контексте освещения проблемы химических зависимостей, диалогу с волонтерами в сфере психического здоровья. Успешный пример работы в данном направлении показывает студенческое антинаркотическое объединение «Ясный взгляд», организованное на базе Кировского медицинского университета по инициативе А. Вишнякова. Проект функционирует при поддержке управления по воспитательной и социальной работе Кировского ГМУ, а также кафедр гигиены, общественного здоровья и психиатрии. Волонтеры объединения регулярно проводят профилактические занятия в образовательных учреждениях, а также взаимодействуют со школьниками в виртуальном пространстве, обучая целевую аудиторию принципам сетевой гигиены [12].

Наследственность по злоупотреблению алкоголем, а также негативное воздействие социального окружения следует учитывать при расширении целевой группы профилактических мероприятий; также необходимы мероприятия, направленные на другие химические аддикции и работу с родителями. При подготовке лекционных профилактических материалов следует делать акцент не только на долгосрочных последствиях употребления алкоголя, но и на тяжести клинических проявлений острой алкогольной интоксикации.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Кулешов А. А. Современное состояние и профилактика пьянства и алкоголизма среди несовершеннолетних в России [Электронный ресурс] // Вестник ВИ МВД России. 2022. № 2. С. 270–73. [Kuleshov A. A. Current state and prevention of drunkenness and alcoholism among minors in Russia. *Vestnik Voronezhskogo instituta MVD Rossii*. 2022; 2: 270–73. (In Russ.)] Доступно по URL: cyberleninka.ru/article/n/sovremennoe-sostoyanie-i-profilaktika-

ryanstva-i-alkogolizma-sredi-nesovershennoletnih-v-rossii. Ссылка активна на 01.12.2022.

2. Копылов П. С. Детский алкоголизм [Электронный ресурс] // Международный студенческий научный вестник. 2019. № 2. С. 2. [Kopylov P. S. Children's alcoholism. *Mezhdunarodnyi studencheskii nauchnyi vestnik*. 2019; 2: 2. (In Russ.)] Доступно по URL: eduherald.ru/article/view?id=19577 Ссылка активна на 01.12.2022.

3. Бодагова Е. А., Говорин Н. В. Клинические аспекты психического здоровья детей, оставшихся без попечения родителей // Социальная и клиническая психиатрия. 2021. № 3. С. 48. [Badagova E. A., Govorin N. V. Clinical aspects of mental health of children left without parental care. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhatriya*. 2021; 3: 48. (In Russ.)]

4. Муминов Р. К., Аграновский М. Л., Козимжонова И. Ф., Каримов А. Х. Профилактика алкогольной зависимости среди подростков // Экономика и социум. 2021. № 1–2 (80). С. 253. [Muminov R. K., Agranovsky M. L., Kozimzhonova I. F., Karimov A. Kh. Prevention of alcoholic dependence among adolescents. *Ekonomika i sotsium*. 2021; 1–2 (80): 253. (In Russ.)]

5. Будилова Е. В., Лагутин М. Б. Социально значимые заболевания в России: Территориальные кластеры и факторы // Вестник Московского университета. Серия 23. Антропология. 2021. № 2. С. 88. [Budilova E. V., Lagutin M. B. Socially significant diseases in Russia: Territorial clusters and factors. *Vestnik Moskovskogo universiteta*. 2021. 2: 88. (In Russ.)]

6. Гажва С. И., Киртаева А. В. Синдром алкогольной зависимости в регионе (анализ проблемы) // Международный научно-исследовательский журнал. 2021. № 4–2 (106). С. 104. [Gazhva S. I., Kirtaeva A. V. Alcohol dependence syndrome in the region (an analysis of the problem). *International Research Journal*. 2021. 4–2 (106): 104. (In Russ.)] DOI: 10.23670/IRJ.2021.106.4.045.

7. Бельх Н. А., Аникеева Н. А., Никонова С. А., Фокичева Н. Н. и др. Оценка структуры острых экзогенных отравлений у детей Рязанской области за 2013–2017 гг. // Наука молодых. 2020. № 3. С. 348. [Belykh N. A., Anikeeva N. A., Nikonova S. A. et al. Assessment of structure of acute exogenous poisonings in children of the Ryazan region for 2013–2017. *Eruditio Juvenium*. 2020; 3: 348. (In Russ.)] DOI: 10.23888/HMJ202083345.354.

8. Плис С. С., Коваленко Л. А., Веселкина О. В., Долгинов Д. М. и др. Алкоголь и дети: Клиническое и судебно-медицинское исследование // Судебная медицина. 2022. № 2. С. 18. [Plis S. S., Kovalenko L. A., Veselkina O. V. et al. Alcohol and children: Clinical and forensic study. *Sudebnaya meditsina*. 2022; 2: 18. (In Russ.)] DOI: 10.17816/fm709.

9. Поройский С. В., Яковлев А. Т., Кнышова Л. П. Изменение метаболических процессов организма на фоне алкогольной интоксикации // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2019. № 1. С. 26. [Poroytsky S. V., Yakovlev A. T., Knyshova L. P. The changes in the body metabolic processes on the background of alcoholic intoxication. *Volgograd Journal of Medical Research*. 2019; 1: 26. (In Russ.)]

10. Лелевич С. В. Центральные и периферические механизмы алкогольной и морфиновой интоксикации // Гродно: ГрГМУ, 2015. С. 251. [Lelevich S. V. Tsentral'nye i perifericheskie mekhanizmy alkogol'noi i morfinovoi intoksikatsii. Grodno: GrSM U. 2015, 251 p. (In Russ.)]

11. Жамлиханов Н. Х., Федоров А. Г. Отравление психоактивными веществами как форма девиантного поведения школьников Чувашской Республики // Практическая медицина. 2019. № 5. С. 79. [Zhamlikhanov N. Kh., Fyodorov A. G. Psychoactive substances poisoning as a form of deviant behavior of school-children of the Chuvash Republic. *Prakticheskaya meditsina*. 2019; 5: 79. (In Russ.)] DOI: 10.32000/2072-1757-2019-5-75-80.

12. Вишняков А. В., Данилова А. Д., Злоказова М. В. Волонтерское антинаркотическое движение студентов «Ясный взгляд» // Общественно-ориентированная психиатрия: научно-практические аспекты и векторы развития: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 20-летию создания общественной организации «Семья и психическое здоровье», Москва. 2022. С. 145. [Vishnyakov A. V., Danilova A. D., Zlokazova M. V. Volunteer anti-drug movement of students "Clear view". Obshchestvenno-orientirovannaya psikhatriya: nauchno-prakticheskie aspekty i vektory razvitiya: materialy Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchennoi 20-letiyu sozdaniya obshchestvennoi organizatsii «Sem'ya i psikhicheskoe zdorov'e». 2022. p. 145. (In Russ.)]

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 618.15-008.87:615.28

DOI 10.24412/2220-7880-2024-3-71-75

СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОРРЕКЦИИ ДИСБИОТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОМ ВАГИНОЗЕ*Богачева Н.В., Хасанишина З.Р., Смертина М.Л., Колеватых Е.П., Дунаева Е.Б.*

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: bogacheva70@mail.ru

Цель: провести анализ современных источников отечественной и зарубежной литературы, посвященных актуальным направлениям коррекции дисбиотических нарушений при бактериальном вагинозе.

В данном обзоре приведены результаты современных исследований, касающиеся основных направлений коррекции микробиоценоза влагалища. Представлено определение понятия вагиноза с позиции современного взгляда на проблему. Обоснована актуальность темы изучения новых подходов к коррекции дисбиоза влагалища. Обозначены основные этапы двухуровневой системы восстановления микрофлоры влагалища, среди которых основное место занимают антимикробная терапия и мероприятия, направленные на восстановление нормальной микробиоты. Рассмотрены вопросы возрастающей резистентности микроорганизмов к препаратам первой линии – клиндамицину и метронидазолу. Показаны пути решения проблемы в виде альтернативного использования препаратов заместительной и восстановительной терапии в виде пробиотиков, аутопробиотиков и метабиотиков. Проанализированы их преимущества и недостатки при использовании для коррекции вагиноза. Описаны механизмы влияния микрофлоры кишечника на развитие гинекологических заболеваний. Раскрыта роль нарушений влагалищно-кишечного микробиоценоза в развитии заболеваний органов малого таза. Обоснован комплексный подход к восстановлению кишечного и влагалищного микробиоценоза для повышения эффективности проводимой терапии, снижения риска развития хронических рецидивирующих гинекологических заболеваний.

Ключевые слова: вагиноз, антимикробная терапия, пробиотики, аутопробиотики, метабиотики, комплексный подход к коррекции дисбиозов.

CURRENT TREATMENT OPTIONS FOR DYSBIOTIC DISORDERS IN BACTERIAL VAGINOSIS*Bogachyova N. V., Khasanshina Z. R., Smertina M. L., Kolevatykh E. P., Dunaeva E. B.*

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: bogacheva70@mail.ru

The objective is to analyze modern Russian and foreign literature devoted to current strategies of correction of dysbiotic disorders in bacterial vaginosis. This review presents the results of modern studies regarding the main methods of correction of vaginal microbiocenosis. The definition of vaginosis from the point of view of modern view on the problem is presented. The relevance of studying new approaches to the correction of vaginal dysbiosis is justified. The main stages of the two-level system of restoration of vaginal microflora are indicated, among which antimicrobial therapy and measures aimed at restoring microbiota occupy the main place. Increasing resistance to first-line drugs – clindamycin and metranidazole – is discussed. Ways to solve the problem using replacement and rehabilitation drug therapy in the form of probiotics, autoprobiotics and metabiotics are shown. Their advantages and disadvantages are analyzed. Mechanisms of influence of intestinal microflora on development of gynecological diseases are described. The role of vaginal and intestinal microbiocenosis disorders in the development of pelvic diseases is stated. A comprehensive approach to the restoration of intestinal and vaginal microbiocenosis is justified to increase therapy effectiveness and reduce the risk of developing chronic recurrent gynecological diseases.

Keywords: vaginosis, antimicrobial therapy, probiotics, autoprobiotics, metabiotics, integrated approach to dysbiosis correction.

Введение

Бактериальный вагиноз (БВ) – клинический полимикробный невоспалительный синдром, который формируется при замене нормальной микробиоты влагалища (различных видов *Lactobacillus spp.*, продуцирующих молочную кислоту и перекись водорода) на генерацию различных видов облигатных и факультативных анаэробных микроорганизмов, среди которых *Bacteroides/Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Veillonella spp.*, *G. vaginalis* и др. [1].

Распространенность бактериальных вагинозов в европейской популяции составляет от 23,0% до 29,0% (у беременных – от 7,0% до 22%). Это сопровождается финансовыми последствиями для здравоохранения. Так, стоимость лечения бактериального вагиноза, сопровождающегося клиническими проявлениями, составляет 4,8 млрд долларов США в год. Если учесть, что БВ осложняют преждевременные роды, заболевания родовых путей, часто ассоциируется с инфекциями, передаваемыми половым путем, вирусом иммунодефицита

человека (ВИЧ), то стоимость лечения увеличивается в 3 раза. Однако средневропейские показатели не отражают всего спектра распространенности БВ среди отдельных групп населения. Так, частота БВ в Восточной Европе составляет 50,0% и более; в развивающихся странах в зависимости от этнической принадлежности регистрируется большой разброс показателей – от 7,0% до 68,0%. Среди женщин, инфицированных ВИЧ, распространенность БВ находится на уровне 48,0%, в группах с высоким риском сексуального поведения – от 50,0% до 60,0% [10], а у женщин с бесплодием показатель может доходить до 70,0%. Среди женщин, проживающих на территории Российской Федерации, у 80,0% женщин хотя бы один рецидив БВ возникает в течение 1 года [2].

БВ протекает с изменением показателя pH, что способствует развитию благоприятных условий для адсорбции грибов рода *Candida* к эпителиальным клеткам стенок влагалища и способствует формированию кандидозного вульвовагинита. Состояние дисбиоза влагалища достаточно часто сопровождается присоединением инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). При отсутствии в микрофлоре влагалища лактобактерий риск заражения ИППП увеличивается в несколько раз: гонореей – до 2,1 раза, ВИЧ-инфекцией – до 4,5 раза, восприимчивость к генитальному герпесу – до 1,8 раза. Встречающиеся нозологические ассоциации ухудшают качество жизни и не проходят без последствий для женщин. Наиболее часто возникают сопутствующие генерализованные расстройства нервной системы. Все это обосновывает показание к нормализации дисбиотического состояния у женщин с БВ, как при наличии клинических проявлений, так и при бессимптомном течении [3].

Лечение БВ избавляет от клинических симптомов (зуд, жжение, дизурические расстройства и др.), сопровождающих состояние женщин с данным диагнозом. У небеременных женщин лечение БВ не только устраняет вагинальные выделения, но и снижает вероятность возникновения инфекционных осложнений после возможных для каждой женщины искусственного прерывания беременности/или операции по удалению матки. Кроме того, лечение БВ за счет восстановления кислой pH во влагалище уменьшает риск инфицирования ВИЧ, другими заболеваниями, передающимися половым путем. У беременных женщин лечение БВ, наряду с вышеуказанными эффектами, способствует снижению риска развития осложнений беременности, а именно: преждевременного отхождения околоплодных вод, начала родовой деятельности (схваток) и собственно родов, а также послеродового воспаления внутренней поверхности матки (эндометрита) [4].

В соответствии с клиническими рекомендациями лицам с диагнозом БВ проводят двухэтапное лечение. Сначала назначают местную (чаще) или системную (реже) антимикробную терапию. Далее, на втором этапе, восстанавливают нормальный состав биоценоза влагалища и заселяют его лактобактериями [5].

Антимикробную терапию назначают для подавления роста условно-патогенной флоры. Отличным вариантом для этого является использование вагинальных препаратов, которые эффективно действуют на бактериальные пленки без развития резистентности. Среди препаратов первой линии, в соответствии с клиническими рекомендациями, используют клиндамицин (при наличии *Atopobium vaginae*) и метронидазол (при отсутствии *Atopobium vaginae*) [5].

Метронидазол активен в отношении широкого спектра микроорганизмов, включая простейшие

(*Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*), облигатные анаэробные бактерии (грамотрицательные – *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*; *Fusobacterium* spp.; *Veillonella* spp.; *Prevotella bivia*, *Prevotella buccae*, *Prevotella disiens*), грамположительные – *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Mobiluncus* spp.) и факультативные анаэробы (*Gardnerella vaginalis*, *G. Vaginalis*), которые составляют от 60,0% до 90,0% массы биопленки. Метронидазол активно действует на биопленки, формируемые *G. vaginalis*, в связи с образованием в них микроорганизмом отверстий, позволяющих оказывать влияние на присутствующие в биотопе влагалища патогенные бактерии [6].

Среди антимикробных препаратов, используемых для лечения БВ, ведущее место принадлежит также клиндамицину (название оригинального препарата «Далацин», производится фармацевтической компанией Pfizer). Препарат относится к группе линкозамидов и используется для местного применения в гинекологии. Основным механизмом действия данного препарата является воздействие на внутриклеточный синтез белка в микробной клетке. Клиндамицин оказывает бактериостатическое действие, нарушая процесс образования белка на уровне 50S-субъединицы рибосом. В более высоких концентрациях препарат способен оказывать бактерицидный эффект на отдельные микроорганизмы. Широкий спектр действия препарата отмечен в отношении основных патогенов, вызывающих бактериальные вагинозы: *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp., *Bacteroides* spp., *Mycoplasma hominis*, *Peptostreptococcus* spp. [7]. Результаты зарубежных и отечественных рандомизированных исследований показали высокую эффективность и безопасность использования клиндамицина при лечении БВ [8].

Однако по результатам отдельных научных исследований 17,0% анаэробных бактерий, выделенных от женщин с БВ, имеют исходную устойчивость к клиндамицину, 53,0% – приобретают такую после терапии антимикробным препаратом, у 80,0% анаэробных бактерий резистентность сохраняется в течение 90 дней после лечения [9].

По мнению ученых и практикующих врачей, терапия БВ метронидазолом и кларитромицином недостаточно эффективна, так как положительные эффекты при использовании данных препаратов достигаются только в 80,0–90,0% случаев, а частота рецидивов в первые 3–6 месяцев после окончания лечения превышает 50,0%, а в течение года – 70% [10]. Достигнутые результаты в области изучения этиологии, патогенеза и путей передачи БВ не позволяют сделать заключение о том, что все вопросы по лечению заболевания могут быть закрыты. Многие из них в настоящее время остаются нерешенными, и это связано с тем, что БВ ассоциирован с большим спектром бактерий, которые различаются между собой по биохимическим, морфологическим, тинкториальным свойствам, а также по чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Такое разнообразие усложняет процесс выявления основных этиологических агентов заболевания, изучение процессов межмикробного взаимодействия, факторов формирования антибиотикорезистентности при формировании бактериями биопленки, а также затрудняет поиск эффективных способов диагностики и лечения [10, 11].

По результатам научных исследований перспективным направлением в лечении БВ следует считать

применение препаратов второй линии, направленных на использование лактобактерий с целью восстановления нормального состава биоценоза влагалища.

Среди них пробиотики – иммунобиологические лекарственные препараты, содержащие живые микроорганизмы, которые обладают значительной антагонистической активностью в отношении условно-патогенных и патогенных микроорганизмов [12]. Положительный эффект отмечается как при независимом, так и при комплексном использовании пробиотиков с антибиотиками.

Целесообразность использования пробиотических лактобактерий обоснована доминированием их в биоценозе влагалища. Среди вагинальных лактобактерий следует отметить *L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii*, *L. gasseri*. Лактобактерии во влагалищной среде отвечают за важные защитные функции против патогенов. Эта особенность грамположительных анаэробных неспорообразующих представителей рода *Lactobacillus* обусловлена продукцией молочной кислоты и других веществ с бактерицидной активностью (лизозима, лактоцидина, лактолина и др.), позволяющих микроорганизму поддерживать рН < 4,5, а также регулировать локальный иммунитет в месте ее колонизации. Многие виды *Lactobacillus spp.*, благодаря синтезу биосурфактантов, способны к адгезии на эпителии влагалища и формированию биопленки, что нарушает адгезию патогенных бактерий. Результаты отдельных научных исследований показали высокий результат достижения ремиссии БВ на фоне использования пробиотиков. При этом в одном из них положительный результат лечения был достигнут даже на фоне монотерапии – без применения антимикробных препаратов. В другом – сделан вывод о более эффективном использовании пробиотиков при оральном, нежели при вагинальном применении. В третьем были показаны более высокая частота излечения и снижение частоты рецидивов БВ при комплексном (оральном и вагинальном) использовании пробиотических лактобактерий [13].

Положительный эффект при использовании пробиотических штаммов *L. reuteri* RC-14 и *L. rhamnosus* GR-1, способствующих разрушению биопленки, формируемой *G. vaginalis* и *A. vaginae*, которая, по данным научных исследований, рассматривается в качестве одного из факторов развития рецидивов БВ, отмечен в работе Chen R. с соавт. [14]. Пробиотики, благодаря иммуномодулирующей активности, уничтожают биопленки, формируемые патогенными бактериями, и восстанавливают нормальную микрофлору влагалища *in vivo*. Одновременное использование их с антимикробными препаратами способствует уменьшению продолжительности терапии и снижению антибиотической нагрузки на организм [15].

Однако изучение 22 пробиотиков, содержащих различные штаммы *Lactobacillus*, которые использовали для вагинального введения, показало, что они присутствуют во влагалище только в период лечения. На основании чего был сделан вывод о невозможности адгезии в биоценозе влагалища экзогенных лактобактерий [16].

Кроме того, в настоящее время существует мнение, что прием живых бактерий *per os* может быть причиной развития побочных эффектов [17, 18]:

- инфекционных процессов, вызываемых штаммами пробиотических препаратов;
- различных метаболических нарушений;
- избыточной стимуляции лимфатического аппарата кишечника;
- образования новых бактериальных штаммов, в том числе обладающих антимикробной резистентно-

стью, за счет передачи генов, ответственных за факторы патогенности микроорганизмов.

Несовместимость пробиотиков с индигенной микробиотой хозяина; недостаточная доза препарата, часто не обеспечивающая необходимую концентрацию препарата в кишечнике; данные о транзитном пребывании пробиотических микроорганизмов в интестинальном биоценозе; возможные побочные эффекты пробиотиков, рассмотренные выше, обосновывают поиск новых подходов к восстановлению и/или коррекции индивидуальной микробиоты.

Одним из перспективных направлений профилактики и лечения дисбиозов в последнее время стало применение аутопробиотиков, живых собственных облигатных представителей нормальной микрофлоры (лактобацилл, бифидобактерий и энтерококков), основным преимуществом которых является адаптация к существованию в составе биоценоза определенного биотопа организма человека [19].

Формирование иммунологической толерантности к собственной микрофлоре человека начинает происходить на этапе внутриутробного развития организма ребенка [20]. Кроме того, микроорганизмы определенного биотопа, используемые в качестве аутохтонных пробиотиков для лечения дисбиозов, лучше приживаются в нем, так как конкретный штамм обладает выраженными адгезивными свойствами к рецепторам эпителия соответствующего биотопа [21]. Коррекцию нарушений биоценоза с помощью аутопробиотиков лактобактерий, выделенных из влагалища пациенток, предложил Ван Ликуй. Для лечения вагиноза он впервые использовал аутоштаммы лактобактерий в виде суппозиторий в комплексе с курсом антибактериальной терапии [22]. Им было показано, что в результате применения в достаточном количестве собственных лактобактерий после проведения антимикробной терапии риск рецидива вагиноза сводится к минимуму.

Положительный эффект от использования собственных лактобактерий для лечения женщин с бактериальным вагинозом представлен и в других научных работах.

В. А. Мельникова и соавт. провели сравнительную оценку восстановления микрофлоры при бактериальном вагинозе в 2 группах женщин, применяя собственные штаммы лактобацилл (группа I) и аллогенный пробиотик «Ацилакт» (II группа). Результаты исследования показали, что в I группе женщин нормоценоз формировался у 82,2%. Во второй группе нормоценоз восстанавливался к трем месяцам только у 61,7% пациенток. В этой группе в три раза чаще формировался промежуточный тип биоценоза, кандидозный вагинит со смешанной бактериальной микрофлорой. Данный тип биоценоза был выявлен у 3,3% пациенток в I группе и у 12% – во II группе. Среди пациентов с промежуточным типом биоценоза чаще развивались обострения заболевания [23].

Суммируя результаты испытаний аллогенных и собственных штаммов лактобацилл, Мельникова В. А. с соавт. пришли к заключению, что лактобациллы имеют свойство генетической гетерогенности, обуславливающее способность проявлять специфичность к определенному биотопу конкретного организма человека. Таким образом, аутоштаммы – это лактобактерии с определенным фенотипом, которые формируют индивидуальный биоценоз влагалища женщины [23].

Положительный опыт применения вагинальных аутопробиотиков у пациентки при рецидивирующем

вагинальном анаэробном дисбиозе представлен в работе В. В. Барина с соавт. [24].

В настоящее время все большее внимание уделяется восстановлению микробной экологии биотопов человека путем применения метабиотических препаратов. Метабиотики представляют собой метаболиты, структурные компоненты пробиотических бактерий, сигнальные молекулы которых имеют способность активировать физиологические, метаболические, эпигенетические, информационные, регуляторные, транспортные, иммунные, нейрогормональные и поведенческие реакции организма, связанные с деятельностью симбиотической микробиоты [25]. Метабиотики, в отличие от пробиотиков, имеют более точные мишени для воздействия, обладают лучшей адгезией, равномерно распределяются по биотопам организма человека, быстрее выводятся после достижения ожидаемого от них эффекта [26]. В медицинской практике в настоящее время широкое применение имеют Хилак-форте, Закофальк, Актофлор С, Хелинорм, Бактистатин и другие.

С развитием исследований микробиома человека все больше научных данных подтверждают ключевую роль микробиоты кишечника в патогенезе различных заболеваний. Поддержание нормальной функциональной активности микробиома является неотъемлемой физиологической задачей любого живого организма. Дисбиотические нарушения кишечной флоры ассоциированы с феноменом бактериальной транслокации – процессом перемещения микроорганизмов, колонизирующих слизистую желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в другие части организма, включая органы малого таза.

Увеличение в кишечнике доли условно-патогенных микроорганизмов более 85,0% и снижение бифидо- и лактобактерий менее 70,0% ассоциированы с повышением содержания условно-патогенных микроорганизмов в биоптате влагалища у пациенток с воспалительными заболеваниями органов уrogenитальной системы. Это связано с тем, что при увеличении проницаемости слизистой оболочки кишечной стенки, например, на фоне применения антимикробной терапии, сапрофиты и условно-патогенная микрофлора обладают способностью гематогенным путем мигрировать в репродуктивные органы женщины. Такие представители родов микроорганизмов как *Fusobacterium*, *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus* и прочие, основные обитатели желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сейчас рассматриваются как главные патогены, участвующие в коинфицировании и формировании воспалительных реакций в органах репродуктивной системы женщины [27].

Поскольку нельзя исключить взаимосвязь между дисбиотическими нарушениями кишечной флоры и развитием ряда воспалительных заболеваний женской репродуктивной системы, перспективным направлением лечения вагиноза следует считать комплексное восстановление микробиоценоза желудочно-кишечного тракта и влагалища [28–30].

Заключение

Таким образом, коррекция дисбиотических нарушений при бактериальном вагинозе представляет собой не только двухступенчатую схему лечения с использованием препаратов антимикробной терапии с последующим восстановлением биоценоза влагалища, но и определение приоритета использования с этой целью препаратов пробиотиков, аутопробиотиков или метабиотиков с учетом характерных для этих групп

препаратов фармакокинетических преимуществ и недостатков, в том числе использования комплексного подхода к восстановлению кишечного и влагалищного микробиоценоза для повышения эффективности проводимой терапии, снижения риска развития рецидивов хронических гинекологических заболеваний.

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

Финансирование: работа выполнена в рамках гранта ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России 1–2024-грант.

Литература/References

1. Дикке Г. Б., Баранов И. И., Байрамова Г. Р. Бактериальный вагиноз: парадокс XXI века // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 9 № 4. С. 52–62. [Dikke G. B., Baranov I. I., Bayramova G. R. Bacterial vaginosis: paradox of the XXI century. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2021; 9 (4): 52–62. (In Russ.)] DOI: 10.33029/2303-9698-2021-9-4-52-62.
2. Доброхотова Ю. Э., Боровкова Е. И., Зайдиева З. С., Романовская В. В. Снижение частоты рецидивов бактериального вагиноза. Комплексное решение // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022. Т. 21. № 2. С. 33–40. [Dobrokhotova Yu. E., Borovkova E. I., Zaydieva Z. S., Romanovskaya V. V. Reducing the recurrence rate of bacterial vaginosis. A comprehensive solution. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2022; 21 (2); 33–40. (In Russ.)] DOI: 10.20953/1726-1678-2022-2-33-40.
3. Чилова Р. А., Проклова Г. Ф., Гончаренко Н. В. Проблемы дифференциальной диагностики и лечения бактериального вагиноза // РМЖ. Мать и дитя. 2020. Т. 3. № 1. С. 39–43. [Chilova R. A., Proklova G. F., Goncharenko N. V. Differential diagnosis and treatment for bacterial vaginosis. *RMJ. Mother and Child*. 2020; 3 (1): 39–43. (In Russ.)] DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-1-39-43.
4. Гутикова Л. В., Давиде К. Рациональная терапия бактериального вагиноза у беременных перед родами для снижения частоты родового травматизма // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2022. Т. 12. № 1. С. 132–139. [Gutikova L. V., Davide K. Rational therapy of bacterial vaginosis in pregnant women before childbirth to reduce the frequency of birth trauma. *Reproduktivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa*. 2022; 12 (1): 132–139. (In Russ.)] DOI: 10.34883/PI.2022.12.1.015.
5. Пестрикова Т. Ю., Юрасова Е. А., Котельникова А. В., Князева Т. П. Современные подходы к верификации диагноза бактериального вагиноза и тактике ведения // РМЖ. Мать и дитя. 2018. Т. 2. № 1. С. 48–53. [Pestrikova T. Yu., Yurasova E. A., Kotelnikova A. V., Knyazeva T. P. Current approaches to the verification of bacterial vaginosis diagnosis and treatment tactics. *RMJ. Mother and Child*. 2018; 2 (1): 48–53. (In Russ.)]
6. Прилепская В. Н., Абакарова П. Р., Донников А. Е. Вульвовагиниты смешанной этиологии и реальная клиническая практика // Гинекология. 2020. Т. 22. № 4. С. 82–87. [Prilepская V. N., Abakarova P. R., Donnikov A. E. Vulvovaginitis of mixed etiology and real clinical practice. *Gynecology*. 2020; 22 (4): 82–87. (In Russ.)] DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200307.
7. Шперлинг Н. В., Шперлинг И. А. Лечение бактериального вагиноза, ассоциированного с бессимптомной формой папилломавирусной инфекции // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2021. Т. 22. С. 677–688. [Shperling N. V., Shperling I. A. Treatment of bacterial vaginosis associated with an asymptomatic form of papillomavirus infection. *Rossiiskii biomeditsinskii zhurnal*. 2021; 22: 677–688. (In Russ.)]
8. Лазарева Н. Б., Реброва Е. В., Рязанова А. Ю., Ших Е. В. Клинико-фармакологическое обоснование принципов терапии бактериальных вагинозов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021. Т. 20. № 3. С. 134–145. [Lazareva N. B., Rebrova E. V., Ryazanova A. Yu., Shikh E. V. Clinical and pharmacological rationale for principles of therapy for bacterial vaginosis. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2021; 20 (3): 134–45. (In Russ.)] DOI: 10.20953/1726-1678-2021-3-134-145.
9. Beigi R. H., Austin M. N., Meyn L. A., Krohn M. A., Hillier S. L. Antimicrobial resistance associated with the treatment of bacterial vaginosis. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2004; 191 (4): 1124–1129. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.05.033.

10. Дикке Г.Б. Бактериальный вагиноз: новые аспекты этиопатогенеза и выбора терапевтических стратегий // ПМЖ. Мать и дитя. 2019. Т. 2. № 4. С. 307–313. [Dikke G.B. Bacteril vaginosis: novel aspects of etiology, pathogenesis, and selection of therapeutic strategy. *RMJ. Mother and Child*. 2019; 2 (4): 307–313. (In Russ.)] DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-4-307-313.
11. Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю. Современные представления о бактериальном вагинозе // Гинекология. 2021. Т. 23. № 1. С. 37–42. [Khryanin A.A., Knorrning G. Yu. Modern understanding of bacterial vaginosis. *Gynecology*. 2021; 23 (1): 37–42. (In Russ.)] DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200680.
12. Ковтуненко Е.А., Лазарева И.А. Нормофлора: эубиотики, пробиотики, микробиотики / Всероссийская научно-практическая конференция «Биотехнология и биомедицинская инженерия». Курск, 23 ноября, 2023. [Kovtunenکو E.A., Lazareva I.A. Normoflora: eubiotiki, probiotiki, mikrobiotiki (Conference proceedings) Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Biotekhnologiya i biomeditsinskaya inzheneriya»; Kursk, Nov. 23, 2023. (In Russ.)]
13. Леонова М.В. Пробиотики в лечении вагинальных инфекций: эффективность с позиции доказательной медицины // Медицинский Совет. 2020. № 13. С. 148–154. [Leonova M.V. Probiotics in the treatment of vaginal infections: efficacy from the perspective of evidence-based medicine. *Meditinskii sovet*. 2020; (13): 148–154. (In Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2020-13-148-154.
14. Chen R., Li R., Qing W., Zhang Y., Zhou Z., Hou Y., Shi Y., Zhou H., Chen M. Probiotics are a good choice for the treatment of bacterial vaginosis: a meta-analysis of randomized controlled trial. *Reprod. Health*. 2022; 19 (1): 137. DOI: 10.1186/s12978-022-01449-z.
15. Кайбышева В.О., Никонов Е.Л. Пробиотики с позиции доказательной медицины // Доказательная гастроэнтерология. 2019. Т. 8. № 3. С. 45–54. [Kaybysheva V.O., Nikonov E.L. Probiotics from the standpoint of evidence-based medicine. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2019; 8 (3): 45–54. (In Russ.)] DOI: 10.17116/dokgastro2019803145.
16. Маммаева Н.З., Манухин И.Б., Силаев К.А. Современные подходы к лечению бактериального вагиноза у беременных // Фарматека. 2022. Т. 29. № 6. С. 80–85. [Mammaeva N.Z., Manukhin I.B., Silaev K.A. Modern approaches to the treatment of bacterial vaginosis in pregnant women. *Farmateka*. 2022; 29 (6): 80–85. (In Russ.)]
17. van de Wiggert J.H.H.M., Verwijns M.C., Gill A.C., Borgdorff H., van der Veer C., Mayaud P. Pathobionts in the Vaginal Microbiota: Individual Participant Data Meta-Analysis of Three Sequencing Studies. *Front Cell Infect. Microbiol*. 2020; (10): 129. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00129.
18. Соловьева О.И., Симаненков В.И., Суворов А.Н. и др. Использование пробиотиков в лечении синдрома раздраженной толстой кишки // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. Т. 143. № 7. С. 115–120. [Solov'yova O.I., Simanenkov V.I., Suvorov A.N. et al. The use of probiotics and autoprobiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2017; 143 (7): 115–120. (In Russ.)]
19. Ермоленко Е.И., Котылева М.П., Лавренова Н.С. Новая стратегия выбора аутопробиотиков // Гастроэнтерология. 2020. № 1–2. С. 81–82. [Ermolenko E.I., Kotyleva M.P., Lavrenova N.S. A new strategy for choosing autoprobiotics. *Gastroenterology*. 2020; (1–2): 81–82. (In Russ.)]
20. Шендеров Б.А. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1998. № 1. С. 61–65. [Shenderov B.A. Normal microflora and its role in maintaining human health. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 1998; 8 (1): 61–65. (In Russ.)]
21. Ильин В.К., Суворов А.Н., Кирюхина Н.В. и др. Аутопробиотики как средство профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний у человека в искусственной среде обитания // Вестник РАМН. 2013. № 2. С. 56–62. [Il'in V.K., Suvorov A.N., Kiryukhina N.V. et al. Autochthonous probiotics in prevention of infectious and inflammatory diseases of a human in the altered habitats. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013; (2): 56–62. (In Russ.)]
22. Ван Ликуй. Использование пробиотиков и аутоштаммов лактобактерий в комплексном лечении бактериального вагиноза: автореф. дис. <...> канд. мед. наук. Москва; 2006. 117 с. [Van Likuy. Ispol'zovanie probiotikov i autoshtammov laktobakterii v kompleksnom lechenii bakterial'nogo vaginoza. [dissertation] Moscow; 2006. 117 p. (In Russ.)]
23. Мельников В.А., Стулова С.В., Тюмина О.В., Денисова Н.Г., Щукин В.Ю. Аутогтрансплантация лактобацилл в восстановлении индивидуального биоценоза влагалища женщин // Фундаментальные исследования. 2012. № 1. С. 64–67. [Mel'nikov V.A., Stulova S.V., Tyumina O.V., Denisova N.G., Shchukin V. Yu. Autotransplantatsiya laktobatsill v vosstanovlenii individual'nogo biotsenoza vlagalishcha zhenshchi. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2012; (1): 64–67. (In Russ.)]
24. Баринаева В.В., Буштырева И.О., Кузнецова Н.Б. и др. Опыт применения вагинальных аутопробиотиков у пациентки со спонтанной тройней при рецидивирующем вагинальном анаэробном дисбиозе // Акушерство и гинекология. 2023. № 10. С. 184–192. [Barinova V.V., Bushtyрева I.O., Kuznetsova N.B. et al. Experience of using vaginal autoprobiotics in a patient with spontaneous triplet pregnancy with recurrent vaginal anaerobic dysbiosis. *Obstetrics and Gynecology*. 2023; (10): 184–192. (In Russ.)] DOI: 10.18565/aig.2023.6.
25. Шендеров Б.А., Ткаченко Е.И., Лазебник Л.Б. и др. Метабиотики – новая технология профилактики и лечения заболеваний, связанных с микробиологическими нарушениями в организме человека // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. Т. 151. № 3. С. 83–92. [Shenderov B.A., Tkachenko E.I., Lazebnik L.B. et al. Metabiotics – novel technology of protective and treatment of diseases associated with microecological imbalance in human being. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018; (3): 83–92. (In Russ.)]
26. Jang H.J., Lee N.K., Paik H.D. A narrative review on the advance of probiotics to metabiotics. *J. Microbiol. Biotechnol*. 2024; 34 (3): 487–494. DOI: 10.4014/jmb.2311.11023.
27. Купина А.Д., Петров Ю.А., Оздоева И.М. Кишечный и влагалищный микробиоценоз и его влияние на репродуктивное здоровье женщины // Доктор.Ру. 2021. Т. 20. № 1. С. 73–77. [Kupina A.D., Petrov Yu.A., Ozdoeva I.M. Enteric and vaginal microbiocenosis and implications for female reproductive health. *Doctor.Ru*. 2021; 20 (1): 73–77. (In Russ.)] DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-73-77.
28. Борис Д.А., Аполихина И.А., Сакмаров А.В. Метабиотики и комплексный подход в профилактике дисбиотических нарушений // Женское здоровье и репродукция. 2024. Т. 2. № 63. С. 18–26. [Boris D.A., Apolikhina I.A., Sakmarov A.V. Metabiotics and an integrated approach to the prevention of dysbiotic disorders. *Women's Health and Reproduction*. 2024; 2 (63): 18–26. (In Russ.)] DOI: 10.31550/2712-8598-2024-2-2-ZhZiR.
29. Sadeghi A., Ebrahimi M., Kharazmi M.S., Jafari S.M. Effects of microbial-derived biotics (meta/pharma/post-biotics) on the modulation of gut microbiome and metabolome; general aspects and emerging trends. *Food chemistry*. 2023; 411: 856–867. DOI: 10.1016/j.foodchem.2023.135478.
30. Kapoor B., Singh A., Gulati M. et al. Orchestration of obesolytic activity of microbiome: metabiotics at centre stage. *Curr. Drug Metab*. 2022; 23 (2): 90–98. DOI: 10.2174/1389200223666220211095024.

ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ПОВЫШЕННОЙ ЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ КИШЕЧНОГО БАРЬЕРА КАК СУБОПТИМАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ

Гуровских А. В., Григорович М. С.

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

В последнее время наряду с многоплановым исследованием микробиома и низкоинтенсивного воспаления в этиопатогенезе различных заболеваний человека внимание экспертов в сфере прикладной и фундаментальной медицины сфокусировано на проблеме повышенной эпителиальной проницаемости кишечника как универсальном патофизиологическом механизме развития патологии многих органов и систем. Цель обзора: рассмотреть современные возможности эффективных и безопасных способов профилактики и коррекции процессов повышенной эпителиальной проницаемости кишечника, направленных на восстановление и поддержание оптимального статуса здоровья на донозологическом уровне. Умеренная физическая активность оказывает многофакторное влияние на гомеостаз и изменяет экспрессию генов интраэпителиальных лимфоцитов, снижая уровень провоспалительных цитокинов и повышая уровень противовоспалительных цитокинов и антиоксидантных факторов. Состав микробиоты, обусловленный особенностями рациона питания, связан со СПЭП и определенными заболеваниями, в частности патологией, инициированной на фоне хронического низкоинтенсивного воспаления, сопутствующего дисфункции кишечного барьера. Пищевая приверженность – средиземноморская диета – ассоциируется со снижением условных патогенов и воспалительных цитокинов. Значительное внимание уделяется вопросам функционального питания и продуктам на основе непатогенных бактериальных субстанций, которые включают в себя про-, пре-, мета-, постбиотики, пробиотические штаммы бактерий, не рассматриваемые как лекарственные средства, но способствующие поддержанию функций кишечника.

Поиск физиологических способов восстановления стабильности кишечного барьера рассматривается в аспекте первичной и вторичной профилактики. Рассматриваются влияние физической активности и применение диетических интервенций, направленных на восстановление микробно-тканевого барьера кишечника. Показано, что продукты на основе пробиотических штаммов и их метаболитов способны опосредовать прямое или косвенное регулирование микробного состава кишечника и кишечной проницаемости, что требует дальнейшего исследования для создания конкретных профилактических и терапевтических стратегий.

Ключевые слова: функциональные продукты, питание, кишечный барьер, повышенная проницаемость кишечника, микробита.

POSSIBILITIES OF CORRECTING INCREASED EPITHELIAL PERMEABILITY OF THE INTESTINAL BARRIER AS A SUBOPTIMAL STATE OF HEALTH

Gurovskikh A. V., Grigorovich M. S.

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

Summary. Recently, along with a multifaceted study of the microbiome and low-intensity inflammation in the etiopathogenesis of various human diseases, the attention of experts in the field of applied and fundamental medicine has been focused on the problem of increased intestinal epithelial permeability as a universal pathophysiological mechanism for the development of pathology in many organs and systems.

The purpose of the review: to consider modern possibilities of effective and safe methods for the prevention and correction of increased intestinal epithelial permeability processes aimed at restoring and maintaining optimal health status at the pre-clinical level.

Moderate physical activity has a multifactorial effect on homeostasis and changes the expression of intraepithelial lymphocyte genes, reducing the level of pro-inflammatory cytokines and increasing the level of anti-inflammatory cytokines and antioxidant factors.

The composition of the microbiota, determined by the characteristics of the diet, is associated with EPEP and certain diseases, in particular pathology initiated against the background of chronic low-intensity inflammation associated with intestinal barrier dysfunction. Nutritional adherence – the Mediterranean diet is associated with a decrease in opportunistic pathogens and inflammatory cytokines.

Considerable attention is paid to the issues of functional nutrition and products based on non-pathogenic bacterial substances, which include pro-, pre-, meta-, postbiotics, probiotic bacterial strains that are not considered as drugs, but help maintain intestinal functions.

Conclusions and findings.

The search for physiological ways to restore the stability of the intestinal barrier is considered in the context of primary and secondary prevention. The effect of physical activity and the use of dietary interventions aimed at restoring the intestinal microbial-tissue barrier are considered. It is shown that products based on probiotic

strains and their metabolites are able to mediate direct or indirect regulation of the intestinal microbial composition and intestinal permeability, which requires further research to create specific preventive and therapeutic strategies.

Keywords: functional products, nutrition, intestinal barrier, increased intestinal permeability, microbiota.

Введение

Многочисленные научные работы последних десятилетий позволили накопить достаточно сведений, обосновывающих фундаментальную роль кишечного барьера в поддержании здоровья и развитии заболеваний [1, 2]. Повышенная кишечная проницаемость (ПКП) связана с проникновением микробных липополисахаридов (ЛПС) и антигенов, токсинов или непереваренных частиц пищи через межклеточные соединения кишечного эпителия, которые, попадая в кровоток, могут инициировать формирование низкоинтенсивного воспаления, изменять метаболизм, влиять на гормональную, иммунную, нервную, дыхательную или репродуктивную системы [3–5]. Многие авторы полагают, что нарушения кишечного барьера возникают задолго до возникновения явных клинических проявлений различных заболеваний. На ранних этапах своего формирования ПКП может протекать как бессимптомно, так и со снижением показателей общего самочувствия индивида, обуславливая наличие неоптимального статуса здоровья. Показано, что психоэмоциональный стресс и чрезмерная физическая нагрузка, неправильное питание, избыточное употребление алкоголя, применение антибиотиков и психоактивных веществ могут изменять состав микробиоты и нарушать барьерную функцию кишечника [6].

СПЭП рассматривается как универсальный патофизиологический процесс, который способен быть как первопричиной, так и следствием различных патологических процессов. В свою очередь, пандемия COVID-19, охватившая значительное количество населения, выступает в качестве реальной модели многофакторного воздействия на процессы проницаемости кишечного слизистого барьера, а именно сочетание вирусной репликации и интоксикации с высокой фармакологической нагрузкой, психоэмоциональным стрессом на фоне общемировой угрозы, изменением образа жизни [7]. В этой связи поиск путей профилактики СПЭП и своевременной коррекции возникших нарушений на донозологическом этапе представляет интерес с точки зрения поддержания оптимального статуса здоровья современного человека.

Цель обзора: рассмотреть современные возможности эффективных и безопасных способов профилактики и коррекции процессов повышенной эпителиальной проницаемости кишечника, направленных на восстановление и поддержание оптимального статуса здоровья на донозологическом уровне.

Микробиоценоз и слизисто-эпителиальный барьер кишечника.

Появление новых методов исследования на основе секвенирования микробной РНК позволило наиболее полно охарактеризовать сложную «палитру» кишечной микробиоты в виде микробов, микобиоты, комменсалов, условных патогенов, вирусов, вирионов, простейших и их геномов, и предложить для отражения всего ее разнообразия новый термин «холобиота» [8]. Взаимодействие кишечной микробиоты со слизисто-эпителиальным слоем кишечника на структурно-функциональном уровне позволило их объединить под названием микробно-тканевой комплекс кишечника. Пристеночные симбионты презепителиального слоя СЭБ образуют защитную биопленку и за счет адгезии

на специфических рецепторах эпителия имеют тесную структурную взаимосвязь с эпителиальным слоем. Со стороны микробиоты активность в отношении клеток эпителия осуществляется посредством продукции широкого круга веществ, начиная от синтезируемых бактериями ферментов и заканчивая короткоцепочечными жирными кислотами (КЦЖК). В настоящее время продукты метаболизма микробиоты находятся в центре внимания исследований и включают, помимо КЦЖК, метаболиты триптофана (серотонин и триптамин), бактериальные липополисахариды (ЛПС). Накопление научной информации о роли вышеуказанных субстанций в качестве «ключа» к регуляции кишечной проницаемости и пониманию патогенеза заболеваний положило начало формированию нового направления, имеющего практическую значимость – «метабономика микробиома» [9].

Клиническое значение повышенной эпителиальной проницаемости.

Поиск связи между ПКП и заболеваниями, а также факторами риска их развития и клиническими маркерами активно продолжается. Мнение исследователей единодушно совпадает в том, что СПЭП является потенциально значимым фактором, который ассоциирован со многими патологическими состояниями и заболеваниями [10]. Анализ современных публикаций, посвященных изучению этиопатогенеза дисфункции СЭБ и связанной с ней патологии, позволил определить ряд потенциальных механизмов различных заболеваний, ассоциированных с изменением функции кишечника, «нездоровым» образом жизни, в том числе особенностями питания. Наряду с низкоинтенсивным воспалением определено значение метаболических расстройств (ожирения, гипергликемии, дислипидемии и др.) в процессах возникновения и прогрессирования ПКП. Установлено развитие ПКП под действием невоспалительных «стрессовых состояний». В частности, интенсивные нагрузки и упражнения на выносливость, прием лекарственных препаратов, а именно нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) и антибиотиков, патологически-протекающая беременность и поверхностно-активные вещества (такие, как желчные кислоты) и пищевые факторы (такие, как эмульгаторы) увеличивают проницаемость СЭБ [11].

В научных публикациях обсуждаются данные о нескольких десятках признаков/проявлений, ассоциированных с различной степенью дисфункции СЭБ и ПКП, включая факторы риска развития хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), патологию ЖКТ и других органов и систем. Остается открытым и требует дальнейшего изучения вопрос относительно корреляционного анализа данных ассоциаций. Большинство исследователей отмечает важность понимания ПКП как первого этапа формирования широкого спектра нарушений, так и причины прогрессирования патологии органов ЖКТ и других систем организма. В целом развитие ПКП можно рассматривать в качестве еще одного биологического фактора риска, профилактика, раннее выявление и коррекция которого могут предотвратить «замыкание» порочного круга патогенеза хронической патологии. Ряд признаков, ассоциируемых со СПЭП, может выступать в качестве как причины, так и следствия,

потенцирующего прогрессирование дисфункции барьера ЖКТ. В настоящее время поиск возможностей купирования клинических проявлений желудочно-кишечных или системных заболеваний на основе восстановления барьерной функции активно продолжается.

В практическом аспекте осознание роли ПКП как универсального патофизиологического феномена в развитии широкого круга заболеваний позволяет рассматривать его как мишень для первичной и вторичной профилактики. В данном контексте сохраняет свою актуальность вопрос о клинических критериях или эквивалентах ПКП с целью его раннего выявления и проведения превентивных мероприятий. По мнению ряда отечественных авторов, имеющих многолетний опыт исследований в области микробно-тканевого комплекса ЖКТ, установление клинических маркеров ПКП возможно при осуществлении «комплексной оценки симптомов хронического системного воспаления, в первую очередь, наличия и выраженности астеновегетативного синдрома», что также тесно связано с образом жизни индивидуума.

Нефармакологические методы коррекции СПЭП.

Следует оговориться, что современный арсенал немедикаментозной терапии содержит достаточно большой перечень методов, однако в данном обзоре мы сконцентрировали внимание на работах, которые посвящены не столько аспектам лечения и реабилитации заболеваний, сколько вопросам эффективных и безопасных способов первичной профилактики и коррекции СПЭП как фактора риска развития хронической неинфекционной патологии.

Двигательная активность. Виды физической активности, способствующие стабилизации СПЭП.

Показано, что умеренная физическая активность моделирует состав микробиоты кишечника, оказывая многофакторное благоприятное влияние на гомеостаз и регуляцию уровня энергии [12]. Сокращение времени транзитной эвакуации снижает контакт патогенов с эпителиальным барьером, тем самым предотвращает развитие патологических состояний. Исследования демонстрируют, что физическая активность является потенциальным фактором, благоприятствующим биоразнообразию кишечной микробной экосистемы как в качественном, так и в количественном отношении. Предполагается благотворное влияние физических упражнений на процессы ЖКТ, эмоции, настроение и другие функции мозга, что может быть опосредовано модификацией микробиоты. Вероятно, механизм действия, за счет которого физическая активность определяет эти изменения, включает в себя различные взаимосвязанные факторы и пути, такие как изменения в профиле желчных кислот, повышенное производство иммуноглобулинов А (IgA), связанное с устойчивостью к колонизации специфическими микроорганизмами, подавление сигнальных путей Toll-подобного рецептора 4 (TLR4), что может снизить уровень ЛПС в сыворотке. Умеренная физическая нагрузка изменяет экспрессию генов интраэпителиальных лимфоцитов, снижая уровень провоспалительных цитокинов и повышая уровень противовоспалительных цитокинов и антиоксидантных факторов [13].

Управление питанием. Виды питания, способствующие стабилизации СПЭП.

Исследования показали, что пища играет решающую роль в возникновении или устранении дисфункции кишечника, связанной с различными заболеваниями. Пищевое поведение выступает основным фактором изменения разнообразия микробиома как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. Ряд авторов

подтверждает идею о том, что состав микробиоты, обусловленный особенностями рациона питания, может быть связан со СПЭП и определенными заболеваниями, в частности патологией, инициированной на фоне хронического низкоинтенсивного воспаления, сопутствующего дисфункции кишечного барьера [14–18]. Ряд исследований демонстрирует значительные изменения холобиоты в течение суток в зависимости от диетической приверженности. Исходя из этих данных, можно сделать вывод, что корректировка микробиоценоза через модификацию питания способна оказать существенное воздействие на проницаемость СЭБ. Популярные рационы современного человека, включая западный тип питания, безглютеновую, всеядную, вегетарианскую, веганскую и средиземноморскую диеты, были исследованы по их способностям регулировать микробиоценоз. Итоги данных работ демонстрируют, что западная диета, характеризующаяся высоким содержанием животного белка и жиров и низким содержанием клетчатки, приводит к существенному снижению экспрессии белков зонулина окклюдина-1 (ZO-1), клаудина и окклюдина как факторов стабильности кишечного барьера. Как следствие, происходит увеличение уровней ЛПС, триметиламин-N-оксида (ТМАО) и уменьшение содержания КЦЖК, что приводит к снижению общего количества кишечных комменсалов, в особенности полезных видов.

По всем компонентам средиземноморская диета считается наиболее сбалансированной и полезной системой питания. Она характеризуется высоким профилем мононенасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот, высоким содержанием антиоксидантов, клетчатки и углеводов с низким гликемическим индексом, а также высоким уровнем растительного белка по сравнению с белком животного происхождения. Такое питание модулирует состав, разнообразие и функциональность микробиоты кишечника с четко выраженным импринтингом в метаболизме. Данная пищевая приверженность ассоциируется с повышением уровня КЦЖК, более высоким соотношением лакто- и бифидобактерий в кишечнике, высоким содержанием ацетата и микроорганизмов, разлагающих клетчатку. В то же время снижается количество условных патогенов и воспалительных цитокинов VEGF, MCP-1, IL-17, IP-10, IL-10 и IL-12 [19–21].

Функциональные продукты.

С момента обоснования академиком А. М. Уголевым теории адекватного питания и пристеночного пищеварения (1991) значительное внимание в плане влияния на здоровье человека уделяется вопросам функционального питания и продуктам на основе непатогенных бактериальных субстанций, которые включают в себя про-, пре-, мета-, постбиотики, пробиотические штаммы бактерий и др. компоненты пищи, не рассматриваемые как лекарственные средства, но способствующие поддержанию многочисленных функций кишечника.

Пробиотические штаммы. Дефиниция, принятая в ходе консенсуса Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), приводит определение: «Пробиотики – живые микроорганизмы, принятые в достаточном количестве, положительно влияют на здоровье человека». Значимость применения пробиотических штаммов микроорганизмов обусловлена их влиянием на состав и метаболическую активность МТКЖКТ, а также широким распространением нарушений разнообразия и свойств кишечного микробиоценоза, что является распространенной причиной дезадаптации организма [22, 23].

Применение пробиотических штаммов в составе продуктов функционального питания оказывает мульти-

факторное воздействие: улучшение свойств эндогенной микробиоты кишечника за счет поддержания баланса метаболизма микробиома, противодействие локальным иммунологическим дисфункциям, стабилизация желудочной мукозной барьерной функции, предотвращение инфицирования патогенами, влияние на кишечный метаболизм. В дополнение к регулированию иммунитета в пищеварительной системе, пробиотические продукты могут влиять на характер системных иммунных ответов, что предотвращает развитие не только патологии ЖКТ. Критериями оценки эффективности пробиотических штаммов и продуктов на их основе служат эмпирические величины адекватного уровня потребления (АУП), аппроксимированные путем анализа данных о зависимости наступления благоприятного эффекта от количественно содержания пробиотических бактерий.

В процессе наблюдений, направленных на оценку эффектов различных пробиотических штаммов, их авторы пришли к выводу, что необходимо выделять более узкую группу – психобиотики [24, 25]. Это группа пробиотиков, влияющая на функции центральной нервной системы, опосредованные осью кишечник – мозг, через иммунные, гуморальные, нервные и метаболические пути для улучшения не только функции пищеварительного тракта, но также обладающая свойствами антидепрессантов и анксиолитической способностью [26]. Значительным достижением в области клинической неврологии, психиатрии и психологии в ближайшие десять лет, по всей видимости, окажется раскрытие механизмов взаимодействия микробиоты с мозгом и поведением, а также влияние психобиотиков на когнитивные функции, память и обучение. Безусловно, данные эффекты ассоциированы с функциями СЭБ и представляют собой обширную и интересную область, которая вносит изменения в существующую концепцию симбиоза между человеком и бактериями, и, выходя за рамки функционального питания, открывает путь для создания новых технологий лечения.

Пребиотики. Первые источники информации о пребиотических субстанциях определяли их как «непереваренные пищевые ингредиенты, оказывающие благоприятный эффект на хозяина избирательно, стимулируя рост и активность одного или ограниченного количества бактерий уже в кишечнике» [27]. Однако с развитием науки определение пребиотиков изменилось и учитывает эффект стимулирования не только клеток толстой кишки, но также других клеток организма человека [28, 29].

Пребиотики и КЦЖК оказывают решающее значение для здоровья кишечника, стимулируют иммунную систему, являются энергетическим субстратом для микробиоты кишечника и обладают антагонистическими свойствами по отношению к патогенам [30–32]. Отмечено благоприятное влияние указанных компонентов пищи на снижение проявлений и тяжести отдельных заболеваний, в частности таких, как психические расстройства, сахарный диабет, синдром раздраженного кишечника (СРК), инфекционная патология [33].

Постбиотики. Международная научная ассоциация пробиотиков и пребиотиков в отношении данной категории продуктов сформулировала следующее определение: «продукт неживых микроорганизмов и/или их компонентов, приносящий пользу здоровью хозяина» [34]. Концепция неживых микроорганизмов, способствующих улучшению или сохраняющих здоровье, не нова, другие термины, которые использовались для описания таких веществ, включают «парапробиотики», «пробио-

тики, убитые нагреванием», «метабиотики», «бактериальные лизаты» [35–37]. Отмечают, что бактериальные метаболиты (например, молочная кислота, белки, витамины, КЦЖК) или компоненты клеток (включая микробные пили, компоненты клеточной стенки) сами по себе не могут квалифицироваться как постбиотики, хотя некоторые из них могут присутствовать в постбиотических продуктах [38]. Постбиотики не содержат живых микроорганизмов, но они также положительно влияют на здоровье посредством аналогичных механизмов, характерных для пробиотиков. Таким образом, как про- и пребиотики, постбиотики не имеют серьезных нежелательных явлений, сохраняя аналогичную эффективность. Следует отметить, что на данном этапе недостаточно данных для понимания комплексных эффектов постбиотиков в целом и этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Заключение

Многочисленные исследования последних лет показали, что изменение кишечной проницаемости является довольно распространенным патофизиологическим феноменом и может представлять собой более серьезное бремя для здоровья, чем считалось ранее [39]. Поиск физиологических способов коррекции дисфункции кишечного барьера, выступающей в виде биологического фактора риска развития заболеваний, рассматривается как новая возможность профилактики различной патологии.

Среди эффективных и безопасных инструментов обеспечения барьерной функции кишечного эпителия на современном этапе особая роль отводится поддержанию баланса микробиоты и модификации образа жизни. Управление физической активностью и применение диетических стратегий, направленных на восстановление микробно-тканевого барьера кишечника, способствует диверсификации нормальных симбионтов, увеличению уровня КЦЖК и снижению воспалительных цитокинов. Подчеркивается положительная роль ежедневной двигательной активности умеренной интенсивности и рациона питания с высоким содержанием клетчатки и жирных кислот омега-3 и с низким содержанием животного белка и насыщенных жиров. Определенный интерес в данном аспекте представляют функциональные и пробиотические продукты, обогащенные биологически активными субстанциями естественного генеза, опосредующими прямое или косвенное регулирование микробного состава кишечника и кишечной проницаемости, что требует дальнейшего исследования для создания конкретных профилактических и терапевтических стратегий.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Vancamelbeke M., Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 11 (9): 821–834.
2. France M.M., Turner J.R. The mucosal barrier at a glance. *J. Cell Sci.* 2017; 130: 307–314. DOI: 10.1242/jcs.193482.
3. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. № 1. С. 128–132 [Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkachyova O.N. et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. *Multidisciplinary*

- national consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021; 1: 128–132. (In Russ.)]
4. Cao J., Wang C., Zhang Y., Lei G. et al. Integrated gut virome and bacteriome dynamics in COVID-19 patients. *Gut Microbes*. 2021. Jan-Dec. 13 (1): 1–21. DOI: 10.1080/19490976.2021.1887722. PMID: 33678150; PMCID: PMC7946006.
 5. Chakraborty C., Sharma A.R., Bhattacharya M. et al. Altered gut microbiota patterns in COVID-19: Markers for inflammation and disease severity. *World J. Gastroenterol*. 2022. Jul 7; 28 (25): 2802–2822. DOI: 10.3748/wjg.v28.i25.2802. PMID: 35978881; PMCID: PMC9280735.
 6. Ganda Mall J.P., Östlund-Lagerström L., Lindqvist C.M. et al. Are self-reported gastrointestinal symptoms among older adults associated with increased intestinal permeability. *BMC Geriatr*. 2018 Mar 20; 18 (1): 75. DOI: 10.1186/s12877-018-0767-6. PMID: 29554871; PMCID: PMC5859527.
 7. Vincenzo Di F., Gaudio Del A., Petito V. et al. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern Emerg Med*. 2024 Mar; 19 (2): 275–293. DOI: 10.1007/s11739-023-03374-w.
 8. Obrenovich M., Jaworski H., Tadimalla T. et al. (2020). The role of the microbiota-gut-brain axis and antibiotics in ALS and neurodegenerative diseases. *Microorganisms*. 2020; 8 (5): 784. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8050784>.
 9. Белоусова Ю.Д., Тынтерова А.М., Рафальский В.В. Современный взгляд врачей на проблему диагностики и лечения астенического синдрома в различных регионах Российской Федерации // Результаты исследований в фармакологии 2024. Т. 10. № 1. С. 7–13. [Belousova Yu.D., Tynterova A.M., Rafal'sky V.V. Modern view of doctors on the problem of diagnosis and treatment of asthenic syndrome in various regions of the Russian Federation. *Research results in Pharmacology*. 2024; 10 (1): 7–13].
 10. Burokas A., Arbolea S., Moloney R.D. et al. Targeting the microbiota-gut-brain axis: Prebiotics have anxiolytic and antidepressant-like effects and reverse the impact of chronic stress in mice. *Biol. Psychiatry*. 2017; 82: 472–487.
 11. Дбар С.Д., Стоянова Л.Г. Новое поколение пробиотиков – психобиотики, их назначение и функция // Антибиотики и химиотерапия. 2021. № 9–10. С. 9–13. [Dbar S.D., Stoyanova L.G. The new generation of probiotics – psychobiotics, their purpose and function *Antibiotics and chemotherapy*. 2021; 9–10: 9–13. (In Russ.)]
 12. Драпкина О.М., Бубнова М.Г., Попович М.В., Новикова Н.К. Рекомендации по физической реабилитации пациентов, перенесших COVID-19. М.: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России; 2021. [Drapkina O.M., Bubnova M.G., Popovich M.V., Novikova N.K. Rekomendatsii po fizicheskoj reabilitatsii patsientov, perenesshikh COVID-19. Moscow, 2021. (In Russ.)]
 13. Monda V., Villano I., Messina A. et al. Exercise modifies the gut microbiota with positive health effects. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2017; 5: 3831972. DOI: 10.1155/2017/3831972.
 14. Ghoshal S., Witta J., Zhong J., de Villiers W., Eckhardt E. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *J. Lipid Res*. 2009; 50: 90–97. DOI: 10.1194/jlr.M800156-JLR200.
 15. Singh R.K., Chang H.-W., Yan D. et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J. Transl. Med*. 2017; 15: 73. DOI: 10.1186/s12967-017-1175-y.
 16. Ma D., Wang A.C., Parikh I. et al. Ketogenic diet enhances neurovascular function with altered gut microbiome in young healthy mice. *Sci. Rep*. 2018; 8: 6670. DOI: 10.1038/s41598-018-25190-5.
 17. Nagpal R., Neth B.J., Wang S., Craft S., Yadav H. Modified Mediterranean-ketogenic diet modulates gut microbiome and short-chain fatty acids in association with Alzheimer's disease markers in subjects with mild cognitive impairment. *EBioMedicine*. 2019; 47: 529–542. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.08.032.
 18. De Filippis F., Pellegrini N., Vannini L., Jeffery I., La Stora A., Laghi L., Serrazanetti D.I., Di Cagno R., Ferruccio I., Lazzi C. et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*. 2016; 65: 1812–1821. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309957.
 19. Garcia-Mantrana I., Selma-Royo M., Alcantara C., Collado M.C. Shifts on Gut Microbiota Associated to Mediterranean Diet Adherence and Specific Dietary Intakes on General Adult Population. *Front. Microbiol*. 2018; 9: 890. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00890.
 20. Pagliai G., Russo E., Niccolai E., Dinu M., Di Pilato V., Magrini A., Bartolucci G., Baldi S., Menicatti M., Giusti B. et al. Influence of a 3-month low-calorie Mediterranean diet compared to the vegetarian diet on human gut microbiota and SCFA: The CARDIVEG Study. *Eur. J. Nutr*. 2020; 59: 2011–2024. DOI: 10.1007/s00394-019-02050-0.
 21. Klement R.J., Paziienza V. Impact of different types of diet on gut microbiota profiles and cancer prevention and treatment. *Meditina*. 2019; 55: 84. DOI: 10.3390/medicina55040084.
 22. Dinan T.G., Stilling R.M., Stanton C., Cryan J.F. Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior. *Journal of Psychiatric Research*. 2015; 63: 1–9. DOI:10.1016/j.jpsychires.2015.02.021.
 23. Bindels L.B., Delzenne N.M., Cani P.D., Walter J. Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2015; 12: 303–310.
 24. Gibson G.R., Hutkins R., Sanders M.E. et al. Expert consensus document: The international scientific association for probiotics and prebiotics (ISAPP) Consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2017; 14: 491–502.
 25. Kambe J., Watcharin S., Makioka-Itaya Y. et al. Heat-killed enterococcus faecalis (EC-12) supplement alters the expression of neurotransmitter receptor genes in the prefrontal cortex and alleviates anxiety-like behavior in mice. *Neurosci. Lett*. 2020; 720: 134753.
 26. Sharma M., Shukla G. Administration of metabiotics extracted from probiotic lactobacillus rhamnosus MD 14 inhibit experimental colorectal carcinogenesis by targeting Wnt/β-catenin pathway. *Front. Oncol*. 2020; 10: 746.
 27. Масирбаева А.Д., Сайфудин А.Ш., Амирасева Б.К. и др. Клиническое применение пробиотиков и пребиотиков // Микробиология и вирусология. 2023. № 1 (40). С. 72–79. [Masirbaeva A.D., Saifudin A.Sh., Amirasheva B.K. et al. Clinical application of probiotics and prebiotics. *Microbiology and Virology*. 2023; 1 (40): 72–79. (In Russ.)]
 28. Qin J., Li Y., Cai Z. et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012; 490: 55–60. DOI: 10.1038/nature11450.
 29. Koeth R.A., Wang Z., Levinson B.S. et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat. Med*. 2013; 19: 576–585. DOI: 10.1038/nm.3145.
 30. Cheng L.H., Liu Y.W., Wu C.C., Wang S., Tsai Y.C. Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. *J. Food Drug Anal*. 2019; 27 (3): 632648. DOI: 10.1016/j.jfda.2019.01.002.
 31. Gualtieri P., Marchetti M., Cioccoloni G., De Lorenzo A., Romano L., Cammarano A., et al. Psychobiotics regulate the anxiety symptoms in carriers of allele A of IL-1β gene: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Mediators Inflamm*. 2020; 1–11. DOI: 10.1155/2020/2346126.
 32. Salminen S., Collado M.C., Endo A. et al. The international scientific association of probiotics and prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2021.
 33. Kambe J., Watcharin S., Makioka-Itaya Y. et al. Heat-killed enterococcus faecalis (EC-12) supplement alters the expression of neurotransmitter receptor genes in the prefrontal cortex and alleviates anxiety-like behavior in mice. *Neurosci. Lett*. 2020; 720: 134753.
 34. Sharma M., Shukla G. Administration of metabiotics extracted from probiotic lactobacillus rhamnosus MD 14 inhibit experimental colorectal carcinogenesis by targeting Wnt/β-catenin pathway. *Front. Oncol*. 2020; 10: 746.
 35. Suárez N., Ferrara F., Rial A. et al. Bacterial lysates as immunotherapies for respiratory infections: Methods of preparation. *Front. Bioeng. Biotechnol*. 2020; 8: 545.
 36. Ma Q., Xing C., Long W. et al. Impact of Microbiota on central nervous system and neurological diseases: The gut-brain axis. *J. Neuroinflammation*. 2019; 16: 53.
 37. Wu G.D., Chen J., Hoffmann C. et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011; 334: 105–108. DOI: 10.1126/science.1208344.
 38. Erridge C., Attina T., Spickett C.M., Webb D.J. A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: Evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. *Am. J. Clin. Nutr*. 2007; 86: 1286–1292. DOI: 10.1093/ajcn/86.5.1286.
 39. Григорович М.С., Гуровских А.В., Боговарова К.А. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости: механизмы и клиническое значение на современном этапе // Здоровоохранение Чувашии. 2024. № 2. С. 50–59. [Grigorovich M.S., Gurovskikh A.V., Bogovarova K.A. Syndrome of increased epithelial permeability: mechanisms and clinical significance at the present stage. *Zdravookhranenie Chuvashii*. 2024; 2: 50–59. (In Russ.)]

РОЛЬ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

¹Мачарадзе Д. Ш., ²Рассанова Е. А., ¹Руженцова Т. А., ³Галанина А. В., ⁴Мальшев В. С.

¹ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, г. Москва, Россия (125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, 10), e-mail: dalim_a@mail.ru

²ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112)

³ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия (117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1)

⁴ООО «Фидес Лаб», Москва, Россия (127106, г. Москва, Алтуфьевское шоссе, 9)

Увеличение распространенности атопического дерматита (АтД) за последние десятилетия свидетельствует о том, что факторы окружающей среды играют важную роль в этиологии заболевания. Изучено несколько факторов пренатального и раннего периодов жизни на предмет их связи с развитием АтД (вскармливание, микробиом кишечника, загрязнители воздуха, витамин D, домашние животные, табачный дым и др.). Несмотря на то, что большая часть исследований является эффективными, в сущности никакие факторы явно не увеличивают или не снижают риск аллергических исходов. В целом выявить наиболее значимые триггеры, участие которых достоверно доказано при АтД, на сегодняшний день не удается. В данном обзоре кратко обсуждаются исследования, посвященные роли неспецифических внешних факторов риска, и их влияние на клинический результат течения АтД у детей и взрослых.

Ключевые слова: атопический дерматит, неспецифические факторы риска, климат, социально-экономические условия, городская среда.

ROLE OF NONSPECIFIC RISK FACTORS IN ATOPIC DERMATITIS DEVELOPMENT

¹Macharadze D. Sh., ²Rassanova E. A., ¹Ruzhentsova T. A., ³Galanina A. V., ⁴Malyshev V. S.

¹Gabrichesky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia (125212, Moscow, Admiral Makarov St., 10), e-mail: dalim_a@mail.ru

²Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112)

³N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia (117997, Moscow, Ostrovityanov St., 1)

⁴ООО «Fides Lab», Moscow, Russia (127106, Moscow, Altufyevskoe Shosse, 9)

The increasing prevalence of atopic dermatitis (AD) over recent decades suggests that environmental factors play an important role in the etiology of the disease. Several prenatal and early life factors have been studied for their association with the development of AD (feeding, gut microbiome, air pollutants, vitamin D, pets, tobacco smoke, etc.). Although most of the studies are effective, no risk factors increase or decrease the risk of allergy development. In general, it is currently not possible to identify the most significant risk factors, participation of which in AD has been reliably proven. This review briefly discusses papers on the role of nonspecific external risk factors and their impact on the clinical outcome of AD in children and adults.

Keywords: atopic dermatitis, nonspecific risk factors, climate, socio-economic conditions.

Введение

На патогенез атопического дерматита (АтД) различными путями влияют многие факторы внешней среды (т.е. экспосомы) [1–3]. Внешние (экспосомные) факторы подразделяются на: неспецифические, или общую внешнюю среду (человеческие и природные факторы, влияющие на популяции: климат, городская среда и социально-экономические условия жизни); специфические (влажность, ультрафиолетовое (УФ) излучение, аллергены, микробы, диета, табак и загрязняющие вещества) и внутреннюю среду, зависящую от хозяина (взаимодействия между клетками организма, микробиота кожи и кишечника; воспаление и окислительный стресс) [1–3].

Механизмы, ответственные за начало и обострение АтД, включают взаимодействие между генами и эпителиальным барьером, иммунные нарушения, дисбиоз кожи, а также воздействие внешних факторов риска [4, 5].

Нарушение функции кожного барьера, в том числе из-за генетических дефектов (включая мутации филагтрина), может способствовать более легкому проникновению в кожу раздражителей и аллергенов [6].

Согласно новой концепции – «гипотезы эпителиального барьера», прежде всего городская среда (индустриализация, урбанизация) приводит к развитию воспаления в эпителиальном слое, который покрывает поверхность кожи, а также дыхательного, урогенитального и желудочно-кишечного тракта [1]. Активация эпителиальных клеток и высвобождение таких цитокинов, как IL-33, IL-25, тимического стромального лимфопоэтина (TSLP) и др.), при воздействии протеаз аллергенов, инфекционных агентов или повреждения тканей из-за зуда кожи, вызывают иммунные реакции Th2 типа [7, 8]. Хотя основной в патогенезе АтД считают ось Th2, недавние исследования подтверждают вовлечение дополнительных иммунных путей, в том числе Th1, Th17 и Th22

лимфоцитов [7, 8]. Вследствие нарушения барьерной функции эпителия из-за внешних факторов происходит также изменение структуры микробиома; в сочетании с нарушением иммунорегуляции это влияет на поддержание хронического воспаления в коже [2, 4–6].

Любой из экспосомных факторов может быть причиной обострения или триггером АтД. Особенно в случаях, когда у пациента уже имеются нарушение барьера кожи и воздействие таких триггеров, как аллергены, химические и другие загрязняющие вещества, чаще всего приводят к ухудшению тяжести течения АтД и повышению риска развития других аллергических заболеваний.

Наиболее значима роль внешних факторов (например, загрязнения окружающей среды и изменение климата) у детей с вариантами мутации филаггрина, имеющих очаги поражения на открытых участках кожи (лицо, руки, шея) [6]. Известный американский ученый Leung D. считает, что другими, не менее значимыми триггерами АтД являются *S. aureus*, вирус простого герпеса, стресс и аллергены [4]. Давно известно, что колонизация кожи *S. aureus* является фактором риска, с которым исследователи связывают степень тяжести АтД, аллергическую сенсibilизацию и нарушение барьерной функции эпидермиса [4–6].

Хотя влияние различных факторов риска в развитии АтД показано во многих исследованиях и подтверждено в экспериментальных условиях, их роль в запуске атопического марша еще не определена [7].

Между тем изучено большое разнообразие факторов риска при АтД, главным образом у детей, начиная от питания и заканчивая отдельными внешними и внутренними триггерами, в том числе в различные периоды (пре- и постнатальном) развития ребенка (табл.) [8].

Таблица

Перечень некоторых триггеров при АтД [8]

Различные факторы при АтД
Влияющие внутриутробно: <ul style="list-style-type: none"> • стресс у матери; • сигаретный дым; • прием антибиотиков; • употребление алкоголя; • длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты омега-3; • пробиотики
В раннем возрасте («гипотеза гигиены»): <ul style="list-style-type: none"> • контакт с сельскохозяйственными животными, собаками; • употребление непастеризованного молока; • посещение детских дошкольных учреждений; • вирусные инфекции (вирусы герпеса, респираторный синцитиальный вирус и др.); • проживание в сельской местности; • воздействие микробов (в домашних условиях), бактериальных эндотоксинов, гельминтов
Воздействие на кожу: <ul style="list-style-type: none"> • раздражителей; • пруритогенов; • <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Malassezia furfur</i> и др. микроорганизмов
Климат: <ul style="list-style-type: none"> • температура воздуха; • влажность воздуха; • УФ-излучение; • осадки

Различные факторы при АтД
Загрязнители воздуха: <ul style="list-style-type: none"> • загрязняющие вещества внешней среды; • загрязняющие вещества внутри помещений; • табакокурение
Питание
Жесткость воды
Городской / сельский образ жизни
Прием про- / пребиотиков

Во многих случаях избегание определенных триггеров пациенты используют для контроля активности своего заболевания. Среди множества факторов окружающей среды, которые оказывают влияние на течение АтД, некоторые даже могут играть защитную роль [2, 3].

Неспецифические факторы. Урбанизация, загрязнение воздуха и изменения климата – это те глобальные факторы, которые влияют на население во всем мире, в отличие от локальных, одним из которых является, в частности, система здравоохранения в конкретных регионах.

Здравоохранение. Доступность и качество медицинской помощи, в том числе для больных АтД, различаются в зависимости от экономического развития страны проживания, социального статуса, расы и этнической принадлежности [9]. Понятно, что препятствиями для получения высококвалифицированной помощи являются отсутствие врачей-специалистов и даже медицинских учреждений с современной инфраструктурой [2]. Также, если пациент принадлежит к социально уязвимой группе (например, экономически бедной семье или живет в условиях с ограниченным доступом к образованию), это напрямую влияет на эффективность лечения, в том числе возможность приобретения им необходимых лекарственных средств. В частности, у больных бронхиальной астмой все вышеперечисленное приводит к увеличению воздействия аллергенов и развитию более частых и тяжелых приступов заболевания [10]. Также ветхое и старое жилье и проживание в экологически неблагоприятных районах были связаны с повышенной распространенностью АтД и его более тяжелым течением [9, 11]. С другой стороны, в более однородных по этнической принадлежности и географическому происхождению популяциях (например, чернокожее население Южной Африки) было выявлено снижение риска АтД у детей, проживающих в сельской местности [12].

С низким социально-экономическим статусом пациента связана также концентрация загрязнителей воздуха (особенно внутри помещений), которая может широко варьировать в зависимости от расы/этнической принадлежности [13]. В свою очередь, препятствия к доступу качественного медицинского обслуживания из-за социально-экономических проблем могут способствовать развитию стресса у больных [8].

Городской / сельский образ жизни. Как возможное объяснение роста аллергических заболеваний уже давно обсуждается гипотеза гигиены. В частности, замечено, что самый низкий риск развития АтД имеет младший среди братьев и сестер; или риск АтД снижается у младенцев, посещающих детский сад в течение первого года жизни [14].

Другие доказательства, подтверждающие важность факторов окружающей среды при АтД, включают градиенты между городом и деревней. В большин-

стве исследований городской образ жизни был одним из экологических факторов, связанных с более высокой заболеваемостью АтД среди больных, проживающих в городских районах по сравнению с сельскими или пригородными районами [3]. Интересно отметить, что даже среди больных бронхиальной астмой самые высокие показатели инфицированности кожи *S. aureus* встречались у тех, кто проживал в городе и имел низкий финансовый доход [15].

По данным мета-анализа, проведенного еще в 2010 г. Schram M. и соавт., из 26 включенных в анализ исследований в 11 показана значительно более высокая распространенность АтД у больных, проживающих в городе; в 14 – такая связь не обнаружена, а 1 исследование показало даже значительно более низкий риск между городом и деревней [16]. Тем самым данный сравнительный анализ подчеркивает потенциальную роль различных факторов окружающей среды на развитие АтД. Хотя еще следует точно определить, что это за факторы, одно из объяснений связано с воздействием на здоровье человека сельскохозяйственных животных. Кроме того, определенные элементы сельского образа жизни, особенно потребление непастеризованного молока, могут быть связаны с уменьшением распространенности симптомов АтД [18].

Исследование популяции, проживающей в генетически однородном, но экономически отличающемся регионе Карелии на российско-финской границе, продемонстрировало в 3–10 раз более высокую распространенность аллергических заболеваний (бронхиальная астма, поллиноз, АтД, ринит, а также атопическая сенсibilизация) в Финляндии, чем в российской Карелии, причем эти закономерности сохранялись на протяжении 10 лет наблюдения [19]. Контрастно отличались микробиом кожи и бактериально-грибковое содержание в назальной слизи с преобладанием рода *Acinetobacter* у детей из России. Кроме того, нарушения кишечного микробиома, особенно в раннем возрасте, могут влиять на иммунитет человека и патогенез атопии (развитие толерантности или сенсibilизации). Изменения микробиоценоза в городских условиях, прием антибиотиков, снижение воздействия сельскохозяйственных и/или отсутствие домашних животных приводит к низкому воздействию эндотоксинов и увеличению Th2 клеток во время дисбиоза [20].

С проживанием в городской среде связывают также прогрессирование АтД и развитие атопической мультиморбидности у детей, имеющих в анамнезе атопию у родителей, мутации филаггрина и аллергическую полисенсibilизацию [21].

Климат. Одной из причин повышения распространенности АтД в индустриально развитых странах считают глобальные изменения климата: в частности, повышение температуры воздуха и увеличение выбросов парниковых газов, что приводит к изменениям уровней атмосферного УФ-излучения и влажности воздуха [22]. Кроме того, изменения климата (засухи), массовое перемещение людей из новых непригодных для жизни районов и т.п., наиболее сильно будет угрожать здоровью человека в странах с низким и средним уровнем дохода в целом.

Все факторы климата – температура, влажность, осадки, а также связанный с ними солнечный свет (УФ-излучение) имеют сильную сезонность и влияют на кожу. Причем как локальные, так и глобальные изменения температуры наружного воздуха оказывают влияние на тяжесть симптомов при АтД (хотя нельзя исключить

одновременную связь этих факторов с другими). Данные о связи между температурой воздуха и распространенностью АтД противоречат друг другу, возможно, из-за различных методов анализа или критериев для определения холодной или жаркой погоды. В нескольких исследованиях было показано, что как высокие, так и низкие температуры связаны с увеличением амбулаторных посещений больных по поводу обострения АтД [23–28]. Так, в США, где один из самых разнообразных климатов в мире, частота амбулаторных посещений взрослых и детей с АтД, была самой высокой по мере снижения температуры воздуха, достигая пика зимой [23]. По другим данным, не только холодная, но и жаркая погода связана с обострениями АтД [24, 25]. Наиболее логично ожидать уменьшения распространенности АтД при более высокой температуре воздуха, как это было показано, например, в США [22, 24]. Люди, живущие в более теплом климате, обычно больше времени проводят на открытом воздухе и, следовательно, имеют большее воздействие УФ-лучей, что даже может защитить от развития АтД [23]. С другой стороны, больные с установленным диагнозом АтД плохо переносят высокую температуру воздуха, поскольку тепло может провоцировать потоотделение. Как правило, с появлением пота, кислотность которого может оказывать раздражающее действие на кожу и способствовать воспалению Т2 типа, зуд кожи обычно усиливается. Больше всего на перепады температуры реагируют дети с АтД, у которых, вероятно, более тяжелые симптомы отмечаются весной, осенью и зимой [25]. Однако, несмотря на то, что воздействие солнца (УФ-лучей) оказывает благотворное влияние на кожу (изменяет антимикробные пептиды, модулирует состав микробиоты кожи и т.п.), в некоторых исследованиях выявлена связь между более высокой температурой воздуха и плохо контролируемым АтД, в том числе у детей [26–28].

Плохо переносят пациенты с АтД также крайне холодную погоду, что может привести к сухости и зуду кожи. Низкие температуры могут способствовать провоспалительной реактивности цитокинов и тучных клеток в коже, что сильно коррелирует с воспалением и нарушением эпидермального барьера кожи [29].

Весьма убедительное влияние климата на течение АтД продемонстрировано в двух исследованиях. Так, перемещение детей в возрасте 4–13 лет с тяжелым АтД, проживающих в Норвегии, где субарктический/умеренный климат, на 4 недели в субтропический климат на Гран-Канари, привело к достоверному улучшению их кожных симптомов по шкале SCORAD и качества жизни через 1–3 месяца, а также значительному уменьшению потребности местных стероидов [31]. В другом исследовании, у взрослых больных АтД, проходивших курс санаторного лечения в швейцарском высокогорном районе Давоса, также отмечалось быстрое снижение интенсивности зуда кожи [24].

Важно учитывать влияние на АтД и таких различных последствий изменения климата, как УФ-излучения, холодные и сухие погодные условия, наводнения и т.п. Ученые считают, что глобальное потепление будет сопровождаться наводнениями из-за таяния полярных льдов, повышения уровня моря и более длительных дождей. Так, в период наводнений, произошедших на Тайване, наблюдалось достоверное повышение обращений в отделение неотложной помощи детей в возрасте 0–12 лет, страдающих АтД [25].

Необходимо сказать также о влиянии изменения климата и глобального потепления на увеличение концентрации переносимых в воздухе таких аллергенов,

как пыльца, грибы; увеличение продолжительности опыления и повышение аллергенности пыльцы. Было показано, что более высокие температуры продлевают сезон цветения, а более высокие уровни CO₂ приводят к увеличению биомассы продуцированной пыльцы и их аллергенов. Это в конечном итоге усугубляет аллергенную нагрузку у больных сезонным риноконъюнктивитом. В свою очередь, повышение уровня поллютантов в воздухе изменяет транскриптом пыльцы амброзии [33]. Хотя влияние пыльцевых аллергенов на течение АТД изучено мало, в популяционном исследовании показано ухудшение кожных симптомов у детей с АТД, особенно имеющих сенсибилизацию к пыльце трав [30].

Заключение

Имеющиеся на сегодняшний день результаты многочисленных исследований не позволяют утверждать, какие именно неспецифические факторы достоверно влияют на развитие АТД и/или клинические проявления заболевания. Несомненно, при планировании таких исследований необходима единая методология, поскольку все неспецифические факторы риска резко меняются в зависимости от географического проживания больного, его социально-экономического статуса и т.п. Несомненно, на вышеперечисленные неспецифические факторы оказывают влияние другие факторы, которые могут модулировать эти же риски. В частности, вирусы, аллергены, антиоксиданты, различные загрязнители (не только воздуха), неоднозначно, также приведут к изменению течения АТД. Необходимы дополнительные исследования для уточнения роли неспецифических факторов в развитии АТД, в том числе на обширной территории России с ее климато-географическим разнообразием.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Akdis C.A. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nat. Rev. Immunol.* 2021; 21 (11): 739-751. DOI: 10.1038/s41577-021-00538-7.
2. Sözüner Z.C., Cevhertas L., Nadeau K. et al. Environmental factors in epithelial barrier dysfunction. *J. Allergy Clin Immunol.* 2020; 145 (6): 1517-1528. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.024.
3. Narla S., Silverberg J.I. The Role of Environmental Exposures in Atopic Dermatitis. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2020; 20 (12): 74. DOI: 10.1007/s11882-020-00971-z.
4. Leung D. Atopic dermatitis: age and race do matter! *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136: 1265-1267. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.09.011.
5. Bieber T. Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2022; 21 (1): 21-40. DOI: 10.1038/s41573-021-00266-6.
6. Carson C., Rasmussen M., Thyssen J. et al. Clinical presentation of atopic dermatitis by filaggrin gene mutation status during the first 7 years of life in a prospective cohort study. *PLoS One.* 2012; 7: e48678. DOI: 10.1371/journal.pone.0048678.
7. Wegienka G., Zoratti E., Cole Johnson C. The role of the early-life environment in the development of allergic disease. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2015; 35: 1-17. DOI: 10.1016/j.iac.2014.09.002.
8. Kantor R., Silverberg J.I. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2017; 13 (1): 15-26. DOI: 10.1080/1744666X.2016.1212660.
9. Wan J., Oganisian A., Spieker A. et al. Racial/Ethnic Variation in Use of Ambulatory and Emergency Care for Atopic Dermatitis among US Children. *J. Invest. Dermatol.* 2019; 139 (9): 1906-1913. DOI: 10.1016/j.jid.2019.02.024.

10. Kopel L.S., Phipatanakul W., Gaffin J. Social disadvantage and asthma control in children. *Paediatr Respir. Rev.* 2014; 15 (3): 256-62; quiz 262-3. DOI: 10.1016/j.prvv.2014.04.017.
11. McKenzie C., Silverberg J.I. The prevalence and persistence of atopic dermatitis in urban United States children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019; 123 (2): 173-8. DOI: 10.1016/j.anai.2019.05.014.
12. Levin M.E., Botha M., Basera W. et al. Environmental factors associated with allergy in urban and rural children from the South African Food Allergy (SAFFA) cohort. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 145 (1): 415-26. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.07.048.
13. Stefanovic N., Flohr C., Irvine A.D. The exposome in atopic dermatitis. *Allergy.* 2020; 75 (1): 63-74. DOI: 10.1111/all.13946.
14. Flohr C., Yeo L. Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis revisited. *Curr. Probl. Dermatol.* 2011; 41: 1-34. doi.org/10.1159/000323290.
15. Davis M.F., Ludwig S., Brigham E. et al. Effect of home exposure to *Staphylococcus aureus* on asthma in adolescents. *J. Allergy Clin Immunol.* 2018; 141 (1): 402-5.e10. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.06.031.
16. Schram M.E., Tedja A.M., Spijker R. et al. Is there a rural/urban gradient in the prevalence of eczema? A systematic review. *Br. J. Dermatol.* 2010; 162 (5): 964-73. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2010.0968.
17. Burbank A.J., Sood A.K., Kesic M. et al. Environmental determinants of allergy and asthma in early life. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140 (1): 1-12. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.05.010.
18. Perkin M.R., Strachan D.P. Which aspects of the farming lifestyle explain the inverse association with childhood allergy? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117 (6): 1374-81. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.03.008.
19. Ruokolainen L., Paalanen L., Karkman A. Significant disparities in allergy prevalence and microbiota between the young people in Finnish and Russian Karelia. *Clin. Exp. Allergy.* 2017; 47 (5): 665-674. DOI: 10.1111/cea.12895.
20. Glatthardt T., van Tilburg Bernardes E., Arrieta M.C. The mycobiome in atopic diseases: Inducers and triggers. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2023; 152: 1368-1375. doi:10.1016/j.jaci.2023.10.006.
21. Irvine A., Mina-Osorio P. Disease trajectories in childhood atopic dermatitis: an update and practitioner's guide. *Br. J. Dermatol.* 2019; 181 (5): 895-906. DOI: 10.1111/bjd.17766.
22. Fleischer Jr A.B. Atopic dermatitis: the relationship to temperature and seasonality in the United States. *Int. J. Dermatol.* 2019; 58: 465-471. DOI: 10.1111/ijd.14289.
23. Silverberg J.I., Hanifin J., Simpson E.L. Climatic factors are associated with childhood eczema prevalence in the United States. *J. Invest. Dermatol.* 2013; 133 (7): 1752-9. DOI: 10.1038/jid.2013.19.
24. Vocks E., Busch R., Fröhlich C. et al. Influence of weather and climate on subjective symptom intensity in atopic eczema. *Int. J. Biometeorol.* 2001; 45 (1): 27-33. DOI: 10.1007/s004840000077.
25. Kim M., Kim Y.M., Lee J. Seasonal variation and monthly patterns of skin symptoms in Korean children with atopic eczema/dermatitis syndrome. *Allergy and Asthma Proceedings.* 2017; 38: 294-299. DOI: 10.2500/aap.2017.38.4055.
26. Kathuria P., Silverberg J.I. Association of pollution and climate with atopic eczema in US children. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2016; 27 (5): 478-85. DOI: 10.1111/pai.12543.
27. Sargen M.R., Hoffstad O., Margolis D.J. Warm, humid, and high sun exposure climates are associated with poorly controlled eczema: PEER (Pediatric Eczema Elective Registry) cohort, 2004-2012. *J. Invest. Dermatol.* 2014; 134 (1): 51-7. DOI: 10.1038/jid.2013.274.
28. Coates S.J., Enbiale W., Davis M.D.P., Andersen L.K. The effects of climate change on human health in Africa, a dermatologic perspective: a report from the International Society of Dermatology Climate Change Committee. *Int. J. Dermatol.* 2020; 59 (3): 265-278. DOI: 10.1111/ijd.14759.
29. Maglie R., Souza Monteiro de Araujo D. et al. The role of TRPA1 in skin physiology and pathology. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (6): 3065. DOI: 10.3390/ijms22063065.
30. Krämer U., Weidinger S., Darsow U. et al. Seasonality in symptom severity influenced by temperature or grass pollen: results of a panel study in children with eczema. *J. Invest. Dermatol.* 2005; 124 (3): 514-23. DOI: 10.1111/j.0022-202X.2005.23625.
31. Byremo G., Rod G., Carlsen K.H. Effect of climatic change in children with atopic eczema. *Allergy.* 2006; 61 (12): 1403-10. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01209.
32. Chen N.T., Chen M.J., Wu C.D., Guo Y.L. Emergency room visits for childhood atopic dermatitis are associated with floods? *Sci Total Environ.* 2021; 773: 145435. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.145435.
33. El Kelish A., Zhao F., Heller W. et al. Ragweed (*Ambrosia artemisiifolia*) pollen allergenicity: SuperSAGE transcriptomic analysis upon elevated CO₂ and drought stress. *BMC Plant Biol.* 2014; 14: 176. DOI: 10.1186/1471-2229-14-176.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ, ВОСПРОИЗВОДИМЫЕ НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ В МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОМ ЦЕНТРЕ БИМОДЕЛИРОВАНИЯ КИРОВСКОГО ГМУ

¹Разин М. П., ^{1,2}Козвонин В. А., ¹Дунаева Е. Б., ¹Подпорина П. М.

¹ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: nio@kirovgma.ru

²ФГБОУ ВО «Вятский государственный университет», Киров, Россия (610000, Россия, г. Киров, ул. Московская, д. 36)

В статье описаны возможности воспроизведения экспериментальных моделей патологических состояний различных систем органов на лабораторных животных в медико-биологическом центре биомоделирования Кировского ГМУ. В связи с высокой потребностью исследования свойств новых соединений, потенциально возможных к применению в медицине, изучению побочных эффектов препаратов уже находящихся на фармацевтическом рынке, а также внедрению в практическое здравоохранение вновь разрабатываемых изделий медицинского назначения, вопрос отработки уже имеющихся и освоения новых модельных экспериментальных методик является достаточно актуальным. Имеющаяся материально-техническая база, набор видов лабораторных животных, опыт и квалификация персонала медико-биологического центра биомоделирования, а также сотрудников Кировского ГМУ позволяют успешно решать задачи по постановке остро и хронического экспериментов, получать материал для дальнейшего лабораторного и клинического анализа. Владение данного вида компетенциями является привлекательным для потенциальных заказчиков хоздоговорных научно-исследовательских работ. Однако, основной задачей является обеспечение возможности реализации творческого потенциала научно-педагогических работников, студентов и аспирантов университета.

Ключевые слова: лабораторные животные, острый и хронический эксперимент, модель патологии на животных.

EXPERIMENTAL ANIMAL MODELS USED IN KIROV STATE MEDICAL UNIVERSITY MEDICAL AND BIOLOGICAL CENTER FOR BIOMODELING

¹Razin M. P., ^{1,2}Kozvonin V. A., ¹Dunaeva E. B., ¹Podporina P. M.

¹Kirov State Medical University, Kirov Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: nio@kirovgma.ru

²Vyatka State University, Kirov, Russia (610000, Kirov, Moskovskaya St., 36)

The article describes the possibilities of experimental animal models reproducing pathological conditions of various organ systems at Kirov State Medical University biomedical center for biomodeling. Investigation of properties of novel compounds that can potentially be used in medicine, investigation of drugs already on the pharmaceutical market and their side effects, as well as practical application of newly developed healthcare products, testing already existing and mastering new experimental model techniques are quite relevant. The research and development plant, a number of laboratory animals, experience and staff qualification make it possible to successfully set up acute and chronic experiments, and to obtain material for further laboratory and clinical investigation. Possession of these competencies attracts interest of potential customers of contract-based research. However, the main objective is to realize creativity of the academic staff and students of the university.

Keywords: animal facility, laboratory animals, acute and chronic experiment, animal model of human pathology.

Введение

История развития экспериментальных исследований в Кировском государственном медицинском университете начинается фактически одновременно с его основанием в 1987 году. Профессорско-преподавательский состав, приглашенный для работы во вновь созданный вуз (филиал Пермского государственного медицинского института) из разных областей СССР, обладал существенным научным заделом во многих направлениях, связанных с медициной, биологией, гистологией, химией и другими дисциплинами. В связи с этим остро встал вопрос о создании материально-технической базы для продолжения исследований. В утвержденном плане строительства новых корпусов вуза подразумевалась центральная научно-исследовательская лаборатория (ЦНИЛ). К сожалению, реализовать это

направление развития института (на тот момент филиала) не удалось в связи с социально-экономическими проблемами. В 1987 году был создан виварий с целью разведения лабораторных животных для обеспечения учебного процесса и проведения экспериментальных научно-исследовательских работ. За время работы как структурное подразделение он претерпел ряд изменений организационного характера, и в 2017 году на его базе был создан «Медико-биологический центр биомоделирования» (далее – МЦБ), акцент деятельности сместился на поисковые научно-исследовательские работы (НИР) и выполнение хоздоговорных НИР. Эксперименты на животных проводятся с соблюдением всех правил асептики, в соответствии с международными и российскими принципами и нормами о гуманном отношении к животным, а также с одобрения локального этического комитета [1].

Одним из основных исследовательских направлений в рамках хирургической научной школы является гепатопатология. Операционные методы лечения патологии печени внедрялись в клинику ректором института профессором [В. А. Журавлевым], при этом параллельно на теоретических кафедрах велась работа по изучению регенерации печени в экспериментах на лабораторных животных (завкафедрой биологии проф. [А. А. Косых]) [2, 3]. Стандартной моделью поражения печени являлась методика индукции острого и хронического гепатита, а также цирроза у белых крыс (или мышей) по следующему алгоритму: как гепатотоксин использовали четыреххлористый углерод (CCl₄), который вводили в утренние часы, подкожно со внутренней стороны бедра в виде 66%-ного масляного раствора в дозе 0,2 мл на 100 г массы тела животного 4 раза в неделю в количестве 4, 8 (острый гепатит), 20 (хронический гепатит) и 64 (цирроз печени) инъекций [4]. Правильность воспроизведения патологии печени подтверждалась гистологическими (окраска препаратов суданом с визуализацией жировой инфильтрации, по Ван-Гизону – разрастание соединительной ткани и пр.) и биохимическими методами (маркеры АСТ, АЛТ, гидроксипролин и пр.). Все экспериментальные манипуляции с животными начинали проводить через сутки после окончания введения CCl₄.

Сотрудниками вивария, МЦБ и преподавателями Кировского ГМУ предложен и освоен ряд методик по моделированию различных видов патологии и оперативных вмешательств на внутренних органах (печень), покровных (ожоговая травма и линейная рана) и костной ткани (монокортикальный дефект).

За 24 часа до проведения оперативного вмешательства животные не получают пищу. Предоперационная подготовка включает подбор оснащения операционной: лабораторный стол из нержавеющей стали (или операционный), осветительные лампы, операционный инструментарий, рассасывающийся и нерассасывающийся шовный и гигроскопический материал, дезрастворы (70%-ный этиловый спирт, водный раствор хлоргексидина, 3%-ный раствор перекиси водорода), одноразовое и многоразовое стерильное операционное белье, переносные столики для фиксации животных, весы. Операционный инструментарий подвергается стерилизации в сухожаровом шкафу при температуре 180 °С в течение 60 минут, с предварительной механической предстерилизационной обработкой (замачивание в дезсредстве, мойка, просушивание). Животные вводятся в наркоз в наркозной камере диэтиловым эфиром (достаточность определяется по угнетению роговичного рефлекса и отсутствию реакции на болевые раздражители), последующее наркозное пособие проводится им же. Операционные области тщательно выбриваются и обрабатываются антисептиком. Вывод животных из эксперимента осуществляется методом передозировки ингаляции эфирных паров, при этом производится аутопсия материала для дальнейшей гистологической оценки [5], а также забор крови из сердечных камер для гематологического и биохимического анализа. В ряде случаев забираются образцы и для исследований микробиологического спектра. Дальнейшие манипуляции зависят от целей и задач исследования.

В модели частичной гепатэктомии по белой линии живота делается разрез кожи длиной около 2 см, рассекается париетальная брюшина, в разрез выводится левая боковая доля печени, лигатура подводится под основание доли, затем отсекается, и далее накладываются

послойно швы на рану [6]. Кроме оперативных вмешательств с резекцией, применялись варианты облечения выведенной в операционный разрез поверхности печени некогерентным лазером и видимым светом определенных диапазонов [7, 8], а также использования мезенхимальных стволовых клеток путем интрапортального их введения [9].

Завкафедрой детской хирургии, профессор М. П. Разин занимался вместе со своими учениками изучением возможности применения иммуностропных препаратов интраоперационно во время хирургической коррекции урологической патологии. Для этого была разработана экспериментальная модель введения под капсулу почки иммуностропного препарата, оценена результативность двух способов его введения: пункционно и в желатиновой капсуле. Объектом исследования послужили половозрелые самки кроликов породы советская шиншилла массой тела 2650–3100 г. Все животные оперировались по единому протоколу. Премедикация: рометар 2%-ный (производитель СПОФА, Чехия) внутримышечно, 0,5 мл + цефтриаксон внутримышечно с целью антибиотикопрофилактики, 150 мг. Наркоз: внутримышечное введение золетила (0,05 мл разводится до 20 мл 0,9%-ным раствором хлорида натрия; вводится 1 мл). Инфильтрационная анестезия 2%-ным раствором прокаина. Послеоперационное обезболивание 50%-ным раствором анальгина внутримышечно непосредственно после операции + то же самое на следующие сутки после операции. Методика оперативного вмешательства: после бритья и обработки операционного поля аэрозольным антисептиком – с соблюдением всех правил асептики и антисептики – послойный доступ в поясничных областях (двусторонняя люмботомия). Тщательный электрокоагуляционный гемостаз. Десяти кроликам контрольной группы под капсулу левой почки в нижнем полюсе пункционно вводился 0,1 мл 0,9%-ного раствора хлорида натрия; под капсулу правой почки – стерильная желатиновая капсула (ЖК) с 0,1 мл 0,9%-ного раствора хлорида натрия. Десяти кроликам основной группы под капсулу левой почки пункционно вводился 0,1 мл 0,005%-ного раствора препарата «Имунофан»; под капсулу правой почки – стерильная желатиновая капсула с 0,1 мл 0,005%-ного раствора этого препарата. Далее послойно накладывались швы на рану, швы обрабатывались аэрозольным антисептиком на основе изопропилового спирта. В результате оба способа в эксперименте оказались лишены осложнений и показали свою эффективность [10].

Кафедра факультетской хирургии (завкафедрой Е. С. Прокопьев) проводила работы по изучению формирования кишечных анастомозов. Исследование проводило на половозрелых самцах кроликов породы советская шиншилла в возрасте 5 мес. и весом 2950–3450 г. Кролики были разделены на 4 группы по 4 животных в каждой по способу формирования концебокового тонкотолстокишечного анастомоза: 1-я группа – продольный анастомоз, 2-я – поперечный, 3-я – инвагинационный по Я. Д. Витебскому, 4-я – предложенный способ. Оперативное пособие выполняли под общим обезболиванием: ветранквил 1%-ный – 2,0 внутримышечно в сочетании с местной анестезией 0,25%-ным раствором новокаина 20–25 мл. После лапаротомии подвздошную кишку пересекали по границе с толстой, толстую кишку ушивали и перитонизировали. Затем приступали к формированию анастомоза подвздошной кишки с восходящей на 5 см выше линии швов ушитой толстой кишкой. Во всех случаях длина разреза стенки

восходящей кишки превышала диаметр подвздошной кишки на 2–3 мм. Применяли узловые швы викриловой нитью 5–0. При формировании продольного и поперечного анастомозов использовали однорядные серозно-подслизистые швы, в анастомозе по Я. Д. Витебскому – двухрядные: 1-й ряд – серозно-подслизисто-серозный, 2-й ряд – серо-серозный, в предложенном способе – инвагинирующие швы по вышеописанной методике. Длина мобилизованного тонкокишечного «хоботка» в способе по Я. Д. Витебскому и предложенном способе составляла 2 см. В послеоперационном периоде всем животным, за исключением выведенных из эксперимента в острой фазе, проводилась антибактериальная терапия: гентамицин 80 мг внутримышечно 2 раза в день в течение 3 суток. Предложен новый способ формирования инвагинационного концебокового поперечного тонкокишечного анастомоза. В эксперименте на животных в сравнительном аспекте с другими известными способами показано, что предложенный анастомоз с морфологических позиций характеризуется полной адаптацией слизисто-подслизистых слоев обеих кишок, процессы заживления в нем протекают с выраженными репаративными реакциями без отчетливых процессов альтерации и развития соединительной ткани. По результатам пневмопрессии и микробиологического исследования он обладает необходимыми арефлюксными свойствами [11].

В модели ожоговой травмы после наступления наркоза используют стеклянный цилиндр с внутренним диаметром 22 мм (площадь сечения 3,8 см²) и длиной 25 см, который заполняется горячей водой и доводится до температуры 100 °С при помощи водяной бани, после чего, удерживая его в вертикальном положении, ставят на выбритую кожу плоским дном, время экспозиции составляет 35 секунд. Вышеописанный способ позволяет создать стабильную модель ожоговой травмы, которая соответствует клиническим проявлениям ожога III степени. Ожоговые раны III степени сопровождаются разрушением всего эпидермиса, значительной части кожного покрова и дермы, восстановление тканей зависит от глубины травмы. Поверхностные ожоги довольно быстро эпителизируются с минимальным рубцеванием, а более глубокие ожоги III степени могут требовать несколько недель для заживления, в результате образуются более серьезные рубцы. Данная модель применялась в научно-исследовательских работах по изучению регенераторных свойств раневых покрытий на основе перфторуглеродных соединений [12].

Модель линейной раны использовалась при изучении ранозаживляющих свойств парафармацевтических фитопленок [13]. Моделирование линейной раны длиной 10±2 мм осуществляется путем рассечения кожных покровов по паравертебральной линии лезвием скальпеля. Репарацию линейных ран оценивали визуально (наличие воспалительных изменений, нагноения, расчесов) с фотофиксацией по суткам. Для объективной оценки заживления ран измеряли их длину линейкой в динамике.

Биологическая модель для изучения тканевой реакции на имплантируемые материалы и процессы их биоинтеграции разработана для мембран, полученных из политетрафторэтилена (PTFE), а также полимерных материалов из силикона с включенной в их состав рентгенконтрастной меткой. Испытуемые материалы имплантировали под кожу в область межлопаточного пространства подопытным животным, так как она характеризуется малой подвижностью подлежащих анатомических образований и является одной из наименее доступных для самого животного. Таким образом,

вероятность его вмешательства в экспериментальный процесс сводится к минимуму. Выполняли разрез (длинной 2 см) кожи спины, кожа правого края разреза отслаивалась для формирования подкожного «кармана» глубиной 1 см. Кожу отслаивали от подлежащих тканей и фасции спины, в карман вводили 1 имплантат в виде полоски размером 4×8 мм в стерильных условиях; разрез ушивали шелковой нитью наглухо. Ежедневно послеоперационные места обрабатывались бриллиантовым зеленым. Швы снимались на 10-е сутки [14]. Сроки вывода животных из эксперимента варьируются в зависимости от целей и задач исследования.

Методикой исследования остеорегенерации при применении имплантируемых материалов может являться монокортикальный дефект большеберцовой кости крыс. Операция заключается в разрезе кожи длиной 2,5 см по внутренней поверхности бедра, далее непосредственно по краниальному краю большеберцовой кости с рассечением фасции, острым рассечением и отводом мышц, выделением распатором наружной поверхности большеберцовой кости на протяжении двух смежных суставов. Затем производится костная резорбция путем выборки канала при помощи стоматологической бормашины с применением шарообразной фрезы. При выборке фрезой объема кости в несколько заходов используется локальное охлаждение тканей путем орошения стерильным физиологическим раствором (профилактика термического повреждения). На конечных проходах фрезы формируется монокортикальный дефект большеберцовой кости.

Дальнейшие манипуляции с полученной полостью напрямую зависят от целей исследования (изучение остеопластических свойств биоматериалов, функционирование имплантов и пр.), исследуемый материал может быть внесен в сформированный канал либо фиксирован к надкостнице или ушит местными тканями. Заключающий этап операции включает послойное ушивание тканей над областью монокортикального дефекта и одинаков в стандартной и модифицированной методиках. После завершения хирургического вмешательства, в качестве профилактики инфекционных осложнений, вводится антибиотик – цефтриаксон (n мг/гр массы тела).

Кафедра фармакологии, возглавляемая профессором [Н. К. Мазиной], провела ряд экспериментальных исследований в области профилактики и лечения вибрационной болезни. Для индукции данного состояния кроликов породы шиншилла массой 2,5–3,0 кг подвергали длительной (21 сеанс) общей вибрации (амплитуда 0,5 мм и частота 44 Гц) ежедневно по 60 минут. Фармакологическую вибропротекцию осуществляли глутаминовой кислотой (ГЛУ), препаратом янтарной кислоты «янтарь-антитокс» (ЯА), никотиновой кислотой (НК) и комбинацией ЯА + НК. Препараты вводили внутрь в виде суспензии с помощью эластичного зонда в дозах, равноэффективных человеческим [15].

С целью оценки адаптивных свойств экстрактивных веществ древесной зелени пихты у белых беспородных мышей и крыс применяли следующую методику – для моделирования неблагоприятных факторов, вызывающих энергодефицит и дизрегуляцию в организме, осуществляли холодное воздействие с последующей избыточной физической нагрузкой – острое охлаждение при температуре -15 °С в течение 60 минут (крысы) или 30 минут (мыши) с ограничением подвижности. Об устойчивости животных к холодному стрессу и поддержании температурного гомеостаза под воздействием внешних веществ судили по определению тем-

пературы в разных точках тела: ушные раковины, нос, под хвостом у анального отверстия. Температуру тела экспериментальных животных в разных точках измеряли контактным инфракрасным термометром ОТ-635; предельную физическую нагрузку моделировали в тесте принудительного плавания после охлаждения с грузом, составляющим 10% от массы тела крысы (или мышей), при температуре воды 18 °С. Время удержания на плаву фиксировалось в секундах, до первого захлебывания [16].

Экспериментальные работы профессора [А.В. Молодюка] [17] были посвящены морфофункциональным исследованиям сперматогенеза. Разработана оригинальная методика электростимуляции семенных бугорков самцов крыс для получения у них эякулята при трансректальном воздействии с помощью специально сконструированного зонда. Несмотря на длительную паузу в данном направлении исследований, в настоящее время идет активная работа по его возобновлению, в работе предлагается использование генератора импульсов «Амплипульс-Микро» [18] с подбором параметров (по литературным данным [19, 20] – сила тока 0,5 А; частота 60 Гц; напряжение 0,97–9,47 В). Данная модель актуальна для исследования свойств, влияющих на потенцию, а также для экспериментальных работ в области ЭКО.

Заключение

Экспериментальные модели, воспроизводимые на лабораторных животных в МЦБ Кировского ГМУ, имеют высокую значимость в аспекте использования в НИР, проводимых в настоящее время и планируемых к проведению в рамках поисковых, диссертационных и хозяйственных исследований.

Основные направления – моделирование патологии печени, повреждений наружных покровов (ожоги, линейные раны), дефекты костной ткани, методика имплантации в межлопаточное пространство и др. – являются достаточно востребованными. Отмечается ежегодный рост числа исследований, проводимых МЦБ как в рамках учебного процесса – выполнение выпускных квалификационных работ студентами медицинскими биохимиками, так и научно-поискового профиля. Описанные выше модели могут применяться при исследовании новых видов фармсоединений, а также изделий медицинского назначения, что особенно актуально в вопросе импортозамещения.

Имеющаяся материально-техническая база позволяет разрабатывать новые модели под конкретные задачи заказчиков хозяйственных НИР, а созданная морфологическая лаборатория даст возможность выполнять исследования гистологического профиля без привлечения сторонних организаций. Для полноценного биохимического анализа необходимо дооснастить МЦБ биохимическим анализатором, так как на данный момент работа ведется на наборах с ручным вариантом выполнения исследований.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Рекомендация Коллегии ЕЭК от 14.11.2023 № 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении Доклинических (неклинических)

исследований» [Rekomendatsiya Kollegii EEK ot 14.11.2023 № 33 «O Rukovodstve po rabote s laboratornymi (eksperimental'nymi) zhivotnymi pri provedenii Doklinicheskikh (neklinicheskikh) issledovaniy». (In Russ.)] Доступно по: www.alta.ru. Ссылка активна на 21.02.2024.

2. Распутин П.Г., Косых А.А., Зубков И.В. Влияние перфторана на соединительную ткань регенерирующей печени крыс // *Medline.ru*. 2004. Т. 5. № 43. С. 154. [Rasputin P.G., Kosykh A.A., Zubkov I.V. Effect of perfluorane on connective tissue of regenerating rat liver. *Medline.ru*. 2004; 5 (43): 154. (In Russ.)]

3. Косых А.А., Цапок П.И., Кудрявцев В.А. и др. Регенерационная терапия: экспериментальное обоснование // Вятский медицинский вестник. 2003. № 4. С. 60–65. [Kosykh A.A., Tsapok P.I., Kudryavtsev V.A. et al. Regeneration therapy: experimental justification. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2003; 4: 60–65. (In Russ.)]

4. Солопаев Б.П. Регенерация нормальной и патологически измененной печени. Горький: Волго-Вятское книжное изд-во, 1980. 240 с. [Solopaev B.P. Regeneratsiya normal'noi i patologicheskii izmenennoi pecheni. Gor'ky: Volgo-Vyatskoe knizhnoe izd-vo; 1980. 240 p. (In Russ.)]

5. Волкова О.В., Елецкий Ю.К. Основы гистологии с гистологической техникой. М.: Медицина, 1971. 272 с. [Volkova O.V., Eletsy Yu.K. Osnovy gistologii s gistologicheskoi tekhniko. Moscow: Meditsina; 1971. 272 p. (In Russ.)]

6. Козвонин В.А. Морфофункциональные особенности регенерации нормальной и патологически измененной печени под влиянием озона: автореф. дис. <...> канд. мед. наук. Мордовский государственный университет. Саранск, 2005. [Kozvonin V.A. Morfofunktsional'nye osobennosti regeneratsii normal'noi i patologicheskii izmenennoi pecheni pod vliyaniem ozona. [dissertation] Saransk, 2005. (In Russ.)]

7. Косых А.А., Арасланов С.А. Ультраструктурные изменения клеток печени при хроническом экспериментальном гепатите после облучения красным светом // Российские морфологические ведомости. 2000. № 3–4. С. 16. [Kosykh A.A., Araslanov S.A. Ultrastructural changes in liver cells in chronic experimental hepatitis after red light irradiation. *Rossiiskie morfologicheskije vedomosti*. 2000; 3–4: 16. (In Russ.)]

8. Луценко Е.В., Арасланов С.А., Кудрявцев В.А. Применение света видимого диапазона 0,60–0,75 мкм для усиления регенерации печени // Вятский медицинский вестник. 1999. № 2. С. 35–36. [Lutsenko E.V., Araslanov S.A., Kudryavtsev V.A. The use of light in the visible range of 0.60–0.75 microns to enhance liver regeneration. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 1999; 2: 35–36. (In Russ.)]

9. Косых А.А., Марченков А.А., Селезнев М.К. и др. Влияние ММСК и ГСК на показатели периферической крови и гемостаза у крыс с хроническим гепатитом // Здоровье и образование в XXI веке. 2014. Т. 16. № 3. С. 24–28. [Kosykh A.A., Marchenkov A.A., Seleznyov M.K. et al. The effect of MMSC and HSC on peripheral blood and hemostasis in rats with chronic hepatitis. *Zdorove i obrazovanie v XXI veke*. 2014; 16 (3): 24–28. (In Russ.)]

10. Лапшин В.И., Батуров М.А., Игнатъев С.В. и др. Возможность проведения интраоперационной иммунокоррекции при операциях на почке (экспериментальное исследование) // Вятский медицинский вестник. 2015. № 3. С. 20–24. [Lapshin V.I., Baturov M.A., Ignatyev S.V. et al. The possibility of intraoperative immunocorrection during kidney surgery (experimental study). *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2015; 3: 20–24. (In Russ.)]

11. Никитин Н.А., Плехов А.В., Колеватых Е.П. и др. Результаты сравнительной экспериментальной оценки различных способов формирования концевых тонкокишечных анастомозов // Вятский медицинский вестник. 2012. № 3. С. 34–42. [Nikitin N.A., Plekhov A.V., Kolevatykh E.P. et al. The results of a comparative experimental evaluation of various methods for the formation of terminal small-intestinal anastomoses. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2012; 3: 34–42. (In Russ.)]

12. Козвонин В.А., Анисимов А.Н., Дунаева Е.Б., Сазанов А.В. Возможность применения соединений перфторуглеродов, гиалуроновой кислоты и коллоидного серебра в новых типах раневых покрытий. Экспериментальное исследование // Вятский медицинский вестник. 2022. № 2 (74). С. 67–74. [Kozvonin V.A., Anisimov A.N., Dunaeva E.B., Sazanov A.V. The possibility of using compounds of perfluorocarbons, hyaluronic acid and colloidal silver in new types of wound coatings. an experimental study. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2022; 2 (74): 67–74. (In Russ.)]

13. Козвонин В.А., Товстик Е.В., Тулицын В.К., Вотинцева С.А. Применение комплекса биологических активных веществ из ARONIA MELANOCAPRA в парафармацевтических фитопленках // Теоретическая и прикладная экология. 2024. № 1.

С. 97–105. [Kozvonin V. A., Tovstik E. V., Tupicyn V. K., Votintseva S. A. Application of a complex of biologically active substances from ARONIA MELANOCAPRA in parapharmaceutical phytofilms. *Teoreticheskaya i prikladnaya ekologiya*. 2024; 1: 97–105. (In Russ.)]

14. Козвонин В. А., Дунаева Е. Б., Разин М. П. и др. Оценка бионертности новых материалов из фторопласта, применяемого в изделиях медицинского назначения, в экспериментальной модели на лабораторных животных // Вятский медицинский вестник. 2024. № 1 (81). С. 45–51. [Kozvonin V. A., Dunaeva E. B., Razin M. P. et al. Evaluation of the bioinertability of new fluoroplast materials used in medical devices in an experimental model on laboratory animals. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2024; 1 (81): 45–51. (In Russ.)]

15. Мазина Н. К. Системный анализ действия регуляторов энергетического обмена при неблагоприятном влиянии вибрации // Экология человека. 2006. № 9. С. 26–33. [Mazina N. K. A systematic analysis of the action of energy metabolism regulators under the adverse influence of vibration. *Ekologiya cheloveka*. 2006; 9: 26–33. (In Russ.)]

16. Карпова Е. М., Мазина Н. К., Косых А. А. и др. Оценка адаптивных свойств экстрактивных веществ древесной зелени пихты. Влияние на параметры функциональной активности гомеостатических систем in vivo и in vitro // Вятский медицинский вестник.

2008. № 1. С. 43–50. [Karpova E. M., Mazina N. K., Kosykh A. A. et al. Assessment of adaptive properties of extractive substances of fir tree greens. Influence on the parameters of functional activity of homeostatic systems in vivo and in vitro. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2008; 1: 43–50. (In Russ.)]

17. Рыжаков Д. И., Молодюк А. В., Артифексов С. Б. Функционально-морфологическое исследование половой системы белых крыс с использованием метода электростимуляции // Известия АН СССР. 1980. № 1. С. 133–5. [Ryzhakov D. I., Molodyuk A. V., Artifeksov S. B. Funktsional'no-morfologicheskoe issledovanie polovoi sistemy belykh krysh s ispol'zovaniem metoda elektrostimulyatsii. *Izvestiya AN SSSR*. 1980; 1: 133–5. (In Russ.)] Available from: cxem.net/medic/medic43.php.

18. Зуева А. А., Крышень К. Л., Матичин А. А. и др. Аprobация метода трансректальной электростимуляции семенных бугорков крыс // Лабораторные животные для научных исследований. 2019. № 3. [Zueva A. A., Kryshen' K. L., Matichin A. A. et al. Approbation of the method of transrectal electrical stimulation of seminal tubercles of rats. *Laboratornye zhivotnyye dlya nauchnykh issledovaniy*. 2019; 3. (In Russ.)] <https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-03-07>.

19. *Korean J. Urol.* 2008 Mar; 49 (3): 266–270. Korean. Published online Mar 31, 2008. doi.org/10.4111/kju.2008.49.3.266.

УДК 616.31-0

DOI 10.24412/2220-7880-2024-3-89-93

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КАРИЕСА КОРНЯ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Скворцова Е. Н., Сенжапова Н. И., Ефремова А. В., Балаев О. В., Фролова К. Е., Еремеева А. Д., Осипова А. В.

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, Россия (440026, г. Пенза, ул. Красная, 40), e-mail: len.skvortzova2014@yandex.ru

Было проанализировано 50 источников отечественной и зарубежной литературы с целью выявления особенностей течения кариеса корня у лиц пожилого возраста и его корреляции с возрастом, полом, семейным положением, характером употребляемой пищи, социально-экономическим статусом, медикаментозным лечением, особенностями ухода за полостью рта. Систематический поиск литературы был выполнен с использованием баз данных eLIBRARY, PubMed, ВАК. Цель данного исследования состояла в проведении анализа, по данным литературы, влияния различных факторов (биологических, социокультурных, индивидуальных) на развитие кариеса корня. В результате проведенного анализа было установлено, что чем более выражены предрасполагающие факторы возникновения и развития кариеса корня зуба, тем сильнее выражен процесс. Однако, исходя из проведенного анализа отечественной и зарубежной литературы, можно сказать, что патогенез, клиническая картина и лечение данного заболевания до сих пор изучены недостаточно, именно по этой причине и остается актуальным дальнейшее изучение данной патологии.

Ключевые слова: кариес корня, пожилой возраст, рецессия, остеопороз, пародонтит.

ROOT CARIES IN ELDERLY PATIENTS

Skvortsova E. N., Senzhapova N. I., Efremova A. V., Balaev O. V., Frolova K. E., Eremeeva A. D., Osipova A. V.

Penza State University, Penza, Russia (440026, Penza, Krasnaya St., 40), e-mail: len.skvortzova2014@yandex.ru

50 sources of currently available in eLibrary and PubMed Russian and foreign literature have been analyzed in order to identify the association of root caries development in the elderly with age, gender, marital status, diet, social and economic status, pharmacological treatment, oral hygiene. The purpose of this study was to analyze the influence of various factors (biological, socio-cultural, individual) on the development of root caries. As a result, it has been found that the more pronounced the predisposing factors of root caries development are, the more severe is the course of the disease. However, based on the literature analysis, we can say that the pathogenesis, clinical picture and treatment of the disease have not been studied well enough, further research of this pathology remains relevant.

Keywords: root caries, older age, recession, osteoporosis, periodontitis.

Введение

В связи с высокой распространенностью основных стоматологических заболеваний среди лиц пожилого возраста, а также их высокой нуждаемостью в терапевтической, хирургической и ортопедической помощи

оказание стоматологической помощи данному контингенту населения является одной из важнейших проблем современного здравоохранения. Таким образом, перед современной стоматологией встают две основные проблемы в области оказания стоматологической помощи

лицам пожилого возраста. Во-первых, зубы, которые были сохранены, подвергаются интенсивной реставрации из-за продолжающихся патологических процессов в челюстно-лицевой области. Во-вторых, это развитие кариеса корней зубов. Согласно данным литературы, кариес корня – это наиболее распространенный патологический процесс твердых тканей зубов, встречающийся у лиц пожилого возраста. В отличие от коронкового кариеса, кариес корня возникает на открытых поверхностях корней, обнажающихся в результате рецессии десен. Кариес корней зубов отличается специфичностью в патогенетических характеристиках, клинических проявлениях, диагностике, лечении и профилактике. Кроме того, установлено, что кариес корней зубов характеризуется быстрым прогрессированием с образованием дефектов в виде полости [1–3].

Распространенность кариеса корней у лиц пожилого возраста достигает 46,4%. Причем авторами установлено, что распространенность кариеса корней напрямую зависит от пола, семейного положения, характера употребляемой пищи, социально-экономического статуса, медикаментозного лечения, особенностей ухода за полостью рта ($p < 0,05$) [4].

В аналогичном исследовании было установлено, что у лиц пожилого возраста кариес корня диагностировался чаще, чем у лиц молодого и зрелого возрастов ($p \leq 0,05$). Так, в пожилом возрасте кариес корня зуба был выявлен у 44 (10,11%) мужчин из 435 обследованных и у 45 (9,66%) из 466 осмотренных женщин; в старческом возрасте – у 27 (8,26%) из 327 мужчин и у 26 (6,68%) из 389 осмотренных женщин. Причем авторы отмечают, что в пожилом и старческом возрасте кариес корня зуба протекал на фоне плохой гигиены полости рта, был локализован на поверхности корней зубов, оголенных вследствие заболеваний тканей пародонта, как на одиночно стоящих, так и являющихся опорами несъемных или съемных зубных протезов. При этом кариес корня зуба чаще встречался у мужчин [5].

Кроме того, высокая распространенность кариозного процесса у лиц пожилого возраста обусловлена наличием предрасполагающих факторов, среди которых лидирующее место занимают рецессия десен, изменение качественного и количественного состава слюны, наличие системного генерализованного остеопороза. Кроме того, высокую распространенность кариозного процесса среди лиц пожилого возраста возможно объяснить наличием сопутствующей соматической патологии [6–8].

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что кариес корня является одной из наиболее актуальных проблем геронтостоматологии [7, 8]. Актуальность изучения данной темы подчеркивается и тем, что у пациентов пожилого возраста в процессе деминерализации твердых тканей зуба формируется кариозная полость с неровными фестончатыми краями и широким входным отверстием, которое превышает глубину кариозного дефекта. Кроме того, статистически значимо установлено, что распространенность кариеса корней напрямую коррелирует с возрастом и степенью рецессии десен. С увеличением возраста и уровня рецессии десен увеличивается распространенность и тяжесть кариеса корней [9–11].

Рядом исследователей было установлено, что к факторам риска развития кариеса корней относятся возраст, пол и количество сохраненных зубов. Было выявлено, что при большем количестве сохраненных зубов у лиц пожилого возраста повышается риск развития рецессии десен, что и приводит в дальнейшем к развитию кариеса корней [12, 13].

На сегодняшний день существует более 400 теорий возникновения кариозного процесса, однако в настоящее время общепризнанной является теория, основанная на воздействии общих и местных факторов. По данным литературы установлено, что в основе патогенеза кариеса лежит неудовлетворительная гигиена полости, а именно микроорганизмы зубной бляшки. Установлено, что к основным кариесогенным микроорганизмам, вызывающим кариес корней относятся в первую очередь *Lactobacillus acidophilus*, *L. fermentum*, *L. brevis*, *L. casei.*, *A. israelii*, *A. naeslundii*, *A. viscosus*, *A. odontolyticus*. Не менее важная роль отведена и *S. mutans*, *S. sanguis*, *S. mitis*.

Считается, что в процессе активного метаболизма углеводов вышеперечисленными микроорганизмами происходит снижение pH до критического значения с развитием местного ацидоза. Достоверно установлено, что цемент и дентин содержат на 30% меньше минеральных веществ по сравнению с эмалью зуба, именно поэтому процессы деминерализации в данных тканях протекают быстрее. Так при электронно-микроскопическом исследовании установлено, что в 96,4% случаев кариес корня зуба наблюдался при наличии морфологических изменений поверхности цемента зуба в виде его соотобразного растрескивания, а в ряде случаев – и скалывания цемента с обнажением дентина корня зуба [5, 14, 15].

Выявлено, что у лиц старше 65 лет рецессия десен является следствием заболеваний пародонта и снижения иммунной реактивности пожилого организма [16].

Так, при оценке факторов риска развития кариеса корней у пожилых людей и оценке факторов риска развития рецессии десен было установлено, что количество имеющихся зубов ($p < 0,001$), рецессия десны ($p < 0,001$), кровотечение десен при зондировании ($p < 0,001$) и наличие или отсутствие зубных протезов ($p < 0,05$) достоверно коррелировали с количеством выявленного кариеса корня. Анализ распространенности кариеса корней показал, что факторами риска увеличения числа зубов с кариесом были рецессия десен ($p < 0,0001$), кровоточивость при зондировании ($p = 0,0017$) и ксеростомия. Факторами риска развития рецессии десен были пол ($p < 0,05$), количество имеющихся зубов ($p < 0,001$), кровотечение десен ($p < 0,01$), наличие или отсутствие системных заболеваний ($p < 0,01$), зубные протезы ($p < 0,01$), употребление алкоголя ($p < 0,01$) и курение ($p < 0,01$) [17].

Дальнейшие исследования показали, что в развитии рецессии десен и атрофии альвеолярного отростка большая роль отведена пародонтопатогенной микрофлоре, которая вырабатывает экзотоксины в виде протеолитических ферментов – коллагеназы и эластазы, воздействующие как на соединительнотканную связку зуба (периодонт), так и на волокнистые структуры десны, в результате чего происходит уменьшение ее объема и развитие рецессии [18, 19].

Экзотоксины, а также эндотоксины, представленные липополисахаридами, и деструктивно измененная ткань вступают в реакцию с IgM, IgG, образуя комплексы антиген–антитело с осаждением их в костной ткани. Данные иммунные комплексы вступают в реакцию контактного фагоцитоза с клетками неспецифической иммунной системы [20–22].

Формируется атрофия альвеолярных отростков верхней челюсти и альвеолярной части нижней челюсти, что влечет за собой оголение анатомической шейки и корней зубов. После чего в воспалительный процесс вовлекаются лактобациллы и актиномицеты, приводящие к деструкции цемента корня зуба с формированием кариозной полости [23–25].

Авторами установлено, что у пожилых лиц старше 65 лет снижается функциональная активность как неспецифического, или врожденного, иммунитета, так и специфического, или приобретенного, иммунитета [26].

При сравнении неспецифического иммунитета у лиц пожилого возраста и лиц молодого возраста было выявлено, что количество клеток неспецифического иммунитета (нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, макрофагов, моноцитов) было выявлено меньше у молодых людей, что, возможно, связано с развитием апоптоза неспецифических иммунных клеток у пожилой группы лиц [27–29].

Возникает снижение хемотаксиса, необходимого для взаимодействия с антигеном, и снижение фагоцитоза. Это приводит к долгосрочному персистенции воспалительного процесса в органах полости рта [30, 31]. Таким образом, можно сказать, что снижение активности местной и общей реактивности иммунной системы является одним из главных факторов развития множественного кариеса и заболеваний пародонта у пожилых людей.

Немаловажное значение в развитии кариеса корня играет гистологическая и физиологическая дегенерация слюнных желез. Авторами установлена прямая корреляционная зависимость между кариесом корня и ксеростомией. Было установлено, что среди обследованных пожилых людей со средним возрастом 69,1 года у 53,3% была, по крайней мере, одна пломбированная поверхность корня и ксеростомия была выявлена в 95% случаев [32, 33].

Кроме того, у лиц пожилого возраста была выявлена связь кариеса корней с наличием сопутствующей соматической патологии. Так, было установлено, что существует прямая корреляция между сахарным диабетом II типа и кариесом корня. Среди 400 обследованных кариес корней был выявлен у 42% испытуемых, кроме того, также была выявлена статистически значимая связь между наличием кариеса корней и возрастом, наличием заболеваний пародонта и наличием рецессии более 3 мм ($p < 0,0001$) [34–36].

У лиц пожилого возраста наблюдаются изменения и в скелетно-хрящевом аппарате. У лиц старше 60 лет был выявлен первичный инволютивный остеопороз. Выделяют 2 основных типа первичного инволютивного остеопороза: постменопаузальный, формирующий после менопаузы, и сенильный, возникающий по мере физиологического старения организма [37, 38, 39].

У молодых пациентов процессы остеосинтеза и резорбции костной ткани находятся в равновесии, но по мере старения организма происходит изменение данного баланса с превалированием активности остеокластов и последующим снижением минеральной плотности кости [40, 41].

Инволютивные изменения обмена солей кальция в организме в пожилом возрасте связаны в первую очередь с дисгормональными расстройствами. У пожилых пациентов наблюдается изменение баланса между кальцитонином, усиливающим процесс остеосинтеза в организме, паратиреоидным гормоном и витамином D₃, повышающим концентрацию ионов Са в межклеточном веществе. При их дисбалансе возникает резорбция костной ткани, в том числе в твердых тканях зубов. Паратиреоидный гормон и кальцитриол, производное витамина D₃, воздействуют на рецепторы остеобластов. Гормоны не действуют на остеокласты, так как на их поверхности отсутствуют рецепторы к данным гормонам. Развивается супрессия остеосинтезирующих клеток, при этом происходят резкое снижение синтеза коллагена и увели-

чение синтеза коллагеназ, что приводит к разрушению органического матричного вещества и нарушению его кальцинации. В свою очередь, остеобласты вырабатывают факторы, стимулирующие активность остеокластов. Остеокласты секретируют ионы водорода через протонные помпы с помощью Н-АТФазы, и ионы хлора через хлоридные каналы цитоплазматических мембран для местного снижения рН до 4,5, что разрушает минеральный компонент костной ткани. Также данные клетки синтезируют желатиназу, кислую фосфатазу, катепсин К, матриксную металлопротеиназу 9, что разрушает органическую матрицу твердых тканей, и появляются блочцеобразные лакуны. Резорбция костной ткани развивается очень медленно, в течение нескольких лет, поэтому первичный инволютивный остеопороз достаточно сложно диагностировать на ранних этапах [42–44].

Снижение активности иммунной системы в пожилом возрасте приводит к длительному персистенции вирулентной микрофлоры в организме пациента, способствуя длительному течению воспалительных процессов полости рта. При этом фиксируется выброс большого количества ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО, а также простагландинов А, Е1, Е2, F, которые, в свою очередь, так же, как и паратиреоидный гормон и производные холекальциферола, оказывают влияние на активность остеобластов. Цитокины и эйкозаноиды оказывают супрессивное воздействие на синтез коллагена, участвующего в формировании органического матрикса, что в дальнейшем сопровождается снижением минеральной плотности твердых тканей. При этом остеобласты начинают вырабатывать факторы, стимулирующие функциональную активность остеокластов. Вместе с тем наблюдается генерализованное разрушение гидроксиапатитов как в костной ткани костно-хрящевого аппарата, так и в твердых тканях зуба [45–47].

Разрушение гидроксиапатитов, уменьшение всасывания в тонком кишечнике фосфатов, уменьшение включения ионов кальция и фосфатов в синтез гидроксиапатитов, разрушение кортикальных пластинок и губчатого вещества костной ткани в составе пародонта, уменьшение содержания ионов кальция в составе слюны являются не только следствием первичного инволютивного остеопороза у пожилых пациентов, но и причиной развития генерализованного пародонтита. Также данная группа патологических изменений при остеопорозе приводит к развитию множественного кариеса. При этом он развивается за счет стремительного разрушения гидроксиапатитов в составе как эмали, так и дентина, и дезорганизации органического вещества, приставленного преимущественно коллагеном. Немаловажным патогенетическим звеном в развитии кариеса твердых тканей зуба является снижение концентрации фосфатов и кальция в составе ротовой жидкости при остеопорозе, что приводит к изменению баланса процессов реминерализации и деминерализации с доминированием последней, что и обуславливает формирование множественных дефектов в виде кариозной полости [48–50].

Заключение

Таким образом, учитывая все рассмотренные факторы в развитии кариозного процесса у лиц пожилого возраста, необходимо отметить, что кариес является мультифакторным патологическим процессом, зависимым от активности как общего, так и местного иммунного ответа, состояния тканей пародонта, качественного и количественного состава слюны, обмена

кальция и других минеральных веществ, участвующих в остеосинтезе. Следует отметить, что интерес клиницистов к диагностике, этиологии, профилактике и лечению кариеса корней существенно возрос за последнее время. Исходя из проведенного анализа отечественной и зарубежной литературы, можно сказать, что патогенез данного заболевания до сих пор изучен недостаточно. Именно поэтому нет оптимального метода лечения и профилактики данной патологии. Таким образом, можно сделать вывод, что проблема кариозного поражения твердых тканей зуба у лиц пожилого возраста старше 65 лет изучена недостаточно и требует дополнительного исследования с целью разработки оптимального метода лечения и профилактики данного заболевания.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

- Meyer-Lueckel H., Machiulskiene V., Giacaman R.A. How to Intervene in the Root Caries Process? Systematic Review and Meta-Analyses. *Caries Res.* 2019; 53 (6): 599–608. DOI: 10.1159/000501588.
- Guo J.J., Qiu L.H. Prevention and treatment of root surface caries. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2021; 56 (1): 27–32. DOI: 10.3760/cma.j.cn112144-20201106-00554.
- Rup A.G., Izquierdo C.M., Rios F.S., Costa R.D.S.A., Jardim J.J., Haas A.N., Alves L.S., Maltz M. Classification of a patient's caries activity based on lesion activity assessment among adults: findings from a prospective cohort study. *Clin Oral Investig.* 2023; 27 (3): 1123–1131. DOI: 10.1007/s00784-022-04702-8.
- Kumara-Raja B., Radha G. Prevalence of root caries among elders living in residential homes of Bengaluru city, India. *J. Clin Exp Dent.* 2016; 8 (3): e260–7. DOI: 10.4317/jced.52682.
- Иорданишвили А.К., Пихур О.Л., Малина М.С., Тютюк С.Ю. Распространенность и клинико-морфологические особенности кариеса корня зуба у взрослого человека // Стоматология. 2019. Т. 98. № 4. С. 38–43. [Iordanishvili A.K., Pikhur O.L., Malina M.S., Tytyuk S.Yu. Prevalence and clinical and morphological features of tooth root caries in an adult. *Dentistry.* 2019; 98 (4): 38–43. (In Russ.)]
- Nassar M., Hiraishi N., Islam M.S., Otsuki M., Tagami J. Age-Related changes in salivary biomarkers. *J. Dent. Sci.* 2014; 9: 85–90.
- AlQranei M.S., Balhaddad A.A., Melo M.A.S. The burden of root caries: Updated perspectives and advances on management strategies. *Gerodontology.* 2021; 38 (2): 136–153. DOI: 10.1111/ger.12511.
- Hellyer P. Root caries. *Br Dent J.* 2021; 231 (1): 32. DOI: 10.1038/s41415-021-3234-2.
- Heasman P.A., Ritchie M., Asuni A., Gavillet E., Simonsen J.L., Nyvad B. Gingival recession and root caries in the ageing population: a critical evaluation of treatments. *J. Clin. Periodontol.* 2017; 44 (18): 178–S193. DOI: 10.1111/jcpe.12676
- Zhang J., Leung K.C.M., Chu C.H., Lo E.C.M. Risk indicators for root caries in older adults using long-term social care facilities in Hong Kong. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2020; 48 (1): 14–20. DOI: 10.1111/cdoe.12495.
- Tan H.P., Lo E.C. Risk indicators for root caries in institutionalized elders. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2014; 42 (5): 435–40. DOI: 10.1111/cdoe.12104.
- Reddy L.S., Lakshmi S.V., Lakshmi Y.V. et al. Root Caries Experience and its Association with Risk Indicators among Middle-Aged Adults. *J. Pharm Bioallied Sci.* 2021; 13 (2): 1523–S1529. DOI: 10.4103/jpbs.jpbs_271_21.
- Hariyani N., Spencer A.J., Luzzi L. et al. The prevalence and severity of root surface caries across Australian generations. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2019; 47 (5): 398–406. DOI: 10.1111/cdoe.12459.
- Grippio J.O., Coleman T.A., Messina A.M., Oh D.S. A literature review and hypothesis for the etiologies of cervical and root caries. *J. Esthet. Restor. Dent.* 2018; 30 (3): 187–192. DOI: 10.1111/jerd.12365.

- Peng X., Cheng L., You Y. et al. Oral microbiota in human systematic diseases. *Int J Oral Sci.* 2022; 14 (1): 14. DOI: 10.1038/s41368-022-00163-7.
- Mosaddad S.A., Tahmasebi E., Yazdanian A. et al. Oral microbial biofilms: an update. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019; 38 (11): 2005–2019. DOI: 10.1007/s10096-019-03641-9.
- Curtis D.A., Lin G.H., Rajendran Y. et al. Treatment planning considerations in the older adult with periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2021; 87 (1): 157–165. DOI: 10.1111/prd.12383.
- Sugihara N., Maki Y., Okawa Y. et al. Factors associated with root surface caries in elderly. *Bull Tokyo Dent Coll.* 2010; 51 (1): 23–30. DOI: 10.2209/tdepublication.51.23.
- Cortellini P., Bissada N.F. Mucogingival conditions in the natural dentition: Narrative review, case definitions, and diagnostic considerations. *J. Clin Periodontol.* 2018; 45 (20): 190–S198. DOI: 10.1111/jcpe.12948
- Jati A.S., Furquim L.Z., Consolaro A. Gingival recession: its causes and types, and the importance of orthodontic treatment. *Dental Press J. Orthod.* 2016; 21 (3): 18–29. DOI: 10.1590/2177-6709.21.3.018-029.oin.
- Kwon T., Lamster I.B., Levin L. Current Concepts in the Management of Periodontitis. *Int Dent J.* 2021; 71 (6): 462–476. DOI: 10.1111/idj.12630.
- Moraes R.M., Schlagenhauf U., Anbinder A.L. Outside the limits of bacterial viability: Postbiotics in the management of periodontitis. *Biochem. Pharmacol.* 2022; 201: 115–72. DOI: 10.1016/j.bcp.2022.115072.
- Соколова И.И., Савельева Н.Н. Роль возрастного фактора в развитии заболеваний пародонта // Экспериментальная и клиническая медицина. 2013. Т. 59. № 2. С. 164–169. [Sokolova I.I., Savelyeva N.N. The role of the age factor in the development of periodontal diseases. *Experimental and Clinical Medicine.* 2013; 2 (59): 164–169. (In Russ.)]
- Аверьянов С.В., Исаева А.И., Галимов Ш.Н. Некоторые показатели цитокинового статуса у пациентов с хроническим простым маргинальным гингивитом. В сборнике: «Актуальные вопросы стоматологии» // Сборник научных трудов, посвященный основателю кафедры ортопедической стоматологии КГМУ, профессору Исааку Михайловичу Оксману. Казань, 2021. С. 215–218. [Aver'yanov S.V., Isaeva A.I., Galimov Sh.N. Nekotorye pokazateli tsitokinovogo statusa u patsientov s khronicheskim prostym marginal'nym gingivitom. Sbornik nauchnykh trudov, posvyashchennyi osnovatelyu kafedry ortopedicheskoi stomatologii KSMU, professoru I.M. Oksmanu. Kazan, 2021. P. 215–218. (In Russ.)]
- Almiñana-Pastor P.J., Boronat-Catalá M., Micó-Martínez P. et al. Epigenetics and periodontics: A systematic review. *Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal.* 2019; 24 (5): 659–e672. DOI: 10.4317/medoral.23008.
- Романенко И.Г., Кекош Е.А. Роль факторов внешней и внутренней среды в развитии и течении хронического генерализованного пародонтита // Крымский терапевтический журнал. 2016. № 4. С. 19–22. [Romanenko I.G., Kekosh E.A. The role of external and internal environment factors in the development and course of chronic generalized periodontitis. *Crimean Therapeutic Journal.* 2016; 4: 19–22. (In Russ.)]
- Bektas A., Schurman S.H., Sen R., Ferrucci L. Aging, inflammation and the environment. *Exp. Gerontol.* 2018; 105: 10–18. DOI: 10.1016/j.exger.2017.12.015.
- Клюшников М.О., Клюшников О.Н. Роль микробного фактора в этиологии воспалительных заболеваний пародонта // «Наука XXI века»: сборник научных трудов. Краснодар, 2013. С. 280–305. [Klyushnikova M.O., Klyushnikova O.N. Rol' mikrobnogo faktora v etiologii vospalitel'nykh zabolevanii parodonta. «Nauka XXI veka»: Collection of scientific papers. Krasnodar, 2013. P. 280–305. (In Russ.)]
- Скворцова Е.Н., Ефремова А.В., Зюлькина Л.А. и др. Массаж десен как способ оптимизации гемомикроциркуляции тканей пародонта // Вятский медицинский вестник. 2023. Т. 79. № 3. С. 91–97. [Skvortsova E.N., Efremova A.V., Zyl'kina L.A. et al. Gum massage as a way to optimize hemomicrocirculation of periodontal tissues. *Vyatskii meditsinskii vestnik.* 2023; 3 (79): 91–97. (In Russ.)] DOI: 10.24412/2220-7880-2023-3-91-97.
- Шушляпин О.И., Гришанин Г.Г., Кравчун П.Г. и др. Пародонтиты как дисбиозы полости рта, связь с заболеваниями внутренних органов в иммунологическом аспекте: диагностика, профилактика и терапия // Вісник СумД У. Серія Медицина. 2010. № 1. С. 173–184. [Shushlyapin O.I., Grishanin G.G., Kravchun P.G. et al. Periodontitis as dysbiosis of the oral cavity, connection with diseases of internal organs in the immunological aspect: diagnosis, prevention and therapy. *Visnik SumS U. Seriya Meditsina.* 2010; 1: 173–184. (In Russ.)]

31. Kushioka J., Chow S.K., Toya M. et al. Bone regeneration in inflammation with aging and cell-based immunomodulatory therapy. *Inflamm. Regen.* 2023; 43 (1): 29. DOI: 10.1186/s41232-023-00279-1.
32. Lee B. C., Yu K. R. Impact of mesenchymal stem cell senescence on inflamming. *BMB Rep.* 2020; 53 (2): 65–73. DOI: 10.5483/BMBRep.2020.53.2.291.
33. Hayes M., Da Mata C., Cole M. et al. Risk indicators associated with root caries in independently living older adults. *J. Dent.* 2016; 51: 8–14. DOI: 10.1016/j.jdent.2016.05.006.
34. Root caries: Risk indicators associated with root caries in independently living older adults. *Br. Dent. J.* 2016; 221 (5): 234. DOI: 10.1038/sj.bdj.2016.638.
35. Soni S., Mehta M., Aruna Devi M. et al. Root caries among type 2 diabetes mellitus patients visiting a hospital. *Spec. Care Dentist.* 2014; 34 (6): 273–7. DOI: 10.1111/scd.12065.
36. Al-Sudani S.F.K., Hamad L.R., Ali F.A. Diagnosis and detection of VicK gene in *Streptococcus mutans* isolated from the saliva of patients with diabetic type 2 with tooth decay in the Iraqi population. *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand).* 2022; 67 (4): 222–231. DOI: 10.14715/cmb/2021.67.4.25.
37. Carvalho T. S., Lussi A. Age-related morphological, histological and functional changes in teeth. *J. Oral Rehabil.* 2017; 44 (4): 291–298. DOI: 10.1111/joor.12474.
38. Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2021; 28 (9): 973–997. DOI: 10.1097/GME.0000000000001831.
39. Jiang J., Liu Q., Mao Y., Wang N. et al. Klotho reduces the risk of osteoporosis in postmenopausal women: a cross-sectional study of the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *BMC Endocr Disord.* 2023; 23 (1): 151. DOI: 10.1186/s12902-023-01380-9.
40. Proctor G.B., Carpenter G.H. Salivary secret ion: Mechanism and neural regulation. *Monogr. Oral Sci.* 2014; 24: 14–29.
41. Boucher B.J. The problems of vitamin D insufficiency in older people. *Aging Dis.* 2012; 3 (4): 313–29.
42. Wimalawansa S.J., Razzaque M.S., Al-Daghri N.M. Calcium and vitamin D in human health: Hype or real? *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2018; 180: 4–14. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2017.12.009.
43. Wimalawansa S.J. Infections and Autoimmunity – The Immune System and Vitamin D: A Systematic Review. *Nutrients.* 2023; 15 (17): 3842. DOI: 10.3390/nu15173842.
44. Gracia-Marco L. Calcium, Vitamin D, and Health. *Nutrients.* 2020; 12 (2): 416. DOI: 10.3390/nu12020416.
45. Акимова С. А., Осипова Ю. Л., Ефремова А. В., Фролова К. Е. Использование показателей молекулярных маркеров bcl-2, ki-67, p-53 для оценки пролиферативной активности эпителиоцитов десны у больных быстро прогрессирующим пародонитом // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2020. № 1. С. 146–150. [Akimova S.A., Osipova Yu.L., Efremova A.V., Frolova K.E. The use of indicators of molecular markers bcl-2, ki-67, p-53 to assess the proliferative activity of gingival epithelial cells in patients with rapidly progressing periodontitis. *Sovremennaya nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki. Seriya: Estestvennye i tekhnicheskie nauki.* 2020; 1: 146–150. (In Russ.)]
46. Атрушкевич В. Г., Поляков А. В., Зиновьева А. И. и др. Генетически обусловленное нарушение минерального обмена как фактор риска развития хронического генерализованного пародонтита с агрессивным течением // Здоровье и образование в XXI Веке. 2012. Т. 5. № 14. С. 28–29. [Atrushkevich V.G., Polyakov A.V., Zinovieva A.I. et al. Genetically determined violation of mineral metabolism as a risk factor for the development of chronic generalized periodontitis with aggressive course. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke.* 2012; 5 (14): 28–29. (In Russ.)]
47. Samsonov V.V., Iordanishvili A.K., Soldatova L.N., Lobeiko V.V., Ryzhak G.A. Gerontostomatology's topical issues in Russia at the present stage. *Adv. Gerontol.* 2013; 26 (3): 540–3.
48. Usuga-Vacca M., Marin-Zuluaga D.J., Castellanos J.E., Martignon S. Association between root/coronal caries and individual factors in institutionalised elderly using ICDAS severity and activity. *BMC Oral Health.* 2021; 21 (1): 146. DOI: 10.1186/s12903-021-01520-4.
49. Bignozzi I., Crea A., Capri D., Littarru C., Lajolo C., Tatakis D.N. Root caries: a periodontal perspective. *J. Periodontol.* 2014; 49 (2): 143–63. DOI: 10.1111/jre.12094.
50. Larson T.D. Root Caries: Causes, Prevention, and Treatment. *Northwest Dent.* 2015; 94 (6): 21–2.

УДК 615.017

DOI 10.24412/2220-7880-2024-3-93-98

ОБРАТНЫЙ АГОНИЗМ: СЕЛЕКТИВНОСТЬ, СТРУКТУРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ И ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Чернавский М. С., Латышко О. В., Зыкин Р. Д., Галкин А. А.

ФГБОУ «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: chs.6981@gmail.com

Обзор посвящен систематизации представлений о явлении обратного агонизма, дифференциации его от схожего по эффекту антагонизма и анализу возможностей клинического применения. Подробно рассмотрены механизмы экспрессии α - и β -адренорецепторов при воздействии различных типов веществ. Выявлены общие закономерности процессов в системе лиганд – рецептор при воздействии инверсированных агонистов для оценки потенциала их применения в клинической практике. Также выделен ряд лекарственных препаратов, действующих по принципу обратного агонизма, которые успешно используются при лечении различных заболеваний в современной практике.

Ключевые слова: обратный агонизм, инверсированные агонисты, лиганд, рецептор, спонтанная активность.

INVERSE AGONISM: SELECTIVITY, STRUCTURAL EXPLANATION AND PRACTICAL VALUE

Chernavskiy M.S., Latyshko O.V., Zykin R.D., Galkin A.A.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia, (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: chs.6981@gmail.com

In the present review, our goal should be considered to be modernization of current knowledge on the phenomenon of the inverse agonism and differentiation of the last from antagonism, similar in effect, yet different in its nature. The mechanisms of expression of α - and β -adrenergic receptors under the influence of various types of substances are considered in detail. The general patterns of processes in the ligand-receptor system under the influence

of inverted agonists have been identified to assess the potential of their use in clinical practice. A number of drugs acting on the principle of the reverse organism have also been identified, which are successfully used in the treatment of various diseases in modern practice.

Keywords: inverse agonism, inverted agonists, ligand, receptor, spontaneous activity.

Введение

Развитие фармакологии в значительной степени связано с совершенствованием и расширением теоретического представления о механизмах молекулярно-рецепторных взаимодействий с сигнальными системами как эндогенных, так и экзогенных медиаторов.

Цель представленного обзора: систематизация данных о явлении обратного агонизма, дифференциация его от схожего по эффекту антагонизма и анализ возможности клинического применения.

Современное определение инверсированного, или обратного, агонизма и главное отличие данного явления от антагонизма заключается в полноценной способности обратного агониста в связывании в ортостерическом сайте рецептора. В результате данного процесса наблюдается медиация эффекта связывания, противоположная влиянию прямого агониста (без участия дополнительных молекул в системе, в отличие от антагонизма) [1–5].

В настоящее время известно о свойстве рецепторных белков периодического внезапного приобретения активной конформации, влияющей на сигнальные системы клетки в отсутствии агониста. Данное явление изначально объяснялось наличием определенных эндогенных медиаторов в подобных системах, что позже было опровергнуто [6]. Дальнейшие исследования дополнили классическую теорию и привели к созданию концепции обратного, или инверсированного, агонизма – процесса, представляющего собой способность химического соединения к образованию связи с рецептором и формированию ответа, противоположного по действию агониста и более выраженного, чем у антагониста.

Наиболее подробно явления эффекта обратного агонизма были изучены у α - и β -адренорецепторов. Так, изучение структурных особенностей рецепторных конформаций и изменений, вызываемых их взаимодействием с лигандами, в последние десятилетия активно проводилось в основном на моделях β 2-адренорецепторных систем. Первые кристаллические структуры были установлены фиксацией рецепторов в иммобилизованном состоянии, в связи с обратным агонистом, каразололом. Полученные в ходе исследований данные о состоянии рецепторов свидетельствуют об иных, нежели в случае «прямых» агонистов, изменениях молекулярных структур. Это подтверждается, в том числе, виртуальной симуляцией молекулярной динамики. Структурное моделирование предполагает разную степень поворота спиралей рецепторного аппарата в качестве ключевого механизма изменения конформации: выдвижение V и VI спиралей, одновременно происходящее с противоположно направленным движением III и VII [7–10, 12].

Теоретические представления о различных координационных состояниях рецепторного механизма были подтверждены с помощью рентгенологического свободно-электронного лазера (X-ray Free-Electron Laser, XFEL), в результате чего получено детальное описание конформационных состояний рецепторного блока в разных вариациях суперпозиции активных и неактивных комплексов. При более подробном представлении материала исследования становится очевидна роль подвижности спиралей и их элементов в реализации как

рецепторной селективности, так и эффекта обратного агонизма, напрямую связанных со структурными особенностями системы [5, 6].

ЯМР-спектроскопия выявила три состояния различных энергетических уровней молекулярных орбиталей при исследовании G-белок ассоциированных рецепторов, характеризующие соответствующими дифференцируемыми фазами молекулярных конформаций. Определенные типы лигандов (нейтральные антагонисты) не изменяют уровень активности рецепторов, зависящий от упомянутых условий, исходя из чего доказана селективная природа влияния разных типов ассоциируемых молекул на конформационную динамику. Интересно, что рецепторы, будучи относительно неподвижными системами, способны активировать дополнительные сигнальные пути [10].

На примере β 2-адренорецепторов показано, что различные G-белковые типы вырабатываются при определенных состояниях активности рецепторов, что приводит к различному потенциалу действия, индуцированному лигандами, включая обратный агонизм. Более того, рецепторные мутации могут изменять способность к связыванию ассоциированных белков, в случае чего повышается базовая активность системы, и в таком состоянии явление обратного агонизма способно восстановить изначальный, нормальный уровень активности рецепторов [8, 11, 12].

Экспрессия рецепторов также изменяет свойства лигандов: возникает обратный и частичный агонизм. Прямые и обратные агонисты способны стабилизировать межмолекулярные комплексы, к примеру, мономерные и димерные состояния рецепторов. G-белки, вероятно, уменьшают количество сайтов связывания с обратным агонистическим лигандом через сдвиг среднего состояния конформации в более активное и таким образом могут считаться аллостерическими модуляторами. В дополнение к вышесказанному, различная стехиометрия Ga, G β у и гуанозин-нуклеотидов также изменяет активность рецепторов. Связь обратных агонистов с G-белками и их ассоциированными рецепторами в настоящее время не доказана из-за высокой степени изначальной связанности данных элементов [13].

α 1-адренорецепторы. Детальное изучение α 1-подтипа адренорецепторов проводилось с использованием разных видов клеточных культур: фибробластоподобных тканей приматов почечного происхождения (COS-7), эпителиальных клеток-производных яичников китайского хомячка (CHO), эмбриональных тканей почки человека (НЕК) и нескольких других типов, модифицированных клонами рецепторов естественной конфигурации. В одном из исследований клеточный биоптат шейки матки крысы подвергался стимуляции токсином микроорганизма *Bordetella pertussis*, что ускорило связывание G-белок сопряженных рецепторов с селективным обратным агонистом α 1-рецепторного подтипа (WB 4101). Однако реакция связывания замедлялась в присутствии фенилэфрина, а при наличии фентоламина отмечалось изменение эффектов взаимодействия, зависящих от концентрации медиаторов. Согласно полученным результатам, α 1-адренорецепторы не участвуют в изученном взаимодействии [13].

α_{1A} -адренорецепторы. В 1999 году было проведено изучение эффекта обратного агонизма на примере более чем 20 веществ, представляющих различные химические группы, включая N-арилпиперазины, 1,4-дигидропиридины, имидазолы, бензодиоксаны, фенилалкиламины и хиनाзолины (квиназолиноны), путем рассматривания их способности к ингибированию основной, или базальной, скорости синтеза инозитолфосфата клетками COS-7 клеточной линии. Среди N-арилпиперазинов определенные соединения, к примеру, WAY 100365, проявили в достаточной степени выраженный обратный агонизм, остальные вещества возможно распределить в минимальное проявление эффекта и промежуточную группу «средней» выраженности эффекта. Некоторые соединения, применяемые при фармакотерапии (альфузозин, фентоламин, празозин, спиперон и тетраозин), показали высокую способность к проявлению обратного агонизма [14, 15].

В результате научного поиска был подтвержден выраженный эффект обратного агонизма в реакции синтеза инозитолфосфата для VMY 7378, фентоламина, празозина и WB 4101, а также HV 723. В качестве дальнейшей проверки гипотезы проведено изучение свойств положительного эффекта обратной клеточной регуляции, результаты которого в общих чертах сходны с изучением изменений активности синтеза инозитолфосфата, но для отдельных соединений (VMY 7378, WB 4101) обратный агонизм более выражен, чем в предыдущих экспериментах. В это же время фентоламин и HV 723 имеют менее выраженную способность к обратному агонизму в исследовании обратной регуляции, чем при синтезе инозитолфосфата [16].

Ни празозин, ни силодозин не проявили инверсированного агонизма в ходе реакции синтеза, но в ряде случаев празозин ингибировал активность G-белок связывающих рецепторов, вместе с чем силодозин уменьшил выраженность ингибирующей способности празозина в упомянутых реакциях, подтверждая присутствие влияния обратного агонизма ввиду присутствия нейтрального антагониста [16].

По результатам ряда научных исследований возможно сделать вывод о наличии у большинства, но далеко не у всех антагонистов, способности к проявлению обратного агонизма при влиянии на α_1 -адренорецепторы, а выраженность данного свойства варьирует между различными химическими классами соединений. Таким образом, остается вероятность влияния выборочного пути агонизма, зависящего от определенного строения молекулы, в реализации эффекта обратного агонизма.

α_{1B} -адренорецепторы. Явление инверсированного агонизма в α_{1B} -адренорецепторных системах было описано при изучении модели частично модифицированных популяций рецепторов тканей хомячков. Исследователи демонстрируют ингибирование синтеза инозитолфосфата празозином и фентоламином. В последующих исследованиях были проведены эксперименты с человеческими образцами естественных и частично мутировавших пулов рецепторов α_{1B} . Большинство изученных лигандов продемонстрировало ингибирующие свойства при взаимодействии с частично мутантными вариантами, а с естественными рецепторами обратного агонизма не было зафиксировано. Также не было выявлено явной закономерности в разных уровнях афинности между двумя изученными группами рецепторов и их лигандами.

При использовании активности фосфолипазы D в качестве критерия в процессе исследования частично мутантной популяции, обратный агонизм обнаружен

при реакции с рядом лигандов, среди которых 5-метилуropyридил и тамсулозин отличаются чрезвычайно низкой эффекторной активностью [17–20].

α_{1B} -адренорецепторы. Данный тип адренорецепторов в наименьшей степени был изучен на предмет инверсированного агонизма в отличие от других субпопуляций, но имеющиеся данные свидетельствуют о способности большинства упомянутых соединений к уменьшению основного уровня свободного внутриклеточного содержания катионов кальция в фибробластоподобных клеточных культурах Rat-1 после переноса α_{1B} -адренорецепторов на их поверхность. Также было зафиксировано внутриклеточное перераспределение данного типа рецепторов при воздействии празозина на культуру клеток [21].

Неожиданные свойства инверсивного агонизма продемонстрировал ряд соединений, ранее считавшихся антагонистами, при взаимодействии с клонированными субпопуляциями α_1 -адренорецепторов. Данный эффект был отмечен на примере различных биологических видов и широкого ряда экспрессивных систем (COS-7, CHO, HEK, Rat-1 – культур), что свидетельствует об универсальном характере подобной реакции. Несмотря на то, что основной целью большинства исследований был синтез инозитолфосфата, инверсированный агонизм также отмечался в виде активации различных сигнальных путей и отложенных реакций (например, положительной обратной рецепторной регуляции). Также изучаемое явление наиболее часто фиксировалось при взаимодействии с частично мутировавшими рецепторами, в отличие от естественной популяции, что дополнительно подтверждает важность базового уровня активности системы для обнаружения обратного агонизма [22–25].

β -адренорецепторы изучены более широко, чем α -адренорецепторы, в частности, по исторической причине: β_2 -адренорецепторы стали первыми успешно клонированными G-белок связывающими рецепторами и представляют собой стандарт модели при изучении G-ассоциированных рецепторных систем. β -адренорецепторы – единственная субпопуляция семейства рецепторов, для которой был обнаружен и описан инверсированный агонизм *in vivo*. Но в то же время сведений об изучении обратного агонизма в системе β_3 -адренорецепторов не получено.

В популяции β_1 -адренорецепторов инверсированный агонизм изучен путем транс-переноса клеточных линий, по большей части, на модели HEK клеток. Преобразование культур проводилось с использованием естественных типов β_1 -адренорецепторов, но также зафиксированы исследования с использованием частичных мутантных вариаций.

Большинство исследователей использовало скорость синтеза цАМФ в качестве критерия обратного агонизма в системе. Ингибирование базового уровня образования цАМФ было связано с воздействием метопролола, CGP 20, 712, но не обнаружено для пропранолола. Буциндолол, в реакции с человеческими рецепторами, и каразолол, при взаимодействии с рецепторами индейки, проявили свойства частичного агонизма, хотя в модели β_2 -AR демонстрируют исключительные свойства инверсированного агонизма. Также понижение базального уровня синтеза цАМФ обнаружено для CGP20,712 в передней доле гипофиза крысы, представляющей собой скопление β_1 -адренорецепторов. Восстановление же функции наблюдается при введении карведилола или обработки токсином коклюша (*Bordetella pertussis*) [6, 8, 26].

β_2 -адренорецепторы. β_2 -популяция рецепторов была подвергнута изучению на различных моделях клеточных тканей: COS-7, BC3H1, CHW, CHO, HEK, NG 108–15, H9C2, фибробластов. Результаты более 20 исследований продемонстрировали ингибирование базового уровня синтеза цАМФ на естественном типе β_2 -адренорецепторов. Также наличие проявлений инверсивного агонизма подтверждается антагонизмом сниженной скорости образования цАМФ в присутствии лиганда со значительно более слабо выраженным свойством обратного агонизма или нейтрального антагониста [27–29].

В ряде исследований используется положительная обратная регуляция для изучения данного эффекта. К примеру, при воздействии бетаксолола на NG108–15 клеточную культуру клетки с мутантным рецепторным пулом подвергались меньшему изменению влияния обратной клеточной регуляции, чем клетки с естественным типом рецепторов [29].

После направленного изучения эффекта обратного агонизма выявлено, что количество молекул, у которых были обнаружены способности к такому взаимодействию, значительно возросло и первым классом веществ, подвергшимся подобному расширению, стали В-карболины. Вещества данной химической группы имеют доказанный антагонистический эффект на рецепторные популяции при наличии бензодиазепинов в системе, но в их отсутствие сами способны связываться с рецепторами и вызывать эффект, обратный влиянию антагонизируемого класса [30, 31].

Клиническое применение инверсированного агонизма.

В настоящее время известны свойства обратного агонизма у антипсихотиков, антидепрессантов и многих других терапевтических групп, направленных на изменение психической активности и воздействующих на серотониновые, дофаминовые, гистаминовые, опиоидные, каннабиноидные и мускариновые рецепторы. По данным литературных источников были выделены самые известные лекарственные препараты, которые проявляют свойства инверсированных агонистов (табл.) [32–35].

Таблица

Клинически значимые инверсированные агонисты

Рецептор-мишень	Подтип рецептора	Пример инверсированного агониста
Ангиотензиновый	AT1	Кандесартан, ирбесартан, олмесартан
Адренергический	альфа	Празозин, теразозин
Адренергический	бета	Метопролол, пропранолол, карведилол, тимолол
Гистаминовый	H ₁	Цетиризин, лоратадин
Гистаминовый	H ₂	цитидин, ранитин, фамотидин
Каннабиноидный	CB1	Римонабант
Лейкотриеновый	CysLT ₁	Монтелукаст, зафирлукаст
Окситоциновый	OXTR	Атозибан
Опиоидный	μ	Налоксон

Рецептор-мишень	Подтип рецептора	Пример инверсированного агониста
Серотонинергический	5HT _{2c}	Клозапин, оланзапин, рисперидон
Холинергический	M ₁	Пирензепин
Холинергический	M ₃	Дарифенацин, толтеронид

Кроме вышеперечисленных лекарственных препаратов, исследователи выделяют и другие соединения, обладающие свойствами инверсированных агонистов. Их дальнейшее изучение в области лиганд-рецепторного взаимодействия и проявляемых клинических эффектов на сегодняшний день является актуальной задачей.

Гистаминовые рецепторы. Гистаминергические рецепторы H₁, H₂, H₃ проявляют базовую активность, а при воздействии антагонистов к H₁-типу, цетиризину и лоратадину, уменьшают рецепторную активность и фиксируют неактивную конформацию рецептора, действуя как обратные агонисты. Антагонисты H₂-гистаминергических рецепторов цитидин, ранитин и фамотидин снижают скорость синтеза цАМФ, также проявляя свойства инверсированного агониста [33–35].

Адренорецепторы. Бета-блокаторы карведилол и буциндолол имеют менее выраженные свойства обратного агонизма, чем пропранолол и надолол, однако и их терапевтические свойства связаны с данным явлением. Другим примером в данной группе можно назвать купирование приступов некоторых психических заболеваний клозацином [36, 37].

ГАМК-рецепторы. Бензодиазепины, связанные с ГАМК-рецепторами, составляют пентамерную структуру, состоящую из α , β и γ – субъединиц в различных сочетаниях, в зависимости от отдельного вещества химического класса. Различные соединения, в том числе: анестетики, используемые для наркоза, бензодиазепины, барбитураты, гипнотики и противосудорожные препараты действуют как обратные агонисты [38, 39].

Опиоидные рецепторы. Налоксон проявляет себя в качестве обратного агониста при действии на μ -рецепторы в тканях, прошедших премедикацию морфином, стимулируя образование цАМФ, но одновременно ингибируя связывание энзимов с ГТФ [40].

Серотониновые рецепторы. 5-гидрокситриптаминергические рецепторы, задействованные в психической активности (в процессах запоминания), могут при связывании с обратными агонистами угнетать свою функцию, чем обуславливается купирование приступов психозов. Вещества, способные к данному действию, – миртазапин, хлорпромазин, рисперидон, миансерин [41–43]. Неправильно также будет утверждать, что все соединения, связывающиеся с дофаминовыми рецепторами, имеют свойства антагонистов: к примеру, галоперидол и клозапин проявляют эффект обратного агонизма по отношению к 5HT_{2c} рецепторам.

Кроме того, перспективным направлением становится использование обратных агонистов при фармакотерапии заболеваний, вызванных усилением базальной рецепторной активности. К таким нозологиям можно отнести мутации рецепторных популяций и рост плотности рецепторов в ткани: аутосомно-доминантная гипокальциемия, метафизальная хондродисплазия Ян-сена, неиммунный гипертиреоз и пигментный ретинит [44, 45]. Базовая рецепторная активность также

коррелирует с образованием опухолей: мутации рецепторных полей могут ускорять метаболизм определенных клеток и таким образом приводить к росту раковых клеток и метастазированию. В частности, патология рецепторов тиреотропного гормона увеличивает темпы образования аденилатциклазы, стимулирует рост и пролиферацию тироцитов и, как показывают исследования, является причиной некоторых разновидностей тиреоидных опухолей с развитием гипертиреозидизма [46–51].

Заключение

Таким образом, дифференцирование обратного агонизма, в том числе выявление различий со схожим по клиническому эффекту антагонизмом, является сложной задачей, так как выраженность проявлений инверсированного воздействия зависит от выбранного для исследования химического вещества (хотя и прослеживается определенная закономерность для отдельных классов веществ). Но применение данного эффекта в клинической практике достаточно эффективно ввиду популярности назначений препаратов с действующими веществами, проявляющими свойства обратного агонизма, для лечения широкого ряда заболеваний.

Поэтому актуальной задачей является поиск нового подхода к дизайну фармакотерапии, который будет основан не только на простых эффектах лиганд-рецепторного взаимодействия, но и на частных признаках регуляторных биологических систем. Особое внимание необходимо уделить активности отдельных элементов и их взаимодействию, нозологических форм, нуждающихся в терапии, и их влиянии на базовое состояние организма, а также частной патофизиологии отдельного клинического случая. Дополнительная сложность в данной сфере исследований состоит во множестве свойств отдельных соединений и резкой вариабельности степени выраженности обратного агонизма от минимальных изменений структур и концентраций веществ.

Потенциально исследования в области инверсированного агонизма способны раскрыть пути к повышению эффективности фармакотерапии с меньшим количеством и вероятностью возникновения нежелательных эффектов, чем в применяемой в настоящее время практике.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

- DeVree B.T., Mahoney J.P., Vélez-Ruiz G.A. Allosteric coupling from G protein to the agonist-binding pocket in GPCRs. *Nature*. 2016; 535 (7610): 182–6.
- Goetz A., Lanig H., Gmeiner P. Molecular dynamics simulations of the effect of the G-protein and diffusible ligands on the β_2 -adrenergic receptor. *J Mol Biol*. 2011; 414 (4): 611–23.
- Cullum S.A., Platt S., Dale N. Mechano-sensitivity of β_2 -adrenoceptors enhances constitutive activation of cAMP generation that is inhibited by inverse agonists. *Communications Biology*. 2024; 7 (1): 417.
- Lyapina E., Marin E., Gusach A. Structural basis for receptor selectivity and inverse agonism in SIP5 Receptors. *Nature Communications*. 2022; 13 (4736): 1–14.
- Rochais F., Vilardaga J.P., Nikolaev V.O. Real-time optical Recording of β_1 -adrenergic receptor activation reveals supersensitivity of the Arg389 variant to carvedilol. *J. Clin. Investig*. 2007; 117: 229–235.
- Kenakin T. Inverse, protean, and ligand-selective agonism: matters of receptor conformation. *FASEB J*. 2001; 15 (3): 598–611.
- Delos Santos N.M., Gardner L.A., White S.W. Characterization of the residues in Helix 8 Of the Human β_1 -adrenergic

receptor that are involved in coupling the receptor to G proteins. *J. Biol. Chem*. 2006; 281: 12896–907.

- Cherezov V., Rosenbaum D.M., Hanson M.A. High-resolution crystal structure of an engineered human β_2 -adrenergic G protein-coupled receptor. *Science*. 2007; 318: 1258–65.
- Heng J., Hu Y., Pérez-Hernández G. Function and dynamics of the intrinsically disordered carboxyl terminus of β_2 adrenergic receptor. *Nature Communications*. 2023; 14 (1): 2005.
- Rasmussen S.G.F., Choi H.J., Rosenbaum D.M. Crystal structure of the human β_2 adrenergic G-Protein-coupled receptor. *Nature*. 2007; 450: 383–87.
- Michel M.C., Michel-Reher M.B., Hein P. A Systematic Review of Inverse Agonism at Adrenoceptor Subtypes. *Cells*. 2020; 9 (9): 1923.
- Vanni S., Neri M., Tavernelli I., Rothlisberger U. Predicting novel binding modes of agonists to β adrenergic Receptors using all-atom molecular dynamics simulations. *PLoS Comput. Biol*. 2011; 7: e1001053.
- Selkirk J.V., Price G.W., Nahorski S.R. Cell type-specific Differences in the coupling of recombinant mGlu1 receptors to endogenous G protein sub-populations. *Neuropharmacology*. 2001; 40: 645–56.
- Yuzlenko O., Kieć-Kononowicz K. Potent adenosine A_{1} and A_{2A} receptors antagonists: recent developments. *Curr. Med. Chem*. 2006; 13 (30): 3609–25.
- Ligt R.A., IJzerman A.P. Intrinsic activity at adenosine A_{1} receptors: partial and inverse agonism. *Curr. Pharm. Des*. 2002; 8 (26): 2333–44.
- Khilnani G., Khilnani A.K. Inverse agonism and its therapeutic significance. *Indian journal of pharmacology*. 2011; 43: 492–501.
- Hein P., Goepel M., Cotecchia S., Michel M.C. A quantitative analysis of antagonism and inverse agonism at wild-type and constitutively active hamster α_{1B} -adrenoceptors. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol*. 2001; 363: 34–39.
- Staus D.P., Winkler L.M., Pichugin D. Detergent- and phospholipid-based reconstitution systems have differential effects on constitutive activity of G-protein-coupled receptors. *J. Biol. Chem*. 2019; 294 (36): 13218–223.
- Nguyen K.D.Q., Vigers M., Sefah E. Homo-oligomerization of the human adenosine A_{2A} receptor is driven by the intrinsically disordered C-terminus. *Elife*. 2021; 10: e66662.
- Stevens P.A., Bevan N., Rees S., Milligan G. Resolution of inverse agonist-induced up-regulation from constitutive activity mutants of the α_{1B} -adrenoceptor. *Mol. Pharmacol*. 2000; 58: 438–48.
- McCune D.F., Edelman S.E., Olges J.R. Regulation of cellular localization and signaling properties of the α_{1B} - and α_{1D} -adrenoceptors by agonists and inverse agonists. *Mol. Pharmacol*. 2000; 57: 659–66.
- Leysen H., Walter D., Christiaenssen B., Vandoren R. GPCRs Are Optimal Regulators of Complex Biological Systems and Orchestrate the Interface between Health and Disease. *Int. J. Mol. Sci*. 2021; 22 (24): 13387.
- Pauwels P.J., Rauly I., Wurch T. Dissimilar pharmacological responses by a new series of imidazoline derivatives at precoupled and ligand-activated α_{2A} -adrenoceptor states: Evidence for effector pathway-dependent differential antagonism. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2003; 305: 1015–23.
- Janicot R., Garcia-Marcos M. Get Ready to Sharpen Your Tools: A Short Guide to Heterotrimeric G Protein Activity Biosensors. *Mol. Pharmacol*. 2024; 106 (3): 129–144.
- Wu Y., Jensen N., Rossner M.J., Wehr M.C. Exploiting Cell-Based Assays to Accelerate Drug Development for G Protein-Coupled Receptors. *Int. J. Mol. Sci*. 2024; 25 (10): 5474.
- Sato T., Baker J., Warne T. Pharmacological analysis and structure determination of 7-methylcyanopindolol-bound β_1 -adrenergic receptor. *Mol. Pharmacol*. 2015; 88: 1024–34.
- Fayed M.S., Saleh M.A., Sabri N.A., Elkholy A.A. β_1 -adrenergic receptor polymorphisms: a possible genetic predictor of bisoprolol response in acute coronary syndrome. *Future Sci OA*. 2023; 9 (10): FSO895.
- Malik R.U., Ritt M., DeVree B.T. Detection of G protein-selective G protein-coupled receptor (GPCR) conformations in live cells. *J. Biol. Chem*. 2013; 288: 17167–178.
- Baker J.G., Hall I.P., Hill S.J. Agonist and inverse agonist actions of β -blockers at the human β_2 -adrenoceptor provide evidence for agonist-directed signaling. *Mol. Pharmacol*. 2003; 64: 1357–69.
- Wallace T.L., Martin W.J., Arnsten A.F.T. Kappa opioid receptor antagonism protects working memory performance from mild

stress exposure in Rhesus macaques. *Neurobiol Stress*. 2022; 21: 100493.

31. Vila-Merkle H., González-Martínez A., Campos-Jiménez R. Sex differences in amygdalohippocampal oscillations and neuronal activation in a rodent anxiety model and in response to infralimbic deep brain stimulation. *Front Behav. Neurosci*. 2023; 17: 1122163.

32. Аляутдин Р.Н., Романов Б.К. Инверсированные агонисты: больше, чем антагонисты? *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2014; (4): 6–11.

33. Raveendran V.V., Smith D.D., Tan X. Chronic ingestion of H₁-antihistamines increase progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-/- mice. *PLoS One*. 2014; 9 (7): e102165.

34. Zappia C.D., Granja-Galeano G., Fernández N. Effects of histamine H₁ receptor signaling on glucocorticoid receptor activity. Role of canonical and non-canonical pathways. *Sci Rep*. 2015; 5: 17476.

35. Conrad M., Söldner C.A., Sticht H. Effect of Ions and Sequence Variants on the Antagonist Binding Properties of the Histamine H₁ Receptor. *Int. J. Mol. Sci*. 2022; 23 (3): 1420.

36. Yang Y.L., Xiang Z.J., Yang J.H. Association of β-blocker use with survival and pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Heart J*. 2020; 41 (46): 4415–22.

37. Nguyen L.P., Omoluabi O., Parra S. Chronic exposure to beta-blockers attenuates inflammation and mucin content in a murine asthma model. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 2008; 38: 256–62.

38. Murphy J.M., Jackie J., Mellor-Burke J. BDZ inverse agonist RO15–4513 exerts prolonged and selective suppression of ethanol intake in alcohol preferring Rats. *Psychopharmacology*. 1994; 115: 325–31.

39. Wang F., Xu Z., Yen C. T. 6,2' Dihydroxyflavone, a subtype-selective partial inverse agonist of GABAA receptor benzodiazepine site. *Neuropharmacology*. 2007; 53: 574–82.

40. Tao Y.M., Yu C., Wang W.S. Heteromers of μ opioid and dopamine D1 receptors modulate opioid-induced locomotor sensitization in a dopamine-independent manner. *Br. J. Pharmacol*. 2017; 174 (17): 2842–61.

41. Galeazzi R., Massaccesi L., Piva F. Insights into the influence of 5-HT_{2c} aminoacidic variants with the inhibitory action of serotonin inverse agonists and antagonists. *J. Mol. Model*. 2014; 20 (3): 2120.

42. Cheng L., Xia F., Li Z., Shen C. Structure, function and drug discovery of GPCR signaling. *Mol. Biomed*. 2023; 4 (1): 46.

43. Meltzer H.Y., Roger-Mills R., Revell S. Pimavanserin, a Serotonin 2A Receptor Inverse Agonist, for the Treatment of Parkinson's Disease Psychosis. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35: 881–92.

44. Milligan G. Constitutive activity and inverse agonists of G protein-coupled receptors: a current perspective. *Mol. Pharmacol*. 2003; 64: 1271–76.

45. Fasciani I., Carli M., Petragano F. GPCRs in Intracellular Compartments: New Targets for Drug Discovery. *Biomolecules*. 2022; 12 (10): 1343.

46. Chaudhary P.K., Kim S. An Insight into GPCR and G-Proteins as Cancer Drivers. *Cells*. 2021; 10 (12): 3288.

47. Xu C., Zheng L., Li D., Chen G. CXCR4 overexpression is correlated with poor prognosis in colorectal cancer. *Life Sci*. 2018; 208: 333–40.

48. Bao S., Darvishi M., Al-Haideri M.T. CXC chemokine receptor 4 (CXCR4) blockade in cancer treatment. *J. Cancer Res. Clin. Oncol*. 2023; 149 (10): 7945–68.

49. Yang X., Wu Y., Xu S. Targeting the inward rectifier potassium channel 5.1 in thyroid cancer: artificial intelligence-facilitated molecular docking for drug discovery. *BMC Endocr. Disord*. 2023; 23 (1): 113.

50. Mon S.Y., Riedlinger G., Abbott C.E. Cancer risk and clinicopathological characteristics of thyroid nodules harboring thyroid-stimulating hormone receptor gene mutations. *Diagn. Cytopathol*. 2018; 46: 369–77.

51. Kyrialli A., Paternot S., Miot F. Commentary: Thyrotropin Stimulates Differentiation Not Proliferation of Normal Human Thyrocytes in Culture. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017; 8: 214.

УДК 616.314-002-06-036.2-053.2

DOI 10.24412/2220-7880-2024-3-98-104

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ КАРИЕСА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ СРЕДИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

^{1,2}Хадыева М.Н.

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (420012, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бултерова, д. 49), e-mail: madina-565@mail.ru

²Стоматологическая клиника ООО «УниДент», г. Казань, Россия (421001, г. Казань, ул. Чистопольская, д.79)

Распространенность кариеса и его осложнений не имеет тенденций к снижению. Кариес и его осложнения повсеместно распространены среди всего населения земли, причем в детском возрасте интенсивные поражения зубов кариесом влекут за собой серьезные последствия для челюстно-лицевой системы и для организма ребенка в целом. При анализе литературных данных последних десяти лет было установлено что, несмотря на внедрение новых систем и мер по профилактике стоматологических заболеваний в детском возрасте, ежегодно в мире регистрируются более 1,8 млрд новых случаев кариозных заболеваний зубов. Однако распространенность кариеса может варьировать в зависимости от континента, медико-социальных, биологических факторов, а также ряда других причин. Стоит отметить, что кариес поражает детей самых ранних лет, может проявиться сразу после прорезывания зубов и при отсутствии своевременного лечения кариозный процесс переходит в воспаление пульпы и периапикальных тканей зуба. Для кариозного процесса в раннем детском возрасте характерна множественность дефектов, расположенных практически на любой поверхности коронковой части, также часто на молочных зубах возникает циркулярный кариес, который поражает большое количество твердых тканей зуба. Поиск новых подходов, способов и методов профилактики распространения стоматологических заболеваний является актуальной задачей современного общества.

Ключевые слова: кариес и его осложнения, временные зубы, детский возраст.

CARIES PREVALENCE AND COMPLICATIONS IN KIDS POPULATION: A LITERATURE REVIEW

^{1,2}Khadyeva M. N.

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia (420012, Kazan, Butlerov St., 49), e-mail: madina-565@mail.ru

²Dental Clinic Unident, Kazan, Russia (421001, Kazan, Chistopolskaya St., 79)

Dental caries and its complications are ubiquitous in many populations of the world. In childhood, severe caries and its complications may lead to serious consequences for the maxillofacial system and for the child's general health. When analyzing the literature data of the last ten years, it was found that despite the introduction of new measures for prevention of dental diseases in childhood, more than 1.8 billion new cases of dental caries are recorded in the world every year. However, the prevalence of tooth decay may vary depending on the continent, medical and social, biological factors, and other factors. It is worth noting that caries affects children of pre-school age, can appear immediately after teeth eruption and, in the absence of timely treatment, the carious process can reach the pulp and cause inflammation of the pulp and periapical tissues of the tooth. The carious process in early childhood is characterized by multiple defects located on any surface of the crown area. Moreover, in milk teeth circular caries often occurs, which affects a large number of hard tooth tissues. It should be noted that treatment of caries should be started in children as soon as possible in order to avoid complications and a persistent psychological barrier.

Keywords: tooth decay and its complications, temporary teeth, childhood.

Введение

До настоящего времени кариес остается наиболее распространенным хроническим заболеванием в детском возрасте, встречающимся в 5 раз чаще, чем астма, в 7 раз чаще, чем сенная лихорадка, в 4 раза чаще, чем детское ожирение, и в 20 раз чаще, чем ювенильный диабет [1]. Результаты проведенного в 2015 году глобального исследования бремени болезней показали, что кариес первичных зубов был на 12-м месте по распространенности заболеванием (560 миллионов детей) во всех возрастных группах [2].

По данным Американской академии детской стоматологии (2016), он представляет серьезную общественную опасность как в развитых, так и в развивающихся странах, и требует больших материальных затрат на лечение [3, 4]. Так, в США на лечение тратится более 1,5 млрд долларов в год [5].

Кариес зубов у детей дошкольного возраста описывался различными терминами на протяжении многих лет: nursing caries («кариес вскармливания»), nursing bottle syndrome («бутылочный синдром»), night bottle mouth, baby bottle tooth decay [6]. Эти названия кариеса у детей дошкольного возраста, как правило, предполагали наличие причин неправильного кормления с помощью детской бутылочки. Современный термин Early Childhood caries (ранний детский кариес) (ЕСС), предложенный Американской ассоциацией детских стоматологов в 2000 г., обозначает более сложное заболевание, которое необязательно связано с кормлением из бутылочки [1, 4].

Группа экспертов на Бангкокском глобальном саммите по ЕСС определила кариес зубов как многофакторное, динамическое заболевание, которое приводит к фазовой деминерализации и реминерализации твердых тканей зуба, определяемой биологическими, поведенческими и психосоциальными факторами, связанными с окружающей средой человека [7]. Клиническое описание ЕСС Группы подтвердило определение 1999 года как «наличие одного или нескольких гнилых (некавитированных или кавитированных поражений), отсутствующих (из-за кариеса) или заполненных поверхностей в любом первичном зубе ребенка в возрасте до шести лет» [8]. Кроме того, по определению комиссии, «кариес у детей дошкольного возраста является распространенным, в основном не лечится и может оказать

глубокое влияние на жизнь детей» [7]. Считается, что в настоящее время первоочередной задачей является расширение определения и диагностических критериев для ЕСС и включение его в 11-е издание Международной классификации болезней ВОЗ [2, 9].

Этиология кариеса раннего детского возраста сложна, и болезнь прогрессирует быстрее, чем кариес в постоянных зубных рядах [10]. Неправильно выбранная стратегия лечения и профилактики кариеса может служить причиной нарушения стоматологического здоровья – боли, воспаления в челюстно-лицевой области, потери пространства для постоянных зубов (в связи с ранним удалением временных), патологии окклюзии и т.д. [11]. Преждевременная потеря зубов при первичном прорезывании зубов у детей может стать причиной неправильного прикуса [12]. Потеря зубов отрицательно влияет на жевательную способность и потребление питательных веществ, а также увеличивает риск недоедания. Дети с тяжелым ранним детским кариесом подвержены риску анемии и дефицита железа, страдают их физическое развитие и качество жизни [13].

Несмотря на то, что кариес в раннем возрасте в значительной степени можно предотвратить, в мире ежегодно наблюдается около 1,8 миллиарда новых случаев заболевания [14]. В литературе показано, что распространенность кариеса в раннем детстве во всем мире довольно разнообразна и колеблется от 3 до 85% с сильной корреляцией с экономическим статусом и этнической принадлежностью [15].

Некоторые развитые страны, например, Шотландия, с помощью профилактических программ продемонстрировали некоторое снижение распространенности кариеса [16]. Однако кариес зубов в развивающихся странах стал серьезной проблемой общественного здравоохранения и растет из-за легкой доступности рафинированного сахара, неэффективного первичного уровня профилактики, небольшого числа программ на местном уровне для искоренения болезни и отсутствия общественного знания о заболевании [17].

Мета-обзор исследований, проведенных в Азии (Китай, Индия, Индонезия, Корея, Непал и Таиланд), в Европе (Греция, Германия, Великобритания и Италия), в Южной Америке (Бразилия), на Ближнем Востоке (Саудовская Аравия и Турция), в Океании (Австралия) и в Африке (Судан), показал, что распространенность

кариеса у дошкольников колебалась от 23% до 90% и в большинстве из них была выше, чем 50% [4]. Причем исследования, проведенные в Европе, свидетельствовали о более низкой распространенности кариеса по сравнению с другими континентами. Так, среди шведских детей распространенность кариеса у дошкольников составила 11,4%, среди итальянских детей находилась в пределах 7–19% [18]. Средний балл dmft варьировался от 0,9 в Германии, Великобритании и Италии до 7,5 в Индонезии [19].

Национальные опросы некоторых стран показали различную распространенность, например, 36% в Греции, 51,9% в Индии и 61,4% в Египте [4]. Распространенность кариеса у детей колебалась от 40% до 97% в Восточной Азии, 38–73,7% в Южной Азии и 26,5–74,7% в странах Западной Азии [20, 21].

Анализ данных 72 исследований во всем мире в период между 1998 и 2018 годами, которые измеряли распространенность кариеса у детей дошкольного возраста, показал, что средняя распространенность кариеса у 1-летних составляла 17% и значительно возросла (до 36%) у 2-летних. Кроме того, 3-, 4- и 5-летние средние показатели распространенности кариеса составили 43%, 55% и 63% соответственно [7]. Пик начала кариеса раннего детского возраста составляет 3 года, значительное увеличение заболеваемости наблюдается в возрасте от 2 до 3 лет [5].

В Японии, где стоматологические обследования регулярно проводятся в возрасте от 18 месяцев до 3 лет, было установлено, что распространенность кариеса зубов увеличилась почти в десять раз, когда детям исполнилось от 1,5 до 3 лет [22]. Это коррелирует с данными других авторов. Так, в Минске распространенность данной патологии у 12-месячных детей составила 9,7%, в 2 года – 25% и в 2,5 года – 33% [23]. В России распространенность кариеса зубов у трехлетних детей колеблется в интервале 50–60%, с 1 года до 3 лет увеличивается в 4,7 раза, с 3 до 6 лет – в 1,5 раза [24].

Показатели интенсивности кариеса также стремительно увеличиваются с возрастом: в один год – 0,3, в три года – 2,8, в шесть лет – 5,4 [25]. Распространенность и интенсивность кариеса у итальянских дошкольников составили 17% и 0,5±1,7 в возрасте 3 лет, 24% и 0,8±2,2 в возрасте 4 лет, 35% и 1,3±2,6 в 5-летнем возрасте [18]. В Китае распространенность кариеса у 5-летних детей достигает 65,5% при интенсивности 3,26 [10].

C.A.S. Garbin et al. (2019) провели два перекрестных эпидемиологических исследования в штате Сан-Паулу (Бразилия), первое в 2006 году (n=275) и второе в 2016 году (n=258) в выборке из детей в возрасте от 3 до 6 лет, которые посещали ежегодную и непрерывную программу обучения гигиене полости рта. В 2006 году средний показатель dmft составил 1,88, при этом в 7,59% зубов наблюдался кариес, в 2016 г. – 0,99 и 5,15% соответственно [26]. В последнем исследовании 78,2% детей не имели кариеса, что ниже целевого показателя ВОЗ на 2020 год.

Статистически значимых гендерных различий не обнаруживается, хотя имеются данные, что мальчики поражаются кариесом чаще, чем девочки [17]. Исследователи объясняют данный факт большим вниманием со стороны лиц, осуществляющих уход, ко внешности и гигиене девочек. Анализ структуры индекса КПУЗ у 6-летних детей показал, что у мальчиков преобладали нелеченные кариозные зубы (компонент «К» составил 0,04), а у девочек – пломбированные зубы (компонент «П» составил 0,10). Также не установлено статистиче-

ски значимых отличий в интенсивности кариеса постоянных зубов у 6-летних представителей обоего пола ($p>0,05$) [23].

Для кариозного процесса в раннем детском возрасте характерна множественность дефектов блюдцеобразной формы, расположенных практически на любой поверхности коронки зуба (вестибулярная – на резцах, бугры – на клыках и молярах) [27]. Исследователи выделяют «плоскостный кариес», при котором дефект располагается по всей окклюзионной поверхности [28]. Также во временных зубах встречается «циркулярный кариес», при котором поражения локализуются в пришеечной области, охватывая всю шейку и затрагивают более 50% коронки зуба, часто осложняются ее отломом [29].

По данным Т.И. Самариной (2017), временные зубы поражаются практически сразу после прорезывания, что обусловлено строением временных зубов, низким уровнем минерализации эмали, кариеслабильностью различных поверхностей зубов и другими факторами [24]. N. Tinanoff et al. (2019) считают, что сначала поражаются верхнечелюстные резцы, затем – верхнечелюстные и нижнечелюстные моляры, причем из-за защитного характера языка нижнечелюстные резцы часто бывают избавлены от поражений [7].

В исследовании О.А. Багдасаровой и соавт. (2018) указано, что временные моляры нижней челюсти поражались кариесом чаще, чем временные моляры верхней челюсти: на нижней челюсти поражение отмечено в 65%, на верхней челюсти – в 35% с локализацией кариозной полости на апроксимальной поверхности зуба в 58% случаев [30]. В то же время, по другим данным, во всех возрастных исследуемых группах Дальневосточного региона зубы верхней челюсти поражались чаще нижних – 54,5±3,2% – 62,2±3,6%. При рассмотрении поврежденных кариесом поверхностей временных зубов у детей 3 лет Хабаровского края выявлено: наименьший процент поражений составляет оральная поверхность всех групп зубов – до 8,0±1,3%; вестибулярная поверхность преимущественно затрагивается на верхних резцах – до 88,6±4,8%; на временных молярах кариес локализуется на жевательной поверхности – до 97,7±4,7% случаев. В возрасте 6 лет кариозный процесс на резцах верхней челюсти отмечается на медиальной поверхности – до 40,0±2,7% и на вестибулярной поверхности – 97,9±5,1%; на нижних резцах преимущественно затронуты дистальная и вестибулярная поверхности – 45,4±1,7% – 43,2±2,7% от всех поражений соответственно. На первых молярах очаг поражения локализуется на дистальной и жевательной поверхностях, на вторых молярах – на медиальной (34,1±2,8% – 96,8±4,7%) [31].

В Приморском крае у детей 3 лет наименьший процент поражений составляет оральная поверхность всех групп зубов – до 6±0,8%; дефекты на вестибулярной поверхности доминируют на верхних центральных резцах – до 76,5±3,7%; повреждения жевательной поверхности моляров верхней и нижней челюсти встречаются в 93,2±8,2% случаев. В 6 лет на резцах верхней челюсти увеличивается процент затронутых медиальных поверхностей – до 45,3±3,8%; дистальная и жевательная поверхности первых моляров имеют до 67,3±4,2% кариозных поражений. Реже встречаются зубы с поражением контактных поверхностей клыков и резцов без нарушения целостности режущего края – 10,0±1,6%. С возрастом снижается процент повреждений как вестибулярной поверхности резцов, так и жевательной поверхности моляров – это связано с вовлечением и увеличением процента поражения других поверхностей зуба.

Л. П. Кисельникова и соавт. (2015) считают, что в возрасте 3–4 лет в 28,87% случаев отмечается поражение резцов, в возрасте 5–6 лет на долю поражения резцов приходится уже 3,01%. Авторы связывают это с выпадением или удалением временных резцов в связи с их физиологической резорбцией. По данным авторов, наиболее часто у детей дошкольного возраста поражаются моляры нижней челюсти – 41%, реже всего поражаются клыки верхней челюсти – 5,7% [6].

Рассматривая структуру поражения молочных зубов кариесом, М. М. Орозбекова и И. М. Юлдашев (2018) отмечают, что только у детей в возрасте двух лет чаще всего встречается поражение вестибулярной и контактных поверхностей зубов (как правило, резцов – до 60%). С 3 лет жизни у детей преобладает поражение окклюзионной поверхности моляров, доля которой постепенно увеличивается с 40,3% у двухлетних, начиная с трех лет увеличивается в 1,5 раза (60,2%) и достигает до 74,3% у 6-летних. Осложненные формы кариеса в наибольшем проценте случаев отмечались среди детей с 4 лет; сочетание аномалий прикуса и кариеса – в возрасте 5 лет; воспалительные заболевания – в возрасте 6 лет [32].

Особенностями клинического течения кариеса зубов, особенно при ненадлежащем оказании стоматологической помощи, являются раннее возникновение осложнений: пульпита, периодонтита, прогрессирование хронических периапикальных воспалительных очагов одонтогенной инфекции [33].

По данным Т. Ю. Ширяк и соавт. (2017), почти каждый второй ребенок в возрасте 1–8 лет, посетивший детского стоматолога, имеет в среднем по 2–3 зуба с осложнениями. В Казани общая заболеваемость кариесом и его осложнениями в целом у детей 1–9 лет составила 78,61%, каждый второй ребенок (60,83%) имел зубы с осложненной формой кариеса, причем диагноз «пульпит» прослеживался в 55,21% случаев [34]. По данным эпидемиологического обследования детей, проживающих в Омске, на долю осложненных форм кариеса приходится 87%, в то время как распространенность кариеса на временных зубах составила 74% [35].

И. А. Хоцевская и соавт. (2017) считают, что пульпит временных зубов у детей занимает одно из первых мест среди стоматологических заболеваний пациентов до 7 лет. По данным авторов, доля пульпита во временном прикусе в среднем составляет 40–60% в структуре индекса интенсивности кариеса, а частота преждевременного удаления временных зубов составляет 79–81% [36]. Каждый четвертый трехлетний и каждый третий шестилетний ребенок, посетивший стоматологическую поликлинику г. Королева, имел, в среднем, один зуб с диагнозом «пульпит» или «апикальный периодонтит» [37]. Несмотря на постоянное совершенствование методов лечения пульпита, процент осложнений после лечения остается высоким и колеблется от 30% до 65% [38, 39].

Согласно результатам проведенного эпидемиологического исследования в Хабаровском крае, распространенность данной патологии резко возрастает у дошкольников и младших школьников: от 24,7±4,5% в возрасте 3 лет до 75,1±3,4% в возрасте 8 лет в сельских районах и от 21,2±3,2% до 70,2±2,4% соответственно у детей г. Хабаровска [31].

Среднее количество пульпитов временных зубов на одного ребенка города Хабаровска 3 лет – 1,5±0,08 зуба, дошкольников 6 лет – 2,2±0,3 зуба, интенсивность пульпитов сельского района возрастает от 1,9±0,09 до 4,5±0,7 пораженных зубов ($p < 0,05$) [31].

Как показывают клинические наблюдения, осложнения в виде гибели пульпы в результате лечения глубокого кариеса зубов молочного прикуса составляют от 22% до 53% [40]. Кроме того, диагностика и лечение пульпитов временных зубов бывает зачастую затруднена, что связано с особенностями психоэмоционального состояния ребенка и возрастной морфофункциональной незрелостью [34, 41]. В исследовании В. А. Андреевой с соавт. (2016), частота удаления вторых временных моляров в группах 6–7 и 7–8 лет составила 38,4% [40].

Как правило, пульпит у детей встречается гораздо чаще, чем у взрослых. Подобную закономерность исследователи связывают с достаточной рыхлой соединительной тканью молочных зубов, а также более широкими каналами корней и менее минерализованным дентином [42].

Прорезывание зубов происходит раньше у девочек, чем у мальчиков, поэтому, по данным Е. М. Al-Madi et al. (2018), воздействие кариеса и последующее вовлечение пульпы у них может произойти раньше. Авторы также сообщают, что наибольшее поражение пульпы среди всех зубов в их случае имел первый моляр нижней челюсти (43,89%) [43]. Воспаление в пульпе временного зуба протекает бессимптомно длительное время, и такое течение патологического процесса может привести к установлению неверного диагноза [30].

В структуре различных форм пульпита в детском возрасте преобладают хронические, составляющие от 76% до 83%, что обусловлено как морфологической незрелостью дентина, так и становлением защитно-приспособительных реакций молодой пульпы, в основном за счет клеточных элементов [44]. З. М. Абакарова (2016) в своей работе рассматривает еще несколько типов пульпита у детей: гипертрофический, который у ребенка 3 лет или старше маловероятен и характеризуется почти полным разрушением зубной коронки; гангренозный, являющийся следствием острого диффузного воспаления, сопровождающийся потемнением больного зуба и в некоторых случаях образованием свища в области верхушки корня; частичный пульпит острого типа у ребенка 5 лет в молочных зубах, который практически невозможно заметить на начальной стадии развития из-за строения молочных зубов с их широкими каналами корней и несформированными корнями, отчего отток экссудата происходит беспрепятственно и потому боль выражена слабо [42]. В исследовании О. А. Багдасаровой и соавт. (2018) хронический фиброзный пульпит временных зубов наблюдался в 38% случаев, в 38% случаев был выставлен диагноз «гиперемия пульпы» [30].

В современной стоматологии широко обсуждаются гистологические признаки здоровой пульпы, существуют противоположные взгляды на то, что следует считать «здоровой» пульпой. Например, есть мнение, что «здоровая» пульпа встречается редко, даже если зуб клинически интактный [45].

Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о высокой распространенности заболеваний пародонта во всех возрастных группах [46, 47]. Также следует отметить, что длительно нелеченный кариес, отсутствие санированной полости рта, недостаточный уровень гигиены могут привести к осложнениям со стороны пародонта и вызвать появление воспалительных заболеваний в пародонте и слизистой рта.

В детском возрасте среди воспалительных заболеваний тканей пародонта доминирует хронический катаральный гингивит, распространенность которого у детей ранних возрастных групп находится в диапазоне 18–85%

[48]. Заболеваемость гингивитом возрастает с 5 лет, достигает пика в период полового созревания и остается высокой на протяжении всей жизни [46].

Распространенность гингивита в развитых странах составляет около 73% среди детей в возрасте от 6 до 11 лет, причем распространенность гингивита у девочек меньше, чем у мальчиков, что исследователи связывают с уровнем гигиены полости рта [49].

По данным В. С. Иванова и Л. Б. Цебух (2015), в г. Одессе зарегистрировано практически равное количество детей с отсутствием воспаления и с признаками его в возрастных группах 3, 4 и 5 лет, значительный рост воспаления в тканях пародонта у детей 6 лет наблюдался в 95,38% случаев. Число детей с интактным пародонтом составляет половину от осмотренных в возрасте 3–4 лет, затем незначительно снижается к 5 годам и уменьшается в 6,2 раза в 6-летнем возрасте. Кроме того, анализ структуры индекса нуждаемости в лечении пародонта показал, что к 6-летнему возрасту в 1,7 раза увеличивается число детей с кровоточивостью (85,38%). При этом интенсивность симптома кровоточивости увеличивается у детей 4 лет, остается на том же уровне у детей 5 лет и возрастает у детей 6 лет, в целом увеличившись в 2 раза. Зубной камень не определяется у детей в возрасте 3–4 лет, распространенность его в 5-летнем возрасте составляет в среднем 2,6%, в 6-летнем –9,32% случаев [50].

Разнообразие в клиническом течении стоматологических заболеваний у детей в разные возрастные периоды объясняется тем, что они развиваются в морфологически и функционально незрелых тканях, неадекватно реагирующих на аналогичные причинные факторы, действующие на взрослых [51, 52]. Эпидемиологические исследования здоровья полости рта в раннем детстве основаны на сборе высококачественных клинических показателей здоровья и заболеваний. Однако установление достоверных и точных клинических показателей представляет собой уникальную проблему среди детей дошкольного возраста [53, 54]. Для сбора информации о зубном кариесе на уровне поверхности зуба и дефектах развития эмали на уровне зубов в первичном зубном ряду был разработан и успешно реализован при проведении более 6000 научных исследований клинический протокол ZOE 2.0 [55, 56]. Судя по данным литературы, следует отметить отсутствие исследований по анализу распространенности стоматологических заболеваний среди детей в различных возрастных группах с получением прогнозных оценок на ближайшие годы. Кроме того, сложной задачей детской стоматологии является проведение дифференциальной диагностики, изучение ассоциаций хронического пародонтита с периодонтитом, другими болезнями пародонта. Это обуславливает необходимость проведения дальнейших научных изысканий в этом направлении [57, 58].

Заключение

Распространенность кариеса, его осложнений и других стоматологических заболеваний представляет собой серьезную проблему для здравоохранения самых разных стран. Кариезом зубов поражаются дети всех возрастных групп, вне зависимости от возраста и расовой принадлежности. Поиск новых подходов, способов и методов профилактики распространения стоматологических заболеваний является актуальной задачей современного общества и требует привлечения специалистов разного профиля, а также разработки новых критериев по оказанию стоматологической помощи и профилактике основных стоматологических заболеваний.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Tungare S., Paranjpe A. Early Childhood caries. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing, 2023. Available at: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30570970/
2. Kassebaum N.J., Smith A.G.C., Bernabe E. Global, regional, and national prevalence, incidence, and disability-adjusted life years for oral conditions for 195 countries, 1990–2015: a systematic analysis for the global burden of diseases, injuries, and risk factors. *J. Dent. Res.* 2017; 96: 380–387. DOI: 10.1177/0022034517693566.
3. Хамадеева А. М., Горячева В. В., Ногина Н. В. Результаты 30-летнего внедрения программ профилактики в области стоматологии и перспективы сохранения стоматологического здоровья детей в Самарской области // *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2017. № 4. С. 73–76 [Khamadeeva A. M., Goryacheva V. V., Nogina N. V. The results of the 30-year implementation of prevention programs in the field of dentistry and the prospects for maintaining the dental health of children in the Samara region. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*. 2017; 4: 73–76. (In Russ.)]
4. Alshunaiber R., Alzaid H., Meaigel S. Early childhood caries and infant's oral health; pediatricians' and family physicians' practice, knowledge and attitude in Riyadh city, Saudi Arabia. *Saudi Dent. J.* 2019. Suppl. 31: 96–105. DOI: 10.1016/j.sdentj.2019.01.006.
5. Xiao J., Alkher N., Копычка-Kedzierawski D.T. Prenatal Oral Health Care and Childhood Caries Prevention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Caries Res.* 2019. 10: 1–11.
6. Кисельникова Л. П., Бояркина Е. С., Зуева Т. Е. Динамика поражаемости кариезом временных и постоянных зубов у детей в возрасте 3–13 лет г. Москвы // *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2015. № 3. С. 3–7. [Kisel'nikova L.P., Boyarkina E.S., Zueva T.E. Dynamics of the incidence of caries of temporary and permanent teeth in children aged 3–13 years in Moscow. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*. 2015; 3: 3–7. (In Russ.)]
7. Tinanoff N., Baez R.J., Diaz Guillory C. Early childhood caries epidemiology, aetiology, risk assessment, societal burden, management, education, and policy: Global perspective. *Int. J. Paediatr. Dent.* 2019; 29 (3): 238–248. DOI: 10.1111/ipd.12484.
8. Drury T.F., Horowitz A.M., Ismail A.I. Diagnosing and reporting early childhood caries for research purposes. A report of a workshop sponsored by the National Institute of Dental and Craniofacial Research, the Health Resources and Services Administration, and the Health Care Financing Administration. *J. Public Health Dent.* 1999; 59 (3): 192–197. DOI: 10.1111/j.1752-7325.1999.tb03268.x.
9. World Health Organization [Internet]. Available from internet: www.researchgate.net/publication/367204740_WHO's_Global_Oral_Health_Status_Report_2022_Actions_Discussion_Implementation. DOI: 10.1111/ODI.14516.
10. Fan C.C., Wang W.H., Xu T., Zheng S.G. Risk factors of early childhood caries (ECC) among children in Beijing – a prospective cohort study. *BMC Oral Health.* 2019; 19 (1): 34. DOI: 10.1186/s12903-019-0721-9.
11. Корчагина В. В. Лечение детей с высоким риском развития кариеса и низкой резистентностью зубных тканей // *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2017. № 3. С. 49–53. [Korchagina V.V. Treatment of children with high risk of caries and low resistance of dental tissues. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*. 2017; 3: 49–53. (In Russ.)] www.detstom.ru/jour/article/view/78.
12. Raja S.M., Mohan M., Jeevanandan G. Premature loss of primary teeth and developing malocclusion: A review. *J. Pharm. Res.* 2018; 12: 190–193. doi.org/10.1007%2F00784-020-03295-4.
13. Basir L., Rasteh B., Montazeri A., Araban M. Four-level evaluation of health promotion intervention for preventing early childhood caries: a randomized controlled trial. *BMC Public Health.* 2017; 17 (1): 767. DOI: 10.1111/ODI.14516.
14. Dye B.A., Hsu K-L. C. Afful J. Prevalence and measurement of dental caries in young children. *Pediatr. Dent.* 2015; 37: 200–216. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26063550/.
15. Moynihan P., Tanner L.M., Holmes R.D. Systematic Review of Evidence Pertaining to Factors That Modify Risk

of Early Childhood Caries. *JDR Clin. Trans. Res.* 2019. DOI: 10.1177/2380084418824262/

16. Wright W., Turner S., Anopa Y. Comparison of the caries-protective effect of fluoride varnish with treatment as usual in nursery school attendees receiving preventive oral health support through the Childsmile oral health improvement programme – the Protecting Teeth@3 Study: a randomised controlled trial. *BMC Oral Health.* 2015; 15: 160. DOI: 10.1186/s12903-015-0146-z.

17. Percival T., Edwards J., Barclay S. Early Childhood Caries in 3 to 5 Year Old Children in Trinidad and Tobago. *Dent. J.* 2019; 7 (1): 16. DOI: 10.3390/dj7010016.

18. Ferro R., Besostri A., Olivieri A. Survey of Caries Experience in 3- to 5-year-old Children in Northeast Italy in 2011 and Its Trend 1984–2011. *Oral Health Prev. Dent.* 2017; 15 (5): 475–481. DOI: 10.3290/j.ohpd.a38976.

19. Chen K.J., Gao S.S., Duangthip D. Early childhood caries and oral health care of Hong Kong preschool children. *Clin. Cosmet. Investig. Dent.* 2019; 11: 27–35. DOI: 10.2147/CCIDE.S190993.

20. Almoudi M.M., Hussein A.S., Abu Hassan M.I., Schroth R.J. Dental caries and vitamin D status in children in Asia. *Pediatr. Int.* 2019; 61 (4): 327–338. DOI: 10.1111/ped.13801.

21. Wu X.Y., Wang J.X., Cai T. Prevalence and influencing factors of deciduous caries in preschool children in Chongqing city. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2019; 37 (1): 81–86. DOI: 10.7518/hxkq.2019.01.016.

22. Calcagnile F., Pietrunti D., Pranno N. Oral health knowledge in pre-school children: A survey among parents in central Italy. *J. Clin. Exp. Dent.* 2019; 11 (4): 327–333. DOI: 10.4317/2Fjced.55378.

23. Терехова Т.Н., Шаковец Н.В., Мельникова Е.И. Дифференцированный подход к профилактике кариеса зубов у детей с различной вероятностью его развития // Стоматология детского возраста и профилактика. 2020. Т. 20. № 3 (75). С. 211–215. [Terekhova T.N., Shakovets N.V., Mel'nikova E.I. A differentiated approach to the prevention of dental caries in children with different probability of its development. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika.* 2020; 20: 211–215. (In Russ.)]

24. Самарина Т.И. Распространенность тяжелого раннего детского кариеса. Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 73-й научной сессии ВГМУ, 2018. С. 178–181. [Samarina T.I. Rasprostranennost' tyazhelogo rannego detskogo kariesa. Dostizheniya fundamental'noi, klinicheskoi meditsiny i farmatsii: materialy 73-i nauchnoi sessii VSMU, 2018. P. 178–181. (In Russ.)]

25. Косюга С.Ю., Балабина Т.С., Синицына Т.П. Стоматологический статус детского населения, проживающего в районе с повышенным содержанием фторидов в питьевой воде // Клиническая стоматология. 2015. № 4. С. 70–73. [Kosyuga S. Yu., Balabina T.S., Sinitsyna T.P. Dental status of the child population living in an area with a high content of fluorides in drinking water. *Klinicheskaya stomatologiya.* 2015; 4: 70–73. (In Russ.)]

26. Garbin C.A.S., Saliba T.A., Teruel G.P. Caries Experience in Preschool Children over a 10-year Period. *Oral Health Prev. Dent.* 2019; 17 (3): 263–266. doi.org/10.3290/j.ohpd.a42661

27. Ишмурзин П.В., Мачулина Н.А. Динамическая коррекция аномалий окклюзии у детей с ранним детским кариесом // Стоматология детского возраста и профилактика. 2016; 4: 53–56. [Ishmurzin P.V., Machulina N.A. Dynamic correction of occlusion anomalies in children with early childhood caries. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika.* 2016. № 4. С. 53–56. (In Russ.)]

28. Кисельникова Л.П., Сирота Н.А., Огарева А.А., Зуева Т.Е. Использование современных средств гигиены рта в целях повышения мотивации детей на стоматологическое здоровье // Стоматология детского возраста и профилактика. 2018. № 3. С. 48–52. [Kisel'nikova L.P., Sirota N.A., Ogaryova A.A., Zueva T.E. The use of modern oral hygiene products in order to increase children's motivation for dental health. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika.* 2018; 3: 48–52. (In Russ.)] doi.org/10.25636/PMP.3.2018.3.9.

29. Рутковская Л.В., Кузьминская О.Ю., Степанова М.С. Особенности клинического течения и лечения временных зубов у детей дошкольного и младшего школьного возраста // Стоматология детского возраста и профилактика. 2018. № 2. С. 61–64. [Rutkovskaya L.V., Kuz'minskaya O. Yu., Stepanova M.S. Features of the clinical course and treatment of temporary teeth in preschool and primary school age children. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika.* 2018; 2: 61–64. (In Russ.)] doi.org/10.25636/PMP.3.2018.2.11

30. Багдасарова О.А., Чигарина С.Е., Степанов Г.В. Методика оптимизации лечения воспаления пульпы временных

зубов // Известия Самарского научного центра РАН. Социальные, гуманитарные, медико-биологические науки. 2018. № 3. С. 67–71. [Bagdasarova O.A., Chigarina S.E., Stepanov G.V. Methods of optimizing the treatment of inflammation of the pulp of temporary teeth. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra RAS.* 2018; 3: 67–71. (In Russ.)] doi.org/10.33925/1683-3031-2020-20-4-275-287.

31. Шевченко О.Л., Елистратова М.И., Гармаш В.И., Старовойтова Е.Л. Особенности локализации кариозных поражений временных зубов у детей Дальневосточного региона // Здоровье и образование в XXI веке. 2017. № 12. С. 228–233. Shevchenko O.L., Elistratova M.I., Garmash V.I., Starovojtova E.L. Features of localization of carious lesions of temporary teeth in children of the Far Eastern region. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke.* 2017; 12: 228–233. (In Russ.)] dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2017-19-12-228-233.

32. Орозбекова М.М., Юлдашев И.М. Клинико-диагностические особенности течения кариеса молочных зубов у детей от 1 до 6 лет г. Ош // Экспериментальные и теоретические исследования в современной науке: сборник статей. Новосибирск, 2018. С. 47–52. [Orozbekova M.M., Yuldashev I.M. Clinical and diagnostic features of the course of caries of baby teeth in children from 1 to 6 years old in Osh. *Ekspperimental'nye i teoreticheskie issledovaniya v sovremennoi nauke: sbornik statei.* Novosibirsk, 2018. P. 47–52. (In Russ.)]

33. Lotto M., Strieder A.P., Ayala Aguirre P.E. et al. Parental v perspectives on early childhood caries: A qualitative study. *Int. J. Paediatr. Dent.* 2020; 30: 451–458. doi.org/10.1111/ipd.12622.

34. Ширяк Т.Ю., Салеев Р.А. Частота поражаемости кариесом временных зубов детей г. Казани. Стоматология – наука и практика, перспективы развития: материалы научно-практической конференции. Казань, 2017. С. 202–203. [Shiryak T. Yu., Saleev R. A. Chastota porazhaemosti kariesom vremennykh zubov detej g. Kazani. *Stomatologiya – nauka i praktika, perspektivy razvitiya: Conference proceedings.* 2017. P. 202–203. (In Russ.)]

35. Самохина В.И., Мацкиева О.В. Современные аспекты в диагностике и терапии хронического апикального периодонтита у детей в период функциональной нестабильности зубочелюстного аппарата: учебно-методическое пособие. Омск, 2017. 121 с. [Samokhina V.I., Matskieva O.V. *Sovremennye aspekty v diagnostike i terapii khronicheskogo apikal'nogo periodontita u detei v period funktsional'noi nestabil'nosti zuchelyustnogo apparata: Textbook.* Omsk, 2017. 121 p. (In Russ.)]

36. Хошевская И.А., Савушкина И.А., Гончарова С.В., Чибисова М.А. Стандарты эндодонтического лечения временных зубов, принятые в системе клиник МЕДИ // Институт стоматологии. 2017. № 2. С. 16–19. [Hoshchevskaya I.A., Savushkina I.A., Goncharova S.V., Chibisova M.A. Standards of endodontic treatment of temporary teeth adopted in the system of clinics of MEDI. *Institut stomatologii.* 2017. № 2. С. 16–19. (In Russ.)]

37. Карасева А.А., Маслак Е.Е. Структура поражения кариесом зубов у детей стоматологической поликлиники г. Королева // Dental Forum. 2017. № 4. С. 37. [Karasyova A.A., Maslak E.E. The structure of dental caries damage in children of the Korolev dental clinic. *Dental Forum.* 2017; 4: 37 (In Russ.)]

38. Шаковец Н.В., Романова О.С. Стоматологический статус детей с хроническим пульпитом временных зубов. Современные достижения стоматологии: сборник Всероссийской научно-практической конференции. Киров, 2018. С. 124–127. [Shakovets N.V., Romanova O.S. *Stomatologicheskii status detei s khronicheskim pul'питом vremennykh zubov. Sovremennye dostizheniya stomatologii.* Conference proceedings. Kirov, 2018. P. 124–127. (In Russ.)]

39. Patil S.S., Sarode S.C., Sarode G.S. et al. A bibliometric analysis of the 100 most cited articles on early childhood caries. *Int. J. Paediatr. Dent.* 2020; 30: 527–535. doi.org/10.1111/ipd.12641.

40. Андреева В.А., Бинсаровская Г.В., Валева З.Р., Тимчук Я.И. Анализ причин преждевременного удаления временных моляров у детей // Доклады Белорусского государственного университета информатики и электроники. 2016. № 7. С. 37–41. [Andreeva V.A., Bintsarovskaya G.V., Valeeva Z.R., Timchuk Ya.I. *Analiz prichin prezhdevremennogo udaleniya vremennykh molyarov u detei.* Doklady Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta informatiki i elektroniki. 2016; 7: 37–41. (In Russ.)]

41. Memarpour M., Fijan S., Asgary S., Keikhaee M. Calcium-Enriched Mixture Pulpotomy of Primary Molar Teeth with Irreversible Pulpitis. *A Clinical Study.* *Open Dent. J.* 2016; 10: 43–49. DOI: 10.2174/1874210601610010043

42. Абакарова З.М. Пульпит молочных (временных) зубов у детей // Новая наука: от идеи к результату. 2016. № 3 (2). С. 14–

16. [Abakarova Z. M. Pul'pit molochnykh (vremennykh) zubov u detei. *Novaya nauka: ot idei k rezul'tatu*. 2016; 3 (2): 14–16. (In Russ.)]
43. Al-Madi. E.M., Al Saleh, Bukhary M.M. Endodontic and Restorative Treatment Patterns of Pulpally Involved Immature Permanent Posterior Teeth. *Int. J. Dent*. 2018. Doi: 10.1155/2018/2178535.
44. Скрипкина Г.И. Клинико-лабораторные параметры субклинического течения кариозного процесса в детском возрасте // *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2017. № 4. С. 24–27. [Skripkina G.I. Clinical and laboratory parameters of the subclinical course of the carious process in childhood. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*. 2017; 4: 24–27. (In Russ.)]
45. Рикуччи Д., Сикейра Ж. Эндодонтология. Клинико-биологические аспекты. М.: Азбука, 2015. 415 с. [Rikuchchi D., Sikeya Zh. *Endodontologiya. Kliniko-biologicheskie aspekty*. Moscow: Azbuka, 2015. 415 p. (In Russ.)]
46. Аверьянов С.В., Гараева К.Л. Состояние микрофлоры пародонтальных пространств у детей с различным пародонтологическим статусом // *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2018. № 4. С. 4–9. [Aver'yanov S. V., Garaeva K. L. The state of the microflora of periodontal spaces in children with different periodontal status. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*. 2018; 4: 4–9. (In Russ.)] doi.org/10.25636/PMP.3.2018.4.1
47. Kinane D.F., Stathopoulou P.G., Papapanou P.N. Periodontal diseases. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2017; 3: P. 17038. DOI: 10.1038/nrdp.2017.38.
48. Смоляр Н.И., Малко Н.В. Динамика количества лейкоцитов в ротовой жидкости детей с хроническим катаральным гингивитом, проживающих на загрязненных территориях с дефицитом фтора и йода // *Стоматология*. 2019. № 2. С.67–70. [Smolyar N.I., Malko N.V. Dynamics of the number of leukocytes in the oral fluid of children with chronic catarrhal gingivitis living in contaminated areas with fluoride and iodine deficiency. *Stomatologiya*. 2019; 2: 67–70. (In Russ.)] DOI: 10.17116/stomat20199802167.
49. Dima S., Wang K., Chen J. Decision Tree Approach to the Impact of Parents' Oral Health on Dental Caries Experience in Children: A Cross-Sectional Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2018; 15 (4) Pii: E692. DOI: 10.3390/ijerph15040692.
50. Иванов В.С., Цебух Л.Б. Структура индексной оценки уровня гигиены полости рта и состояния тканей пародонта у детей дошкольного и младшего школьного возраста различных районов города Одессы (2014 год) // *Вестник стоматологии*. 2015. № 4. С. 58–65. [Ivanov V.S., Tsebukh L.B. Struktura indeksnoj ocenki urovnya gigieny polosti rta i sostoyaniya tkanej parodonta u detei doskol'nogo i mladshego shkol'nogo vozrasta razlichnykh raionov goroda Odessa (2014 god). *Vestnik stomatologii*. 2015; 4: 58–65 (In Russ.)]
51. Атежанов Д.О. Особенности проведения гигиены полости рта у детей раннего возраста // *Наука, новые технологии* и инновации Кыргызстана. 2017. № 1. С. 61–63. [Atezhanov D.O. Osobennosti provedeniya gigieny polosti rta u detei rannego vozrasta. *Nauka, novye tekhnologii i innovatsii Kyrgyzstana*. 2017; 1: 61–63. (In Russ.)] www.elibrary.ru/item.asp?id=28865651.
52. Абрамова Н.Е. Структура и распространенность поверхностных кариозных и некариозных поражений эмали постоянных и временных зубов у детей, обратившихся за плановой стоматологической помощью, в различных районах г. Санкт-Петербурга // *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2021. № 3 (79). С. 191–198. [Abramova N.E. The structure and prevalence of superficial carious and non-carious lesions of enamel of permanent and temporary teeth in children who sought routine dental care in various areas of St. Petersburg. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*. 2021; 3 (79): 191–198. (In Russ.)] doi.org/10.33925/1683-3031-2021-21-3-191-198.
53. Громова С.Н., Медведева М.С., Кайсина Т.Н. и др. Эпидемиологический статус детей города Кирова в 2022 году по критериям ВОЗ (2013) // *Вятский медицинский вестник*. 2023. № 4 (80). С. 69–73. [Gromova S.N., Medvedeva M.S., Kaisina T.N. et al. Epidemiological status of Kirov children in 2022 according to WHO criteria (2013). *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2023; 4 (80): 69–73. (In Russ.)]
54. Global oral health status report: towards universal health coverage for oral health by 2030 World Health Organization 2022. www.who.int/publications/i/item/9789240061484.
55. Ginnis J., Ferreira Zandoná A. G., Slade G. D. Measurement of Early Childhood Oral Health for Research Purposes: Dental Caries Experience and Developmental Defects of the Enamel in the Primary Dentition. *J. Methods Mol. Biol*. 2019; 1922: 511–523. DOI: 10.1007/978-1-4939-9012-2_39.
56. Нелюбина Е.О. Выявление интенсивности кариеса зубов у детей в организованных коллективах. Молодая наука – практическому здравоохранению: материалы 92-й итоговой научно-практической конференции имени академика Е.А. Вagnera. Пермь, 2019. [Nelyubina E. O. Vyuyavlenie intensivnosti kariesa zubov u detei v organizovannykh kolektivakh. Materialy 92-i itogovoi nauchno-prakticheskoi konferentsii imeni akademika E. A. Vagnera. Perm', 2019. (In Russ.)]
57. Детская терапевтическая стоматология / Под ред. Леонтьева В.К., Кисельниковой Л.П. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 952 с. (Серия «Национальные руководства»). [Leont'yev V.K., Kisel'nikova L. P., editors. *Detskaya terapevticheskaya stomatologiya*. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 952 p. (In Russ.)]
58. Кузьмина Э.М. Стоматологическая заболеваемость населения России. Учебное пособие / Под редакцией профессора Кузьминой Э.М.: ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, 2019, 236 с. [Kuz'mina E. M. *Stomatologicheskaya zaboлеваemost' naseleniya Rossii: Textbook*. Kuz'mina E.M., editor. Moscow: A.I. Evdokimov medical university; 2019. 236 p. (In Russ.)]

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УДК 616.33/34-053.2:616-003.6-089.87

DOI 10.24412/2220-7880-2024-3-105-107

СМЕРТЕЛЬНЫЙ ИСХОД ПОСЛЕ ПРОГЛАТЫВАНИЯ РЕБЕНКОМ АДСОРБЕНТА ORBEEZ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ОБТУРАЦИЕЙ КИШЕЧНИКА, НАПОЛНИВШЕГОСЯ УВЕЛИЧЕННЫМ В РАЗМЕРАХ ЭЛЕМЕНТОМ АДСОРБЕНТА^{1,2}Ефремов И. С., ²Аксельров М. А., ³Кудрицкий Н. В., ⁴Бибикова А. А., ²Ефремов А. И., ⁵Трушин П. В.¹Уральский филиал ФГКУ «Судебно-экспертный центр Следственного комитета Российской Федерации», Тюмень, Россия (625046, г. Тюмень, ул. Пермькова, 5а)²ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия (625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54), e-mail: akselero@mail.ru³Салехардское межрайонное отделение ГКУЗ ЯНАО «Областное бюро судебно-медицинской экспертизы», Салехард, Россия (629002, г. Салехард, ул. Глазкова, 2)⁴ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия (170100, г. Тверь, ул. Советская, 4)⁵ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52)

Прослеживается тенденция к увеличению случаев проглатывания различных предметов детьми. Ареол инородных тел разнообразны. От безвредных, химически и механически неагрессивных до опасных, объемных, с острыми углами, выделяющими вещества, повреждающие стенку органа или приводящие к механической перфорации стенки за счет сдавления. В зависимости от клинической картины и, самое главное, от вида инородного тела тактика лечения у детей очень разнообразна. Ошибка в диагностике может привести к печальному исходу. Гидрогелевые шарики – недавно появившаяся опасность для детей. Применяемые для украшения ваз и поддержания влажности почвы, могут, адсорбируя воду, увеличиваться в размерах, вызывая обтурационную непроходимость, перфорацию кишки, перитонит. Цель публикации: обратить внимание специалистов, занимающихся ургентной педиатрией, на возможность наличия инородного тела в желудочно-кишечном тракте, для выбора правильной тактики диагностики и лечения, что позволит минимизировать риск возникновения грозных осложнений.

Ключевые слова: инородные тела, желудочно-кишечный тракт, диагностика, лечение, дети.

FATAL RESULT AFTER A CHILD SWALLOWED OF ORBEEZ ADSORBENT WITH SUBSEQUENT OBTURATION OF THE INTESTINE, WITH A FILLED INCREASED ADSORBENT ELEMENT^{1,2}Efremov I. S., ²Aksel'rov M. A., ³Kudritsky N. V., ⁴Bibikova A. A., ²Efremov A. I., ⁵Trushin P. V.¹Ural branch of the «Forensic Expert Center of the Investigative Committee of the Russian Federation», Tyumen, Russia (625046, Tyumen, Permyakov St., 5a)²Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia (625023, Tyumen, Odesskaya St., 54), e-mail: akselero@mail.ru³Salekhard interdistrict department of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug «Regional Bureau of Forensic Medicine», Salekhard, Russia (629002, Salekhard, Glazkov St., 2)⁴Tver State Medical University, Tver, Russia (170100, Tver, Sovetskaya St., 4)⁵Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia (630091, Novosibirsk, Krasny Ave., 52)

There is a trend towards an increase in the incidence of swallowing various objects by children. The areola of foreign bodies is varied. From harmless, chemically and mechanically non-aggressive, to dangerous, voluminous, with sharp corners that release substances that damage the wall of the organ or lead to mechanical perforation of the wall due to compression. Depending on the level of the clinical picture and, most importantly, the type of foreign body, tactics in children are very diverse. An error in diagnosis can lead to a sad outcome. Hydrogel beads are a newly emerging hazard for children. Can they be used to decorate vases and maintain soil moisture by absorbing water and increase in size, causing obstructive obstruction and intestinal perforation, peritonitis.

The purpose of the publication is to alert specialists involved in emergency pediatrics to the possibility of the presence of a foreign body in the gastrointestinal tract with the choice of the correct diagnostic and treatment tactics, which will minimize the risk of serious complications.

Keywords: foreign bodies, gastrointestinal tract, diagnosis, treatment, children.

Введение

Инородное тело пищеварительного тракта представляет собой любой объект органического, неорганического, искусственного происхождения, случайно или намеренно проглоченный, введенный в просвет пищеварительного тракта или образовавшийся в самом организме, который по своему составу и расположению не может быть использован в качестве пищи [1, 2].

От 80% до 90% проглоченных инородных тел транзитом проходят пищеварительный тракт и выходят через заднепроходное отверстие без каких-либо осложнений, не требуя хирургических вмешательств [3]. Однако в ряде случаев наличие инородных тел в желудочно-кишечном тракте вызывает в органах брюшной полости воспалительные процессы, непроходимость кишечника, перфорацию полых органов, служащих причиной перитонита, забрюшинных и других флегмон, что нередко приводит к летальному исходу [4].

Определенную сложность данная патология представляет у детей младшего возраста, когда в силу возраста пациента крайне затруднен сбор анамнеза и жалоб больного.

Приводимое нами клиническое наблюдение поздней диагностики гидрогелиевого инородного тела в кишечнике у ребенка может представлять для детских врачей и врачей общей практики практический интерес.

Клиническое наблюдение

Пациент Р. (1 год 3 мес.) поступил в районную больницу на третьи сутки болезни с жалобами на рвоту до 5–6 раз в день, отсутствие стула, слабость, вялость. Первые два дня лечились дома самостоятельно. На третьи сутки обратились в поликлинику, где после осмотра врача-инфекциониста назначена терапия, направленная на восстановление водно-солевого и коррекцию кислотно-щелочного балансов. На фоне терапии отмечено ухудшение состояния, проявляющееся в многократной рвоте, в связи с чем через сутки ребенок доставлен бригадой скорой помощи в больницу. При осмотре состояние крайне тяжелое, кожные покровы и слизистые бледные, конечности холодные, температура тела 37,1 °С, дыхание поверхностное, шумное, 45 в минуту, тоны сердца приглушены, тахикардия до 130 в минуту, живот вздут, при пальпации во всех отделах напряженный, перистальтика кишечника не выслушивается. Начата противошоковая терапия. При зондировании желудка получено 60,0 мл содержимого с каловым запахом. Ультразвуковое исследование свободной жидкости в брюшной полости не выявило, отмечается отсутствие перистальтических волн в расширенных петлях кишечника. Бортом санитарной авиации ребенок переведен в окружную больницу с диагнозом: Острая кишечная непроходимость. Гемолитико-уремический синдром? Полиорганная недостаточность.

В окружной больнице ребенок осмотрен педиатром, хирургом, реаниматологом, выполнены рентгенография грудной клетки, компьютерная томография органов брюшной полости, на которой выявлены признаки кишечной непроходимости. На фоне интенсивной терапии отмечалось нарастание синдрома полиорганной недостаточности, что потребовало перевода ребенка на искусственную вентиляцию легких. Через сутки от момента поступления в окружную больницу наступила смерть ребенка.

На секции «в брюшной полости имеется 10 мл светлой соломенно-желтого цвета жидкости. В области петель тощей кишки при наружном осмотре определяется расширенный участок, с фибрином на серозной

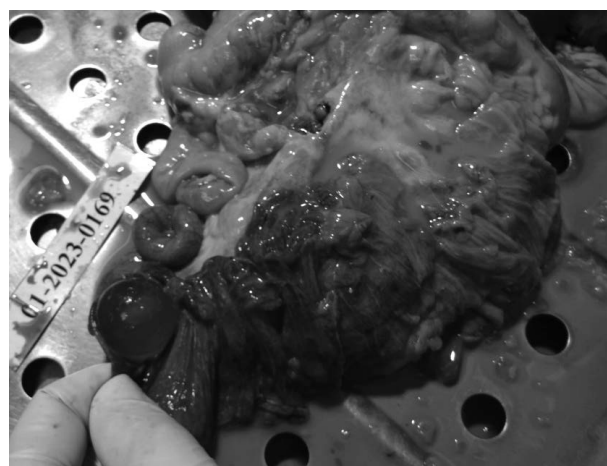


Рис. 1. Вид кишки с инородным телом

поверхности серовато-буроватых тонов. Листки брюшины с инъекцией сосудов. При пальпации в просвете кишечника определяется эластичный малоподвижный округлый предмет. Патологоанатомическое вскрытие остановлено, к столу приглашен судебно-медицинский эксперт ...».

Далее труп, через следственные органы, был перенаправлен на судебно-медицинскую экспертизу, в ходе которой в тощей кишке в 17 см от илеоцекального угла обнаружен оранжевый полупрозрачный эластичный шаровидный инородный предмет диаметром 2,7 см, полностью перекрывающий просвет кишечника. Выявлено наличие пролежня стенки кишки на одном из участков размерами 1×1,5 см, признаки перитонита (рис. 1).

Впоследствии следственными органами была предоставлена информация, что данный инородный предмет представлял собой разбухший, увеличенный в размерах элемент полимерного адсорбента торгового бренда Orbeez (рис. 2).

После получения данных дополнительных лабораторных исследований был установлен судебно-медицинский диагноз – Основной: Инородное тело (разбухший, увеличенный в размерах элемент полимерного адсорбента торгового бренда Orbeez) в просвете тощей кишки. Осложнения: Полное перекрытие просвета тощей кишки с развитием острой кишечной непроходимости, сдавления кишки и нарушением питания ее стенки, очагов некрозов в слизистой оболочке тонкого кишечника с выраженным отеком и воспалительно-клеточной инфильтрацией всех слоев стенки кишечника. Острый серозный перитонит. Острый серозный колит. Полиорганная недостаточность: кровоизлияния под плеврой лег-



Рис. 2. Инородное тело, извлеченное из просвета кишки.

ких, эпикардом сердца, в толще вилочковой железы, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови в органах с интерстициальным отеком (ДВС-синдром); очаги эмфиземы, дистелектазов и ателектазов в респираторной паренхиме легких, неравномерно выраженный альвеолярный отек ткани с десквамацией альвеолярного эпителия, повышенная проницаемость капиллярных стенок, мегакарицитоз в сосудах микроциркуляции, спазм внутрилегочных бронхов; отек вещества головного мозга; гидропическая дистрофия эпителия извитых канальцев почек; белковая дистрофия кардиомиоцитов в субэндокардиальной зоне миокарда, очаги волнообразной деформации; гиперплазия лимфоидной ткани селезенки, стенки толстого кишечника.

Обсуждение

Познавание мира у детей идет через исследование предметов. При недосмотре родителей предмет может быть проглочен [5]. Дети глотают любые распространенные в быту предметы, которые, в большинстве случаев свободно продвигаются по всему желудочно-кишечному тракту, не причиняя вреда здоровью [6]. Родители обращаются за медицинской помощью лишь замечая изменение в состоянии ребенка (слюнотечение, рвота, боль в животе, признаки дыхательной недостаточности) [7]. Некоторые авторы относят гидрогелиевые шарики к инертным инородным телам [8], другие видят в них опасность, так как при попадании в желудочно-кишечный тракт ребенка гранулы гидрогеля, всасывая воду, увеличиваются в размерах и создают обтурационную непроходимость кишечника [9]. Поздняя диагностика такого инородного тела приводит к пролежню и перфорации стенки кишки, перитониту [10].

В нашем наблюдении элемент адсорбента сыграл роковую роль. Проходя по желудочно-кишечному тракту, инородное тело значительно увеличилось в размерах, привело к кишечной непроходимости, повреждению стенки кишки и к распространению кишечного содержимого в брюшной полости.

Данный пример наглядно демонстрирует, как новинки технологических изделий, внедряясь в нашу жизнь, несут за собой не только пользу, но и риск для жизни и здоровья детей. Информированность родителей и хранение в недоступном месте мелких предметов могут позволить предотвратить их попадание к детям, которые, познавая мир, берут в рот все новое и интересное.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Инородное тело в пищеварительном тракте. Национальные клинические рекомендации. 2021. 81 с. [Inorodnoe telo v pichevaritel'nom trakte. Natsionalnie klinicheskie rekomendatsii. 2021. 81 p. (In Russ.)]
2. Краля И.В., Литвинов Д.В., Бакалов И.А., Копин Е.Ж. Эзофагоскопия при лечении пациентов с инородными телами пищевода // Медицинская наука и образование Урала. 2008. Т. 9. № 3 (53). С. 18–19. [Kralya I.V., Litvinov D.V., Bakalov I.A., Kopin E.Zh. Esophagoscopy in the treatment of patients with esophageal foreign bodies. *Meditinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2008; 9 (3): 18–19. (In Russ.)]
3. Milton T. Smit, Roy K. H. Wong Foreign bodies. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2007 Apr; 17 (2): 361–82, VII. DOI: 10.1016/j.giec.2007.03.002.
4. Бебуршвили А.Г., Мандриков В.В., Акинчиц А.Н. Инородные тела желудочно-кишечного тракта. Учебно-методическое пособие для врачей-интернов, клинических ординаторов, хирургов и эндоскопистов. Изд-во ВолГМУ, Волгоград. 2007. 33 с. [Beburishvili A.G., Mandrikov V.V., Akinchits A.N. Inorodnye tela zheludochno-kishechnogo trakta. Educational and Methodical Manual. VolGGMU; Volgograd, 2007. 33 p. (In Russ.)]
5. Аксельров М.А., Иванов Д.В., Дадашева С.М., Сергиенко Т.В., Уздимаева С.К. Длительное нахождение инородного тела в пищеводе у ребенка грудного возраста // Детская хирургия. 2022. Т. 26. № 5. С. 295–298. [Akselrov M.A., Ivanov D.V., Dadasheva S.M., Sergienko T.V., Uzdimaeva S.K. Prolonged presence of a foreign body in the esophagus of an infant. *Detskaya khirurgiya*. 2022; 26 (5): 295–298 (In Russ.)]
6. Шапкина А.Н., Шмырева Е.С., Яковлева Е.П., Козлова М.В., Чернышенко Т.С. Множественные магнитные инородные тела желудочно-кишечного тракта у детей // Тихоокеанский медицинский журнал. 2021. № 4. С. 62–64. [Shapkina A.N., Shmyreva E.S., Yakovleva E.P., Kozlova M.V., Chernyshenko T.S. Multiple magnetic foreign bodies of the gastrointestinal tract in children. *Tichookeanskii meditsinskii zhurnal*. 2021; 4: 62–64. (In Russ.)] DOI: 10.34215/1609-1175-2021-4-62-64.
7. Турсунов К.Т., Мендигалиев Е.К., Сагымбаева А.А. Инородные тела тонкой кишки у ребенка // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2019. № 4. С. 77–79. [Turunov K.T., Mendigaliev E.K., Sagymbaeva A.A. Foreign bodies of the small intestine in a child. *Khirurgia. Zhurnal im N.I. Pirogova*. 2019; 4: 77–79 (In Russ.)] doi: 10.17116/hirurgia201904177.
8. Соколов Ю.Ю., Коровин С.А., Донской Д.В., Туманян Г.Т., Дзядчик А.В. Хирургическое лечение детей с осложнениями инородных тел желудочно-кишечного тракта // Медицинский совет. 2021. № 11. С. 221–225. [Sokolov Yu.Yu., Korovin S.A., Donskoy D.V., Tumanyan G.T., Dzyadchik A.V. Surgical treatment of children with complications of foreign bodies of the gastrointestinal tract. *Meditinskii совет*. 2021; (11): 221–225. (In Russ.)] doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-221-225.
9. Hodges N.L., Denny S.A., Smith G.A. Rare-Earth Magnet Ingestion-Related Injuries in the Pediatric Population: A Review. *Am.J. Lifestyle Med.* 2015 Jul 22; 11 (3): 259–263. doi:10.1177/1559827615594336
10. Петлах В.И. Инородные тела желудочно-кишечного тракта у детей: классификация, диагностика и тактика лечения // Лечение и профилактика. 2021; 11 (2), 52–61. [Petlach V.I. Foreign bodies of the gastrointestinal tract in children: classification, diagnosis and treatment tactics. *Lechenie i profilaktika*. 2021; 11 (2): 52–61. (In Russ.)]

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ И МЕДИКОСОЦИАЛЬНОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ ПРИ УСТАНОВЛЕНИИ ПОСЛЕДСТВИЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВЫХ ТРАВМ

¹Фокина Е.В., ^{1,2}Баринов Е.Х., ¹Дмитриева Н.В., ³Мальцев А.Е., ¹Черкалина Е.Н.

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия (127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1), e-mail: ev.barinov@mail.ru

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки России, Москва, Россия (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6)

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

Цель исследования: на примере судебно-экспертного случая по материалам дела рассмотреть согласованность решений врача – судебно-медицинского эксперта и врача – медико-социального эксперта при определении процентов стойкой утраты трудоспособности и процентов утраты профессиональной трудоспособности. В статье представлены результаты комплексной судебно-медицинской экспертизы случая дорожно-транспортного происшествия столкновения транспортного средства с пешеходом, который получил телесные повреждения. Результаты исследования были изложены с указанием всех этапов лечения и наблюдения больной. Поэтапно показано развитие и прогрессирование заболевания, которое в конечном итоге привело к инвалидности. Последствия черепно-мозговых травм являются актуальной судебно-медицинской и медико-социальной проблемой ввиду высокого числа посттравматических изменений систем организма, тяжелых форм течения заболевания, инвалидности и смертности трудоспособного населения. Совместная работа судебно-медицинских и медико-социальных экспертов при установлении утраты общей и профессиональной трудоспособности в процентах позволит судебным органам установить возмещение вреда, причиненного повреждением здоровья с возмещением убытков за потерю трудоспособности.

Ключевые слова: судебно-медицинская экспертиза, медико-социальная экспертиза, экспертная оценка утраты общей трудоспособности, экспертная оценка утраты профессиональной трудоспособности.

COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF FORENSIC AND MEDICAL AND SOCIAL EXAMINATION IN THE EVALUATION OF CONSEQUENCES OF TRAUMATIC BRAIN INJURIES

¹Fokina E. V., ^{1,2}Barinov E. Kh., ¹Dmitrieva N. V., ³Mal'tsev A. E., ¹Cherkalina E. N.

¹Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov Moscow, Russia (127473, Moscow, Delegatskaya St., 20, build. 1), e-mail: ev.barinov@mail.ru

² Russian University of Peoples' Friendship, Moscow, Russia (117198, Moscow, Miklucho-Maklay St., 6)

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

The purpose of the study was to consider the concurrency of the decisions of a forensic medical expert and a medical and social expert in determining the degree of persistent disability on the example of a forensic case based on the case file. The article presents the results of a comprehensive forensic examination of the case of a traffic accident when a vehicle collided with a pedestrian who was injured. The article presents the results of the study present treatment of the patient at all the stages and follow-up. The development and progression of the disease, which ultimately led to disability, is shown in stages. The consequences of traumatic brain injuries (TBI) are an urgent forensic, medical and social problem due to various post-traumatic changes in body systems, severe form of the disease, disability and mortality of the working-age population. The joint work of forensic and medical and social experts evaluating the degree of the victim's disability will allow the judicial organs to establish compensation for harm caused by health damage as well as compensation for disability.

Keywords: forensic examination, medical and social examination, expert assessment of disability.

Введение

При решении вопросов медико-социального характера в судебной медицине проводятся комиссионные или комплексные экспертизы по назначению (постановлению, определению) лица или органа (правоохранительными органами, судом) [1, 2]. Данные экспертные исследования связаны с необходимостью определения степени утраты профессиональной трудоспособности и степени тяжести вреда, причиненного здоровью, в случаях различных видов травм и их последствий, связанных с потерей производительной способности, возникновением психического расстройства и т.п. Комплексный подход в решении ряда вопросов очень важен для определения степени выраженности функциональных нарушений пострадавших [1, 2].

Цель исследования: на примере судебно-экспертного случая по материалам дела рассмотреть согласованность решений врача – судебно-медицинского эксперта и врача – медико-социального эксперта при определении процентов стойкой утраты трудоспособности и процентов утраты профессиональной трудоспособности.

В статье представлены результаты комплексной судебно-медицинской экспертизы случая дорожно-транспортного происшествия – столкновения транспортного средства с пешеходом, который получил телесные повреждения.

Экспертное наблюдение

Из материалов уголовного дела следует: «18 декабря 2002 г. на проезжей части в г. Москвы, с участием водителя Д., управлявшего автомобилем ЗИЛ-130, и пешехода Л. произошло дорожно-транспортное происшествие, в результате которого гр-ка Л., 1976 г.р., получила следующие повреждения: сочетанная травма, закрытая травма груди и живота, перелом ребер слева, разрыв селезенки, ЗЧМТ (закрытая черепно-мозговая травма), перелом затылочной кости, ушиб головного мозга. Осложнение: внутрибрюшное кровотечение.

При поступлении гр-ки Л. в лечебное учреждение у нее было диагностировано по КТ исследованию: признаки мелкоочаговых ушибов правой (1,5×7 см) и левой (1,7×13 см) лобных долей, линейного перелома затылочной кости. Повышение плотности по задним отделам

межполушарной щели, конвекситальное САК. Патологистологическое исследование ткани селезенки: мало-кровна, строма обнажена, фолликулы многочисленны, с единичными центрами размножения; в краях дефектов – кровоизлияния из гемолизированных эритроцитов с незначительной примесью фибрина и полинуклеаров. Заключение: травма селезенки.

Осмотр в отделении о/р. Заключение: тяжесть состояния больной обусловлена сочетанной травмой, переломом 7–10 ребер слева, ушибом головного мозга, закрытой травмой живота, гемоперитонеумом. Заключение нейрохирурга: перелом затылочной кости, ушиб головного мозга, внутричерепная гематома, ушибы и ссадины мягких тканей головы. Была проведена гемотрансфузия. 19.12.2002 г. осмотр о/х. Заключение: закрытая травма живота, гемоперитонеум. 19.12.2002 г. проведена лапаротомия, спленэктомия. 20.12.2002 г.

Неврологический статус: уровень сознания оценить невозможно из-за седации. Зрачки D=S, глазодвигательных нарушений нет. Лицо асимметрично. Язык по средней линии. Умеренный менингеальный синдром в виде ригидности мышц затылка и с-ма Кернига с двух сторон. Парезов в конечностях нет. 20.12.2002 г. рентгенография грудной клетки: слева в н/поле пневмоническая инфильтрация. 20.12.2002 г. тяжесть состояния больной обусловлена сочетанной травмой, объемом и сроком оперативного вмешательства. Подтвержден ушиб головного мозга средней степени. Больной проводилась интенсивная терапия. При КТ головного мозга признаки мелкоочаговых ушибов головного мозга, плоскостной гематомы лобной области 2 см куб., линейного перелома затылочной кости. Больная осмотрена нейрохирургом: хирургическое вмешательство больной не показано, рекомендовано консервативное лечение. После проведенного комплексного лечения выписана 10.01.2003 г. под наблюдением хирурга и невропатолога в поликлинику по месту жительства...»

С 09.06.2003 г. по 20.06.2003 г. пациентка Л. проходила лечение в стационаре по экстренным показаниям в отделении неврологии «с диагнозом: последствия перенесенной тяжелой ЧМТ (18.12.2002 г.) с переломом затылочной кости, ушибом головного мозга с формированием посттравматической энцефалопатии с наличием постконтузионного очага лобной области, стойкой ангиодистонической цефалгией, частыми гипертензионно-гидроцефальными кризами, выраженными координаторными, умеренными мнестическими нарушениями. Состояние после перенесенного гипертензионного криза. За прошедшие месяцы сохраняется стойкая головная боль, которая периодически усиливается, чаще в утренние часы до тошноты, повторной рвоты, головокружение, шаткость при ходьбе, плохая память, сон, слабость. Неврологический осмотр выявил эмоциональную лабильность, снижение памяти, на вопросы отвечает после латентной паузы, зрачки, глазные щели равны, установочный нистагм при боковых отведениях, лицо симметрично. Сухожильные рефлексы оживлены, больше с ног, координаторные пробы выполняет с промахиванием с двух сторон. В позе Ромберга неустойчива... Походка атактическая. Трemor век и кончиков пальцев. Дистальный гипергидроз. Прошла лечение, выписана с остаточными явлениями ЧМТ (ушиба мозга, субдуральной гематомы, переломом затылочной кости), умеренно-выраженным гипертензивным синдромом, астено-невротическим синдромом, выраженной ангиопатией сетчатки...». Результаты проведенных диагностических исследований: «ЭхоЭГ: Смещения средин-

ных структур мозга не выявлено. Косвенные признаки внутричерепной гипертензии. По РКТ головного мозга: Срединные образования не смещены. Субарахноидальные пространства и цистерны основания мозга неравномерно расширены. Желудочки обычной конфигурации, умеренно расширены. В лобной области гиподенсный очаг 26×28 мм без масс-эффекта. Линия бывшего перелома затылочной кости. Закл.: Постконтузионный очаг лобных долей мозга. Бывший перелом затылочной кости. Открытая гидроцефалия. ЭЭГ: Ирритативный тип, умеренно-выраженная дизритмия, порог судорожной готовности снижен незначительно. РЭГ: Пульсовое кровенаполнение умеренно снижено в правых отведениях, межполушарная асимметрия в бассейне позвоночных артерий, D больше S. Тонус крупных сосудов в норме. Тонус мелких и средних артерий умеренно снижен. Эластические свойства артерий умеренно снижены. Затруднен венозный отток из полости черепа. Рентгенокомпьютерная томография. Заключение: Постконтузионный очаг лобных долей мозга. Бывший перелом затылочной кости. Открытая гидроцефалия. Электроэнцефалограмма 06.2003 г., диагноз – последствия ЧМТ. Фоновая ЭЭГ синхронизированная, дизритмична умеренно. Региональные различия выражены... Межполушарная асимметрия: амплитудная частотная в виде преобладания бQ αβ справа, слева спонтанная реактивная нерезко умеренно выраженная. Очаговая патологическая активность: отсутствует, имеется в виде бQ αβ – активности в О Р С F Та Тр справа, слева нерезко умеренно выраженная. Порог судорожной готовности снижен: незначительно. Эпилептическая активность: отсутствует. Заключение: Нормальный тип ЭЭГ. Не резко ирритативный тип. Не резко умеренно выраженная дизритмия...»

С 28.04.2004 г. по 14.05.2004 г. находилась в неврологическом отделении стационара «с диагнозом: посттравматическая энцефалопатия 2-й степени на фоне последствий перенесенной тяжелой ЧМТ (18.12.2002) (с переломом затылочной кости, ушибом головного мозга) с наличием постконтузионного очага, кист лобной области, стойкой ангиодистонической цефалгией, частыми гипертензионно-гидроцефальными кризами, выраженными координаторными, умеренными мнестическими нарушениями, эпилептиформными зрительными феноменами. Гипертензионно-гидроцефальные кризы. Жалобы на головную боль, периодически усиливающуюся до интенсивной, с тошнотой и рвотой, общую слабость, головокружение, шаткость при ходьбе, плохой сон, память, периодические судороги в левой ноге, несколько раз в неделю зрительные галлюцинации в виде фигурок животных...». По данным диагностических исследований: ЭхоЭГ: Смещения срединных структур мозга не выявлено. Гидроцефальные признаки выражены. ЭЭГ: Умеренная дизритмия, обедненный тип. РЭГ: Пульсовое кровенаполнение в пределах нормы. Межполушарной асимметрии нет. Тонус крупных сосудов незначительно повышен в бассейне внутренних сонных артерий. Тонус мелких и средних артерий умеренно снижен. Эластические свойства артерий умеренно снижены. Незначительно затруднен венозный отток из полости черепа. Нейрохирург: Последствия перенесенной тяжелой черепно-мозговой травмы. Гидроцефально-гипертензионный синдром. Посттравматический арахноидит. Вегетативная неустойчивость. Посттравматическая цефалгия. Травматическая энцефалопатия 2 стадии. Окулист: Слабовыраженная ангиопатия сетчатки. Психиатр: Умеренно-выраженные интеллектуально-мнестические нарушения на фоне последствия ЧМТ.

С 26.04.2005 г. по 06.05.2005 г. находилась на стационарном лечении «с диагнозом: Посттравматическая энцефалопатия II стадии на фоне последствий перенесенной тяжелой ЧМТ (18.12.2002 (с переломом затылочной кости, ушибом головного мозга)). С наличием постконтузионного очага, кист лобной области, стойкой ангиодистонической цефалгией, частыми гипертензионно-гидроцефальными кризами, выраженными координаторными нарушениями, эпилептиформными зрительными феноменами, стадия декомпенсации. Данная картина заболевания подтверждается местными проявлениями в сочетании с общемозговой симптоматикой, локальным болевым синдромом и неврологической симптоматикой. Жалобы на упорную головную боль, периодически усиливающуюся до интенсивной, с тошнотой и рвотой, общую слабость, головокружение, шаткость при ходьбе, плохой сон, память, периодически судороги в левой ноге, несколько раз в неделю зрительные галлюцинации. Объективно: в сознании. Рассеяна, когнитивные нарушения, память снижена на прошедшие и текущие события, анамнез излагает спутанно, на вопросы отвечает после латентной паузы, зрачки, глазные щели равны, установочный нистагм при боковых отведениях. Лицо симметрично. Сухожильные рефлексы оживлены, больше с ног, координаторные пробы выполняет с промахиванием с двух сторон. Походка атактическая. Тремор век и кончиков пальцев. Дистальный гипергидроз. Состояние на фоне лечения с некоторым улучшением, но неврологическая симптоматика сохраняется. Выписывается под наблюдение невролога по месту жительства...».

Из акта освидетельствования в Бюро МСЭ от 30.06.2004 г. известно «...Жалобы на постоянные головные боли, головокружения, неустойчивость при ходьбе, снижение памяти, раздражительность, снижение настроения, снижение работоспособности. Общее состояние относительно удовлетворительное, сознание ясное, но несколько адинамично, безучастна к окружающему. Сознание сохранено. Эмоционально лабильна. Тревожна. Агрессивна. Дисфорична. Память снижена. Зрачки равные. Движение глазных яблок ограничено. В позе Ромберга неустойчива. Тремор рук и mimопопадание в позе Ромберга... Данные врачей других специальностей: реабилитационный прогноз благоприятный. 16.03.04 г. составлена ИПР. Инвалид 2-й группы. Не работает с 1999 г., трудовой стаж 2 года. Установка на труд отрицательная, нуждается в медицинской реабилитации. Диагноз: Основной диагноз: последствия перенесенной тяжелой ч/м травмы с переломом затылочной кости, ушибом головного мозга с формированием посттравматической энцефалопатии с наличием постконтузионных очагов лобной области. Нетрудоспособна. Причина инвалидности – ограничение к трудовой деятельности второй степени. Обоснование экспертного решения – имеются нарушения со стороны ЦНС, выраженные умеренно, с умеренным ограничением основных функций организма, и приводящие к нарушению основных категорий жизнедеятельности: органы передвижения 2-й ст., общение 1-й ст., труд 2-й ст., что дает основания для 2-й группы инвалидности...». В процессе исследования были выявлены признаки выраженной депрессивной реакции в рамках адаптационного синдрома, проявляющиеся в выраженном эмоциональном дискомфорте, напряжении, снижении настроения, раздражительности, неуверенности в себе, низкой мотивации достижения, замкнутости, а также склонности к острому переживанию неудач, к волнениям, аффективной насыщенности переживаний. Таким образом, на первый план в процессе исследова-

ния выступают: замедленный темп психической деятельности, снижение концентрации и сосредоточения, трудности включения в работу, признаки утомляемости, истощаемости, тугоподвижность, снижение объема слухоречевой памяти и опосредованного запоминания. Со стороны личностной сферы выявляются признаки выраженной депрессивной реакции в рамках адаптационного синдрома, проявляющиеся в выраженном эмоциональном дискомфорте, напряжении, снижении настроения, раздражительности, неуверенности в себе, низкой мотивации достижения, замкнутости, а также склонности к острому переживанию неудач, к волнениям, аффективной насыщенности переживаний... Полный диагноз: посттравматическая энцефалопатия со стойкими цефалгическими, цереброастеническими, вестибуло-атактическими синдромами. Последствия тяжелой ЗЧМТ от 18.12.2002 г.: ушиба головного мозга, перелома затылочной кости с умеренными мнестико-когнитивными нарушениями, астено-депрессивным синдромом... беспокоят сильные головные боли, нарушение сна, памяти, быстрая утомляемость, невротические расстройства, периодические подергивания в нижних конечностях. Эпилептические припадки. Рекомендовано проведение комплексной судебно-медицинской экспертизы.

В результате проведенной в 2021 г. комплексной судебно-медицинской экспертизы, с привлечением медико-социального эксперта, комиссия экспертов пришла к следующим выводам: «...Изучив представленные на исследование медицинские документы на имя гр-ки Л., экспертная комиссия установила: гр. Л. получила указанные выше повреждения в результате дорожно-транспортного происшествия 18.12.2002 г., которое послужило основной причиной данного вида травмы. Травма головы стала причиной развития у гр-ки Л. (данные КТ, МРТ) посттравматической энцефалопатии (локальные глиозно-атрофические изменения в лобных долях) со стойкими цефалгическими, цереброастеническими, вестибуло-атактическими синдромами. Последствия тяжелой ЗЧМТ от 18.12.2002 г.: ушиб головного мозга, перелом затылочной кости с умеренными мнестико-когнитивными нарушениями, астено-депрессивным синдромом. Левосторонняя пирамидная недостаточность, частые синкопальные состояния. Выраженное невротическое расстройство. В соответствии с имеющимися последствиями травмы у гр-ки Л. была установлена инвалидность 2-й группы в период с 2003–2005 г.»

Изучив представленные на исследование медицинские документы на имя гр-ки Л., результаты проведенного очного освидетельствования, совместно с врачом – медико-социальным экспертом и врачом-психиатром экспертная комиссия пришла к выводам: Согласно «Приложению к Медицинским критериям определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека, утвержденным приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 24 апреля 2008 г. № 194н», ссылаясь на «Таблицу процентов стойкой утраты общей трудоспособности в результате различных травм, отравлений и других последствий воздействия внешних причин», с утратой трудоспособности в связи со случаем от 18 декабря 2002 г. у гр-ки Л. имеются значительные нарушения координации, выраженное повышение тонуса мышц и снижение силы в конечностях, снижение интеллекта, ослабление памяти, эпилептические припадки, что в соответствии с таблицей процентов стойкой утраты трудоспособности определяется по п. 2в – 60% (шестьдесят процентов).

При осуществлении данной комплексной судебно-медицинской экспертизы совместно со специалистами по медико-социальной экспертизе используются понятия, категории, положения и критерии, предусмотренные п. 6.12. Приказа Минздравсоцразвития РФ от 24.04.2008 № 194н (ред. от 18.01.2012) «Об утверждении Медицинских критериев определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека», Федеральным законом от 24 июля 1998 года № 125-ФЗ «Об обязательном социальном страховании от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний», Постановлением Правительства РФ от 16.10.2000 № 789 (ред. от 25.03.2013) «Об утверждении Правил установления степени утраты профессиональной трудоспособности в результате несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний» согласно Приказу Минтруда России от 17.12.2015 № 1024н (далее – Классификации). К основным категориям жизнедеятельности человека относятся: а) способность к самообслуживанию; б) способность к самостоятельному передвижению; в) способность к ориентации; г) способность к общению; д) способность контролировать свое поведение; е) способность к обучению; ж) способность к трудовой деятельности.

Из представленных копий документов следует, что гр-ка Л. в 2002 году в результате ДТП получила тяжелую закрытую черепно-мозговую травму с ушибом головного мозга, по последствиям которой с 2003 по 2005 год признавалась инвалидом второй группы (в 2004 году, по заключению бюро МСЭ, имелись ограничения способности к трудовой деятельности второй степени), диагностированные последствия ЧМТ сопровождались выраженными нарушениями функций организма. В последующие годы гр-ка Л. на освидетельствование в учреждение МСЭ не направлялась. Согласно данным медицинских учреждений за период с 2005 по 2020 гг., диагностированные у гр-ки Л. последствия ЗЧМТ сопровождались умеренно выраженными нарушениями психических и статодинамических функций. Из заключения клиничко-диагностического центра известно следующее: электроэнцефалография от 05.2019 г.: резко ирритативный тип с гиперреактивностью, умеренно выраженная дизритмия, умеренно выраженная дезорганизация, умеренно выраженные изменения ЭЭГ по органическому типу. Консультация нейрофизиолога от 06.2019 г.: изменения умеренные, на грани с выраженными изменениями БЭА головного мозга, общемозгового характера, с признаками умеренной дисфункции срединностволовых и подкорковых структур с признаками их ирритации, с некоторым усилением выраженности МВА в передних отделах обоих полушарий. Реакция активации сохранена. Реакция на фотостимуляцию слабая, с нерезким нарастанием раздражений стволовых структур на высоких частотах. Реакция на гипервентиляцию слабая, с усилением дезорганизации корковой ритмики. ЭЭГ от 08.2019 г.: изменения биоэлектрической активности головного мозга ирритативного характера, с преобладанием медленных ритмов в передних отделах, с периодической негрубой межполушарной асимметрией, отмечается заинтересованность неспецифических стволовых отделов мозга. Также в медицинских документах имеется заключение психолога: Испытуемая контактна. В беседе и во время экспериментально-психологического обследования (ЭПО) медлительна, инструкции с первого предъявления усваивает не в полном объеме, в процессе выполнения методик задерживается. На вопросы отвечает по существу, односложно, речь без нарушений. Фон

настроения ровный. Темп работы средний, отмечаются некоторые проявления утомляемости к концу обследования в виде снижения работоспособности. Жалобы предъявляет на слабость, утомляемость, ухудшение памяти на текущие события, трудности концентрации внимания, плохой сон. К процедуре обследования относится адекватно. На момент обследования выявлено: внимание по методике Шульте – умеренной степени, снижение функций произвольного внимания (52//61//72//80//85//), истощаемость; Память по методике запоминания: 10 слов, объем кратковременной оперативной памяти и отсроченного воспроизведения – умеренной степени снижения: д/з 4; 5; 4; 6; 5/5 слов; Мышление по методикам обобщения, сравнения, исключения предметов, понимание переносного смысла пословиц, учитывая возраст и образовательный уровень: выявляется замедленность ассоциативных процессов; эмоционально-волевая сфера: по т. Люшера – 42053617/42056317: беспокойство и импульсивность, вызванные эмоциональной неудовлетворенностью. Заключение: по результатам ЭПО выявлены изменения психических процессов 2-й степени по астеническому типу (преимущественно за счет снижения мнестических функций и истощаемости произвольного внимания), в эмоционально-волевой сфере 2-й степени.

Заключение офтальмолога: выраженная ангиопатия сетчатки.

В соответствии со статьей 3 вышеназванного Федерального закона, профессиональная трудоспособность – способность человека к выполнению работы определенной квалификации, объема и качества; степень утраты профессиональной трудоспособности – выраженное в процентах стойкое снижение способности застрахованного осуществлять профессиональную деятельность до наступления страхового случая.

Таким образом, в данном случае, согласно данным представленной медицинской документации, данным освидетельствования, у гр-ки Л. имелись ограничения основных категорий жизнедеятельности (способность к самостоятельному передвижению, способность к общению) в виде умеренных нарушений координации и равновесия, головокружения, целевой моторики (пальцевосовая проба), включая нарушения ходьбы и стояния (опора на трость), умеренные атактические нарушения, что соответствует 60% стойкой утраты трудоспособности, а также выявлены изменения психических процессов 2-й степени по астеническому типу (преимущественно за счет снижения мнестических функций и истощаемости произвольного внимания).

Обсуждение

Последствия черепно-мозговых травм являются актуальной судебно-медицинской и медико-социальной проблемой ввиду высокого числа посттравматических изменений систем организма, тяжелых форм течения заболевания, инвалидности и смертности трудоспособного населения [3–10]. Совместная работа судебно-медицинских и медико-социальных экспертов при установлении утраты общей и профессиональной трудоспособности в процентах позволит судебным органам установить возмещение вреда, причиненного повреждением здоровья, с возмещением убытков за потерю трудоспособности [1, 2, 11, 12].

Проведение судебно-медицинских экспертиз по вопросам, относящимся к области медико-социальной экспертизы, требует от экспертов специальных профессиональных знаний, а также знаний значительного

числа законов и нормативно-правовых актов в области медицины, медико-социальной экспертизы.

Определенный интерес для медицины в целом, а также для практической и научной деятельности судебно-медицинских и медико-социальных экспертов представляют результаты судебно-медицинских экспертиз по установлению утраты общей и профессиональной трудоспособности пострадавшими вследствие черепно-мозговых травм, как с легкими, так и с тяжелыми последствиями.

Заключение

Проведенные в рамках судебно-медицинской экспертизы исследования и анализ медицинских и медико-экспертных документов пострадавших показали, что последствия черепно-мозговой травмы, особенно по прошествии достаточно длительного времени, следует дифференцировать с сопутствующими заболеваниями головного мозга, врожденными и приобретенными, с индивидуальными особенностями данного вида травмы и возможностями восстановительных процессов организма.

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. Судебно-медицинская экспертиза в гражданском судопроизводстве по медицинским делам (монография). М.: НП ИЦ «ЮрИнфоЗдрав». 2013. 164 с. [Barinov E.Kh. Sudebno-meditsinskaya ekspertiza v grazhdanskom sudoproizvodstve po meditsinskim delam. [Monograph] Moscow: YurInfoZdrav; 2013. 164 p. (In Russ.)]
2. Баринов Е.Х. Потребности Гражданского судопроизводства в судебной медицине (монография). LAP LAMBERT Academic Publishing RU. 2017. 192 с. [Barinov E.Kh. Potrebnosti Grazhdanskogo sudoproizvodstva v sudebnoi meditsine. [Monograph]. LAP LAMBERT Academic Publishing RU; 2017. 192 p. (In Russ.)]
3. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 12 мая 2010 г. № 346н «Об утверждении Порядка организации и производства судебно-медицинских экспертиз в государственных судебно-экспертных учреждениях Российской Федерации». [Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of May 12, 2010 No. 346n «Ob utverzhdenii Poryadka organizatsii i proizvodstva sudebno-meditsinskikh ekspertiz v gosudarstvennykh sudebno-ekspertnykh uchrezhdeniyakh Rossiiskoi Federatsii». (In Russ.)]
4. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 24.04.2008 № 194н (ред. от 18.01.2012) «Об утверждении Медицинских критериев определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека» (Зарегистрировано в Минюсте РФ 13.08.2008 № 12118). [Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of 24.04.2008 No. 194n (ed. 18.01.2012) «Ob utverzhdenii Meditsinskikh kriteriev opredeleniya stepeni tyazhesti vreda, prichinennogo zdorov'yu cheloveka» (In Russ.)]

5. Приложение к Медицинским критериям определения тяжести вреда, причиненного здоровью человека, утвержденным Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 24 апреля 2008 г. № 194н. [Prilozhenie k Meditsinskim kriteriyam opredeleniya tyazhesti vreda, prichinennogo zdorov'yu cheloveka, utverzhdennym Priказом Ministerstva zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya Rossiiskoi Federatsii. April 24, 2008 No. 194n. (In Russ.)]

6. Федеральный закон от 31.05.2001 № 73-ФЗ (ред. от 01.07.2021) «О государственной судебно-экспертной деятельности в Российской Федерации». [Federal Law of 31.05.2001 No. 73-FZ (as amended by 01.07.2021) «O gosudarstvennoi sudebno-ekspertnoi deyatel'nosti v Rossiiskoi Federatsii». (In Russ.)]

7. Постановление Правительства РФ от 17 августа 2007 г. № 522 «Об утверждении Правил определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека» (с изменениями и дополнениями). [Decree of the Government of the Russian Federation of August 17, 2007 No. 522 "Ob utverzhdenii Pravil opredeleniya stepeni tyazhesti vreda, prichinennogo zdorov'yu cheloveka. (In Russ.)]

8. Приказ Министерства труда и социального развития РФ от 27 августа 2019 г. № 585н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы». [Order of the Ministry of Labor and Social Development of the Russian Federation of August 27, 2019 No. 585n «O klassifikatsiyakh i kriteriyakh, ispol'zuemykh pri osushchestvlenii mediko-sotsial'noi ekspertizy grazhdan federal'nymi gosudarstvennymi uchrezhdeniyami mediko-sotsial'noi ekspertizy». (In Russ.)]

9. Постановление Правительства РФ от 16.10.2000 № 789 (ред. от 25.03.2013) «Об утверждении Правил установления степени утраты профессиональной трудоспособности в результате несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний». [Decree of the Government of the Russian Federation of 16.10.2000 No. 789 (ed. 25.03.2013) «Ob utverzhdenii Pravil ustanovleniya stepeni utraty professional'noi trudospobnosti v rezul'tate neschastnykh sluchaeв na proizvodstve i professional'nykh zabolovaniy». (In Russ.)]

10. Приказ Минтруда России от 30.12.2020 № 982н (ред. от 15.12.2022) «Об утверждении формы программы реабилитации пострадавшего в результате несчастного случая на производстве и профессионального заболевания и порядка ее составления» (Зарегистрировано в Минюсте России 17.05.2021 № 63488). [Order of the Ministry of Labor of Russia dated 30.12.2020 N 982n (ed. 15.12.2022) «Ob utverzhdenii formy programmy reabilitatsii postradavshogo v rezul'tate neschastnogo sluchaya na proizvodstve i professional'nogo zabolovaniya i poryadka ee sostavleniya» (In Russ.)]

11. Пузин С.Н., Меметов С.С., Шургая М.А. и др. Качество медико-социальной экспертизы: современные аспекты формирования клинико-функционального диагноза // Медико-социальная экспертиза и реабилитация 2015. Т. 18, № 3. С. 4–6. [Puzin S.N., Memetov S.S., Shurgaya M.A. et al. Quality of medical and social expertise: modern aspects of clinical and functional diagnosis formation. Medico-sotsial'naya expertiza and reabilitatsiya. 2015; 18 (3): 4–6. (In Russ.)]

12. Баринов Е.Х., Гецманова И.В., Поздеев А.Р. Практика применения специальных познаний судебной медицины в суде (монография): Москва: Проспект, 2017. 176 с. [Barinov E.Kh., Getsmanova I.V., Pozdeev A.R. Praktika primeneniya spetsial'nykh poznaniy sudebnoi meditsiny v sude. [Monograph] Moscow: Prospekt; 2017. 176 p. (In Russ.)]

ВРОЖДЕННАЯ ПАРВОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

¹Утенкова Е.О., ²Аракелян В.Н., ¹Савиных Н.А., ¹Савиных М.В.

¹ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: utelol@mail.ru

²КОГБУЗ «Кировский областной клинический перинатальный центр», Киров, Россия (610048, г. Киров, ул. Московская, 163)

В России парвовирусную инфекцию начали диагностировать не так давно. Но согласно проведенным в Северо-Западном федеральном округе исследованиям, среди пациентов с экзантемами в некоторых регионах процент лиц с антителами к PVB19 составил от 10 до 40. В статье кратко изложены последние сведения о парвовирусной инфекции. Рассмотрены особенности вируса и его действие на организм человека. Перечислены факторы риска заражения парвовирусом и другие эпидемиологические аспекты. Описаны различные формы инфекции и их распространенность среди взрослых и детей. Особое внимание уделено проблемам врожденной парвовирусной инфекции. Приведен клинический пример врожденной парвовирусной инфекции со смертельным исходом.

Ключевые слова: парвовирусная инфекция, парвовирус B19, дети, беременные, врожденная инфекция.

CONGENITAL PARVOVIRUS INFECTION

¹Utenkova E. O., ²Arakelyan V. N., ¹Savinykh N. A., ¹Savinykh M. V.

¹Kirov State Medical University, Kirov Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: utelol@mail.ru

²Kirov Regional Clinical Perinatal Center, Kirov, Russia (610048, Kirov, Moskovskaya St., 163)

In Russia, parvovirus infection began to be diagnosed not so long ago. According to the studies conducted in the Northwestern Federal District, among patients with exanthema, the percentage of people with antibodies to PVB19 range from 10 to 40 in some regions. The article below summarizes the latest information about parvovirus infection. The features of the virus and its effect on the human body are discussed. The risk factors for parvovirus infection and other epidemiological aspects are listed. Various forms of infection and their prevalence among adults and children are described. Special attention is paid to the problems of congenital parvovirus infection. A clinical example of a fatal congenital parvovirus infection is given.

Keywords: parvovirus infection, parvovirus B19, children, pregnant women, congenital infection.

Введение

Парвовирус B19 был обнаружен в 1975 году Коссартом и его коллегами во время исследований вируса гепатита В. Образец сыворотки, который содержал парвовирусоподобные частицы, имел код B19, и вирус получил название «парвовирус B19». Вирус относится к семейству Parvoviridae, к подсемейству Parvovirinae, которое заражает позвоночных. В этом подсемействе 8 родов, и парвовирус B19 (PVB19) относится к роду эритровирусов. Это одноцепочечный ДНК-вирус, один из самых маленьких вирусов, который поражает клетки млекопитающих.

В настоящее время выделяют 3 генотипа PVB19. Генотип 1 наиболее распространен и доминирует на территориях большинства стран. Генотипы 2 и 3 описаны сравнительно недавно, и сведения о них скудны. Известно, что генотип 2 чаще встречаются в США и Европе, генотип 3 – в основном в Африке, Южной Америке, Индии [1]. Инфекция, вызванная PVB19, широко распространена в мире. Наличие иммунитета к инфекции зависит от возраста. Если среди детей до 5 лет антитела в крови имеют только 20%, то у взрослых они определяются в 80% случаев. К факторам риска заражения парвовирусом относят: контакт с инфекцией B19, наличие в семье детей до 7 лет, работа с детьми, молодежью или в лаборатории, сезон зима-весна, возраст до 20 и старше 35 лет, гематологические нарушения (анемия и т. д.), иммунодефицит [2].

В России данную инфекцию начали диагностировать не так давно. Но согласно проведенным в Северо-Западном федеральном округе исследованиям, среди пациентов с экзантемами в некоторых регионах процент лиц с антителами к PVB19 составил от 10 до 40. При этом верный первичный диагноз был выставлен не более чем у 9% больных [3].

Вирус передается воздушно-капельным путем, хотя инфекция часто протекает без катаральных симптомов. Передача инфекции также происходит парентерально и трансплацентарно. Больной человек наиболее заразен

в начале болезни до появления сыпи или артралгии. Пациенты с апластическими кризисами, вызванные PVB19, имеют высокую вирусную нагрузку и являются чрезвычайно опасными для окружающих. Такие пациенты требуют строгой изоляции. Высокая вирусная нагрузка и устойчивость вируса к процедурам инактивации делают возможной передачу инфекции с кровью и ее препаратами. По последним данным, 72% доноров имеют в крови антитела к парвовирусу, и у 0,03% – 0,6% в крови обнаруживается сам вирус [4]. Весьма серьезным является факт трансплацентарной передачи вируса. Проблема в том, что половина беременных женщин переносит инфекцию бессимптомно. Риск передачи вируса плоду наиболее высок в первом-втором триместре и происходит в течение 12 недель после заражения матери [2]. Подъем заболеваемости регистрируется в зимне-весенний период.

Сегодня известно, что вирус может поражать разные органы и системы, вызывая заболевания разной тяжести. Наиболее распространена инфекционная экзантема, но возможно также поражение печени, сердца, суставов, центральной нервной системы. Поражение кожи чаще описывают у детей. На первой неделе заболевания клиническая картина больше напоминает ОРВИ с подъемом температуры и катаральными симптомами. Но вскоре на щеках ребенка появляется сыпь, так называемый «синдром пощечины», а затем пятнисто-папулезная сыпь обнаруживается на туловище и конечностях. Сыпь быстро приобретает «кружевной» вид (рис.). Также характерно появление сыпи на кистях и стопах, «синдром перчаток и носков». У части пациентов единственным проявлением заболевания могут быть артралгии.

В доступной литературе описываются случаи острого гепатита, вызванного парвовирусом. Наряду с поражением печени, у больных могут присутствовать и другие симптомы. Возможно даже фульминантное течение [5].

Парвовирусные миокардиты нередки у детей и взрослых. Они плохо поддаются лечению и часто за-

канчиваются смертью, особенно у детей [6]. Парвовирус нередко обнаруживают в миокарде, но не всегда он бывает активен. Его репликация обычно ассоциируется с неблагоприятным исходом. Кроме непосредственно цитопатического действия, вирус может вызывать и аутоиммунные процессы [7].

В литературе также описаны случаи развития менингоэнцефалитов и энцефалитов, вызванных парвовирусом у детей и взрослых в европейских и азиатских странах. Для этой нейроинфекции характерна спорадическая заболеваемость [8].

Говоря о парвовирусной инфекции, невозможно не сказать о врожденной форме. Первичная инфекция во время беременности может передаваться плоду и вызывать аномалии развития плода, связанные с истощением клеток-предшественников эритроцитов, включая врожденную анемию, водянку и гибель плода. При заражении в первые 20 недель гестации риск развития врожденной парвовирусной инфекции составляет примерно 12,4–25%. Наиболее тяжелые последствия внутриутробного заражения наблюдаются при инфицировании между 10 и 20 неделям гестации [9].

Заражение с развитием внутриутробной инфекции в третьем триместре заканчивается гибелью плода в 6% случаев, чаще наблюдаются преждевременные роды клинически здорового ребенка с серологическими маркерами инфицирования в пуповинной крови [10]. До сих пор не решен вопрос о частоте смертельных исходов в случае врожденной парвовирусной инфекции [11].

Приводим клинический пример внутриутробной парвовирусной инфекции с антенатальной гибелью плода.

Пациентка 2004 г.р. На учете с 8-й недели беременности, беременность первая. В браке. Муж здоров. Вредные привычки отрицает. Соматическая патология: редкие ОРВИ, хронический пиелонефрит, миопия слабой степени. Гинекологический анамнез: хронический цервицит, уреаплазмоз. Гемотрансфузии не проводились. Аллергический анамнез спокойный. Наследственность не отягощена.

С 30.11. по 07.12.2021 находилась на лечении в дневном стационаре с диагнозом: Беременность 12–13 недель. Рвота беременных. 01.12.2021 – УЗИ плода. Заключение: без патологии.

05.02.2022 поступила в инфекционную больницу с жалобами на заложенность носа, головную боль, лихорадку от 37,5 до 39, тянущие боли в пояснице. ОАМ от 06.02: белок <0,1 г/л, лейкоциты – 3 в поле зрения. Моча по Нечипоренко от 07.02: Лейкоциты 6200/мл; эритроциты 1500/мл. 05.02 и 09.02 взяты мазки на коронавирусную инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, результат отрицательный. 10.02.2022 – УЗИ плода. Заключение: Нарушение маточно-плацентарного кровообращения. Неиммунная водянка плода. Маловодие. Кардиомегалия со снижением сократительной способности и выраженным нарушением систоло-диастолической функции.

11.02.2022 с диагнозом: Беременность 23,1 недели. Обострение хронического пиелонефрита. Внутриутробная инфекция плода? переведена в перинатальный центр.

12.02.2022 в мазке из ротоглотки выявлен РНК SARS-CoV-2. По маршрутизации пациентка переведена в БСМП.

С 13.02 по 20.02 проходила лечение в Больнице скорой медицинской помощи с диагнозом: Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован. Беременность 23–24 недели. Врожденные пороки развития. Внутриутробная инфекция плода? Нарушение



Рис. 1. «Кружевная» сыпь при парвовирусной инфекции (архив автора)

маточно-плацентарного кровообращения. Неиммунная водянка плода. Маловодие. Кардиомегалия со снижением сократительной способности и выраженным нарушением систоло-диастолической функции. Хронический пиелонефрит, вне обострения.

Допплерометрия от 21.02.2022. Заключение: Критическое нарушение кровотока в артерии пуповины.

В связи с подозрением на внутриутробную инфекцию, пациентке назначены следующие обследования:

22.02.2022 кровь: анти HSV (1-го и 2-го типа) IgG>30; анти HSV (1-го и 2-го типа) IgM отр; анти EBV IgG-EA отр; анти EBV IgG-EBNA 250,0 Ед./мл; EBV IgG-VCA 224 Ед./мл; анти EBV IgM-VCA 25,6 Ед./мл.

22.02.2022 ПЦР (кач.) сыворотка крови: HSV I, II – отр.; CMV – обнаружен; EBV – отр.

24.02.2022 проведена телемедицинская консультация с ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. Академика В.И. Кулакова». Установлено: Беременность 24,6 недели. Неиммунная водянка плода (выраженный асцит, выраженный отек подкожно-жировой клетчатки, умеренный гидроторакс, незначительный гидроперикард). Кардиомегалия. Решено: Учитывая крайне тяжелое состояние плода, критическое снижение кровотока в артерии пуповины, крайнюю незрелость считать прогноз для жизнеспособности новорожденного при экстренном родоразрешении неблагоприятным. Рекомендовано продолжить динамическое наблюдение. В случае антенатальной гибели плода, родоразрешить через естественные родовые пути. В случае пролонгирования беременности провести профилактику респираторного дистресс-синдрома плода.

После консультации инфекциониста назначено также обследование на парвовирусную инфекцию.

11.03.2022 методом ИФА в крови обнаружено: Parvovirus B19 IgG – 73,25 МЕ/мл; Parvovirus B19 IgM – 0,9 МЕ/мл. 12.03.2022 началась самостоятельная родовая деятельность. Произошли преждевременные роды через естественные родовые пути на сроке 27,1 недели. Родилась мертвая недоношенная девочка. Вес 1120, рост 36 см. Диагноз: Антенатальная гибель плода. Неиммунная водянка плода. Гидроторакс. Гидроперикард. Кардиомегалия со снижением сократительной способности

и выраженным нарушением систоло-диастолической функции. Расщелина губы. Дефект носового перегородки.

Обсуждение

Данный случай интересен тем, что у беременной обнаружены маркеры различных возбудителей. И на 24-й неделе беременности она перенесла COVID-19. Развитие неиммунной водянки плода считается знаком врожденной парвовирусной инфекции. С учетом анамнеза и лабораторных данных можно предполагать, что беременная перенесла парвовирусную инфекцию в стертой форме, возможно, в первом-втором триместре. Невысокое содержание IgM можно объяснить тем, что, по данным литературы, они сохраняются после болезни от 2 до 6 месяцев [12]. В данном случае у пациентки имеются такие факторы риска парвовирусной инфекции, как молодой возраст, осенне-зимний сезон и транзитный иммунодефицит беременных. Нельзя исключить и микст-инфекцию с вирусами герпетической группы, хотя во время беременности возможны ложноположительные реакции при обследовании на эти инфекции. Обнаружение IgM к ВЭБ можно рассматривать как перенесенную во время беременности ВЭБ инфекцию. Но к причинам неиммунной водянки плода или расщелины губы данную инфекцию обычно не относят. По данным ряда авторов, причиной расщелины губы могут являться дефицит витаминов, плохая экология, соматическая патология матери, прием различных лекарственных средств и т.д. [13]. В нашем случае ни один из этих факторов исключить нельзя. Обнаружение ЦМВ в крови еще не указывает на острую инфекцию, так как известно, что вирусы в избытке присутствуют в организме человека, они могут быть патогенными или комменсальными [14]. К сожалению, дополнительных исследований на эту инфекцию не проводилось. Сложно говорить о влиянии на исход данной беременности COVID-19, так как инфекция была диагностирована на 24-й неделе беременности, когда, по данным УЗИ, уже были выявлены пороки развития плода, и протекала инфекция, по всей видимости, в легкой форме.

Сегодня обследование беременных на большинство инфекций проводится только в крайних случаях. Между тем при развитии внутриутробной парвовирусной инфекции возможно самопроизвольное разрешение неиммунной водянки плода после внутриутробного переливания компонентов крови. В описываемом случае, при обнаружении на УЗИ неиммунной водянки плода, было необходимо немедленное обследование матери на возможные инфекции. При установлении диагноза и проведении лечения исход беременности мог бы быть более благоприятным.

Заключение

Таким образом, можно говорить о том, что парвовирусная инфекция является достаточно распространенной. Особую значимость имеет инфекция у беременных, которые должны знать о риске заражения парвовирусом и возможных последствиях перенесенной болезни. Представляется актуальным внесение обследования на парвовирусную инфекцию в список заболеваний, иммуно-

логический статус в отношении которых необходимо знать женщине до и во время беременности.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Qiu J., Söderlund-Venermo M., Young N.S. Human parvoviruses. *Clin. Microbiol. Rev.* 2017; 30: 43–113. doi.org/10.1128/CMR.00040-16.
2. Kielaitė D., Paliulyte V. Parvovirus (B19) Infection during Pregnancy: Possible Effect on the Course of Pregnancy and Rare Fetal Outcomes. A Case Report and Literature Review. *Meditsina*. 2022; 58: 664. doi.org/10.3390/medicina58050664.
3. Лаврентьева И.Н., Антипова А.Ю., Бичурина М.А. и др. Выявление случаев парвовирусной инфекции в системе эпидемиологического надзора за экзантемными заболеваниями // Инфекция и иммунитет. 2016. Т. 6. № 3. С. 219–224. [Lavrent'yeva I.N., Antipova A.Yu., Bichurina M.A. et al. Identification of cases of parvovirus infection in the system of epidemiological surveillance of exanthemic diseases. *Infektsiya i immunitet*. 2016; 6 (3): 219–224. (In Russ.)]
4. Juhl D., Hennig H. Parvovirus B19: What Is the Relevance in Transfusion Medicine? *Front. Med.* 2018; 5: 4. DOI: 10.3389/fmed.2018.00004.
5. Hatakka A., Klein J., He R., Piper J. et al. Acute Hepatitis as a Manifestation of Parvovirus B19. *J. Clin. Microbiol.* 2011; 49 (9): 3422–3424. DOI: 10.1128/JCM.00575-11.
6. Keramari S., Poutoglidis A., Chatzis S. et al. Parvovirus B19-Associated Myocarditis: A Literature Review of Pediatric Cases. *Cureus*. 2022; 14 (1): e21726. DOI 10.7759/cureus.21726.
7. Schultheiss H., Baumeier C., Pietsch H. et al. Cardiovascular consequences of viral infections: from COVID to other viral diseases. *Cardiovasc. Res.* 2021; 117 (13): 2610–2623. DOI: 10.1093/cvr/cvab315.
8. Pattabiraman C., Prasad P., Sudarshan S. et al. Identification and Genomic Characterization of Parvovirus B19V Genotype 3 Viruses from Cases of Meningoencephalitis in West Bengal, India. *Microbiology Spectrum*. 2022, 10 (2): 1–8.
9. Bertoldi A., Belén M., Salbetti C. et al. Human parvovirus B19 infection in a pregnant patient resulting in severe hydrops, fetal death and persistent infection. *Access. Microbiol.* 2022; 4 (10): acmi000428. DOI: 10.1099/acmi.0.000428.
10. Ergaz Z., Ornoy A. Parvovirus B19 in pregnancy. *Reprod Toxicol.* 2006; 21 (4): 421–35. DOI: 10.1016/j.reprotox.2005.01.006.
11. Barlinn R., Trogstad L., Rollag H. et al. Parvovirus B19 DNAemia in pregnant women in relation to perinatal death: A nested case-control study within a large population-based pregnancy cohort. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2020; 99: 856–864. doi.org/10.1111/aogs.13801.
12. Анохин В.А., Сабитова А.М., Аглымова Т.А. и др. Парвовирусная инфекция у детей // Детские инфекции. 2019. Т. 18. № 1. С. 22–28. [Anokhin V.A., Sabitova A.M., Aglyamova T.A. et al. Parvovirus infection in children. *Detskie infektsii*. 2019; 18 (1): 22–28. (In Russ.)] doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-1-22-28.
13. Дудник О.В., Мамедов А.А., Билле Д.С. и др. Особенности этиологии и патогенеза расщелины губы и неба челюстно-лицевой области // Врач. 2021. Т. 32. № 2. С. 16–22. [Dudnik O.V., Mamedov A.A., Bille D.S. et al. Features of the etiology and pathogenesis of cleft lip and palate of the maxillofacial region. *Vrach*. 2021; 32 (2): 16–22. (In Russ.)] doi.org/10.29296/25877305-2021-02-03.
14. Bhagchandani T., Nikita Verma A., Tandon R. Exploring the Human Virome: Composition, Dynamics, and Implications for Health and Disease. *Curr. Microbiol.* 2023. Nov. 25; 81 (1): 16. DOI: 10.1007/s00284-023-03537-0; PMID: 38006423.

КЛАССИФИКАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ РАЗВИТИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Живов И. В., Касаткин Е. Н., Ведзижева М. Д., Кириченко Н. Е., Костина Е. В., Иванова А. Г.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, Киров, ул. Карла Маркса, 112), e-mail: madina7199@mail.ru

В статье рассмотрены идейно-исторические предпосылки формирования классификации, ее гносеология и основание; раскрыта сущность ее связи с общественным здравоохранением. Интерпретацию результатов исследования проводили исходя из возможности изменения классификации, определения критериев разделения медицинской помощи на виды, обоснования ее теоретической основы и возможных направлений совершенствования. Ведущую роль в классифицировании медицинской помощи будут играть уровень развития науки и потребности практики. Таксономическое развитие медицинской помощи сдерживается ее многофакторной природой. Принятие ФЗ-323 – пример подмены научного познания административным решением. Представленная классификация является во многом формальной и носит описательный характер. Совершенствование правовой базы действующей классификации следует направить на преодоление ведомственных различий в организации медицинской помощи на основе общей терминологии и единого понимания целей и задач здравоохранения.

Ключевые слова: классификация, медицинская помощь, виды медицинской помощи, здравоохранение, правовое регулирование.

CLINICAL CARE CLASSIFICATION AS AN INDICATOR OF HEALTHCARE DEVELOPMENT LEVEL

Zhivov I. V., Kasatkin E. N., Vedzizheva M. D., Kirichenko N. E., Kostina E. V., Ivanova A. G.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx St., 122), e-mail: madina 7199@mail.ru

The article explores the ideological and historical background of the classification, its gnosiology, and foundation, its connection with health care. The level of scientific development and demand for practical application will play a leading role in clinical care classification. Federal Law № 323 is an example of substituting scientific knowledge with administrative decision-making. The presented classification is largely scholastic and descriptive in nature. Improvement of the legal framework of the current classification should be aimed at overcoming difference in the organization of medical care by different departments based on the common purpose and terminology.

Keywords: classification, medical care, types of medical care, healthcare development, legal regulation.

Введение

Классификация как особый вид научного познания упорядочивает объекты исследования большого объема и большой неоднородности, является как способом выражения теории, так и способом ее организации. Классификацию видов медицинской помощи мы солидарно [1, 2] рассматриваем как систему соподчиненных понятий в конкретной области знаний – медицине, сгруппированных в классы (таксоны) по степени родства в необходимой последовательности. Под «классификацией» понимают равным образом как саму классификацию, так и процесс ее создания (классифицирование). При этом необходимо, чтобы существенные признаки и закономерные связи объектов и явлений были уже выявлены теорией. Основы классификационной проблемы логического деления понятий были заложены еще в Древней Греции Сократом, Платоном и Аристотелем, а первой классификацией в области медицины считается классификация болезней Д. Морганьи.

Классификация видов медицинской помощи, оказываемой гражданам Российской Федерации, представлена в федеральном законе № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [3]. Цель

классификации видов медицинской помощи состоит в достижении приемлемого уровня эффективности общественного здравоохранения, в том числе и лечебно-эвакуационного обеспечения чрезвычайных ситуаций. Отдельные виды медицинской помощи выступают в ней как соподчиненные понятия, имеющие самостоятельное законченное значение. Формирование содержания медицинской помощи – процесс многофакторный, постоянный и происходит под воздействием развития медицинской науки и практики в рамках парадигмы принятой модели здравоохранения.

Цель исследования: изучить природу существенных свойств видов медицинской помощи, положенных в основу классификации; раскрыть сущность их связи с общественным здравоохранением. Интерпретацию результатов проводить в контексте возможности изменения классификации, определения критериев разделения медицинской помощи на виды, обоснования ее теоретической основы и возможных направлений совершенствования.

Результаты и их обсуждение

В соответствии с законом в настоящее время приняты следующие виды медицинской помощи:

- первичная медико-санитарная помощь (доврачебная, врачебная, специализированная);
- специализированная, в том числе высокотехнологичная медицинская помощь;
- скорая, в том числе скорая специализированная медицинская помощь;
- паллиативная медицинская помощь; подразделяется на паллиативную первичную медицинскую помощь, в том числе доврачебную и врачебную, и паллиативную специализированную медицинскую помощь.

Парадоксально, но в науке еще не сложились строгие критерии, позволяющие отличать классификации от того, что ими не является. По нашему мнению, представленное разделение медицинской помощи на виды признаки классификации имеет. Выделенные таксоны представлены соподчиненными понятиями; в качестве основания выступают Концепция развития здравоохранения РФ и Стратегии развития здравоохранения Российской Федерации на долгосрочный период 2015–2030 гг. Текстовое изложение в ФЗ-323 положений таксонов и дополнительные поспетательные разъяснения по ним продолжают принятые в биологии монографически развернутые способы выражения классификации на «естественном» языке» [4].

Центральным и практически значимым таксономическим признаком данной классификации, по нашему мнению, является включение в нее специализированных медицинских методов и технологий. Причем место их возможного применения распространяется на все виды медицинской помощи. Изложенные в редакции ФЗ-323 определения всех видов медицинской помощи напрямую усилены термином «специализированная» для уточнения особенностей первичной медико-санитарной, паллиативной и скорой помощи. Что касается специализированной медицинской помощи, то ее возможности расширены за счет высокотехнологичной, включающей в себя применение новых сложных и уникальных методов лечения с научно доказанной эффективностью.

Казалось бы, в силу традиционно консервативного подхода к лечению неизлечимо больных исключение может составить вид помощи «паллиативная», однако само это понятие предоставляет широкое поле возможностей специализации для облегчения страданий. По мнению ряда авторов [5], право определения состояний, требующих паллиативной помощи, должно быть предоставлено профильным специалистам.

Сложившееся таким образом смещение сущности оказания медицинской помощи в пользу специализации априори указывает на соответствующие возможности общественного здравоохранения и на уровень его развития.

В действующей классификации, по сравнению с прошлой, свое положение сохранила только специализированная медицинская помощь. Появление новых классификационных единиц имеет определенный исторический аспект. Понятие первичной медицинской помощи относится еще к земской медицине, где основным представителем оказания помощи был земский врач, который владел всем комплексом исследований и являлся универсальным специалистом. Развитие биологии и медицины, появление новых знаний о патогенезе заболеваний потребовало более узкой клинической специализации, которая постепенно стала выходить на первый план.

В 60–80-х годах прошлого века во всем мире специализация приобретает явную тенденцию к развитию в сфере оказания медицинской помощи. В это же время

в советском здравоохранении также происходит сужение рамок общей практики, первичная помощь предоставляется значительным количеством узких специалистов, сфера интересов которых направлена на определенный контингент населения и на конкретный перечень патологических состояний.

С течением времени, наряду с улучшением качества медицинской помощи, явно прослеживается еще одна положительная роль процесса специализации. Речь идет о законодательной основе стимулирования внедрения современных методов лечения, диагностики, а также возможностей организационно-штатных изменений в провинциальной медицине, что хотя бы отчасти уменьшает ее отставание от федерального уровня. Так, созидательная роль ФЗ-323 в Кировской области реализована открытием в текущем десятилетии ряда современных специализированных учреждений здравоохранения: больница скорой медицинской помощи, центры эндокринологии, лучевой диагностики, медицинской реабилитации; большинство поликлиник города структурно и функционально преобразованы в два клинико-диагностических центра, один из которых педиатрический.

В дальнейшем на совершенствование структуры видов медицинской помощи оказали влияние внешние общественно-политические и социальные аспекты: обострение социальных противоречий внутри государств, запрос населения на равноправное получение медицинской помощи, обеспечение более благоприятных условий жизни, скрининг социально значимых заболеваний. Принимая во внимание сложившуюся обстановку, ВОЗ в 1977 году на Алма-Атинской конференции принимает в качестве ближайшей стратегии программу «Здоровье для всех». Для достижения всеобщего охвата населения услугами здравоохранения и новой амбициозной цели Организации Объединенных Наций в области «Устойчивого развития» по рекомендации ВОЗ был введен новый термин «первичная медико-санитарная помощь» [6].

Первичная медико-санитарная помощь (ПМСП) является основой системы оказания медицинской помощи в государстве и включает в себя мероприятия по профилактике, диагностике, лечению заболеваний и состояний, медицинской реабилитации, наблюдению за течением беременности, формированию здорового образа жизни и санитарно-гигиеническому просвещению населения. В целях приближения к месту жительства, работы или обучения ПМСП организована по территориально-участковому принципу. ПМСП оказывается профильными врачами-специалистами поликлиник, поликлинических подразделений медицинских организаций, в том числе оказывающих специализированную и высокотехнологичную медицинскую помощь. Имеются убедительные доказательства того, что ПМСП обеспечивает значимую экономическую эффективность общественного здравоохранения. Уровень ее организации влияет на продолжительность жизни и смертность, потребность в госпитализации, доступность медицинского обслуживания [7]. Введение в классификацию понятия «первичная специализированная медико-санитарная помощь» относится не только к отраслевому законодательству, но и ко всей теории организации здравоохранения в государстве.

Нельзя обойти вниманием дискуссию в литературе о семантических особенностях и неоднозначности толкования классификации медицинской помощи и ее оказания в действующем законодательстве [5, 8, 9]. Основным ее содержанием явились следующие положения.

• Включение «медицинских услуг» в понятие «медицинская помощь» допускает их смысловую тождественность и подрывает положение Конституции РФ о том, что медицинская помощь является инструментом социальной политики и существует вне договорных обязательств.

• Терминология, классификация и содержание видов медицинской помощи должны соответствовать федеральному законодательству и быть независимыми от ведомственной принадлежности. Отличия могут быть допустимы только для специфических условий чрезвычайных ситуаций мирного и военного времени. Особые условия ЧС вызывают необходимость адаптации медицинской помощи, которую предписано проводить через разработку клинических рекомендаций, стандартов и порядков по всем ее видам.

• Признаки, по которым медицинская помощь распределяется на отдельные виды, в законе не определены и требуют научного обоснования.

• В редакции ФЗ-323 нет четких критериев специализированной медицинской помощи и нет четкого разграничения с первичной медико-санитарной помощью. Необходимость жесткого законодательного разделения этих видов следует отдельно обсудить хотя бы потому, что их последовательное выстраивание в единый лечебный процесс на основе преемственности возможно в одной медицинской организации.

• Начиная с 1 января 2024 года все медицинские организации переходят на стандартизованные условия оказания медицинской помощи, основанные на клинических рекомендациях. В стандарте указывается объем помощи в форме перечня лечебных и диагностических мероприятий, а в порядках оказания медицинской помощи определяется принадлежность ее этапа к виду медицинской помощи. Такая жесткая регламентация неоднозначно принимается медицинским сообществом. По мнению 75% опрошенных врачей, это может поощрять формальное отношение к профессиональным обязанностям [3,10].

Первичная медико-санитарная помощь, специализированная и скорая имеют установленные ФЗ-323 определенные формы и условия оказания:

• ПМСП оказывается в плановой и неотложной форме в амбулаторных условиях и в условиях дневного стационара;

• специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается в стационарных условиях и в условиях дневного стационара в экстренной и плановой форме;

• скорая, в том числе скорая специализированная, медицинская помощь может быть оказана в экстренной и неотложной форме в стационарных и амбулаторных условиях, а также вне медицинской организации.

Для паллиативной медицинской помощи конкретные формы и условия оказания не определены.

Потребности практики, соответствующий уровень развития медицинской науки и организации здравоохранения способствовали расширению условий и форм оказания медицинской помощи за счет внедрения телемедицинских технологий. Порядок и организация их применения определены Приказом Министерства здравоохранения [11] и распространяются на все виды медицинской помощи в любых условиях в экстренной, неотложной и плановой формах.

Применительно к условиям военного времени Главным военно-медицинским управлением Министерства обороны РФ в 1996 году установлены три вида медицин-

ской помощи: доврачебная, первая врачебная и квалифицированная [12]. Начиная с этого времени ведомственные различия в оказании медицинской помощи формируются исходя из своего основного предназначения. В ВС РФ для организации лечебно-эвакуационного обеспечения боевых действий войск продолжается использование прежней системы еще со времен СССР. В общественном здравоохранении – не в последнюю очередь под международным влиянием – принято широкое толкование первичной медико-санитарной помощи как основы системы здравоохранения, с последующим изменением классификации в соответствии с ФЗ-323.

Еще один вариант классификации медицинской помощи действует во Всероссийской службе медицины катастроф (ВСМК). В соответствии с приказом Минздрава от 6 ноября 2020 г. № 1202н [13], медицинская помощь пострадавшим при ЧС оказывается в виде первичной медико-санитарной помощи, специализированной медицинской помощи и скорой, в том числе скорой специализированной.

Первичная медико-санитарная помощь пострадавшим при ЧС оказывается непосредственно в зоне ЧС силами полевого многопрофильного госпиталя (ПМГ), медицинскими организациями по соответствующему профилю и включает: первичную доврачебную медико-санитарную помощь; первичную врачебную медико-санитарную помощь; первичную специализированную медико-санитарную помощь.

Специализированная медицинская помощь пострадавшим при ЧС оказывается персоналом ПМГ и медицинскими организациями, которые при возникновении ЧС поступают в оперативное подчинение органов управления ВСМК. Что касается высокотехнологичной медицинской помощи, то при необходимости она уже проводится в ЛПУ, не входящих в юрисдикцию медицины катастроф.

Как видно из представленных данных, гражданское здравоохранение успешно преодолело в области организации медицинской помощи определенный консерватизм, сохранившийся в военной медицине. Сложившиеся различия классификаций сформировались в соответствии со специфическими ведомственными задачами на основе единой медицинской доктрины и не носят антагонистического характера. Содержание видов медицинской помощи развивается в рамках системы здравоохранения в соответствии с Государственными программами «Развитие здравоохранения» со сроками реализации 2013–2020 и 2018–2024 гг. [14, 15]. Целью программ является «повышение эффективности медицинской помощи; ее объемы, виды и качество должны соответствовать уровню заболеваемости и потребностям населения, передовым достижениям медицинской науки».

Государственное регулирование определяет необходимый объем медицинской помощи по видам и формам ее оказания, устанавливает порядки оказания медицинской помощи разного профиля, критерии ее качества, а также другие нормативные акты, регламентирующие доступность, своевременность и качество оказания медицинской помощи. Организационная деятельность государства ведется в тесном сотрудничестве с экспертным медицинским сообществом: аппаратом главных внештатных специалистов Минздрава России и их экспертными комиссиями, Национальной Медицинской Палатой, профильными медицинскими обществами и ассоциациями, Советом ректоров медицинских ВУЗов и др.

Развитие системы медицинской помощи – процесс перманентный, и, исходя из современного состояния здравоохранения и потребностей практики в рамках «Стратегии развития здравоохранения Российской Федерации на долгосрочный период 2015–2030 гг.» [16], определены дальнейшие пути совершенствования ее видов и форм. Представим некоторые из них:

- приоритетное развитие получает первичная медико-санитарная помощь через внедрение протоколов амбулаторного наблюдения и организацию выездных патронажных служб, оснащенных портативным диагностическим и терапевтическим оборудованием;

- совершенствование специализированной медицинской помощи будет связано с завершением формирования трехуровневой системы оказания стационарной помощи, при обязательном условии наполнения ее современными высокотехнологичными методами; предполагается смещение объемов стационарной медицинской помощи на дневные стационары;

- признано необходимым, в рамках государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, создание интегрированной системы инновационной медицины и здравоохранения; на базе НИИ, вузов и крупных ЛПУ организуются медицинские кластеры с высокотехнологичной медицинской помощью, что уменьшит потоки больных в мегаполисы и делает помощь более доступной;

- предложено на госпитальном этапе создавать отделения скорой медицинской помощи, организация которых позволит проводить быструю сортировку больных по тяжести состояния и оказывать экстренную медицинскую помощь, а при необходимости – одновременно большому числу пациентов, в том числе при массовом поступлении при ЧС.

Таким образом, классифицирование медицинской помощи продолжается путем совершенствования содержания ее видов и организации проведения.

Заключение

Рассмотрение состояния вопроса об организации медицинской помощи свидетельствует о насущной потребности достижения гармонии между теорией ее правового регулирования и содержанием практики здравоохранения. По нашему мнению, в условиях действующей модели здравоохранения, когда политика государства в основном направлена на сохранение и стабилизацию сложившейся системы и не предусматривает ее существенных изменений, ведущую роль в развитии медицинской помощи будут играть уровень развития науки и потребности практики. Совершенствование правовой базы следует направить на преодоление ведомственных различий в организации медицинской помощи на основе общей терминологии и единого понимания целей и задач здравоохранения.

Многофакторность медицинской помощи в ближайшее время ограничит ее таксономическое развитие. Классификация по-прежнему потребует дополнений и пояснений в законах, подзаконных актах, министерских приказах, стандартах и пр. В этом контексте считаем полезным предложение Комитета Государственной думы по охране здоровья разработать упорядоченный свод законов (кодекс), который бы в систематической и усовершенствованной форме заменил действующие законодательные акты в области здравоохранения. При реализации такого подхода появляется реальная возможность повысить уровень организации взаимодействия различных ведомств в деле оказания медицинской помощи.

Феномен принятия ФЗ-323 – пример подмены научного познания административным решением. Такой подход к классифицированию медицинской помощи позволяет довольно успешно выполнять первостепенные тактические потребности здравоохранения, однако описательная форма представления обрекает ее на отставание от потребностей практики.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Кузнецов Н.А. Классификации в медицине: принципы построения и клиническое значение // Клиническая медицина. 2017. № 95 (5). С. 474–480. [Kuznetsov N.A. Classifications in medicine: principles of construction and clinical significance. *Clinical Medicine*. 2017; 95 (5): 474–480. (In Russ.)]

2. Понкин И.В., Редькина А.И. Классификация как метод научного исследования, в частности в юридической науке // Вестник Пермского университета. Юридические науки. 2017. № 37. С.249–259. [Ponkin I.V., Red'kina A.I. Classification as a method of scientific research, in particular in legal science. *Vestnik Permskogo universiteta. Yuridicheskie nauki*. 2017; 37: 249–259. (In Russ.)]

3. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ. [Federal Law dated November 21, 2011 No. 323. "Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiiskoi Federatsii". (In Russ.)]

4. Розова С.С. Классификационная проблема в современной науке. Новосибирск: Наука, 1986. 223 с. [Rozova S.S. Klassifikatsionnaya problema v sovremennoi nauke. Novosibirsk: Nauka; 1986. 223 p. (In Russ.)]

5. Шелепов А.М., Тыц В.В., Апчел В.Я. Медицинская помощь в гражданском и военном здравоохранении: терминологические проблемы и пути решения // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2014. № 2 (46). С. 185–191. [Shelepov A.M., Tyts V.V., Apchel V. Ya. Medical care in civilian and military healthcare: terminological problems and solutions. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2014; 2 (46): 185–191. (In Russ.)]

6. Кузякин А.Г., Погодин С.Н. История Всемирной организации здравоохранения // Россия в глобальном мире. 2021. № 19 (42). С. 114–122. [Kuzyakin A.G., Pogodin S.N. History of the World Health Organization. *Russia in the Global World*. 2021; 19 (42): 114–122. (In Russ.)]

7. WHO and UNICEF. Building the economic case for primary health care: a scoping review; 2018. Available at: URL: apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1241121/retrieve. December 14, 2023.

8. Александрова О.Ю., Лебединец О.Н., Кременков А.Р., Ромненко Т.В. Классификация медицинской помощи – существующие проблемы, новые законодательные подходы // Менеджер здравоохранения. 2011. № 7. С. 22–36. [Aleksandrova O.Yu., Lebedinets O.N., Kremenkov A.R., Romnyonok T.V. Classification of medical care – existing problems, new legislative approaches. *Health Manager*. 2011; 7: 22–36. (In Russ.)]

9. Шелепов А.М., Тыц В.В. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и проблемы, связанные с его реализацией в Вооруженных силах // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2012. № 3 (39). С. 236–243. [Shelepov A.M., Tyts V.V. Federal Law "On the Fundamentals of Citizens' Health Protection in the Russian Federation" and problems associated with its implementation in the Armed Forces. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2012; 3 (39): 236–243. (In Russ.)]

10. Современные тенденции в системе здравоохранения РФ. М.: Издание Государственной Думы, 2019. 80 с. [Sovremennye tendentsii v sisteme zdravookhraneniya RF. Moscow: Izdanie Gosudarstvennoi Dumy; 2019. 80 p. (In Russ.)]

11. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30.11.2017 № 965н «Об утверждении Порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated November 30, 2017 No. 965n "Ob utverzhenii Poryadka organizatsii i okazaniya meditsinskoi pomoshchi s primeneniem telemeditsinskikh tekhnologii". (In Russ.)]

12. Решение 36-го Пленума ученого медицинского совета Главного военно-медицинского управления МО РФ от 21 ноября 1996 г. М., 1996. 7 с. [Reshenie 36-go Plenuma uchenogo meditsinskogo soveta Glavnogo voenno-meditsinskogo upravleniya MO RF. Nov. 21, 1996. Moscow, 1996. 7 p. (In Russ.)]

13. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.11.2020 № 1202н «Об утверждении Порядка организации и оказания Всероссийской службой медицины катастроф медицинской помощи при чрезвычайных ситуациях, в том числе медицинской эвакуации». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated November 6, 2020 No. 1202n "Ob utverzhenii Poryadka organizatsii i okazaniya Vserossiiskoi sluzhboi meditsiny katastrof meditsinskoi pomoshchi pri chrezvychainykh situatsiyakh, v tom chisle meditsinskoi evakuatsii". (In Russ.)]

14. Государственная программа «Развитие здравоохранения». Срок реализации 2013–2020 гг. [Gosudarstvennaya programma «Razvitie zdravookhraneniya». Srok realizatsii 2013–2020 gg. (In Russ.)]

15. Государственная программа «Развитие здравоохранения». Срок реализации 2018–2024 гг. [Gosudarstvennaya programma «Razvitie zdravookhraneniya». Srok realizatsii 2018–2024 gg. (In Russ.)]

16. Указ Президента РФ от 6 июня 2019 г. № 254 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года» [Decree of the President of the Russian Federation dated June 6, 2019 No. 254 "O Strategii razvitiya zdravookhraneniya v Rossiiskoi Federatsii na period do 2025 goda" (In Russ.)]

Формат 60×84¹/₈. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman.
Печать офсетная. Усл. п. л. 13,49. Тираж 150 экз. Заказ № 2549.
Подписано в печать 25.09.2024. Дата выхода в свет СМИ: 30.09.2024. Свободная цена.

16+

Отпечатано в ООО «Кировская областная типография».
610004, г. Киров, ул. Ленина, 2в.
www.printkirov.ru