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

ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

- клиническая медицина
- профилактическая медицина
- медико-биологические науки

1(69).2021

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

16+

ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

Редакция журнала:

Главный редактор	д.м.н., профессор Л.М. Железнов
Заместитель главного редактора	д.м.н., профессор М.П. Разин
Заместитель главного редактора (научный редактор)	д.м.н., доцент Н.К. Мазина
Ответственный секретарь	д.б.н., профессор Н.А. Макарова
Переводчики	к. фил. н., доцент Т.Б. Агалакова Н.В. Бушуева
Технический редактор	О.М. Садыкова
Заведующий редакцией	Е.И. Рыкова

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

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

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

Журнал зарегистрирован в Министерстве РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Рег. № ПИ 77-12440 от 19.04.2002 г.
Журнал включен в Российский индекс научного цитирования: www.elibrary.ru.
Индекс издания в объединенном каталоге «Пресса России» Т70579
Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.
Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Адрес редакции, издателя: 610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112.
Тел.: (8332) 24-99-68, 37-57-16, 32-24-49.
Факс: (8332) 64-07-34.

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

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

Подписано в печать: 10.03.2021.
Дата выхода в свет СМИ: 17.03.2021.

© ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России, 2021
© Обложка: Т.П. Дедова. «Панорама города Вятки XIX в.»

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

16+

MEDICAL NEWSLETTER OF VYATKA

Academic and research magazine

Newsletter staff:

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

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

Editorial board: T.G. Abdullin, MD, DMSci., professor (Russia); V.I. Averin, MD, DMSci., professor (Russia); V.P. Adaskevich, MD, DMSci., professor (Belarus); M.A. Aksel′rov , MD, DMSci., professor (Russia); D. Bani, professor (Italy); E.Kh. Barinov, MD, DMSci., professor (Russia); L.G. Voronina, MD, DMSci., professor (Russia); A.V. Galanina, MD, DMSci., professor (Russia); R.A. Grekhov, MD, DMSci., professor (Russia); A.B. Gudkov, MD, DMSci., professor (Russia); G.A. Zaitseva, MD, DMSci., professor (Russia); S.Yu. Kosyuga, MD, DMSci., professor (Russia); V.I. Makarova, MD, DMSci., professor (Russia); A.E. Maltsev, MD, DMSci., professor(Russia); I.V. Miroshnichenko, MD, DMSci., professor (Russia); G.M. Nasybullina, MD, DMSci., professor (Russia); V.N. Olesova, MD, DMSci., professor, (Russia); I.O. Pokhoden′ko-Chudakova, MD, DMSci., professor (Belarus); I.G. Romanenko, MD, DMSci., professor, (Russia); P. Romagnoli, MD, DMSci., professor (Italy); P.O. Romodanovsky MD, DMSci., professor, (Russia); T. Ruzhichka, MD, DMSci., professor (Germany); A.G. Solov′ev, MD, DMSci., professor (Russia); N.S. Strelkov MD, DMSci., professor (Russia); E.I. Tarlovskaya, MD, DMSci., professor (Russia); F.I. Tetelyutina, MD, DMSci., professor (Russia); I.E. Torshina MD, DMSci., professor, (Russia); A.V. Uspensky correspondent member of RAS (Russia); R.Kh. Khafizyanova, MD, DMSci., professor (Russia); N.A. Tsap, MD, DMSci., professor (Russia); A.D. Chuprov, MD, DMSci., professor (Russia); A.K. Shadmanov, MD, DMSci., professor (Uzbekistan); A.M. Shamsiev MD, DMSci., professor (Uzbekistan); Sh.A. Yusupov MD, DMSci., professor (Uzbekistan).

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

The journal is registered by the Russian Federation Ministry for the Media; Registry № ПИ 77-12440 from 19. 04. 2002.
The journal is included in Russian scientific citation index: www.elibrary.ru.
The publication index in the «Russian Press» unit catalogue is T70579.
The journal is included in the list of the leading scientific journals and periodicals approved by Supreme Attestation Comission 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: 10.03.2021.
Date of publication: 17.03.2021.

© FSBEI HE «Kirov SMU» MOH Russia, 2021
© Cover image T.P. Dedova. Panorama of XIX Century Vyatka

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

УДК 616.151.5 DOI 10.24411/2220-7880-2021-10142

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ NOS3 RS1799983, AGTR2 RS1403543 И СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Груздева А.А., Хохлов А.Л., Ильин М.В., Поздняков Н.О., Мирошников А.Е.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия (150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5), e-mail: gruzdeva-anna@mail.ru

Ишемическая болезнь сердца является лидером в структуре причин смертности среди сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В последние годы большое внимание уделяется немодифицируемым, в частности, генетическим факторам риска ССЗ. Полиморфизм генов NOS3 и AGTR2 может служить причиной прогрессирования эндотелиальной дисфункции, нарушения регуляции кровообращения, приводя к развитию сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Цель исследования – изучение полиморфизмов генов NOS3, AGTR2 и сравнительный анализ их генотипических вариантов у больных ИБС в зависимости от риска развития сердечно-сосудистых осложнений в долгосрочном периоде. В исследование включены 200 больных ИБС, которые были распределены на группы очень высокого, высокого и среднего/низкого риска развития ССО. Проводилось клиническое обследование, лабораторные и инструментальные исследования, анкетирование пациентов и анализ генов NOS3 rs1799983, AGTR2 rs1403543. Сравнительный анализ генотипических вариантов генов NOS3 и AGTR2 продемонстрировал диспропорциональное распределение аллелей в группах больных ИБС в зависимости от уровня риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. У больных с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений наблюдалось преобладание мутантных гомозиготных аллелей (TT и AA) генов NOS3 и AGTR2 и снижение частоты выявления нормальных гомозиготных генов по аллелю G (GG). Генетическое исследование, направленное на выявление полиморфизма генов NOS3 и AGTR2, вероятно, позволит прогнозировать риск развития сердечно-сосудистых осложнений, определять стратегию и тактику лечения в долгосрочном периоде.

Ключевые слова: полиморфизм генов, сердечно-сосудистые осложнения, стратификация риска.

GENETIC POLYMORPHISM OF NOS3 RS1799983, AGTR2 RS1403543 AND CARDIAC RISK STRATIFICATION IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

Gruzdeva A.A., Khokhlov A.L., Ilyin M.V., Pozdnyakov N.O., Miroshnikov A.E.

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia (150000, Yaroslavl, Revolyutsionnaya St., 5), e-mail: gruzdeva-anna@mail.ru

Coronary heart disease is the leading cause of death among cardiovascular diseases (CVDs). In recent years, much attention has been paid to non-modifiable, in particular, genetic risk factors of CVDs. Polymorphism of NOS3 and AGTR2 genes can cause progression of endothelial dysfunction, circulation dysregulation, and lead to the development of cardiovascular complications (CVCs). The objective of the research was to study polymorphism of NOS3 and AGTR2 genes and compare their genotypic variants in patients with CHD depending on the cardiac risk over the long term. The study included 200 CHD patients who were randomized into very high, high and medium/low risk groups for CVC. Clinical examination, laboratory and instrumental investigation, patient questionnaires and NOS3 rs1799983, AGTR2 rs1403543 gene analysis were conducted. Comparative analysis of genotypic variants of NOS3 and AGTR2 genes demonstrated a disproportionate distribution of alleles in groups of CHD patients depending on the level of the risk of developing adverse cardiovascular events. In patients with a very high cardiac risk, there was a predominance of mutant homozygous alleles (TT and AA) of NOS3 and AGTR2 genes and a decrease in frequency of normal homozygous genes along the G (GG) allele. A genetic study aimed at identifying NOS3 and AGTR2 polymorphism is likely to predict the risk of developing cardiovascular complications and determine treatment strategy and tactics over the long term.

Keywords: gene polymorphism, cardiovascular complications, risk stratification.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти в современном мире [1]. Наряду с модифицируемыми существуют немодифицируемые факторы риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний, к которым, в частности, относятся генетические особенности. Такими генами являются ген NOS3, вырабатывающий регулятор функции эндотелия (NO); ген рецептора ангиотензина II 2 типа (AGTR2), являющийся элементом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), участвующей в регуляции кровообращения

и сосудистого тонуса. Полиморфизм гена NOS3 может служить причиной возникновения дисфункции эндотелия, а рецептор АТ II, будучи частью РААС, участвует в регуляции кровообращения, сосудистого тонуса и обладает широким спектром функций, в том числе запуска механизмов увеличения продукции оксида азота [2].

Известно, что ген эндотелиальной NO-синтазы кодирует фермент [3], ответственный за синтез в сосудистой стенке оксида азота, являющегося вазодилататором, антиагрегантом, антимитогеном и антиоксидантом [4, 5]. Подавление или снижение активности NOS3, а также проявление полиморфных вариантов данного гена, приводит к снижению уровня экспрессии NO-синтазы и недостатку NO, что приводит к прогрессированию атеросклероза и развитию атеротромбоза. В связи с этим функциональные варианты гена eNOS влияют на индивидуальную предрасположенность к атерогенезу [6].

В гене NOS3 описаны 4 полиморфных варианта. У гомозигот по аллелю 4a уровень нитратов и нитритов в крови, который напрямую связан со скоростью выработки NO эндотелием сосудов, достоверно ниже, чем у индивидов с генотипом 4b/4b, что свидетельствует о влиянии данного полиморфизма на уровень экспрессии гена [7]. Вариант полиморфизма гена NOS3 894G>T важен тем, что T-аллель приводит к снижению активности NOS3 и уменьшению уровня NO [8–11].

В последние годы интерес многих исследователей сосредоточился на функции 2-го типа рецепторов к АТII, которые представлены практически во всех тканях, в особенности, эндотелии сосудов. Ген рецептора 2-го типа к ангиотензину II (AGTR2) располагается на длинном плече X-хромосомы в локусе Xq22-q23, содержит 3 экзона. Ген AGTR2 экспрессируется, главным образом, под контролем эстрогенов. Подобно AGTR1, AGTR2 также участвует в ангиотензин II – опосредованных реакциях, но, являясь его антагонистом, контролирует преимущественно вазодилатирующие функции. Описано 5 полиморфных вариантов гена AGTR2. Наиболее изученным является полиморфизм 3123C>A, сцепленный с вариантом +1675G>A в интроне 1, влияющим на начало транскрипции. Показана ассоциация 3123A варианта с АГ [12].

В связи с вышеизложенным поиск генетических основ прогрессирования ССЗ и развития сердечно-сосудистых осложнений представляет значительный научный интерес.

Целью настоящего исследования стало изучение полиморфизмов генов NOS3 rs1799983, AGTR2 rs1403543 и сравнительный анализ их генотипических вариантов у больных ИБС в зависимости от риска развития сердечно-сосудистых осложнений в долгосрочном периоде.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 200 больных ИБС в возрасте 47–73 лет (в среднем 61,4±0,6 года), среди которых было 116 (58,0%) мужчин и 84 (42,0%) женщины. Пациенты проходили лечение в кардиологических стационарах г. Костромы и г. Ярославля. Исследование проводилось в период 2012–2018 гг. Протокол и дизайн были одобрены Этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В соответствии с индексом оценки долгосрочного прогноза у больных острым инфарктом миокарда (Марцевич С.Ю. и соавт., 2013), а также способом определения долгосрочного риска смерти и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца (Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Деев А.Д., 2018), пациенты были разделены на группы очень высокого (группа 1), высокого (группа 2) и среднего/низкого (группа 3) риска развития сердечно-сосудистых событий в долгосрочном периоде [13, 14].

В первую группу вошли 36 (18,0%) больных острым инфарктом миокарда (ОИМ), острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) и/или тромбозом в анамнезе, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III–IV функционального класса (ФК); во вторую группу – 86 (43,0%) больных с нестабильной стенокардией, ХСН III–IV ФК; в третью – 78 (39,0%) пациентов с хронической ИБС, гипертонической болезнью (ГБ), дислипопротеидемией, атеросклерозом различной локализации, ХСН I–II ФК.

Диагноз ОИМ устанавливался на основании клинической картины, результатов электрокардиографии, наличия биохимических маркеров повреждения миокарда, результатов эхокардиоскопии. Для определения тропонина I использовали качественный метод регистрации с помощью тест-системы «iSCREEN-Troponin I» (InTec Products, Inc., КНР) и количественный метод. Активность КФК и КФК-МВ определяли на автоматическом биохимическом анализаторе «Сапфир-400 Премиум» (Tokyo Boeki Medisys Inc., Япония). Диагноз нестабильной стенокардии устанавливали на основании клинической симптоматики, изменений ЭКГ, отсутствия положительных биохимических маркеров повреждения миокарда. Диагноз ИБС устанавливался на основании клинических рекомендаций «Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца» Министерства здравоохранения Российской Федерации (2013 г.).

В течение 36 месяцев наблюдения оценивалось возникновение сердечно-сосудистых осложнений (неблагоприятных событий), в том числе летального исхода, острого инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, венозных тромбозов.

Клиническая характеристика обследованных больных представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Показатель	Общая группа (n=200)	Группа 1 (n=36)	Группа 2 (n=86)	Группа 3 (n=78)
Возраст, лет	61,5±9,7	62,1±11,0	62,4±10,3	60,1±7,9
Женщины, n (%)	84 (42,0%)	19 (52,8%)	29 (33,7%)	36 (46,1%)
Средний возраст женщин, лет	65,9±9,1	64,8±10,0	66,8±9,5	65,9±7,7
Мужчины, n (%)	116 (58,0%)	17 (47,2%)	57 (66,3%)	42 (53,9%)

Средний возраст мужчин, лет	58,2±10,3	59,1±11,9	60,3±11,2	55,1±8,0
ХСН	108 (54,0%)	32 (88,9%)	60 (79,8%)	16 (20,5%)
Гипертоническая болезнь	174 (87,0%)	34 (94,4%)	78 (90,7%)	62 (79,5%)
ПИКС	49 (24,5%)	24 (66,7%)	25 (29,0%)	0
ОНМК в анамнезе	14 (7,0%)	9 (25,0%)	5 (5,8%)	0
Атеросклероз различных сосудистых бассейнов	55 (27,5%)	13 (36,1%)	37 (43,0%)	5 (6,4%)

Проводилось клиническое обследование, лабораторные (анализ крови клинический и биохимический, коагулограмма), инструментальные исследования, анализ фармакотерапии (анкетирование пациентов с использованием специальных опросников), анализ генов NOS3, AGTR2, определялся фактор фон Виллебранда как маркер эндотелиальной дисфункции, С-реактивный белок, D-димер. Исследовалась распространенность различных аллельных вариантов генов, а также взаимосвязь полиморфизма генов NOS3 и AGTR2 с различными факторами. Для определения возможных ассоциаций с группами риска пациенты были разделены на группы для анализа генов AGTR2 (аллельные варианты GG, GA, AA) и NOS3 (аллельные варианты GG, GT, TT).

Исследование полиморфизма генов проводилось на анализаторе нуклеиновых кислот BioRad iQ5 в лаборатории кафедры клинической фармакологии с курсом ИПДО НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Ярославль ОАО «РЖД». Для определения генетических полиморфизмов методом полимеразной цепной реакции в препаратах ДНК человека, полученных из периферической крови, использовались реагенты компании «Синтол» (Россия). Кровь отбиралась из локтевой вены в пробирку, содержащую антикоагулянт К2ЭДТА. Кровь не замораживалась, не центрифугировалась, и в тот же день доставлялась в генетическую лабораторию. В сыворотке крови были определены ген рецептора ангиотензина 2 типа (AGTR2) и ген, кодирующий структуру эндотелиальной NO синтазы (NOS3).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета прикладных программ «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., США). Осуществлялась проверка нормальности распределения количественных признаков с использованием критериев Колмогорова – Смирнова, Лиллифорса и Шапиро – Уилка. Для установления однородности сравниваемых групп применялся метод проверки статистических гипотез об извлечении выборок из одной генеральной совокупности. При сравнении двух независимых групп по одному признаку были использованы классический критерий χ^2 по Пирсону с применением поправки Йетса, критерий Манна – Уитни. Критическое значение уровня статистической значимости принимали равным 5%.

Результаты исследования

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о наличии ассоциации гена NOS3 с тромботическими осложнениями. Однако возможная роль AGTR2 как фактора тромбоза в настоящее время вызывает сомнение. Вместе с тем определение долгосрочного риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца, основанная на выявлении полиморфизма генов, открывает перспективные диагностические и терапевтические возможности.

Сравнительный анализ генотипических вариантов аллелей G и T гена NOS3 в группах больных ИБС в зависимости от уровня суммарного сердечно-сосудистого риска продемонстрировал следующие результаты (табл. 2).

Таблица 2

Частота встречаемости аллелей гена NOS3

Группа	eNOS			p		
	GG	GT	TT	GG-GT	GG-TT	GT-TT
Группа 1	8 (22,2%)	23 (63,9%)	5 (13,9%)	0,004	0,36	<0,001
Группа 2	34 (39,5%)	50 (58,2%)	2 (2,3%)	0,015	<0,001	<0,001
Группа 3	52 (66,7%)	24 (30,8%)	2 (2,5%)	<0,001	<0,001	<0,001
Общая	94 (47,0%)	97 (48,5%)	9 (4,5%)	0,76	<0,001	<0,001

Примечание: $p_{(GG1-GG3)}<0,0001$; $p_{(GG2-GG3)}=0,005$; $p_{(GT1-GT3)}=0,008$; $p_{(GT2-GT3)}=0,004$; $p_{(TT1-TT2)}=0,012$; $p_{(TT1-TT3)}=0,019$.

Установлено, что у больных, имеющих средний/низкий риск сердечно-сосудистых осложнений, статистически значимо более часто, чем в группах больных с высоким (52 (66,7%)>34 (39,5%); p=0,005)) и очень высоким риском (52 (66,7%)>8 (22,2%); p<0,0001), встречался гомозиготный генотипический вариант гена NOS3 по аллелю G (GG). При этом гомозиготный генотипический вариант гена NOS3 по аллелю T (TT) значимо более часто наблюдался в группе больных очень высокого сердечно-сосудистого риска. Одновременно в группе 3 частота встречаемости гетерозиготного варианта GT была значимо более низкой в сравнении с группами наблюдения.

При исследовании вариантов генотипов гена NOS3 в группе пациентов очень высокого риска частота встречаемости гомозиготы по аллелю G (GG) составила 8 (22,2%); аллеля T в гомозиготах (TT) – 5 (13,9%) случаев; гетерозиготы (GT) – 23 (63,9%) случая. При этом гетерозиготный генотипический вариант (GT) в этой группе встречался значимо чаще, чем гомозиготные генотипы GG (23 (63,9%) против 8 (22,2%); p=0,004)) и TT (23 (63,9%) против 5 (13,9%); p<0,001)).

В группе высокого риска варианты генотипов по аллелям G и T распределились следующим образом: гомозиготы GG – 34 (39,5%), TT – 2 (2,3%); гетерозигота GT – 50 (58,2%). Частота встречаемости гетерозиготного варианта по аллелю G гена NOS3 была статистически значимо выше частоты встречаемости гомозиготных вариантов по аллелям G и T.

В группе среднего/ низкого риска частота встречаемости гомозигот по аллелю G гена NOS3 была статистически значимо (p<0,001) выше других генотипических вариантов. Исследование генотипов гена NOS3 по аллелю T продемонстрировало статистически значимо (p<0,001) более низкую встречаемость гомозиготного (TT) варианта во всех группах наблюдения.

Результаты исследования частоты встречаемости аллелей гена AGTR2 в женской популяции в зависимости от долгосрочного риска развития сердечно-сосудистых осложнений представлены в таблице 3.

Таблица 3

Частота встречаемости аллелей гена AGTR2 у женщин

Группа	AGTR2		p
	GG	GA-AA	
Группа 1 (n=19)	6 (7,1%)	13 (15,5%)	0,052
Группа 2 (n=29)	7 (8,3%)	22 (26,2%)	0,001
Группа 3 (n=36)	15 (17,9%)	21 (25,0%)	0,24
Общая (n=84)	28 (33,3%)	56 (66,7%)	0,001

В популяции женщин, имеющих высокий сердечно-сосудистый риск, частота встречаемости гомо- и гетерозиготы GA-AA была значительно выше частоты встречаемости гомозиготы GG гена AGTR2 (22 (26,2%) против 7 (8,3%); p=0,001)). Аналогичные различия обнаруживались также в общей группе (56 (66,7%) против 28 (33,3%); p=0,001)). При этом в группе больных очень высокого риска наблюдалась тенденция (p=0,052) к увеличению частоты встречаемости генотипических вариантов гена AGTR2 по аллелю A.

Результаты исследования частоты встречаемости аллелей гена AGTR2 в мужской популяции демонстрируют гетерогенность изучаемых показателей в зависимости от уровня риска развития сердечно-сосудистых событий в долгосрочном периоде (табл. 4).

Таблица 4

Частота встречаемости аллелей гена AGTR2 у мужчин

Группа	AGTR2		p
	G	A	
Группа 1 (n=17)	5 (31,6%)	12 (47,4%)	0,039
Группа 2 (n=57)	19 (24,1%)	38 (44,8%)	0,001
Группа 3 (n=42)	31 (41,7%)	11 (25,0%)	0,001
Общая (n=116)	55 (47,4%)	61 (52,6%)	0,51

Примечание: $p_{(G1-G3)}=0,004$; $p_{(G2-G3)}=0,002$; $p_{(A1-A3)}=0,004$; $p_{(A2-A3)}=0,002$.

Установлено, что в группах больных очень высокого и среднего/низкого риска возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий наблюдается статистически значимо (p<0,05) более низкая частота встречаемости аллеля A в отличие от аллеля G гена AGTR2. При этом в группе высокого риска, напротив, выявлено значимое (p=0,001) снижение частоты встречаемости аллеля G. Поскольку в общей группе статистически значимых различий частоты встречаемости аллелей A и G гена AGTR2 обнаружено не было, постольку дифференцированный подход, основанный на стратификации пациентов в соответствии с суммарным долгосрочным сердечно-сосудистым риском, представляется оправданным.

Значимый практический интерес представляет сопоставление результатов генетического исследования и лабораторных показателей, отражающих состояние свертывающей системы крови в исследуемых группах (табл. 5).

Таблица 5

Показатели состояния системы гемостаза

Показатель	Общая группа (n=200)	Группа 1 (n=36)	Группа 2 (n=86)	Группа 3 (n=78)
Фактор фон Виллебранда, %	97,2±23,9	131,5±18,4*	102,3±27,7	71,5±25,5**
АЧТВ, сек.	24,0±3,2	21,4±2,4	24,6±2,3	27,0±2,8***
Фибриноген, г/л	3,7±1,1	4,2±1,2	4,1±1,4	2,9±0,8

*Примечание: * p(1–2)<0,05; ** p(2–3)<0,05; *** p(1–3)<0,05.*

Несмотря на то, что изучаемые показатели варьировали в референсных пределах, наблюдалось статистически значимое (p<0,05) повышение уровня фактора фон Виллебранда с одновременным снижением показателя АЧТВ в группе больных очень высокого риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в долгосрочном периоде наблюдения.

Статистически значимых различий частоты выявления повышенных уровней D-димера и СРБ, которые определялись качественным методом, обнаружено не было.

В результате исследования выявлена корреляционная связь генов NOS3 и AGTR2 с лабораторными показателями, характеризующими состояние системы гемостаза. В частности, в исследуемой

группе повышение уровня фактора фон Виллебранда коррелировало с полиморфизмом гена NOS3 (r=0,64; p<0,001) и гена AGTR2 (r=0,47; p<0,001). Выявлена статистически значимая слабая отрицательная связь между геном AGTR2 и АЧТВ (r=-0,21; p<0,05).

Ниже приводятся клинические наблюдения.

Клинический случай № 1

Больная М., 64 года, поступила в кардиологическое отделение первичного сосудистого центра с диагнозом острый коронарный синдром (ОКС) с подъемом сегмента ST. Клинический диагноз: ИБС: острый трансмуральный передний инфаркт миокарда. Атеросклероз аорты, клапанов, брахиоцефальных артерий (БЦА), сосудов нижних конечностей. ХСН IIA. ФК 3. Острая сердечная недостаточность (ОСН). Killip класс II. Пароксизмальная фибрилляция предсердий (ФП), тахисистолическая форма. Гипертоническая болезнь, III стадии. Стратификационный риск 4. ОНМК от 2016 г.

При проведении генетического тестирования выявлено носительство полиморфизма гена NOS3 rs1799983 в виде гомозиготы TT и AGTR2 rs 1403543 в виде гомозиготы AA, свидетельствующее о высоком риске сердечно-сосудистых осложнений. Назначена стандартная терапия в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

В течение 20 месяцев после данного коронарного эпизода развился острый повторный инфаркт миокарда нижней локализации.

Клинический случай № 2

Больная Г., 55 лет, поступила в кардиологическое отделение с диагнозом ОКС без подъема сегмента ST. Клинический диагноз: ИБС: острый субэндокардиальный переднебоковой инфаркт миокарда. Атеросклероз аорты, клапанов, БЦА. Гипертоническая болезнь, III стадия. Стратификационный риск 4. ОСН. Killip класс I. ХСН IIA. ФК 3. Тромбоэмболия легочной артерии от 2015 г. Посттромботическая болезнь вен нижних конечностей.

При проведении генетического тестирования выявлено наличие полиморфизма гена NOS3 rs1799983 в виде гетерозиготы GT и AGTR2 rs 1403543 в виде гетерозиготы GA, что, вероятно, свидетельствует о высоком риске развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

В соответствии с действующими клиническими рекомендациями была назначена медикаментозная терапия, включая антитромботические препараты. Несмотря на высокую комплаентность пациентки, в течение 8 месяцев возник острый инфаркт миокарда.

Клинический случай № 3

Больная Ф., 74 года, поступила в кардиологическое отделение с диагнозом ОКС без подъема сегмента ST. Клинический диагноз: ИБС: нестабильная стенокардия с исходом в стенокардию напряжения, ФК II. Атеросклероз аорты, клапанов, БЦА. Постоянная фибрилляция предсердий, нормосистолическая форма. Распространенный остеохондроз позвоночника, торакалгия.

При проведении генетического тестирования выявлено носительство полиморфизма гена NOS3 – гомозиготы GG, гена AGTR2 в виде гомозиготы GG, которое свидетельствует о низком риске возникновения тромботических осложнений.

В течение 36 месяцев наблюдения не выявлено значимого прогрессирования атеросклероза и клинической симптоматики, сердечно-сосудистые осложнения не зарегистрированы.

Обсуждение

Полиморфизм генов NOS3 и AGTR2 может служить причиной возникновения эндотелиальной дисфункции, которая, в свою очередь, является одним из механизмов прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Ранее проведенные исследования, послужившие основой для проведения данного исследования, обнаружили наличие связи полиморфизма этих генов с дебютом ИБС, степенью артериальной гипертензии. Определение долгосрочного риска сердечно-сосудистых осложнений представляет собой сложную задачу, от решения которой напрямую зависит выбор стратегии и тактики лечения. В данном контексте изучение генетических особенностей в группах больных, стратифицированных в зависимости от уровня риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, открывает перспективные диагностические и терапевтические возможности.

Сравнительный анализ генотипических вариантов генов NOS3 и AGTR2 продемонстрировал диспропорциональное распределение аллелей в группах больных ИБС в зависимости от уровня риска развития сердечно-сосудистых осложнений в долгосрочном периоде. В частности, гомозиготный вариант мутантного аллеля T (TT) гена NOS3 встречался значительно чаще у больных с очень высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в сравнении с другими группами пациентов, а также другими аллельными вариантами (GG и GT). И, наоборот, значительно реже в группе пациентов со средним/низким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Данный феномен также был обнаружен и при анализе распределения генотипических вариантов гена AGTR2. Частота встречаемости мутантного аллеля A гена AGTR2 была значительно выше у больных с очень высоким сердечно-сосудистым риском и значимо ниже в группе пациентов со средним/низким риском прогнозируемых событий.

Известно, что полиморфные варианты гена эндотелиальной NO-синтазы могут приводить к уменьшению экспрессии гена NOS3 и снижению образования оксида азота, который регулирует функцию эндотелия и ингибирует ключевые звенья атерогенеза [15]. Одновременно мономорфные мутантные аллельные варианты способствуют прогрессированию атеросклеротического процесса, ухудшая прогноз имеющегося сердечно-сосудистого заболевания. Активное участие NO в регуляции сосудистого тонуса, кровотока и артериального давления позволяет рассматривать функционально значимые полиморфизмы гена NOS3 как возможные маркеры риска развития кардиоваскулярных осложнений.

В свою очередь, ген AGTR2, кодирующий один из белков-рецепторов к ангиотензину II, опосредует все основные сердечно-сосудистые эффекты ангиотензина II. Мутация G1675A (rs1403543, регуляторная область гена) представляет собой однонуклеотидную замену G на A в позиции 116,170,939 в хромосоме X, в результате чего меняется характер регуляции экспрессии гена. Поскольку ген AGTR2 расположен на X-хромосоме, постольку частоты распределения генотипов находятся в сильной зависимости от пола.

Аллель G ассоциирован с активацией транскрипции и увеличением на поверхности клетки количества рецепторов ангиотензина II 2-го типа. Одновременно имеется ассоциация полиморфизма гена AGTR2 по маркеру G1675A (rs1403543) с увеличением чувствительности к ангиотензину II у носителей аллеля A, встречаемость которого у представителей европеоидных популяций достигает 56,0%, а генотипы AA и GA ассоциированы с повышением риска развития гипертонии и ишемической болезни сердца.

В нашей работе частота встречаемости в целом составила 58,0%, а в 3 группе 41,0%, что отражает прогностический скрининговый интерес в популяции. Функциональными исследованиями показано, что у носителей G-аллеля повышена экспрессия AT2-рецепторов с закономерным увеличением вазодилатационного эффекта, натрийурезом, снижением пролиферации гладкомышечных клеток. В то же время у носителей аллеля A гена AGTR2 rs1403543 отмечено снижение экспрессии гена, в связи с чем функциональные сосудистые эффекты ангиотензина – Iiy них могут быть опосредованны через рецепторы первого типа [16]. В нашем исследовании впервые обнаружено, что полиморфизм генов NOS3 rs1799983 и AGTR2 rs1403543, а также гемизиготное состояние по альлелю A гена AGTR2 связаны с повышенным тромботическим риском, особенно в группах высокого сердечно-сосудистого риска.

Вероятно, сочетание полиморфизмов генов NOS3 rs1799983 и AGTR2 rs1403543 может обладать негативным суммарным потенциалом, связанным с нарушением регуляции гемодинамики, прогрессированием атеросклеротического процесса и тромбообразованием, определяя неблагоприятное течение заболевания и развитие осложнений.

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о наличии особенностей распределения аллельных вариантов генов NOS3 rs1799983 и AGTR2 rs1403543 у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от уровня риска развития сердечно-сосудистых осложнений в долгосрочном периоде. Перспективным направлением исследований является определение клинического значения выявления гетерозиготных и мутантных гомозиготных аллельных вариантов генов NOS3 rs1799983 и AGTR2 rs1403543, связанного с выбором тактики лечения в группах пациентов, стратифицированных в зависимости от уровня риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий. Генетическое исследование, направленное на выявление мутантных аллелей, вероятно, позволит более определенно прогнозировать риск сердечно-сосудистых осложнений в долгосрочном периоде наблюдения.

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

Финансирование. Данное исследование было инициативным и не имело дополнительных источников финансирования

Литература/ References

1. Искаков Е.Б. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний // Медицина и экология. 2017. № 2. С. 19–28. [Iskakov E.B. Epidemiology of cardiovascular diseases. *Journal of Medicine and Ecology.* 2017;2:19–28. (In Russ.)]

2. Хохлов А.Л. Полиморфизм генов eNOS и AGTR2 как фактор риска развития ишемической болезни сердца // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2015. № 9–10. С. 46–50. [Khokhlov A.L. Gene polymorphism eNOS and AGTR2 as a risk factor for the development of coronary heart disease. *Journal of Standardization Problems in Health Care.* 2015; 9–10:46-50. (In Russ.)]

3. Поздняков Н.О., Хохлов А.Л. Полиморфизм гена eNOS: распространенность и связь с заболеваниями // Фарматека. 2015. № 13. С. 21–24 [Pozdnyakov N.O., Khokhlov A.L. eNOS gene polymorphism: prevalence and association with disease. *Farmateka.* 2015;13:21–24. (In Russ.)]

4. Белоус А.С. Оценка коррекции морфологических изменений при моделировании эндотелиальной дисфункции сверхмалыми дозами антител к eNOS на 28-дневной модели L-NAME индуцированного дефицита оксида азота // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2014. № 11–1(182). С. 127–130. [Belous A.S. Evaluation of the correction of morphological changes in modeling endothelial dysfunction with ultra-low doses of antibodies to eNOS in a 28-day L-NAME model of induced nitric oxide deficiency. *Journal of Scientific reports of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy.* 2014;11–1(182):127–130. (In Russ.)]

5. Паршина С.С., Афанасьева Т.Н., Тупикин В.Д. Биологические эффекты оксида азота в развитии кардиоваскулярной патологии как основа применения терагерцовой терапии // БМИК. 2012. № 6. С. 446–452. [Parshina S.S., Afanas'eva T.N., Tupikin V.D. Biological effects of nitric oxide in the development of cardiovascular pathology as the basis for the use of terahertz therapy. *BMIC*. 2012;6:446–452. (In Russ.)]

6. Бебякова Н.А., Куба А.А., Феликсова О.М., Хромова А.В. Анализ влияния полиморфизма 894g>t гена NOS3 на продукцию вазоактивных эндотелиальных факторов. Современная медицина: актуальные вопросы и перспективы развития. 2015. № 2. С. 74–77. [Bebyakova N.A., Kuba A.A., Feliksova O.M., Khromova A.V. Analysis of the effect of 894g>t polymorphism of the NOS3 gene on the production of vasoactive endothelial factors. *Journal of Modern Medicine: current issues and development prospects.* 2015;II:74–77. (In Russ.)]

7. Беспалова О.Н., Тарасенко О.А., Иващенко Т.Э., Баранов В.С. Анализ полиморфизма генов нейрональной (nNOS) и эндотелиальной (eNOS) NO-синтаз при плацентарной недостаточности и задержке внутриутробного развития плода // Журнал акушерства и женских болезней. 2006. № 55(1). С. 57–62. [Bespalova O.N., Tarasenko O.A., Ivaschenko T.E., Baranov V.S. Analysis Polymorphisms Of The Neuronal Nitric Oxide Synthase (nNOS) And Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) Genes With Placental Insufficiency (PLI) And Intrauterine Growtrestriction (IUGR). *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2006;55(1):57–62. (In Russ.)]

8. Hinz J. The eNOS 894G/T gene polymorphism and its influence on early and long-term mortality after on-pump cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic Surgery.* 2013;8:199.

9. Mackawy A.M.H., Khan A.A., Badawy M.E-S. Association of the endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism with the risk of diabetic nephropathy in Qassim region, Saudi Arabia-A pilot study. *Meta Gene.* 2014;2:392–402.

10. Gu Z., Zhang Y., Qiu G. Promoter polymorphism T-786C, 894G^T at exon 7 of endothelial nitric oxide synthase gene are associated with risk of osteoporosis in Sichuan region male residents. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(11):15270–4.

11. Liu D., Jiang Z., Dai L. et al. Association between the – 786T>C 1polymorphism in the promoter region of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and risk of coronary

artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Gene*. 2014;545(1):175–183.

12. Шевченко О.В., Свистунов А.А., Бородулин В.Б., Рута А.В., Бычков Е.Н. Генетические основы патогенеза эссенциальной артериальной гипертензии (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. № 7(1). С. 83–87. [Shevchenko O.V., Svistunov A.A., Borodulin V.B., Ruta A.V., Bychkov E.N. Genetic pathogenesis of essential arterial hypertension (the review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2011;7(1):83–87. (In Russ.)]

13. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л., Деев А.Д., Захарова А.В., Вилков В.Г. Способ определения риска смерти в отдаленном периоде после перенесенного инфаркта миокарда. Патент России RU 2502464 C1. 2013. Бюл. 36.[Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Ginzburg M.L., Deev A.D., Zakharova A.V., Vilkov V.G. Sposob opredeleniya riska smerti v otdalennom periode posle perenesennogo infarkta miokarda. Patent RUS RU 2502464 C1. 2013. Byul. 36. (In Russ.)]

14. Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Деев А.Д. Способ определения долгосрочного риска смерти и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической ишемической болезнью сердца. Патент России RU 2649964 C1. 2018. Бюл. 10. [Tolpygina S.N., Martsevich S.Yu., Deev A.D. Sposob opredeleniya dolgosrochnogo riska smerti i nefatal'nykh serdechno-sosudistykh oslozhnenii u bol'nykh khronicheskoi ishemicheskoi bolezn'yu serdtsa. Patent RUS RU 2649964 C1. 2018. Byul. 10. (In Russ.)]

15. Tousoulis D., Koumallos N., Antoniades C. et al. Genetic Polymorphism on Type 2 Receptor of Angiotensin II, Modifies Cardiovascular Risk and Systemic Inflammation in Hypertensive Males. *Am J Hypertens*. 2010;23(3):237-42.

16. Стецкая Т.А., Полоников А.В., Солдатов В.О., Бирюков А.Е., Ласков В.Б., Иванов В.П., Бушуева О.Ю. Полиморфизм +1675G>A гена AGTR2 ассоциирован с развитием ишемического инсульта // Медицинская генетика. 2017. № 3. С. 33–36 [Stetskaya T.A., Polonikov A.V., Soldatov V.O., Birykov A.E., Laskov V.B., Ivanov V.P., Bushueva O.Yu. Polymorphism +1675G>A in gene encoding AGTR2 is associated with the development of ischemic stroke. *Medical genetics.* 2017;3:33–36 (In Russ.)]

УДК 616.348-007.61-053.2-036.87-089 DOI 10.24411/2220-7880-2021-10143

ЗНАЧЕНИЕ ЕМКОСТИ ВЕКТОРНОГО ОБЪЕМА И КОЭФФИЦИЕНТА АСИММЕТРИИ СФИНКТЕРОВ ПРЯМОЙ КИШКИ ПРИ БОЛЕЗНИ ГИРШПРУНГА У ДЕТЕЙ

[1,2]Сварич В.Г., [1,2]Каганцов И.М., [3]Сварич В.А.

[1]ФГБОУ ВО Сыктывкарский государственный университет им. П. Сорокина Министерства науки и высшего образования России, Сыктывкар, Россия (167001, г. Сыктывкар, Октябрьский пр., 55), e-mail: ilkagan@rambler.ru
[2]ГУ Республиканская детская клиническая больница, Сыктывкар, Россия (167000, г. Сыктывкар, ул. Пушкина 116/6), e-mail: svarich61@mail.ru
[3]ФКУ Главное бюро медико-социальной экспертизы по Республике Коми Минтруда и соцзащиты России, Сыктывкар, Россия (167000, г. Сыктывкар, ул. Интернациональная, 100)

Цель: показать значение коэффициента асимметрии сфинктеров прямой кишки и емкости векторного объема для контроля за лечением и реабилитацией при болезни Гиршпрунга у детей.
Проведенное исследование было неконтролируемым проспективным с прерванным временным рядом. Для исследования были выбраны 346 детей с болезнью Гиршпрунга. Комплексное обследование в дооперационном, раннем и отдаленном послеоперационном периодах включало измерение коэффициента асимметрии сфинктеров прямой кишки и емкости векторного объема. Они свидетельствовали об увеличении векторного объема у пациентов с суперкоротким вариантом заболевания до операции против нормы на 221,9%. Асимметрия сфинктеров была умеренной. Имелся рост векторного объема у пациентов с ректосигмоидным и ректальным вариантом на 100,9 – 231,6%. Эти пациенты имели выраженную асимметрию сфинктеров. Через три месяца после операции у детей с суперкоротким вариантом векторный объем против нормы увеличивался на 148,2%. Но последний по сравнению с дооперационным периодом уменьшился на 73,8%. Сохранялась умеренно выраженная асимметрия сфинктеров. Через двенадцать месяцев после операции у этих пациентов векторный объем оставался увеличенным против нормы на 116,1%. Сохранялась умеренная асимметрия сфинктеров, но векторный объем уменьшился 107,3% по сравнению с дооперационными показателями. Через три месяца после операции фиксировался тренд к снижению величины векторного объема. Через двенадцать месяцев после операции последний нормализовался. В ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде у пациентов с ректосигмоидным и ректальным вариантом сохранялась асимметрия внутреннего и наружного сфинктеров. Но имелась тенденция к уменьшению этого показателя в течение всего послеоперационного периода. Использование коэффициента асимметрии сфинктеров прямой кишки и векторного объема позволяет контролировать процесс лечения и реабилитации детей с различными вариантами болезни Гиршпрунга.

Ключевые слова: векторный объем, коэффициент асимметрии сфинктеров прямой кишки, болезнь Гиршпрунга.

USEFULLNESS OF VECTOR VOLUME CAPACITY AND ASYMMETRY FACTOR OF ANAL SPHINCTERS IN CHILDREN WITH HIRSCHSPRUNG'S DISEASE

[1,2]Svarich V.G., [1,2]Kagantsov I.M., [3]Svarich V.A

[1]Pitirim Sorokin Syktyvkar State University, Syktyvkar, Russia, (167001, Syktyvkar, October Ave., 55), e-mail: ilkagan@rambler.ru
[2]Republican children's Clinical Hospital, Syktyvkar, Russia (167000, Syktyvkar, Pushkin St., 116/6), e-mail: svarich61@mail.ru
[3]The Komi Republic Medical and Social Examination Service, Syktyvkar, Russia (167000, Syktyvkar, Internationalnaya St., 100)

The purpose of the research is to show the importance of the anal sphincter asymmetry coefficient and vector volume capacity for monitoring treatment and rehabilitation of Hirschsprung's disease in children. An uncontrolled prospective study with interrupted time series was conducted. 346 children with Hirschsprung's disease were selected for the study. A comprehensive examination in the preoperative, early and long-term postoperative periods included measurement of the anal sphincter asymmetry index and vector volume capacity. They showed a 221.9% increase in vector volume in the patients with a very short time duration of the disease before surgery. The sphincter asymmetry was mild. There was an increase in vector volume in patients with rectosigmoid and rectal variants by 100.9–231.6%. These patients had a pronounced asymmetry of the sphincter. Three months after the operation, the vector volume increased by 148.2% in children with a very short time duration of the disease. But if compared to the preoperative period, it decreased by 73.8 per cent. Sphincter asymmetry remained moderate. Twelve months after the surgery, the vector volume remained increased by 116.1% in these patients. Sphincter asymmetry remained moderate, but the vector volume decreased by 107.3% if compared to preoperative indicators. Three months after the operation, a downtrend in the vector volume value was recorded. Twelve months after the operation, the latter returned to normal. In the immediate and long-term postoperative period, the patients with rectosigmoid and rectal variants maintained asymmetry of the internal and external sphincters. But there was a tendency for this indicator to decrease during the entire postoperative period. Taking into account the anal sphincter asymmetry index and vector volume allows for monitoring the process of treatment and rehabilitation of children with various variants of Hirschsprung's disease.

Keywords: vector volume, coefficient of asymmetry of the sphincters of the rectum, Hirschsprung's disease.

Введение

Основным методом диагностики и контроля за лечением при болезни Гиршпрунга у детей является рентгенологический метод [1–5]. К сожалению, у него имеется определенное количество недостатков, в том числе и воздействие ионизирующего излучения на растущий организм ребенка. В последнее время предложены различные варианты контроля за лечением и реабилитацией при болезни Гиршпрунга у детей [6, 7]. Одним из таких малоизученных методов может служить коэффициент асимметрии внутреннего и наружного сфинктеров прямой кишки и емкость векторного объема, о котором имеется единичное сообщение [8].

Цель: показать значение коэффициента асимметрии внутреннего и наружного сфинктеров прямой кишки и емкости векторного объема для контроля за лечением и реабилитацией при болезни Гиршпрунга у детей.

Материал и методы

Проведенное исследование было неконтролируемым проспективным и имело прерванный временной ряд. Для необходимой репрезентативности были выбраны 346 детей с болезнью Гиршпрунга. Критерием включения являлись оперированные дети в возрасте старше четырех лет, так как некоторые виды проводимого исследования требовали осознанного участия в них пациентов. Критерием исключения являлись дети с субтотальным и тотальным вариантом заболевания. Из вышеперечисленных трехсот сорока шести детей двести три пациента с суперкоротким вариантом болезни Гиршпрунга были выделены в две группы: 1а и 1б. Все пациенты до операции находились в стадии компенсации. Сто девятнадцать пациентов составили группу 1а с операцией Линна в качестве радикальной. В группу 1б вошли остальные 84 ребенка с задней миектомией в качестве радикальной операции. Остальные 143 пациента с ректосигмоидным и ректальным вариантом болезни Гиршпрунга составили группу 2а и 2б. В стадии компенсации находились 111 пациентов. Остальные 32 ребенка имели субкомпенсированную стадию заболевания. Шестьдесят четыре пациента с операциями брюшно-промежностной проктопластики по Дюамелю – Баирову и Соаве – Ленюшкину, выполненными открытым способом, вошли в группу 2а. Остальные 79 детей с лапароскопической брюшно-промежностной проктопластикой вошли в группу 2б. Комплексное обследование, проведенное всем детям в дооперационном, раннем (через три месяца после операции) и отдаленном (через двенадцать месяцев после операции) послеоперационном периодах, включало в том числе измерение коэффициента асимметрии внутреннего и наружного сфинктеров прямой кишки и емкости векторного объема. Для получения вышеуказанных данных проводилось колодинамическое исследование (аппарат Dyno Smart Menfis bioMedica, Италия). Полученные в процессе обследования параметры обрабатывались методом вариационной статистики. Учитывали величину простой средней арифметической (M) и ее среднеквадратического отклонения (σ). Для обработки полученных результатов использован персональный компьютер с приложением Microsoft Excel и пакетом статистического анализа данных Statistica

5.1 for Windows (StatInc., USA). Уровень статистической значимости был задан как p<0,05.

Результаты и их обсуждение

Основываясь на математическом анализе показателей профилометрии, полученных в ходе колодинамического исследования у детей старше четырех лет, были определены коэффициент асимметрии внутреннего и наружного сфинктеров прямой кишки и емкость векторного объема до операции (табл. 1).

Таблица 1

Коэффициент асимметрии внутреннего и наружного сфинктеров прямой кишки и величина емкости векторного объема в предоперационном периоде у детей с суперкоротким вариантом болезни Гиршпрунга (M±σ)

Исследуемый параметр	Полученные данные
Коэффициент асимметрии внутреннего сфинктера прямой кишки	57,1±17,1%
Коэффициент асимметрии наружного сфинктера прямой кишки	57,9±12,9%
Емкость векторного объема	158532±1915,1 мм рт. ст.^{2} х см
p<0,05 при сравнении исследуемых групп	

Вышеуказанные параметры в таблице 1 свидетельствуют об увеличении векторного объема у пациентов с суперкоротким вариантом заболевания в дооперационном периоде против нормы [9] на 221,9%. Асимметрия внутреннего и наружного сфинктеров носила умеренный характер. Такое же измерение было проведено у всех пациентов с ректальным и ректосигмоидным вариантом заболевания до операции (табл. 2).

Таблица 2

Коэффициент асимметрии внутреннего и наружного сфинктеров прямой кишки и величина емкости векторного объема в предоперационном периоде у детей с ректосигмоидным и ректальным вариантом болезни Гиршпрунга (M±σ)

Исследуемый параметр	Компенсированная стадия	Субкомпенсированная стадия
Коэффициент асимметрии внутреннего сфинктера прямой кишки	88,0±25,0%	97,1±20,0%
Коэффициент асимметрии наружного сфинктера прямой кишки	87,3±31,2%	90,9±22,2%
Емкость векторного объема	98271±585,8 мм рт. ст.^{2} х см	113322±359,3 мм рт. ст.^{2} х см
p<0,05 при сравнении исследуемых групп		

Представленные в таблице 2 данные свидетельствуют о росте величины векторного объема у пациентов с ректосигмоидным и ректальным вариантом в предоперационном периоде в зависимости от стадии болезни в сравнении с нормальными показателями на 100,9–231,6%. Независимо от стадии болезни все пациенты с ее ректосигмоидным и ректальным вариантом имели выраженную асимметрию внутреннего и наружного сфинктеров. Анализируя с помощью математических методов параметры профилометрии у всех детей старше 4 лет с суперкоротким вариантом болезни в раннем послеоперационном периоде (через три месяца после операции) определены коэффициент асимметрии сфинктеров прямой кишки и величина емкости векторного объема (табл. 3).

Таблица 3

Коэффициент асимметрии внутреннего и наружного сфинктеров прямой кишки и величина емкости векторного объема у детей с суперкоротким вариантом болезни Гиршпрунга в раннем послеоперационном периоде (M±σ)

Исследуемый параметр	1а группа	1б группа
Коэффициент асимметрии внутреннего сфинктера прямой кишки	58,2±19,2%	60,0±12,0%
Коэффициент асимметрии наружного сфинктера прямой кишки	58,1±16,2%	59,1±19,1%
Емкость векторного объема	121452±1583,0 мм рт. ст.^{2} х см	123199±1229,3 мм рт. ст.^{2} х см
p<0,05 при сравнении исследуемых групп		

Представленные в таблице 3 параметры показывают, что через три месяца после операции у всех детей с суперкоротким вариантом болезни векторный объем против нормы увеличивался в среднем на 148,2%. Но необходимо отметить, что последний по сравнению с дооперационным периодом уменьшился в среднем на 73,8%. Так же все пациенты имели умеренно выраженную асимметрию внутреннего и наружного сфинктеров.

Через двенадцать месяцев после операции, то есть в отдаленном послеоперационном периоде, исследования были повторены (табл. 4).

Таблица 4

Коэффициент асимметрии внутреннего и наружного сфинктеров прямой кишки и величина емкости векторного объема у детей с суперкоротким вариантом болезни Гиршпрунга в отдаленном послеоперационном периоде (M±σ)

Исследуемый параметр	1а группа	1б группа
Коэффициент асимметрии внутреннего сфинктера прямой кишки	54,5±16,2%	56,0±13,2%
Коэффициент асимметрии наружного сфинктера прямой кишки	52,0±13,0%	55,2±18,2%
Емкость векторного объема	105299±2239,3 мм рт. ст.^{2} х см	111749±1768,9 мм рт. ст.^{2} х см
$p<0,05$ при сравнении исследуемых групп		

Представленные в таблице 4 параметры показывают, что через двенадцать месяцев после операции у всех пациентов с суперкоротким вариантом болезни векторный объем оставался увеличенным против нормальных показателей в среднем на 116,1%. Также у всех пациентов сохранялась умеренно выраженная асимметрия внутреннего и наружного сфинктеров. Но при этом векторный объем уменьшился в среднем на 107,3% по сравнению с дооперационными показателями.

У всех пациентов старше 4 лет с ректальным и ректосигмоидным вариантом болезни в раннем и отдаленном послеоперационном периодах определены коэффициент асимметрии внутреннего и наружного сфинктеров прямой кишки и величина емкости векторного объема (табл. 5, 6).

Таблица 5

Коэффициент асимметрии внутреннего и наружного сфинктеров прямой кишки и величина емкости векторного объема у детей с ректосигмоидным и ректальным вариантом болезни Гиршпрунга в раннем послеоперационном периоде (M±σ)

Исследуемый параметр	2а группа	2б группа
Коэффициент асимметрии внутреннего сфинктера прямой кишки	77,2±32,7%	76,1±35,8%
Коэффициент асимметрии наружного сфинктера прямой кишки	83,4±38,3%	93,5±30,3%
Емкость векторного объема	82011±369,9 мм рт. ст.^{2} х см	69429±177,9 мм рт. ст.^{2} х см
$p<0,05$ при сравнении исследуемых групп		

Таблица 6

Коэффициент асимметрии внутреннего и наружного сфинктеров прямой кишки и величина емкости векторного объема у детей с ректосигмоидным и ректальным вариантом болезни Гиршпрунга в отдаленном послеоперационном периоде (M±σ)

Исследуемый параметр	2а группа	2б группа
Коэффициент асимметрии внутреннего сфинктера прямой кишки	45,2±14,8%	40,1±9,6%
Коэффициент асимметрии наружного сфинктера прямой кишки	47,3±20,5%	46,3±19,7%
Емкость векторного объема	55110±411,1 мм рт. ст.^{2} х см	48903±778,4 мм рт. ст.^{2} х см
$p<0,05$ при сравнении исследуемых групп		

Через три месяца после операции, в сравнении с идентичными предоперационными показателями, фиксируется тренд к снижению величины векторного объема. Через двенадцать месяцев после операции вышеуказанный параметр нормализовался. Однако в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде в группе 2б емкость векторного объема осталась меньшей, чем в группе 2а, на 14,9% и 12,1%. В обеих группах у всех детей сохранялась асимметрия внутреннего и наружного сфинктеров прямой кишки, несмотря на проведение реабилитации. Но при этом имелась тенденция к уменьшению этого показателя в течение ближайшего и отдаленного послеоперационного периода. При этом в группе 2б коэффициент асимметрии внутреннего сфинктера был меньше, чем в группе 2а на 2,8% и 10,9%, а наружного сфинктера – на 9,7% и 2,9%.

Заключение

При любой патологии наиболее важным показателем в конечном итоге является результат проведенного лечения. Не является исключением в этом плане и болезнь Гиршпрунга. В последнее время четко прослеживается тенденция, направленная на объективизацию контроля за результатами лечения и реабилитации данного заболевания. Так как подавляющим большинством пациентов при болезни Гиршпрунга являются дети, которые не всегда могут достаточно четко изложить свои жалобы и ощущения, то предложено множество способов оценки их состояния в процессе диагностики, лечения и реабилитации данной патологии. Но при этом каждый метод имеет свои недостатки. Использование рентгенологических способов в детской практике имеет ограниченное значение вследствие воздействия ионизирующего излучения на растущий организм ребенка [10–13]. Различные варианты ультразвуковых методов сильно зависят от опыта исследователя, его стажа работы, остроты зрения, наличия дополнительной специальности по профилю заболевания, то есть крайне высок элемент субъективизма [14]. Эндоскопические способы исследования являются инвазивными, а зна-

чит достаточно рискованными в плане ятрогенных повреждений [15]. Использование для целей диагностики, контроля за лечением и реабилитацией у детей с болезнью Гиршпрунга таких показателей, как коэффициент асимметрии внутреннего и наружного сфинктеров прямой кишки и величина векторного объема, в этом аспекте является весьма оправданным. Несмотря на то, что эти данные рассчитывают по результатам обработки параметров профилометрии, которые в свою очередь получают при проведении инвазивного колодинамического исследования, инвазия заключается во введении в прямую кишку на глубину 10 сантиметров тонкого термопластичного зонда диаметром 0,5 сантиметра. Наш опыт проведения более пятисот таких исследований показал отсутствие каких-либо осложнений при них [16]. Сравнение вышеуказанных показателей до операции и после операции позволяет мониторить результаты проведенного лечения и реабилитации детей с болезнью Гиршпрунга. Кроме того, расчет коэффициента асимметрии внутреннего и наружного сфинктеров и векторного объема заложены в программе профилометрии и выдаются автоматически после проведения колодинамического исследования.

Использование таких показателей профилометрии, полученных при колодинамическом исследовании, какими являются коэффициент асимметрии внутреннего и наружного сфинктеров прямой кишки и векторный объем, позволяет достоверно контролировать процесс лечения и реабилитации детей с различными вариантами болезни Гиршпрунга.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Erten E.E., Gavusoglu Y.X., Arda N. et al. A rare case of multiple skip segment Hirschsprung`s disease in the ileum and colon. *Pediatr. Surg. Int.* 2014; 3 (30): 349–351. doi: 10.1007/s00383-013-3428-z.

2. Карпухин О.Ю., Насыбуллин М.Н., Хасанов Н.Р., Бикбов Б.Ш. Клинико-статистические параллели у пациентов различных возрастных групп при болезни Гиршпрунга // Практическая медицина. 2016. № 4 (96). С. 97–101. [Karpukhin O.Y., Nasybullin M.N., Hasanov N.R., Bikbov B.S. Clinical and statistical parallels in patients of different age groups with Hirschsprrunng's disease. *Prakticheskaya meditsina.* 2016; 96(4): 97–101. (In Russ.)]

3. Абайханов Р.И., Киргизов И.В., Шахтарин А.В., Апроксимов М.Н. Диагностика и хирургическое лечение ректальных форм болезни Гиршпрунга у детей // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2014. № 1 (9). С. 16–18. [Abaykhanov R.I., Kirgizov I.V., Shakhtarin A.V., Aproximov M.N. Diagnosis and surgical treatment of rectal forms of Hirschsprung disease in children. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza.* 2014; 9(1): 16–18. (In Russ.)]

4. Говорухина О.А. Болезнь Гиршпрунга у детей // Новости хирургии. 2017. № 5 (25). С. 510–517. [Govorukhin O.A. Hirschsprung's disease in children. *Novosti khirurgii.* 2017; 25(5): 510–517. (In Russ.)]

5. Болезнь Гиршпрунга у детей. / Под ред. Разумовского А.Ю., Дронова А.Ф., Смирнова А.Н., Холостовой В.В. М.: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2019. С. 62–65. [Razumovsky A.Yu., Dronov A.F., Smirnov A.N., Holostova V., editors. Bolezn' Girshprunga u detei. Moscow: GEOTAR-Media; 2019: 62–65. (In Russ.)]

6. Яницкая М.Ю., Голованов Я.С., Турабов И.А. Сравнительная оценка диагностических возможностей гидроэхоколонографии и ирригографии в выявлении признаков болезни Гиршпрунга у детей с запором // Детская хирургия. 2013. № 6. С. 27–31. [Yanitskaya M. Yu., Golovanov Ya. S., Turabov I. A. Comparative assessment of diagnostic capabilities of hydroechocolonography and irrigography in detecting signs of Hirschsprung's disease in children with constipation. *Detskaya khirurgiya.* 2013; 6: 27–31. (In Russ.)]

7. Колисниченко М.М., Пыков М.И., Поддубный И.В. Ультразвуковая диагностика болезни Гиршпрунга у детей // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. № 4 (116). С. 38–43. [Kolisnichenko M. M., Pykov M. I., Poddubny I.V. Ultrasound diagnostics of Hirschsprung's disease in children. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2015; 4(116): 38–43. (In Russ.)]

8. Стендаль Ш. Практическое руководство по функциональным исследованиям желудочно-кишечного тракта. М., 1999. 51 с. [Stendal' Sh. Stendal' Sh. Prakticheskoe rukovodstvo po funktsional'nym issledovaniyam zheludochno-kishechnogo trakta. Moscow; 1999. 51 p. (In Russ.)]

9. Старожилов Д.А. Применение метода биологической обратной связи для лечения анального недержания у больных после брюшно-анальной резекции прямой кишки: автореф. дис. …канд. мед. наук. Воронеж; 2010. С. 8–10. [Starozhilov D. A. Primenenie metoda biologicheskoi obratnoi svyazi dlya lecheniya anal'nogo nederzhaniya u bol'nykh posle bryushno-anal'noi rezektsii pryamoi kishki. [dissertation] Voronezh; 2010. P. 8–10. (In Russ.)]

10. Frongia G., Günther P., Schenk J-P. et al. Contrast enema for Hirschsprung disease investigation: diagnostic accuracy and validity for subsequent diagnostic and surgical planning. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 2016; 26(2): 207–214. doi: 10.1177/0009922812458354.

11. Сварич В.Г., Каганцов И.М., Сварич В.А. Ректообдочный индекс при болезни Гиршпрунга у детей // Вятский медицинский вестник. 2020. № 1 (65). С. 7–12. [Svarich V.G., Kagantsov I.M., Svarich V.A. The value of the anal canal in Hirschsprung's disease in children. *Vyatskii meditsinskii vestnik.* 2020;1(65):7–12. (In Russ.)] doi: 10.24411/2220-7880-2020-10050.

12. Singh Ch.D., Baruah R.R. Role of barium enema in the diagnosis of Hirschsprung disease. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences.* 2016; 5 (72): 5245–5248. doi: 10.14260/jemds/2016/1188.

13. Garcia R., Hormaza L., Haymon M.L. et al. Use of the Recto-Sigmoid Index to Diagnose Hirschsprung's Disease. *Clin. Ped.* 2007; 46(1): 59–63. doi: 10.1177/0009922806289328.

14. Jakobson-Setton A., Weissmann-Brenner A., Achiron R., Kuint J., Gindes L. Retrospective analysis of prenatal ultrasound of children with Hirschsprung disease. *Prenat. Diagn.* 2015; 35(7): 699–702. Doi:10.1002/pd.4595.

15. Nabi Z., Chavan R., Shava U., Sekharan A., Reddy N. *Video*. 2018; 5(3): 157–158. doi: 10.1016/j.vgie.2018.02.008.

16. Сварич В.Г. Оптимизация диагностики и хирургического лечения болезни Гиршпрунга у детей: автореф. дис. …докт. мед. наук. Ростов-на-Дону; 2016. С. 13–28. [Svarich V.G. Optimizatsiya diagnostiki i khirurgicheskogo lecheniya bolezni Girshprunga u detei. [dissertation] Rostov-na-Donu; 2016. P. 13–28. (In Russ.)]

УДК 611.06 DOI 10.24411/2220-7880-2021-10144

ПОКАЗАТЕЛИ ПЛОЩАДЕЙ АКСИАЛЬНЫХ СРЕЗОВ И ОБЪЕМА ПЕЧЕНИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПО ДАННЫМ ПРИЖИЗНЕННОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ

Лозинский А.С., Чемезов С.В.

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, Россия (460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6), e-mail: a-lozinskiy@mail.ru

Цель исследования – установление возрастных и гендерных закономерностей показателей площадей аксиальных срезов и объема печени детей и подростков по данным компьютерной томографии. Исследованы компьютерные томограммы брюшной полости 75 детей без видимой патологии печени. Обследованные разделены на 4 возрастные группы: период раннего детства, период первого детства, период второго детства, подростковый период. Исследование выполнено на 16-срезовых компьютерных томографах с определением площадей на уровне середины тел позвонков с ThXI по LIV, вертикальных размеров и объемов (произведение среднего вертикального размера на среднюю площадь среза) правой и левой долей печени. Полученные данные подвергнуты вариационно-статистической обработке с определением среднего значения (M), стандартной ошибки (m) и достоверности различий по t-критерию Стьюдента. В результате проведенных исследований выявлены закономерности изменений площадей аксиальных срезов и объема правой и левой долей печени среди обследованных. Установлены гендерные различия, преимущественно в показателях правой доли печени, как внутри отдельных групп, так и различия показателей среди девочек и мальчиков в возрастном аспекте. Определен достоверный прирост площадей аксиальных срезов правой доли печени на отдельных срезах во всех группах, а достоверные различия между девочками и мальчиками одной группы определялись почти на всех срезах только в 4-й группе. Достоверное увеличение объема правой доли печени отмечалось во всех возрастных группах, а достоверные различия в этом показателе между девочками и мальчиками определялись лишь в 4-й группе. В показателях площадей аксиальных срезов левой доли печени достоверные различия между группами, а также различия внутри одной группы между девочками и мальчиками по большинству срезов не выявлены. Достоверные различия в показателях объема левой доли печени среди девочек не установлены, а среди мальчиков определены в 3-й группе по сравнению со 2-й. Между показателями у девочек и мальчиков одной группы достоверные различия не выявлены.

Ключевые слова: печень, компьютерная томография, дети, подростки.

INDICATORS OF AXIAL SECTION AREA AND LIVER VOLUME IN CHILDREN AND ADOLESCENTS ACCORDING TO INTRAVITAL IMAGING

Lozinskiy A.S., Chemezov S.V.

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia (460000, Orenburg, Sovetskaya St., 6), e-mail: a-lozinskiy@mail.ru

The aim of the study is to establish age and gender patterns in the parameters of axial sections and liver volume in children and adolescents according to computed tomography data. Computed tomograms of the abdominal cavity of 75 children without visible liver pathology were examined. The surveyed patients were divided into 4 age groups: early childhood group, first childhood group, second childhood group, adolescence group. The study was performed on 16-slice computed tomographs with determination of areas at the middle level of the vertebral bodies from ThXI to LIV, vertical dimensions and volumes (the product of the average vertical size by the average area of the cut) in the right and left lobes of the liver. The data obtained were subjected to variation statistical processing with determination of the average value (M), standard error (m) and the significance of differences by means of t-Student criterion. As a result of the studies, some regularities of changes in the areas of axial sections and volume in the right and left liver lobes were revealed. Certain gender differences were established, mainly in the right lobe of the liver, within separate groups as well as in girls and boys in the age aspect. A significant increase in the areas of axial sections of the right lobe was determined in individual sections in all groups, while significant differences between girls and boys of the same group were determined in almost all sections only in the 4th group. A significant increase in the volume of the right lobe was noted in all age groups, when significant differences in this indicator between girls and boys were determined only in the 4th group. In terms of the areas of axial sections of the left lobe, significant differences between the groups, as well as differences between girls and boys within the same group were not revealed in most sections. Significant differences in the indices of the volume for the left lobe among girls have not been established, whereas among boys they were determined in the 3rd group compared to the 2nd one. There were no significant differences revealed between the indicators for girls and boys of the same group.

Keywords: liver, computed tomography, children, adolescents.

Введение

В литературе достаточно часто встречаются атласы и пособия, посвященные таким диагностическим методам, как компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование и т.д. [1–6]. В них представлены изображения органов брюшной полости, отдельные наиболее распространенные виды патологии. В некоторых из них приведены средние значения морфометрических показателей, однако в подобных изданиях, как правило, отсутствует раздел по прижизненной анатомии у детей и подростков, либо данные сведения присутствуют, но рассматриваются в целом дети без детализации показателей в возрастном и гендерном аспектах.

Начиная с середины 70-х годов и до сегодняшнего дня в литературе имеются работы, посвященные анатомии и топографии печени и ее сосудов по данным прижизненной визуализации [7–15], но в основном данные работы выполнены среди взрослого населения.

Имеются публикации, посвященные непосредственно изучению и сопоставлению различных способов определения объема печени [16–17], однако подавляющее большинство таких исследований выполнено на секционном материале и используемые методики не всегда позволяют оценить изучаемый показатель у детей и подростков.

Вместе с тем сведения о морфометрических показателях печени и знания возрастных и гендерных закономерностей их изменения среди детей и подростков по данным прижизненной визуализации могут быть достаточно широко использованы в рентгенологической практике.

В этой связи целью исследования явилось установление возрастных и гендерных закономерностей показателей площадей аксиальных срезов и объема печени детей и подростков по данным компьютерной томографии.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели был проведен анализ компьютерных томограмм брюшной полости 75 детей и подростков. В исследование были включены дети и подростки без видимой патологии органов брюшной полости. Пациенты с патологией органов брюшной полости, а также после оперативных вмешательств в исследование не включались. Все обследованные были разделены на 4 возрастные группы: 1-я группа – период раннего детства (8 девочек, 11 мальчиков), 2-я группа – период первого детства (8 девочек, 10 мальчиков), 3-я группа – период второго детства (10 девочек, 8 мальчиков), 4-я группа – подростковый период (10 девочек, 10 мальчиков).

Материалом исследования явились обезличенные компьютерные томограммы, полученные в архиве рентгенологического отделения ГАУЗ «Областная детская клиническая больница» (г. Оренбург). Исследование выполнено на 16-срезовых компьютерных томографах General Electric BrightSpeed (США) и Toshiba Aquilion (Япония) с толщиной среза 1–1,25 мм в нативную, раннюю артериальную, портальную венозную и отсроченную венозную фазы. Контрастное усиление выполняли с использованием неионизированного низкоосмолярного рентгеноконтрастного препарата Ультравист 370.

Был произведен расчет площадей на уровне середины тел позвонков с Th_{XI} по L_{IV}, вертикальных размеров и объемов (произведение вертикального размера на среднюю площадь среза) правой и левой долей печени. Площадь срезов на аксиальных томограммах определялась с помощью программы «Adobe Photoshop CS6» (версия 13.0.1), а вертикальный размер – с помощью программы «RadiAnt DICOM Viewer» (версия 5.0.1.21910).

Полученные данные подвергнуты вариационно-статистической обработке с помощью программ «Microsoft Excel 2013» и «Statistica 10». Для проверки нормальности распределения изучаемых признаков применялись критерии Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Изучаемые признаки имели нормальное распределение и для статистической обработки материала использованы критерии параметрической статистики с определением среднего значения (M), стандартной ошибки (m) и достоверности различий полученных значений с помощью t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считались различия между значениями показателей при уровне $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение

При исследовании площадей аксиальных срезов правой доли печени установлено, что наибольшее значение показателя определялось в 1-й и 2-й группах на уровне Th_{XI} и составило 55,3±2,4 см^2 и 66,8±2,2 см^2, а в 3-й и 4-й группах на уровне Th_{XII} и составило 76,5±2,4 см^2 и 101,1±3,8 см^2. Наименьшее значение показателя в 1-й, 2-й и 3-й группах определено на уровне L_{IV} и составило 4,1±1,6 см^2, 6,7±2,4 см^2 и 7,1±1,6 см^2, а в 4-й группе на уровне L_{III} и составило 15,6±2,5 см^2. Достоверные различия определены между показателями 1-й и 2-й групп на уровнях Th_{XI}, Th_{XII} и L_I, между показателями 2-й и 3-й групп – на уровнях Th_{XII} и L_I, а между показателями 3-й и 4-й групп – на уровнях Th_{XI}, Th_{XII} и L_I. Наибольший прирост среднего показателя установлен в 4-й группе в сравнении с показателем 3-й группы и составил 30,4%, прирост показателя в сравнении 1-й со 2-й группами и 2-й с 3-й группами был равным и составил 21,1% (табл. 1).

Таблица 1

Показатели площадей правой доли печени исследуемых групп на аксиальных срезах (M±m, см^2)

Группа		№	Уровень среза		
			Th_{XI}	Th_{XII}	L_I
1	Всего	1	55,3±2,4^{4,10}*	49,5±2,3^{4,7,10}	33,0±2,8^{4,7,10}
	Д	2	48,1±2,9^{5,11}	45,7±2,3^{5,8,11}	30,2±1,7^{8,11}
	М	3	57,5±2,8^{6,12}	50,6±2,8^{6,9,12}	34,4±3,6^{6,9,12}
2	Всего	4	66,8±2,2^{1,10}	63,4±2,7^{1,7,10}	44,2±3,0^{1,7,10}
	Д	5	63,5±2,4^{2,11}	58,8±3,3^{2,8,11}	38,8±3,9^{11}
	М	6	69,4±3,4^{3,12}	66,9±3,92^{3,12}	48,3±4,2^{3,12}

3	Всего	7	67,9±5,6[10]	76,5±2,4[1,4,10]	54,9±3,7[1,4,10]
	Д	8	65,3±7,9	75,9±2,9[2,5,11]	49,6±4,4[2]
	М	9	71,3±8,2	77,2±4,4[3,12]	61,9±5,9[3,12]
4	Всего	10	84,1±4,8[1,4,7]	101,1±3,8[1,4,7]	70,3±4,7[1,4,7]
	Д	11	82,2±6,5[2,5]	88,9±2,4[2,5,8,12]	56,4±3,7[2,5,12]
	М	12	86,2±7,5[3,6]	114,3±5,1[3,6,9,11]	85,4±6,5[3,6,9,11]
Группа		№	Уровень среза		
			L_{II}	L_{III}	L_{IV}
1	Всего	1	19,2±2,5[7,10]	9,8±1,9	4,1±1,6
	Д	2	15,8±3,7	4,4±2,8	3,5±2,5
	М	3	20,3±3,1[9,12]	11,6±2,1	4,5±2,6
2	Всего	4	24,7±2,5[10]	12,7±2,2	6,7±2,4
	Д	5	21,7±3,6	10,9±3,7	5,4±2,4
	М	6	27,0±3,4[12]	14,0±2,7	7,9±4,5
3	Всего	7	28,3±3,0[1]	13,0±2,4	7,1±1,6
	Д	8	25,0±3,8	11,7±3,5	6,1±3,7
	М	9	32,7±4,5[3]	15,0±3,2	8,0±1,0
4	Всего	10	34,2±3,4[1,4]	15,6±2,5	-
	Д	11	27,5±3,7[12]	12,0±3,3	-
	М	12	41,6±5,1[3,6,11]	17,0±3,2	-

*Примечание: Д – девочки, М – мальчики; * – здесь и далее в таблице надстрочными знаками указаны подгруппы, с которыми имеются статистически значимые различия при $p \leq 0,05$.*

Среди показателей площадей аксиальных срезов правой доли печени у девочек отмечена аналогичная тенденция. Максимальное значение показателя составило 48,1±2,9 см^2 и 63,5±2,4 см^2 в 1-й и 2-й группах и определялось на уровне Th_{XI}, а в 3-й и 4-й группах 75,9±2,9 см^2 и 88,9±2,4 см^2 на уровне Th_{XII}. Минимальное значение показателя составило в первых трех группах 3,5±2,5 см^2, 5,4±2,4 см^2 и 6,1±3,7 см^2 на уровне L_{IV}, а в 4-й группе – 12,0±3,3 см^2 на уровне L_{III}. Достоверные различия между показателями девочек 1-й и 2-й групп определялись на уровнях Th_{XI} и Th_{XII}, между показателями 2-й и 3-й групп и 3-й и 4-й групп – только на уровне Th_{XII}. Прирост среднего показателя составил во 2-й группе 31,6%, в 3-й группе – 25,1% и в 4-й группе – 29,8%.

Наибольший показатель площадей аксиальных срезов правой доли печени среди мальчиков также определялся в первых двух группах на уровне Th_{XI} (57,5±2,8 см^2 и 69,4±3,4 см^2), а в 3-й и 4-й группах – на уровне Th_{XII} (77,2±4,4 см^2 и 114,3±5,1 см^2). Наименьший показатель среди детей первых трех групп составил 4,5±2,6 см^2, 7,9±4,5 см^2 и 8,0±1,0 см^2 на уровне L_{IV}, а среди подростков 17,0±3,2 см^2 – на уровне L_{III}.

Достоверные различия между показателями 1-й и 2-й групп определялись на уровнях Th_{XI}, Th_{XII} и L_I, между показателями 2-й и 3-й групп не определялись, между показателями 3-й и 4-й групп – на Th_{XII} и L_I. Максимальный прирост составил 29,3% в 4-й группе, а минимальный – 23,2% и 22,3% во 2-й и 3-й группах соответственно.

Достоверные различия между девочками и мальчиками определяются только в 4-й группе на уровнях Th_{XII}, L_I и L_{II}.

Вертикальный размер правой доли печени составил среди всех обследованных в 1-й, 2-й, 3-й и 4-й группах 11,3±0,4 см, 13,4±0,2 см, 14,1±0,3 см и 15,5±0,4 см, среди девочек – 10,4±0,3 см, 13,3±0,3 см, 13,8±0,4 см и 14,5±0,5 см, а среди мальчиков – 11,5±0,5 см, 13,5±0,3 см, 14,4±0,4 см и 14,5±0,5 см.

Представленные показатели позволили рассчитать объем правой доли печени. В обследованных группах детей этот показатель составил 387,6±34,3 см^3, 546,9±24,1 см^3, 700,9±37,9 см^3 и 1010,1±49,6 см^3. При этом всегда имело место достоверное увеличение изучаемого показателя. Наибольший прирост показателя отмечался во 2-й и 4-й группах и составил 41,0% и 44,4% соответственно, а наименьший прирост определен в 3-й группе на 28,1%.

Среди девочек рассматриваемый показатель составил в возрастных группах 294,1±33,8 см^3, 495,2±27,6 см^3, 648,7±45,5 см^3 и 880,4±46,5 см^3. При этом данные были достоверно выше во всех исследуемых группах в сравнении с предыдущими. Максимальный прирост составил 68,3% во 2-й группе, а минимальный – 30,9% и 35,7% в 3-й и 4-й группах соответственно.

Объем правой доли печени составил 416,4±40,8 см^3, 586,7±33,9 см^3, 770,4±59,5 см^3 и 1151,6±70,1 см^3 среди мальчиков всех рассматриваемых групп. Достоверное увеличение определялось также во всех возрастных группах, а прирост показателя составил во 2-й группе 40,8%, в 3-й группе – 31,3%, в 4-й группе – 49,4%.

Достоверные различия показателя объема правой доли печени между девочками и мальчиками установлены только в 4-й группе.

При изучении площадей аксиальных срезов левой доли печени наибольшее значение показателя среди всех обследованных составило 20,2±1,4 см^2, 24,4±1,6 см^2, 29,1±1,9 см^2 и 32,3±2,9 см^2 и определялось на уровне Th_{XI}. Минимальное значение определено на уровне L_{II} и составило 4,4±0,9 см^2, 4,8±0,8 см^2, 5,3±1,4 см^2 и 7,6±2,1 см^2. Достоверных различий показателя между группами не установлено, прирост во 2-й группе составил 16,6%, а в 3-й и 4-й группах – 22,7% (табл. 2).

Таблица 2

Показатели площадей левой доли печени исследуемых групп на аксиальных срезах (M±m, см²)

Группа		№	Th_{XI}	Th_{XII}	L_I	L_{II}
1	Всего	1	20,2±1,4[7,10]*	14,2±1,6[7,10]	7,5±1,2	4,4±0,9
	Д	2	13,9±1,1[3,8,11]	10,8±3,5[11]	7,3±2,2	3,9±1,9
	М	3	22,2±1,5[2,9,12]	15,2±1,8[9,12]	7,5±1,5	5,0±0,6
2	Всего	4	24,4±1,6[10]	17,6±1,8[10]	8,9±1,5	4,8±0,8
	Д	5	22,9±2,6	14,5±2,6[11]	7,8±2,6	4,5±0,8
	М	6	25,5±2,0[12]	19,9±2,3[12]	9,7±2,0	5,1±1,4
3	Всего	7	29,1±1,9[1]	22,6±2,3[1]	10,6±1,4	5,3±1,4
	Д	8	28,3±2,7[2]	20,0±2,7	10,3±2,2	5,0±2,2
	М	9	30,2±2,7[3]	25,8±3,9[3]	11,0±1,6	5,6±1,8
4	Всего	10	32,3±2,9[1,4]	28,9±2,2[1,4]	12,5±2,0	7,6±2,1
	Д	11	29,2±3,6[2]	27,9±2,6[2,5]	12,0±2,6	-
	М	12	36,1±4,5[3,6]	30,0±3,7[3,6]	13,09±3,3	7,6±2,1

*Примечание: Д – девочки, М – мальчики; * – здесь и далее в таблице надстрочными знаками указаны подгруппы, с которыми имеются статистически значимые различия при p≤0,05.*

Среди девочек максимальное значение показателя также определено во всех группах на уровне Th_{XI} (13,9±1,1 см², 22,9±2,6 см², 28,3±2,7 см² и 29,2±3,6 см²), а минимальное – среди первых трех групп на уровне L_{II} (3,9±1,9 см², 4,5±0,8 см² и 5,0±2,2 см²), а в 4-й группе – на уровне L_I (12,0±2,6 см²). Между группами достоверных различий показателей не выявлено, набольший прирост составил 47,3% во 2-й группе, а наименьший – 27,7% и 25,1% соответственно в 3-й и 4-й группах.

Наибольшее значение площадей аксиальных срезов левой доли печени среди мальчиков определено на уровне Th_{XI} (22,2±1,5 см², 25,5±2,0 см², 30,2±2,7 см² и 36,1±4,5 см²), а минимальное – на уровне L_{II} (5,0±0,6 см², 5,1±1,4 см², 5,6±1,8 см² и 7,6±2,1 см²). Достоверных различий между группами также не выявлено, а прирост составил 15,9%, 24,5% и 18,2% соответственно во 2-й, 3-й и 4-й группах.

Достоверные различия между величинами параметров у девочек и мальчиков одной группы определены лишь на уровне Th_{XI} во 2-й группе.

Вертикальный размер левой доли печени составил среди всех групп 7,1±0,3 см, 7,9±0,1 см, 8,5±0,3 см и 8,8±0,4 см, среди девочек – 6,4±0,1 см, 7,6±0,2 см, 8,2±0,4 см и 8,5±0,6 см, а среди мальчиков – 7,3±0,4 см, 8,2±0,2 см, 8,8±0,3 см и 9,0±0,6 см.

Среди всех обследованных объем левой доли печени составил 97,7±10,6 см³, 124,6±10,1 см³, 162,9±11,4 см³ и 213,1±18,4 см³. Достоверное различия определялись в сравнении показателей 2-й группы с 3-й группой и 3-й группы с 4-й группой. Прирост изучаемого показателя составил 27,5%, 30,7% и 30,8%.

В группе девочек объем левой доли печени составил 60,8±11,2 см³, 106,2±14,0 см³, 145,2±14,3 см³ и 197,7±25,8 см³. Достоверные различия среди показателей девочек разных групп не установлены, максимальный прирост составил 74,6% во 2-й группе, а минимальный – 36,7% и 36,1% в 3-й и 4-й группах соответственно.

Среди мальчиков описываемый показатель в возрастных группах составил 109,1±11,8 см³, 138,8±13,6 см³, 186,5±16,4 см³ и 229,8±26,6 см³. Достоверные различия установлены только между показателями мальчиков 2-й и 3-й групп. Прирост показателя составил 27,2%, 34,3% и 23,2% среди обследованных мальчиков 2-й, 3-й и 4-й групп соответственно.

Достоверные различия между показателями девочек и мальчиков одной группы не установлены.

Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что максимальные значения площадей аксиальных срезов правой доли печени определялись в 1-й и 2-й группах на Th_{XI}, в 3-й и 4-й группах – на уровне Th_{XII}. Минимальные значения среди детей первых трех групп определены на уровне L_{IV}, а в 4-й группе – на уровне L_{III}. Имеет место достоверный прирост площади правой доли печени на отдельных аксиальных срезах во всех группах, а достоверные различия между показателями у девочек и мальчиков одной возрастной группы определялись почти на всех срезах только в 4-й группе.

Достоверное увеличение объема правой доли печени отмечалось во всех возрастных группах, а достоверные различия этого показателя между группами девочек и мальчиков определялись лишь в 4-й группе.

Наибольшие значения показателей площадей аксиальных срезов левой доли печени выявлены среди всех групп на уровне Th_{XI}, а наименьшие – на уровне L_{II} среди всех групп, за исключением девочек 4-й группы, у которых минимальный показатель выявлен на уровне L_I. Достоверные различия между показателями последующей и предыдущей групп, а также различия показателей внутри одной возрастной группы между девочками и мальчиками по большинству срезов не выявлены.

При сравнении объема левой доли печени среди девочек достоверные различия не установлены, а среди мальчиков определены в 3-й группе по сравнению со 2-й группой. У девочек и мальчиков одной возрастной группы достоверные различия объема левой доли печени не выявлены.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература / References

1. Блок Б. УЗИ внутренних органов. М.: МЕДпресс-информ, 2018. 343 с. [Blok B. UZI vnutrennikh organov. Moscow: MEDpress-inform; 2018. 343 p. (In Russ.)]

2. Догра В., Рубенс Д. Дж. Секреты ультразвуковой диагностики. М.: МЕДпресс-информ, 2017. 455 с. [Dogra V., Rubens D. Dzh. Sekrety ul'trazvukovoi diagnostiki. Moscow: MEDpress-inform; 2017. 455 p. (In Russ.)]

3. Матиас П., Галански М. Спиральная и многослойная компьютерная томография. М.: МЕДпресс-информ, Т. 2. 2007. 710 с. [Matias P., Galanski M. Spiral'naya i mnogosloinaya komp'yuternaya tomografiya. Moscow: Medpress-inform; Vol. 2. 2007. 710 p. (In Russ.)]

4. Торстен Б. Мёллер, Эмиль Райф. Атлас секционной анатомии человека на примере КТ- и МРТ-срезов. М.: МЕДпресс-информ, Т. 2. 2009. 216 с. [Torsten B. Meller, Jemil' Raif. Atlas sektsionnoi anatomii cheloveka na primere KT- i MRT-srezov. Moscow: MEDpress-inform; Vol. 2. 2009. 216 p. (In Russ.)]

5. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика / Под ред. В.В. Митькова. М.: Издательский дом Видар, 2019. 756 с. [Mit'kov V.V., editor. Prakticheskoe rukovodstvo po ul'trazvukovoi diagnostike. Obshhaya ul'trazvukovaya diagnostika. Moscow: Izdatel'skii dom Vidar; 2019. 756 p. (In Russ.)]

6. Siegelman E.S. Body MRI. Elsevier, 2004. 527 p.

7. Розенгауз Е.В., Тютин Л.А., Нестеров Д.В. Компьютерная томография печени. Анализ двадцатилетнего опыта // Медицинская визуализация. 2013. № 2. С. 20–28. [Rozengauz E.V., Tyutin L.A., Nesterov D.V. Computed tomography of the liver. Analysis of twenty years of experience. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2013; 2: 20–28. (In Russ.)]

8. Симоненко В.Б., Громов А.И., Рыбчинский С.С. Эффективность эхографической и компьютерно-томографической морфометрии печени // Медицинская визуализация. 2009. № 1. С. 11–20. [Simonenko V.B., Gromov A.I., Rybchinskii S.S. Effectiveness of echographic and computed tomographic liver morphometry. *Meditsinskaya vizualizatsiya.* 2009; 1: 11–20. (In Russ.)]

9. Чаплыгина Е.В., Губарь А.С. Значения объемных показателей печени в связи с типом телосложения и половой принадлежностью обследованных лиц // Журнал анатомии и гистопатологии. 2017. № 1. С. 101–104. [Chaplygina E.V., Gubar' A.S. Values of volumetric indicators of the liver in connection with the type of physique and gender of the examined persons. *Zhurnal anatomii i gistopatologii.* 2017; 1: 101–104. (In Russ.)] doi.org/10.18499/2225-7357-2017-6-1-101–104.

10. Alfidi R.J., Haaga J.R., Havrilla T.R. et al. Computed tomography of the liver. *American Journal of Roentgenology.* 1976;127 (1):69–74.

11. Atasoy C., Ozyürek E. Prevalence and Types of Main and Right Portal Vein Branching Variations on MDCT. *American Journal of Roentgenology.* 2006;3:676–681. https://doi.org/10.2214/ajr.05.0847

12. Favelier S, Germain T, Genson PY, Cercueil JP, Denys A, Krausé D, Guiu B. Anatomy of liver arteries for interventional radiology. *Diagnostic and Interventional Imaging.* 2015;96(6):537–546.

13. Koc Z., Opuzkurt L., Ulusan Yu. Portal vein variations: clinical implications and frequencies in routine abdominal multidetector CT. *Diagnostic and Interventional Radiology.* 2007;13:75–80.

14. Prabhasavat K., Homgade C. Variation of hepatic artery by 3D reconstruction MDCT scan of liver in Siriraj Hospital. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2008;11:1748–1753.

15. Sahani D., Mehta A., Blake M. et al. Preoperative Hepatic Vascular Evaluation with CT and MR Angiography: Implications for Surgery. *RadioGraphics.* 2004;5:1367–1380.

16. Горяинова Г.В., Падалица М.А., Евтушенко И.Я., Кондрусик Н.Ю., Вдовиченко В.Ю. Способы определения объема долей печени человека применительно к анатомическим резекциям // Журнал анатомии и гистопатологии. 2013. № 4. С. 64–66. [Goryainova G.V., Padalitsa M.A., Evtushenko I.Ya., Kondrusik N.Yu., Vdovichenko V.Yu. Methods for determining the volume of human liver lobes in relation to anatomical resections. *Zhurnal anatomii i gistopatologii.* 2013; 4: 64–66. (In Russ.)]

17. Изранов В.А., Ермаков А.В., Мартинович М.В., Казанцева Н.В., Степанян И.А. Современные возможности оценки объема печени (исследование ex vivo) // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2017. № 6. С. 11–24. [Izranov V.A., Ermakov A.V., Martinovich M.V., Kazantseva N.V., Stepanyan I.A. Modern possibilities of liver volume estimation (ex vivo study). *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika.* 2017; 6: 11–24. (In Russ.)]

УДК 617.57/.58-001.19-085 DOI 10.24411/2220-7880-2021-10145

ЛЕЧЕНИЕ ПОСТРАДАВШИХ С ТЯЖЕЛОЙ МЕСТНОЙ ХОЛОДОВОЙ ТРАВМОЙ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ

Кардовский А.Г.

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России», Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. Красноармейская, 72), e-mail: mail@niigpk.ru

Несмотря на то, что к настоящему времени патогенез отморожений во многом изучен, освещены клинические и специальные методы диагностики местной холодовой травмы, накоплен большой опыт лечения пострадавших с глубокими отморожениями конечностей, оказание медицинской помощи, особенно в остром периоде, далеко от окончательного разрешения. При лечении пострадавших с тяжелой местной холодовой травмой в остром периоде – дореактивный, ранний и поздний реактивные периоды – необходимо согревание конечностей с помощью теплоизолирующих повязок и проведение инфузионной терапии с внутриартериальным введением вазоактивных и антикоагулянтных препаратов и средств, улучшающих микроциркуляцию крови, направленных на восстановление кровообращения в пораженных сегментах и предотвращение последующих осложнений. Цель исследования: разработать рациональное лечение

больных с глубокими отморожениями конечностей в остром периоде. Проведен анализ лечения 390 больных с глубокой местной холодовой травмой, распределенных на 6 групп. Оценка лечения проводилась по выздоровлению пострадавших, количеству и уровню выполненных операций, а также по изменениям показателей свертывающей системы крови. Изучено два метода согревания пораженных конечностей: форсированное – в теплой воде и медленное – с помощью наложения теплоизолирующих повязок. Лучшие результаты отмечены при использовании медленного согревания. Показана эффективность инфузионной терапии с внутриартериальным введением лекарственных препаратов и инфузий кровезаменителей, улучшающих реологические свойства крови. Включение волювена в комплексную терапию пострадавших существенно улучшает результаты лечения. Об этом свидетельствует увеличение числа больных, у которых лечение закончилось выздоровлением без ампутаций, снижением количества операций с минимальным уровнем ампутаций и отсутствием операций, приводящих к инвалидизации пациентов, а также положительной динамикой показателей коагуляционного гемостаза.

Ключевые слова: отморожение, конечность, согревание, инфузионная терапия, ампутация, микроциркуляция, волювен.

TREATMENT OF PATIENTS WITH SEVERE LOCALIZED COLD INJURY IN THE ACUTE PERIOD

Kardovsky A.G.

Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion Federal Medical-Biological Agency, Kirov, Russia (610027, Kirov, Krasnoarmeiskaya St., 72), e-mail: mail@niigpk.ru

Despite the fact that pathogenesis of cold injuries has been studied in many ways, clinical and special methods of diagnosis of local cold trauma have been covered, there has been a lot of experience in treatment of victims with frostbitten limbs, frostbite management, especially in the acute period, is still under discussion. Patients with severe localized cold injury in the acute period require rewarming of the limbs with heat insulating bandages and infusion therapy with intra-arterial injection of vasoactive and anticoagulant drugs and microcirculation improving agents aimed at restoring blood circulation in the affected places and prevention of possible complications. The study is aimed at the development of efficient treatment for patients with deep frosbite oft he extremities in acute period. Treatment outcome of 390 patients with deep localized cold injury was analized. The patients were divided into 6 groups. The patients‘ recovery, the number and level of operations performed, as well as changes in blood coagulation parameters were taken into consideration in management assessment. Two methods of rewarming were studied: forced – in warm water- and gradual – with heat insulating bandages. Gradual warming showed best results. Infusion therapy with intra-arterial injections and blood substitute infusions that improve blood rheology showed their effectiveness. Using voluven in complex therapy significantly improved the patient outcome. The number of patients whose limb wasn't cut off increased. The number of operations with a minimum level of ablation and operations leading to patient disability decreased. Positive changes in coagulation hemostasis confirmed voluven efficacy as well.

Keywords: frostbite, limb, rewarming, infusion therapy, amputation, microcirculation, voluven.

Введение

Повреждение организма от воздействия холода в мирное время в регионах с суровыми климатическими условиями – Сибирь, Дальний Восток и северные регионы, – отморожения среди всех видов травматических повреждений занимают от 6 до 20% [1]. Кроме этого, в последние годы прослеживается четкая тенденция к увеличению числа пострадавших от холодовой травмы в регионах с умеренным климатом как в нашей стране, так и за рубежом [2, 3]. Подавляющее большинство пострадавших составляют люди без определенного места жительства, злоупотребляющие алкоголем, причем данная склонность отмечается и в нашей, и в западных странах [4, 5].

Патогенез отморожений достаточно сложен и многообразен. Вследствие холодового воздействия происходит нарушение гемореологии пораженных тканей, проявляющееся увеличением вязкости крови, гиперкоагуляционным синдромом, заканчивающееся тромбозом и омертвением пораженных конечностей, которые влекут за собой развитие выраженных инфекционно-воспалительных осложнений [6, 7]. Несмотря на то, что к настоящему времени патогенез отморожений во многом изучен, освещены клинические и специальные методы диагностики местной холодовой травмы, накоплен большой опыт лечения пострадавших с глубокими отморожениями конечностей, оказание медицинской помощи, особенно в остром периоде, далеко от окончательного разрешения. Учитывая то, что пораженные холодом ткани обладают способностью к обратимости патологического процесса [8], эффективные лечебные мероприятия именно в острой фазе холодовой травмы – дореактивный, ранний и поздний реактивные периоды – приобретают чрезвычайно важное значение.

Своевременное оказание адекватной медицинской помощи обусловливает благоприятный исход лечения пострадавших с тяжелой местной холодовой травмой. К сожалению, по данным многих исследователей, значительное число пострадавших – от 40 до 80% – госпитализируется в специализированные медицинские учреждения в поздние сроки (2 и более суток), когда развиваются необратимые некротические изменения в тканях [9, 10]. В связи со своеобразием холодовой патологии при поступлении в ранние сроки лечение больных с отморожениями конечностей включает в себя оказание первой помощи, проведение консервативной терапии и

хирургических вмешательств. При этом первоочередными задачами являются восстановление температуры тканей, нормализация кровообращения, ликвидация тканевой гипоксии. В дореактивном периоде, как правило, оказывается доврачебная помощь, и от правильно проведенного согревания зависит дальнейшее состояние охлажденных тканей. Для этого необходимо прекратить воздействие холода и поместить пострадавшего в теплое помещение, укутать пораженные конечности, дать горячее питье и доставить его в лечебное, желательно специализированное, учреждение.

Полемика о виде оказания рациональной первой помощи при отморожениях, начавшаяся в прошлом, продолжается до сих пор и сводится к решению вопроса о том, как согревать пораженные участки – быстро или медленно, и до настоящего времени этот вопрос остается принципиальным. В литературе приводятся два противоположных метода:

1 – активное (форсированное) согревание конечностей;

2 – изоляция от внешнего тепла и согревание пораженных тканей изнутри.

Метод оказания первой помощи путем согревания охлажденных сегментов в теплой воде широко использовался и во время Великой Отечественной войны, и в последующие годы, имелись лишь разногласия по вопросу исходной температуры воды. Одни авторы считают, что температура водяных ванн должна быть +30–35 ºС, другие предлагают повышать температуру воды в течение часа с 18 до 37 ºС. Вряд ли это имеет принципиальное значение, важно только, чтобы температура воды была выше температуры охлажденных тканей, а максимальная – не выше 40–42 ºС. Одновременно с согреванием рекомендуют для стимуляции кровообращения проводить щадящий массаж салфеткой или рукой, смоченной камфорным спиртом или глицерином. В то же время есть и категорические противники использования массажа, считающие, что он ухудшает течение отморожений, приводит к дополнительной травматизации тканей и увеличивает распространенность некроза [11].

Способ быстрого согревания при оказании первой помощи пострадавшим с отморожениями применяется и за рубежом. По рекомендации рабочей группы общества экстремальной медицины США (Scott E. McIntosh, Matthew Hamonko, 2011), согревание в теплой воде 37–39 ºС эффективнее, чем при наложении теплоизолирующих повязок [12]. Однако при форсированном согревании с применением теплых ванн, горячих компрессов, обкладыванием грелками невозможно быстро прогреть ткани на всю глубину повреждения.

Другим методом согревания является наложение теплоизолирующих повязок на пораженные конечности, при котором осуществляется изоляция тканей от внешнего воздействия, а отогревание тканей происходит за счет тепла, приносимого током крови.

После начала согревания пораженных сегментов в поверхностных слоях тканей происходит возобновление обменных процессов, но достаточное для их поддержания кровообращение не успевает восстановиться, и клетки погибают в процессе «оживления». По мнению Р.З. Алексеева и соавт. [11], одной из основных причин, способствующих некрозообразованию, является то, что при согревании снаружи происходит выход из анабиоза поверхностных тканей, тогда как глублежащие структуры не обеспечены адекватным кровоснабжением, поэтому согревание должно проводиться «изнутри-наружу». Положительную оценку метода термоизоляции на основании полученных экспериментальных и клинических результатов дают многие отечественные и зарубежные исследователи, считая, что быстрое согревание, без учета адекватности восстановления кровотока в тканях, может привести к развитию необратимых повреждений [7, 8, 11, 13]. Проблема согревания конечностей при отморожении остается актуальной, и давний спор сторонников медленного и быстрого согревания не нашел однозначного решения.

Одновременно с согреванием тканей должна начинаться целенаправленная инфузионная терапия, предназначенная для восстановления нарушенного кровообращения в пораженных сегментах конечностей и предотвращение всех последующих нарушений гомеостаза. Для ее проведения предложены различные схемы с применением многих кровезаменителей, вазоактивных и лекарственных препаратов, а также способы их введения. При этом необходимо учитывать, что путь их введения в значительной мере определяет эффективность проводимых лечебных мероприятий, так как именно от способа введения медикаментозных препаратов зависит скорость поступления, создание высоких концентраций в зоне поражения и длительность их воздействия. Безусловно, наиболее доступными и широко применяемыми являются внутривенные инфузии лекарственных средств. Однако при терапии больных с глубокими отморожениями конечностей особое значение имеет внутриартериальное введение препаратов. При таком пути введения удается создать достаточно высокую концентрацию медикаментозных средств в пораженных сегментах конечностей, которую невозможно достичь при других способах – пероральном, внутримышечном, внутрикостном, внутривенном. При внутривенных инфузиях лекарственные препараты встречают на своем пути физиологические барьеры (легкие, печень, почки), обусловливающие снижение их концентрации и фармакологической активности, поэтому внутриартериальный способ введения обладает несомненным преимуществом перед другими. Целесообразность внутриартериального введения лекарственных препаратов доказана нами [14] и исследованиями других авторов [15, 16]. Однако всесторонне изученными эти вопросы считать нельзя. Наибольшее распространение получило пункционное внутриартериальное введение лекарственных препаратов в пораженные конечности, которое более безопасно и технически выполняется гораздо проще по сравнению с катетеризационным способом инфузий. По мнению большинства специалистов [14, 15, 16], состав инфузатов отличается незначительно и включает в себя медикаментозные средства, способные устранять патогенетические нарушения, возникающие при тяжелой местной холодовой травме, – спазмолитики, дезагреганты, антикоагулянты прямого действия и препараты, улучшающие микроциркуляцию крови. Как правило, базовый состав включает в себя новокаин 0,125%, никотиновую кислоту, трентал (пентоксифиллин), гепарин, но некоторые авторы рекомендуют сложные медикаментозные коктейли, содержащие до 10 и более ингредиентов, в том числе витамины, гормоны, антибиотики и другие препараты [11]. По нашему мнению, вызывает сомнение допустимость использования таких сложных

коктейлей, так как с учетом совместимости лекарственных средств многие из них необходимо вводить отдельно. Проведение инфузионно-трансфузионной терапии всегда осуществляется по определенным программам, однако она должна проводиться индивидуально, применительно к каждому конкретному больному, а в случаях необходимости применения каких-либо дополнительных симптоматических препаратов их вводят отдельно внутривенно.

Цель исследования: разработать рациональное лечение больных с глубокими отморожениями конечностей в остром периоде.

Материал и методы

Проведен анализ лечения 390 пострадавших с глубокими отморожениями конечностей, которые распределены на 6 групп. Все больные по глубине, распространенности и локализации отморожений были сопоставимы.

Первая группа была представлена 96 пациентами, которые поступили в стационар в дореактивном и в первые часы раннего реактивного периода. Согревание пораженных конечностей им проводили в ванне с начальной температурой воды 18–20 ºС и постепенным ее повышением до 37–39 ºС в течение 30–60 мин. После наложения антисептических повязок начиналась инфузионная терапия, включающая в себя внутривенное введение реополиглюкина – 400,0, 1% раствор никотиновой кислоты – 2,0 на 5% глюкозе 200,0, 2,4% раствор эуфиллина 5,0 на 0,9% NaCI 200,0, пентоксифиллин 2% – 5,0, гепарин 100 МЕ на кг массы тела в сут. через 4 ч., витамины группы В: пиридоксин гидрохлорид, тиамин бромид, цианкобаламин по 1,0 и аскорбиновой кислоты 5% 5,0 на изотоническом растворе хлорида натрия. Суммарный объем инфузионных сред в среднем составлял 2 л.

Вторая группа включала в себя 99 больных. После поступления в стационар на пораженные конечности накладывались теплоизолирующие повязки на 12–16 час., которые представляют собой марлевую повязку с водным раствором антисептика (фурациллин, хлоргексидин и др.), обертывание вощаной бумагой или полиэтиленовой пленкой, наложение слоя ваты с последующей нетугой фиксацией мягким бинтом до средней трети голени или предплечий в соответствии с локализацией поражения. После этого проводилась инфузионная терапия, аналогичная той, которая применялась пострадавшим первой группы.

Третья группа состояла из 16 больных, которым после поступления в стационар проводилось согревание пораженных конечностей в ванне с начальной температурой воды 18–20 ºС и постепенным ее повышением до 37–39 ºС в течение 30–60 мин., затем накладывались повязки с водными растворами антисептиков (фурациллин, хлоргексидин и др.). Инфузионная терапия данным пострадавшим не применялась по причинам, связанным либо с категорическим отказом от ее проведения, или выраженного психомоторного возбуждения из-за алкогольного опьянения. Дальнейшее лечение этих пациентов осуществлялось только с использованием дезинтоксикационных, противовоспалительных, симптоматических средств, а также местного лечения ран.

Четвертую группу составили 77 пациентов, которым в пораженные конечности внутриартериально (путем пункции соответственно плечевой или бедренной артерии каждой конечности) инфузировали 1 раз в сутки смесь следующего состава: новокаин 0,25% – 10,0, никотиновая кислота 1% – 2,0, пентоксифиллин 2% – 5,0, гепарин 5000 ед. После этого продолжали инфузионную терапию, применявшуюся в первой группе пострадавших.

В пятую группу вошли 53 пострадавших, которым после внутриартериальных инфузий вышеуказанной смеси в комплексной терапии вместо реополиглюкина вводили волювен в дозе 500 мл.

Шестую (группа сравнения) составили 49 человек. Предыдущими нашими исследованиями и работами других авторов установлено, что использование внутриартериального введения лекарственных препаратов в поздние сроки поступления больных в стационар (через 2–3 суток после получения местной холодовой травмы) неэффективно. Поэтому именно в связи с поздней госпитализацией в специализированное медицинское учреждение согревание конечностей не проводилось и лечение данной категории пострадавших осуществлялось без внутриартериального введения препаратов и включало в себя дезинтоксикационные, противовоспалительные, симптоматические средства и хирургические мероприятия.

Лабораторные исследования крови выполнялись стандартными общедоступными методами четырехкратно – при поступлении больного в стационар, через 5 сут. (окончание позднего реактивного периода), в динамике наблюдения (10–15 сут.) и перед выпиской.

Для оценки коагуляционного гемостаза исследовали протромбиновое время, выраженное в процентах (протромбиновый индекс), концентрацию фибриногена по Клаусу (г/л). Маркеры активации внутрисосудистого свертывания крови и фибринолиза выявляли по наличию в плазме растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК, мкг/мл) и продуктов деградации фибриногена (ПДФ у. ед.) ортофенантролиновым тестом [17].

Статистическую обработку данных проводили методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента с помощью пакета программ Microsoft Excel.

Результаты исследования

Об эффективности проводимой комплексной терапии судили по таким критериям, как результаты лечения – выздоровление пострадавших, количество и уровень выполненных ампутаций, которые подразделялись на минимальные (в пределах фаланг пальцев) и максимальные (уровень пястных, плюсневых костей и проксимальнее их), а также по изменениям показателей свертывающей системы крови.

Анализ результатов показал, что согревание пораженных конечностей с помощью обеих методик с одновременной инфузионной терапией оказывает положительный эффект по сравнению с больными третьей группы, у которых инфузионная терапия не проводилась. Однако постепенное согревание пораженных конечностей с помощью термоизолирующих повязок с одновременной инфузионной терапией, направленной на восстановление нарушенного кровообращения, оказалось значительно эффективнее, чем форсированное согревание тканей в теплой воде. Это подтверждается клиническими и лабораторными исследованиями. Необходимо отметить, что самым главным критерием эффективности проводимого лечения является клинический – выздоровление по-

страдавшего с сохранением целостности и функциональной способности пораженных конечностей или хотя бы выполнение вынужденных ампутаций в связи с омертвением тканей по минимальному уровню, не влекущих за собой потерю трудоспособности и инвалидизацию больных. Эти результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Количество операций и уровни ампутаций у больных с глубокими отморожениями конечностей

Группы больных	n	Без ампутации		Минимальный уровень		Максимальный уровень		Умерли	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Первая	96	21	(22)	49	(51)	26	(27)	-	-
Вторая	99	43	(43)	41	(41)	15	(16)	-	-
Третья	16	-	(0)	6	(38)	9	(56)	1	(6)
Четвертая	77	39	(51)	32	(41)	6	(8)	-	-
Пятая	53	31	(59)	20	(37)	2	(4)	-	-
Шестая	49	4	(8)	19	(39)	23	(47)	3	(6)

Во второй группе больных, которым проводилось постепенное согревание пораженных сегментов, выявлено выздоровление с полным сохранением пораженных конечностей в 43% случаев, что в два раза выше, чем в первой группе.

Количество вынужденно проведенных ампутаций по минимальному и максимальному уровням у этих пострадавших также значительно меньше по сравнению с пациентами первой группы на 10 и 11% соответственно.

Анализ результатов показателей свертывающей системы крови установил развитие гиперкоагуляции у этих пострадавших, проявляющееся в повышении протромбинового индекса, содержания фибриногена, увеличении РФМК и ПДФ. Характеристика этих данных представлена в таблице 2.

Таблица 2

Динамика протромбинового индекса, количества тромбоцитов, фибриногена, РФМК и ПДФ у больных с глубокими отморожениями конечностей при различных способах согревания (M±m)

Показатели	Группы больных	Исходный	Через 5 суток	Через 10–15 суток	Перед выпиской
Протромбиновый индекс, %	1 группа	91±2,6	97± 2,1	101±2,4*,**	96± 2,7**
	2 группа	93±2,5	96± 2,7	88± 1,8	86± 2,0
	3 группа	94±2,8	105±2,8*	106±2,7*	89±3,0
Тромбоциты, 10^9/л	1 группа	257±8,5	281±9,1	352±11,1*	241±6,6
	2 группа	239±13,3	272± 10,1	312±13,0*	242± 9,3
	3 группа	265±11,3	275±16,3	366±18,9*	231±8,9
Фибриноген, г/л	1 группа	5,46±0,27	6,28±0,28**	6,87±0,33*,**	4,86± 0,32
	2 группа	5,38±0,29	6,10±0,30*,**	5,44±0,22	4,67±0,35
	3 группа	6,59±0,41	8,78±0,44*	7,10±0,58*	4,83±0,17
РФМК, мкг/мл	1 группа	214,2±11,78	257,5±10,2*	249,5±10,41*	176,5±11,33*
	2 группа	217,8±11,21	216,0±12,43**	202,3±12,21**	172,4±10,14*
	3 группа	221,6±10,29	261,3± 6,83*	259,0±11,56*	179,9± 14,7*
ПДФ, у. ед.	1 группа	3,62±0,14	3,59± 0,13	3,48± 0,11	2,47± 0,13*
	2 группа	3,69±0,08	2,98± 0,15*,**	2,58± 0,11*,*	2,57± 0,18*
	3 группа	3,50±0,19	3,82± 0,19	3,62± 0,18	2,59± 0,18

*Примечание: *– достоверность различий по сравнению с исходными показателями; ** – достоверность различий показателей между первой и второй группами.*

Показатели протромбинового индекса у больных при согревании конечностей с помощью теплой воды достоверно увеличивались в сроки через 5 и 10–15 сут. в отличие от таковых у больных второй группы, которым согревание проводилось с помощью теплоизолирующих повязок.

Следует отметить, что у больных анализируемых групп концентрация фибриногена (белка острой фазы) была повышена относительно нормы. Это объясняется тем, что при глубоких отморожениях конечностей неизбежно происходит как анатомическое, так и функциональное поражение эндотелия сосудов, вызывающее нарушение кровообращения и гиперкоагуляционный синдром, заканчивающийся тромбозом и омертвением пораженных конечностей. У пациентов группы сравнения фибриноген максимально повышался через 5 сут., достигая максимальной концентрации к 10–15 сут. наблюдения, что связано с формированием некроза тканей. У пострадавших 1 и 2 групп такого увеличения не выявлено, особенно у тех больных, которым проводилось согревание с помощью теплоизолирующих повязок; различия показателей статистически достоверны.

Уровни РФМК и ПДФ являются маркерами тромбинемии и активации фибринолиза. При поступлении и в процессе терапии величина РФМК была

многократно увеличена у пострадавших всех групп (норма 30–50 мкг/мл). Максимальное повышение этих показателей отмечено через 5 сут. и продолжало оставаться высоким на 10–15 сут. наблюдения и лечения у пациентов группы сравнения и у тех, которым согревание конечностей проводилось в теплой воде. У больных второй группы происходило менее выраженное повышение уровня РФМК – различия статистически достоверны. Тем не менее перед выпиской уровень РФМК оставался высоким и у этих пациентов – 172,4±10,14 мкг/мл.

Величина ПДФ при поступлении и в процессе наблюдения была повышена и продолжала увеличиваться у больных 1 и 3 групп, в то время как у пострадавших, которым согревание проводилось с помощью теплоизолирующих повязок, отмечена статистически значимая положительная динамика этого показателя.

Таким образом, полученные клинические и лабораторные данные позволяют утверждать, что при оказании помощи пострадавшим с отморожениями конечностей более эффективным является медленное согревание пораженных тканей с использованием теплоизолирующих повязок по сравнению с форсированным согреванием в теплой воде. В дальнейшем одновременно с согреванием конечностей с помощью теплоизолирующих повязок проводится целенаправленная инфузионная терапия с внутриартериальным введением лекарственных препаратов.

Анализ результатов, представленных в таблице 1, показал, что у больных 4 группы применение инфузионной терапии с внутриартеральным введением указанной смеси и реополиглюкина в комплексном лечении больных с глубокой холодовой травмой существенно улучшает эффективность терапии, что подтверждается выздоровлением без ампутаций в 51% случаев, выполнением операций по минимальному уровню у 41% пациентов и снижением количества калечащих ампутаций до 8%. Повышение эффективности проводимого лечения отмечено у пострадавших 5 группы, которым вводился волювен; у 59% больных произведено успешное лечение с сохранением пораженных конечностей, операции с минимальным уровнем выполнены у 37% человек. Несмотря на то, что двум пациентам выполнены ампутации с максимальным уровнем, у них была сохранена опорная функция стоп, а у одного больного при поражении всех четырех конечностей произведена ампутация только одной стопы на уровне плюсневых костей.

В шестой – группе сравнения – отмечено наибольшее количество калечащих операций с максимальным уровнем 47%, с минимальным уровнем 39%, а лечение без ампутаций закончилось лишь у 4 больных (8%); 3 пострадавших умерли от сопутствующего отравления суррогатами алкоголя и развития почечно-печеночной недостаточности.

Результаты исследований подтверждаются положительной динамикой изменений показателей коагуляционного гемостаза у больных 5 группы, которым после согревания пораженных конечностей с помощью теплоизолирующих повязок внутриартериально вводились препараты и последующих инфузий волювена. Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3

Динамика показателей фибриногена, фибринолитической активности, РФМК, ПДФ и антитромбина III у пострадавших 5 и 6 групп (M±m)

Показатель	Группы больных	До введения	Через 5 суток	Через 10–15 суток	Перед выпиской
Фибриноген (Ф), г/л	5 группа	6,98± 0,4*,**	5,98± 0,39**	5,07± 0,35*,**	4,86± 0,35*
	6 группа	6,34± 0,4	9,16± 0,59*	6,44± 0,31	5,12± 0,32
ФА, (XIIa-ЗЭЛ), мин.	5 группа	22,9± 2,11	16,9± 1,47*,**	14,7± 1,31*,**	11,1± 2,98*
	6 группа	25,1± 3,13	37,6± 2,97*	22,8± 3,01	14,5± 2,18*
РФМК, мкг/мл	5 группа	224,8±11,21	213,5±10,2**	189,5±11,41*,**	172,4±10,14*
	6 группа	242,6±10,29	261,3± 6,83	239,0±11,56	179,9± 14,7*
ПДФ, у. ед.	5 группа	3,50± 0,14	2,94± 0,15*,**	2,64± 0,11*,**	2,41± 0,14*
	6 группа	3,69± 0,08	3,60± 0,10	3,48± 0,10	2,57± 0,18*
АТ III, %	5 группа	127,4± 6,04	122,1± 6,19**	114,5± 6,28**	111,1± 6,22**
	6 группа	125,1± 6,69	145,6± 7,81*	140,2± 7,6	140,0± 7,41

*Примечание: *– достоверность различий по сравнению с исходными показателями; ** – достоверность различий по сравнению с группой сравнения.*

Проводимое лечение способствует нормализации концентрации фибриногена, восстановлению угнетенной фибринолитической активности крови, снижению уровней растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК), продуктов деградации фибриногена (ПДФ) и антитромбина III (АТ-III), изменения показателей по сравнению с группой сравнения статистически достоверны.

Заключение

Таким образом, полученные результаты подтверждают, что разработанная схема комплексного лечения в остром периоде с согреванием пораженных конечностей с помощью теплоизолирующих повязок и внутриартериального введения лекарственных препаратов с последующей инфузионно-трансфузионной терапией позволяет значительно улучшить результаты лечения пострадавших с глубокими отморожениями конечностей.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Лебедь А.А., Брегадзе А.А., Ильгельдиев С.Б. и др. Социальные аспекты холодовой травмы // Вестник Российской Военно-медицинской академии. Приложение. 2010.

№ 1. Т. 29 (приложение). С. 69. [Lebed A.A., Bregadze A.A., Ilgeldiev S.B., et al. Social aspects of cold injury. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy. Application*. 2010; 1(suppl. 29): 69. (In Russ.)]

2. Томина Е.А. Роль эндотелиальной дисфункции, цитокинов и лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии в патогенезе местной холодовой травмы: автореф. дис. … канд. мед. наук. Чита; 2008. 21с. [Tomina E.A. Rol' endotelial'noi disfunktsii, tsitokinov i limfotsitarno-trombotsitarnoi adgezii v patogeneze mestnoi kholodovoi travmy. [dissertation] Chita; 2008. 21 p. (In Russ.)]

3. Day M. W. *Frostbite*. Nursing. 2008; 1: 72.

4. Липатов К.В., Фархат Ф.А. Емельянов А.Ю. Отморожения: актуальные вопросы патогенеза, диагностики, лечения // Хирургия. 2002; 12: 59–63. [Lipatov C.V., Farhat F.A., Emelyanov A.Yu. Frostbite: actual questions of pathogeny, diagnostics, treatment. *Surgery.* 2002;12: 59–63. (In Russ.)]

5. Goland A.,Nord R.M., Pacsima N. et. al. Cold exsposure injuries to the extremities. *J. Am. Acad. Orthop. Surg*. 2008; (16): 12: 704–715.

6. Серебряков А.Е., Кошельков Я.Я., Часнойть А.Ч. Экстренная медицинская помощь на догоспитальном и госпитальном этапах при отморожении и общем переохлаждении // Экстренная медицина. 2012; 4 (04): 107-120. [Serebryakov A. E., Koschelkov Ya. Ya., Chasnoyt A. Ch. Emergency medical care at the prehospital and hospital stages with frostbite and General hypothermia. *Emergency medicine*. 2012; 4 (04): 107–120. (In Belarussian)]

7. Bruen K.J., Ballard J.R., Morris S.E., et. al. Reduction of the incidence of amputation in frostibite injuri with trombolytic therapy. *Arch. Surg*. 2007; 142: 546–551.

8. Мовчан К.Н., Коваленко А.В., Зиновьев Е.В. и др. Возможности использования методик ранней диагностики глубины холодовых поражений // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2010; (169)6: 101–104. [Movchan K.N., Kovalenko A.V., Zinoviev E. V. et al. The possibility of using methods of early diagnosis of the depth of cold lesions. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2010;(169)6: 101–104.(In Russ.)]

9. Гостищев В.К., Липатов К.В., Бородин А.В. и др. Лечебная тактика при отморожениях. Хирургия. 2010. №6. С.10–15. [Gostischev V.K., Lipatov K.V., Borodin A.V. et al. Tactics of treatment of frostbite. *Surgery*. 2010; 6:10–15. (In Russ.)]

10. Chen X.J., Xing J.P., Yao X.W. The reverse flow island flap nourished by sural nerve nutrition blood vessel for repair of severe frostibite of feet. *Zhoghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi.* 2005, Jul; 21 (4): 269–71.

11. Алексеев Р.З., Томский М.И., Гольдерова А.С. и др. Предупреждение развития некроза при отморожениях с оледенением тканей // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015; 8: 35–41. [Alekseev R. Z., Tomskiy M. I., Goldirova A. S. et al. Prevention the development of necrosis in frostbite, congelation with the tissue. *International journal of applied and fundamental research*. 2015;8: 35–41.(In Russ.)]

12. Scott E. McIntosh, Matthew Hamonko. Профилактика и лечение обморожений – рекомендации WMS // Скорая медицинская помощь. 2011. [Scott E. McIntosh, Matthew Hamonko. Prevention and treatment of frostbite-WMS recommendations. *Emergency medical care.* 2011. (In Russ.)] Доступно по: http://www.ambu03.ru/profilaktika-i-lechenie-obmorozhenij-rekomendacii-wms/ Ссылка активна на 12.09.2019.

13. Карайланов М.Г., Шелепов А.М., Сидельников В.О. и др. Термоизоляция пораженных тканей как профилактика некрозов при холодовых поражениях в вооруженных конфликтах // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2008. № 1(21). С. 70–73. [Karaulanov M. G., Shelepov A. M., Sidelnikov V. O. et al. Thermal insulation of affected tissues as prevention of necrosis in cold lesions in armed conflicts. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2008;1 (21): 70–73. (In Russ.)]

14. Кардовский А.Г. Особенности инфузионной терапии больных с глубокими отморожениями конечностей. // Вестник службы крови России. 2015. № 2. С. 74–79. [Kardovsky A. G. Features of infusion therapy of patients with deep frostbite of extremities. *Bulletin of the blood service of Russia*. 2015; 2: 74–79. (In Russ.)]

15. Михайличенко М.И., Шаповалов К.Г., Иванов В.А. и др. Агрегация тромбоцитов у больных с местной холодовой травмой на фоне внутриартериального введения гепарина // Актуальные вопросы интенсивной терапии. 2008. № 1. С. 25–27. [Mikhailichenko M. I., Shapovalov K.G., Ivanov V.A. et al. Platelet aggregation in patients with local cold trauma on the background of intra-arterial heparin administration. *Topical issues of intensive care*. 2008;1:25–27. (In Russ.)]

16. Twomey J.A., Peltier G.L., Zera R.T. An open-label study to evaluate the safety and efficacy of tissue plasminogen activator in treatment of severe frostibite. *J. Trauma*. 2005; 59 (6): 1350-4.

17. Долгов В.В., Свирин П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. Тверь: Изд-во Триада, 2005. 227 с. [Dolgov V.V., Svirin P.V. Laboratornaya diagnostika narushenii gemostaza. Tver: Triada; 2005. 227 p. (In Russ.)]

УДК: 616-006.441:616.9:613.017.1 DOI 10.24411/2220-7880-2021-10146

ДИНАМИКА УРОВНЕЙ ЦИТОКИНОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ИНДОЛЕНТНЫМИ НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ

Шардаков В.И., Назарова Е.Л., Йовдий А.В., Докшина И.А.

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России», Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. Красноармейская, 72), e-mail: shardakov@niigpk.ru

Цель работы: оценка динамики уровней цитокинов на фоне лечения больных неходжкинскими лимфомами (НХЛ) с индолентным течением. Обьект исследования: 85 пациентов с индолентным (доброкачественным) течением НХЛ, у которых оценивалась концентрация 9 основных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1β, -2, -4, -6, -8, -10, ИФН-α и -γ) при верификации диагноза и после 3 курсов полихимиотерапии (R-CHOP). Исследование цитокинов проводили в культуре мононуклеаров, а также в сыворотке крови. Анализировали взаимосвязь уровней цитокинов с количественным составом Т-звена иммунитета. В

качестве контроля использовали данные, полученные у 50 здоровых людей-доноров крови и её компонентов. В дебюте заболевания и после 3 курсов ПХТ установлено снижение спонтанной секреции мононуклеарами ряда цитокинов: ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-4 и ИЛ-10, в то же время наблюдался рост продукции ИЛ-2. При стимулировании клеток ФГА дополнительно к названным снижался уровень ИЛ-2 и ИЛ-8. После химиотерапии восстанавливалась продукция клетками ИЛ-1β, ИЛ-8 и ИЛ-10. В сыворотке крови пациентов до лечения наблюдались низкие значения уровней ИЛ-1β, ИЛ-2 на фоне роста концентрации ИЛ-10, который обладает свойствами блокировать клеточный иммунитет. Возможно, по этой причине происходило снижение числа субпопуляций Т-клеток у наблюдаемых больных.

Ключевые слова: цитокины, полихимиотерапия, неходжкинская лимфома, иммунитет, субпопуляции Т-лимфоцитов.

DYNAMICS OF CYTOKINE LEVELS IN TREATING PATIENTS WITH INDOLENT NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS

Shardakov V.I., Nazarova E.L., Yovdiy A.V., Dokshina I.A.

Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion Federal Medical-Biological Agency, Kirov, Russia (610027, Kirov, Krasnoarmeiskaya St., 72), e-mail: shardakov@niigpk.ru

The aim of the work is to estimate the dynamics of cytokine levels during the treatment course of patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma (NHL). The object of the study included 85 patients with indolent NHL who had their concentration of nine major cytokines evaluated (TNF-α, IL-1β, -2, -4, -6, -8, -10, IFN-α and -γ) at the onset of the disease and after three cycles of chemotherapy (R-CHOP). The study of cytokines was performed in the mononuclear cells culture and in the serum. The association of cytokine levels with quantitative features of the T-cell immunity was analyzed. We used data obtained from 50 healthy people as a comparison group – donors of blood and its components. At the onset of the disease and after three courses of chemotherapy, a decrease in spontaneous mononuclear secretion of some cytokines was found: TNF-α, IL-1β, IL-4 and IL-10, while an increase in IL-2 production was observed. When FHA cells were stimulated, the levels of IL-2 and IL-8 decreased in addition to those mentioned. After the chemotherapy, production of IL-1B, IL-8, and IL-10 by cells was restored. In the blood serum of patients before treatment, low levels of IL-1B, IL-2 were observed as compared with an increase in the concentration of IL-10, which has properties to inhibit cellular immunity. Possible causes for the decrease in the number of T-cell subpopulations in the observed patients were established.

Keywords: cytokines, poly-chemotherapy, non-Hodgkin's lymphoma, immunity, T-lymphocyte subpopulations.

Введение

В последнее время значительно возрос интерес к регуляторам иммунного ответа – цитокинам. С современных позиций принято считать, что цитокины обладают достаточно широким спектром действий: они определяют выживаемость клеток, их пролиферацию и дифференцировку, осуществляют ингибирование роста клеток и их апоптоз. Цитокиновой регуляцией обеспечиваются направление и характер иммунного ответа на инфекционную контаминацию, хотя при инфицировании больного не всегда можно предсказать динамику продукции цитокинов. Свежим примером являются данные, полученные при COVID-19, когда исследователи при наличии коронавируса наблюдали «шторм цитокинов» – достаточно редкое явление, приводящее прежде всего к гипервоспалительной реакции [1]. Отдельно необходимо отметить регулирующее влияние цитокинов на гемопоэз. Условно среди них можно выделить две группы: факторы, активирующие кроветворение (колониестимулирующие факторы, ряд интерлейкинов – ИЛ-1, 3, 5, 7 и др.), и цитокины, угнетающие кроветворение (например, фактор некроза опухоли-α и др.) [2] В этой связи изучение продукции цитокинов при заболеваниях, связанных с нарушением гемопоэза, в частности, при онкогематологической патологии, когда у больных довольно частым осложнением являются инфекции, считается актуальным. Тем более, что появились данные о способности самих опухолевых клеток лимфоидной природы к продукции цитокинов [3], которые, по данным литературы, могут способствовать дальнейшей прогрессии онкозаболевания [4]. К сожалению, недостаточно раскрыто влияние проводимой химиотерапии гемобластозов на функциональную способность клеток больных, в частности, продукцию ими цитокинов.

Целью настоящей работы явилась оценка динамики уровней цитокинов на фоне лечения больных неходжкинскими лимфомами (НХЛ) с индолентным течением. Важно было дать оценку воздействия не отдельных препаратов, а всей курсовой терапии на характер цитокиновой регуляции иммунного ответа.

Материал и методы

У 85 больных с индолентными НХЛ (лимфома из малых лимфоцитов) проводилась оценка иммунного статуса (количественное определение процентного содержания иммунокомпетентных клеток (ИКК) с маркерами $CD3^+$, $CD4^+$ и $CD8^+$. Концентрацию цитокинов (интелейкина-1β, -2, -4, -6, -8, -10, фактора некроза опухолей-α, интерферонов-α и γ) исследовали в динамике заболевания: при верификации диагноза и после 3 курсов полихимиотерапии (ПХТ) как в культуральной взвеси лимфоидных клеток, так и в сыворотке крови. Для определения уровня цитокинов в культуре использовался метод культивирования лимфоцитов [5]. Для индукции клеток применяли поликлональный активатор фитогемагглютинин (ФГА) в концентрации 100 мкг на 1 мл культуральной взвеси. Продолжительность инкубации состав-

ляла 72 ч для оценки продукции интерферонов, а для остальных цитокинов – 24 ч. Определение конечной концентрации цитокинов в супернатанте культуральной взвеси и сыворотке крови пациентов проводили твердофазным методом ИФА с использованием наборов реагентов, выпускаемых ООО «Вектор-Бест» (Россия), согласно прилагаемой инструкции. Расчет содержания цитокинов проводили путем построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы Microsoft Excel (2013). В качестве контроля использовались данные концентрации цитокинов и количественного состава клеток Т-звена иммунитета у 50 здоровых людей – доноров крови и её компонентов, сопоставимых по возрасту и полу с обследованными больными.

Статистический анализ результатов проводили с использованием программы STATISTICA 6.0. При сравнении данных двух групп использвался критерий Манна – Уитни. Выбор данных критериев обусловлен непараметрическим распределением значений.

Результаты и их обсуждение

Полихимиотерапия проводилась наблюдаемым больным по программе R-CHOP. Известно, что химиопрепараты, используемые в схемах лечения больных НХЛ, действуют на обменные процессы как в опухолевых клетках, так и в здоровых, изменяя их цитокинсекретирующую функцию [6]. Проведена оценка влияния химиотерапии на показатели цитокинового профиля в культуре мононуклеаров пациентов (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика спонтанной секреции цитокинов клетками больных НХЛ до лечения и в процессе химиотерапии

Уровни цитокинов, пг/мл	Здоровые лица (n =50)	До лечения (n = 85)	После 3 курсов ПХТ (n = 35)
ФНО-α	524,0 (509,4; 530,9)	239,7 (35,0; 502,6)^{1**}	374,6 (232,0; 611,3)^{2*}
ИЛ-1β	602,3 (532,2; 614,7)	263,1 (101,1; 566,3)^{1**}	482,3 (150,7; 660,6)^{1**}
ИЛ-2	6,8 (4,3; 10,3)	24,8 (12,7; 38,6)^{1**}	15,2 (7,2; 24,8)^{1**2*}
ИЛ-4	14,6 (14,4; 15,8)	9,4 (4,5; 15,0)^{1**}	9,1 (2,7; 15,3)
ИЛ-6	897,5 (874,2; 917,1)	767,3 (524,6; 1014,6)	781,0 (586,1;1062,5)
ИЛ-8	687,6 (671,9; 720,6)	508,7 (377,5; 760,6)^{1*}	696,9 (377,5; 763,3)^{1*}
ИЛ-10	558,2 (312,5; 1135,4)	68,4 (24,6; 194,3)^{1***}	70,3 (28,4; 194,3)^{1***}
ИФН-α	18,3 (18,0; 19,4)	16,6 (7,2; 18,6)	16,3 (5,6; 18,1)
ИФН-γ	69,5 (48,3; 3511,1)	5,4 (0,5; 41,1)^{1***}	7,7 (1,1; 39,5)^{1***}

*Примечание: Данные представлены в виде медиан и квартилей. Достоверность различий *p<0,05;**p<0,001; ***p<0,0001: 1 – концентрация цитокинов в культуре лимфоцитов больных по сравнению с показателями здоровых лиц; 2 – концентрация цитокинов больных до лечения и после 3 курсов ПХТ.*

Из приведенных в таблице данных видно, что у больных НХЛ наблюдался выраженный дисбаланс спонтанной продукции цитокинов. Так, снижение концентрации ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-4 и особенно ИЛ-10 сочеталось с ростом продукции ИЛ-2, причем высокий уровень данного цитокина сохранялся даже после нескольких курсов ПХТ. ИЛ-2 запускает иммунный ответ, а также играет ключевую роль в противоопухолевом иммунитете, поэтому его высокий уровень при индолентном течении НХЛ вполне обьясним. Авторы отмечают, что ФНО-α кроме участия в провоспалительной реакции также оказывает влияние на апоптоз клеток [7]. Возможно, что повышение его уровня в группе леченных пациентов связано с участием данного цитокина в гибели опухолевых клеток при проведении ПХТ (ФНО-α зависимый путь апоптоза). Обращает на себя внимание резкое снижение продукции клетками ИФН-γ, связанное, скорее всего, с ростом концентрации ИЛ-4, который является его антагонистом, а также высвобождением ИЛ-10. Данный цитокин представляет собой ингибитор клеточного иммунитета за счет усиления пролиферации Th_2-клеток и ингибирования продукции ИФН-γ Т-лимфоцитами [8]. В работе предстояло выяснить сохранность резервных функций мононуклеаров крови, для чего в культуру клеток добавляли поликлональный активатор ФГА с измерением уровня цитокинов после инкубации с ним (табл. 2).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что в стимулированных клетках ослабевала выработка большинства цитокинов: ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10 и ИФН-α. Проводимая ПХТ способствовала частичному восстановлению функционального потенциала исследуемых клеток: возростала продукция ИЛ-1β, ИЛ-8 и ИЛ-10. В то же время уровень ИЛ-2 оставался стабильно низким, что может свидетельствовать о селективном влиянии химиотерапии на Th1-продуценты данного цитокина. Колебания уровней ФНО-α, ИЛ-4, ИЛ-6 и ИФН-γ статистически не значимы.

Таблица 2

Показатели стимулированной секреции цитокинов клетками больных НХЛ до лечения и в процессе химиотерапии

Уровни цитокинов, пг/мл	Здоровые лица (n = 50)	До лечения (n = 85)	После 3 курсов ПХТ (n = 35)
ФНО-α	532,1 (522,7; 541,7)	494,1 (308,1; 673,0)	552,5 (378,0; 738,8)
ИЛ-1β	607,3 (485,5; 625,5)	258,6 (109,8; 575,2)^{1*}	435,8 (236,6; 730,3)^{1*2*}
ИЛ-2	1283,1 (1146,5; 1345,6)	38,6 (26,8; 337,6)^{1***}	29,9 (24,8; 60,4)^{1***}
ИЛ-4	15,1 (14,6; 16,2)	11,8 (8,6; 16,1)^{1*}	14,9 (6,0; 18,8)

ИЛ-6	904,8 (872,5; 939,9)	805,8 (552,7; 1062,5)	817,3 (585,2; 1028,5)
ИЛ-8	677,3 (666,8; 731,2)	508,7 (379,4; 765,8)[1]*	714,5 (385,7; 768,8)[2]*
ИЛ-10	1522,9 (790,6; 2227,2)	72,5 (24,6; 194,3)[1]***	110,3 (22,7; 192,6)[1]**[2]*
ИФН-α	18,8 (18,3; 19,4)	16,6 (7,1; 18,9)[1]*	16,2 (6,5; 18,1)[1]*
ИФН-γ	3393,9 (1674,7; 3538,1)	1977,4 (391,6; 3680,6)	2156,7 (829,3; 3625,1)

*Примечание: Данные представлены в виде медиан и квартилей. Достоверность различий *p<0,05; **p<0,001; ***p<0,0001: 1 – концентрация цитокинов в культуре лимфоцитов больных по сравнению с показателями здоровых лиц; 2 – концентрация цитокинов больных до лечения и после 3 курсов ПХТ.*

На фоне ПХТ у обследованных больных оценивался цитокиновый статус в сыворотке крови (табл. 3).

Таблица 3

Содержание цитокинов в сыворотке крови больных НХЛ до лечения и в процессе химиотерапии

Уровни цитокиров, пк/мл	Здоровые лица (n = 50)	До лечения (n = 85)	После 3 курсов ПХТ (n = 35)
ФНО-α	4,6 (2,3; 6,2)	5,5 (3,1; 9,7)	3,4 (0,6; 7,7)
ИЛ-1β	3,8 (1,9; 6,1)	0,5 (0,0; 20,6)[1]*	5,2 (0; 17,7)[2]*
ИЛ-2	20,1 (15,0; 31,1)	11,5 (8,3; 26,6)[1]*	20,5 (8,2; 28,7)[2]*
ИЛ-4	1,7 (1,4; 2,0)	5,4 (2,7; 11,0)[1]*	2,9 (1,6; 10,5)
ИЛ-6	4,0 (3,6; 8,4)	5,1 (2,9; 8,6)	6,5 (3,4; 8,6)
ИЛ-8	6,9 (4,9;14,1)	7,2 (3,5; 15,5)	8,2 (4,0; 18,7)
ИЛ-10	6,2 (3,5; 7,6)	52,7 (15,9; 223,8)[1]**	21,1 (10,3; 182,3)[1]*[2]*
ИФН-α	12,6 (12,3; 13,5)	17,3 (11,5; 20,0)	16,3 (10,8; 18,1)
ИФН-γ	11,4 (11,2; 11,7)	12,6 (0,0; 27,3)	9,0 (0; 14,3)

*Примечание: Данные представлены в виде медиан и квартилей. Достоверность различий *p<0,05; **p<0,001; 1 – концентрация цитокинов в сыворотке крови больных по сравнению с показателями здоровых лиц; 2 – концентрация цитокинов больных до лечения и после 3 курсов ПХТ.*

На основании приведенных показателей видно, что проводимая ПХТ приводила к нормализации уровней ИЛ-1β, ИЛ-2 и ИЛ-10, которые были снижены при поступлении больных в стационар. Можно говорить лишь о некоторой тенденции к снижению ФНО-α и ИФН-γ на фоне курсовой химиотерапии. В то же время в литературе приводятся данные, когда при более агрессивных лимфопролиферативных заболеваниях, таких, как, например, множественная миелома, авторы наблюдали достоверный рост уровней ИЛ-2, ИЛ-8 и ИФН-γ [9]. Анализируя полученные данные, можно заключить, что формирование вторичной иммунной недостаточности у больных с индолентными НХЛ базируется не на ослаблении регуляторного влияния на ИКК цитокинов, а на количественном снижении пула нормального лимфопоэза из-за опухолевой прогрессии. Подтверждением этому служат результаты исследований процентного содержания клеток Т-звена иммунитета у больных НХЛ (табл. 4).

Таблица 4

Характеристика показателей клеточного звена иммунитета у больных НХЛ в динамике заболевания

Исследуемые клетки	Здоровые лица (n = 50)	До лечения (n = 85)	После 3 курсов ПХТ (n = 35)
$CD3^+$, %	64,3 (59,4; 68,4)	44,7 (41,4; 49,6)**	48,9 (42,7;53,8)*
$CD4^+$, %	38,5 (33,7; 41,1)	25,5 (20,9; 30,1)**	28,6 (22,3; 32,6)*
$CD8^+$, %	19,8 (16,3; 22,5)	16,7 (13,7; 21,1) *	16,9 (15,9; 21,2)
$CD4^+/CD8^+$, ед.	1,83 (1,47; 2,32)	1,44 (1,25; 1,73) **	1,62 (1,37; 1,92)

*Примечание: Данные представлены в виде медиан и квартилей. Достоверность различий данных больных лимфомами по сравнению с показателями здоровых лиц: *p<0,05; **p<0,001.*

Из анализа данных вытекает, что у пациентов с индолентными НХЛ достоверно снижены относительные показатели Т-клеточного иммунитета, основного звена противовирусной защиты больных, что согласуется с данными других авторов [10], которые также выявили существенное снижение в периферической крови процентного содержания Т-лимфоцитов и их субпопуляций при лимфопролиферативных заболеваниях. После курсовой ПХТ, когда количественно снижался пул опухолевых клеток, относительное содержание клеток Т-ряда оставалось на низких значениях.

Таким образом, суммируя полученные результаты исследований, можно сделать следующие выводы:

– в процессе программной химиотерапии у больных с индолентными НХЛ происходит ослабление Т-клеточного звена иммунитета со снижением числа $CD3^+$, $CD4^+$ и $CD8^+$-лимфоцитов;

– выявлен заметный дисбаланс в цитокиновом статусе больных НХЛ: в культуре мононуклеаров прослеживалось компенсаторное увеличение концентрации иммунорегуляторных пептидов, синтезируемых Th_1, в частности, ИЛ-2, и последующее их снижение после стимуляции ФГА, что свидетель-

ствовало о функциональной неполноценности клеток, особенно после 3 курсов ПХТ;

– одной из возможных причин угнетения клеточного иммунитета у больных с индолентными НХЛ может быть рост продукции ИЛ-10 на фоне опухолевой прогрессии.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Зуева Е.Б. Лечение коморбидных пациентов в условиях новой инфекции COVID-19: особенности, проблемы, перспективы // Medical Express. 28.07.2020. Видеодоклад. [Zueva E.B. Treatment of comorbid patients in a new infection COVID-19: features, problems, prospects. Medical Express. 28.07.2020. Videoreport. (In Russ.)]

2. Глазанова Т.В., Розанова О.Е., Павлова И.Е., Бубнова Л.Н. Цитокины при острых миелоидных лейкозах // Гематология и трансфузиология. 2018. Т. 63. № 1. С. 352–362. [Glazanova T.V., Rozanova O.E., Pavlova I.E.,Bubnova L.N. Cytokines in acuta myeloid leukemia. *Hematologiya i transfusiologiya.* 2018; 63 (1): 352–362. (In Russ.)]

3. Романенко Н.А., Бессмельцев С.С., Розанова О.Е., Карпова Н.С., Абдулкадыров К.М. Влияние уровня ФНО-α на эффективность коррекции анемии у больных лимфопролиферативными заболеваниями // Онкогематология. 2010. № 3. С. 22–28 [Romanenko N.A., Bessmeltsev S.S., Rozanova O.E., Karpov N.S., Abdulkadyrov K.M. Influence the level of TNF-α on the effectiveness of the correction of anemia in patients with lymphoproliferative diseases. *Onkogematologiya*. 2010; 3:22–28. (In Russ.)]

4. Росси Ж.Ф. Интерлейкин-6 как терапевтическая мишень при иммунопатологии и онкологических заболеваниях //Иммунология гемопоэза, 2012. Т. 10, № 2. С. 8–34. [Rossi J.F. Interleukin-6 as a therapeutic target in cancer and immunopathology. *Immunologiya gemopoeza*. 2012;10 (2): 8–34. (In Russ.)]

5. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Иммунология для врача. СПб. 1998. 156 с. [Ketlinsky S.A., Kalinina N.M. Immunologiya dlya vracha. St-Petersburg. 1998. 156 p. (In Russ.)]

6. Йовдий А.В. Состояние противовирусного иммунитета у больных неходжкинскими лимфомами: автореф. дис. … канд. мед. наук. СПб, 2010. 23 с. [Yovdiy A.V. Sostoyanie protivovirusnogo immuniteta u bol'nykh nekhodzhkinskimi limfomami. [dissertation] St. Petersburg; 2010. 23 p. (In Russ.)]

7. Шевела Е.А., Сизикова С.А., Тихонова М.А. и др. Характеристика нарушений функциональной активности Т-клеток у больных лимфомами при проведении программной полихимиотерапии // Гематология и трансфузиология. 2004. № 1. С. 15–19. [Shevela E.A., Sizikova C.A., Tichonova M.A. et al. Characteristics of violations of functional activity of T-cells in patients with lymphomas during program polychemotherapy. *Hematologiya i transfusiologiya*. 2004; 1:15–19. (In Russ.)]

8. Поспелова Т.Н., Скворцова Н.В., Ковынев И.Б. Нечунаева И.Н. Цитокиновый профиль больных лимфомами как дополнительный фактор прогноза // Гематология и трансфузиология. 2008. Т. 53. № 3. С. 10–14. [Pospelova T.N., Skvortsova N.V., Kovynev I.B., Nechunaeva I.N. Cytokine profile of lymphoma patients as an additional prognostic factor. *Hematologiya i transfusiologiya*. 2008. 53(4):10–14. (In Russ.)]

9. Смирнова О.В., Манчук В.Т., Поливанова Т.В., Агилова Ю.Н. Особенности цитокиновой регуляции при прогрессировании множественной миеломы // Медицинская иммунология. 2015. Т. 17. № 3. С. 261–268. [Smirnova O.V., Manchuk V.T., Polivanova T.V., Agilova Yu.N. Features of cytokine regulation in the progression of multiple myeloma. *Meditsinskaya immunologiya*. 2015;17 (3): 261–268 (In Russ.)]

10. Исаева Н.В., Зайцева Г.А., Докшина И.А. Характеристики иммунокомпетентных клеток у больных хроническим лимфолейкозом на этапе диагностики // Медицинская иммунология. 2015. Т. 17. № 6. С. 573–578. [Isaeva N.V., Zaitseva G.A., Dokshina I.A. Characteristics of immunocompetent cells in patients with chronic lymphocytic leukemia at the diagnostic stage. *Meditsinskaya immunologiya*. 2015; 17 (6): 573–578 (In Russ.)]

УДК 616.34-008.87:616.61-085-053.2 DOI 10.24411/2220-7880-2021-10147

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОРРЕКЦИИ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ В ТЕРАПИИ ОКСАЛАТНОЙ НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ

Обухова А.Н., Халецкая О.В., Широкова И.Ю., Белянина Н.А.

ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, Россия (603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1), e-mail: obukhovaanna@mail.ru

Цель исследования: на основании изучения состояния кишечной микрофлоры у детей с оксалатной нефропатией обосновать новый подход в терапии заболевания. В исследование включено 100 пациентов в возрасте от 2 до 9 лет с установленным диагнозом оксалатной нефропатии, разделенных на две сопоставимые группы: основную группу (n=50) и группу сравнения (n=50). Все дети получали в лечении препарат Магне В6, соблюдали гипооксалатную диету и высокожидкостной питьевой режим. Терапия оксалатной нефропатии у пациентов основной группы отличалась от терапии пациентов группы сравнения дополнительным назначением препарата Хилак форте. Всем детям дважды проводился микробиологический анализ кала на состав кишечной микрофлоры: при включении в исследование и спустя месяц после курса терапии. Анализировалась динамика уровня оксалурии после проведенного лечения. Особое внимание было уделено наличию и степени выраженности клинических проявлений дисбиоза кишечника. Дисбиоз кишечника был диагностирован у всех пациентов, включенных в исследо-

вание. Коррекция нарушений кишечной флоры препаратом Хилак форте у пациентов основной группы способствовала улучшению состава нормофлоры с достоверным увеличением содержания *Lactobacillus spp.* (p=0,001), *Bifidobacterium spp.* (p=0,035) и лактозопозитивной *E. coli.* (p=0,012). Кроме того, у пациентов основной группы уменьшились клинические проявления кишечного дисбиоза. Уровень оксалурии после проведенного лечения оксалатной нефропатии в обеих группах пациентов снизился. Однако достоверное снижение наблюдалось лишь в группе пациентов, получающих дополнительно терапию, направленную на восстановление микрофлоры кишечника препаратом Хилак форте (p=0,012). Внедрение в схему терапии оксалатной нефропатии препарата Хилак форте способствует статистически значимому снижению уровня оксалурии у детей, нормализует состояние кишечной микрофлоры, а также уменьшает клинические проявления сопутствующего дисбиоза кишечника.

Ключевые слова: дети, оксалатная нефропатия, гипероксалурия, микрофлора кишечника, Хилак форте.

EVALUATION OF THERAPEUTIC EFFICACY IN CORRECTING INTESTINAL MICROFLORA WHEN TREATING CHILDREN FOR OXALATE NEPHROPATHY

Obukhova A.N., Khaletskaya O.V., Shirokova I.Yu., Belyanina N.A.

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia, (603950, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky Square, 10/1), e-mail: obukhovaanna@mail.ru

The aim of the investigation was: based on the study of the state of the intestinal microflora in children with oxalate nephropathy, to justify a new approach to the treatment of the disease. The study included 100 patients aged 2 to 9 years with an established diagnosis of oxalate nephropathy, who were divided into two comparable groups: the main group (n=50) and the comparison group (n=50). All children received Magne B6 as treatment, followed by a diet and high-level water drinking regime. The treatment of oxalate nephropathy in patients of the main group differed from that in the comparison group by additional administration of the medication Hilak Forte. All children had had microbiological stool tests done two times to have the composition of intestinal microflora determined: firstly, when they were included in the study; secondly, a month later after the therapy was over. The post-treatment dynamics in the level of oxaluria was analyzed. Special attention was paid to the presence and severity of clinical manifestations of intestinal dysbiosis. Intestinal dysbiosis was diagnosed in all patients included in the study. Correcting intestinal flora disorders by means of Hilak Forte in patients of the main group contributed to the improvement of the microflora composition with a significant increase in the content of *Lactobacillus spp.* (p=0.001), *Bifidobacterium spp.* (p=0.035) and lactose-positive *E. coli.* (p=0.012). In addition, the clinical manifestations of intestinal dysbiosis decreased in patients of the main group. The level of oxaluria decreased after treatment of oxalate nephropathy in both groups. However, a significant decrease was observed only in the group of patients receiving additional therapy with Hilak Forte aimed at restoring the intestinal microflora (p=0.012). The introduction of Hilac Forte into the treatment regimen for oxalate nephropathy contributes to a statistically significant reduction in the level of oxaluria in children, normalizes the state of the intestinal microflora, as well as reduces the clinical manifestations of concomitant intestinal dysbiosis.

Keywords: children, oxalate nephropathy, hyperoxaluria, intestinal microflora, Hilak Forte.

Введение

В последнее время значительно возрос интерес к изучению микрофлоры желудочно-кишечного тракта, в особенности кишечной микрофлоры, в генезе различных заболеваний [1, 2].

Установлено, что кишечная микробиота принимает участие во многих метаболических процессах и рассматривается как основная детерминанта здоровья людей. На долю кишечной микрофлоры приходится до 40% представителей всего микробиоценоза организма человека [3, 4].

Бактериальный профиль кишечника представлен мукозной (пристеночной, пленочной) и просветной флорами, видовой состав которых различен. Микроорганизмы в биопленках (мукозная флора) представляют собой достаточно стабильную функциональную систему, трудно поддающуюся влиянию извне, в частности, воздействию пробиотических лекарственных средств [5, 6]. Просветная микрофлора более изменчива по своему составу, однако именно она играет существенную роль в поддержании метаболического равновесия и рассматривается как фактор стабилизации гомеостаза [5].

Метаболическая функция просветной флоры проявляется в способности бактерий продуцировать значительное количество физиологически активных субстанций, контролирующих пищеварительные, эндокринные функции и обмен веществ в целом [1, 5]. В связи с этим актуальным является изучение участия кишечной микрофлоры, в том числе и в оксалатном обмене.

Доказано, что нарушению оксалатного обмена способствуют алиментарные факторы (избыточное поступление оксалата с пищей), а также деструкция мембранных фосфолипидов почечной ткани вследствие ишемии почек, воздействия бактериальных фосфолипаз и мембранотоксических соединений [7].

Следует отметить, что оксалатная нефропатия достаточно часто встречается в детском возрасте (32 на 1000 детского населения) и несет в себе опасность для здоровья детей, т.к. способна приводить к развитию мочекаменной болезни с последующим переходом в хроническую болезнь почек [8, 9]. Учитывая этот факт, становится очевидной необходимость предотвращения прогрессирования оксалатной нефропатии у детей, что заставляет искать новые подходы к рациональной и эффективной терапии заболевания.

Принимая во внимание значительную роль нормофлоры кишечника в поддержании здоровья человека, интересным видится коррекция оксалатного обмена посредствам воздействия на кишечную микрофлору.

Цель исследования: на основании изучения состояния кишечной микрофлоры у детей с оксалатной нефропатией обосновать новый подход в терапии заболевания.

Материал и методы

Проведено обследование 100 пациентов в возрасте от 2 до 9 лет (мальчиков – 22% (22/100), девочек – 78% (78/100)), находящихся на госпитализации в ГБУЗ НО «ДГКБ № 1» г. Н. Новгорода, с установленным диагнозом оксалатной нефропатии (МКБ-10: N16.3).

Критериями включения детей в исследование явились: наличие письменного согласия родителей на участие в исследовании, отсутствие острых инфекционных заболеваний и лихорадки на момент включения в исследование, отсутствие в анамнезе антибактериальной терапии в течение 3 месяцев перед исследованием, отсутствие сахарного диабета, аутоиммунных и онкологических заболеваний, перорального приема глюкокортикоидов. Кроме того, у всех детей отсутствовали заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся синдромом мальабсорбции.

Все дети были разделены на 2 группы: основную (n=50) и группу сравнения (n=50). Группы формировались методом случайной рандомизации.

Дети основной группы и группы сравнения были сопоставимы по возрасту и не имели статистически значимой разницы по антропометрическим показателям, включая рост, массу тела и индекс массы тела (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика включенных в исследование пациентов

Показатели	Группы пациентов				Значимость различий, p
	Основная группа (n=50)		Группа сравнения (n=50)		
	Me	Q_1; Q_3	Me	Q_1; Q_3	
Возраст, годы	4,2	3,11;6,7	5,0	3,7;6,9	0,408
Рост, см	105,5	96,0;119,0	110,0	98,0;120,0	0,336
Масса, кг	16,75	14,5;22,0	17,85	15,0;22,0	0,514
ИМТ, кг/м^2	16,55	15,0;18,3	16,80	14,8;18,4	0,823

Примечания к таблице 1: ИМТ, кг/м^2 – индекс массы тела.

Следует отметить, что дети из группы сравнения были несколько старше и, соответственно, имели более высокие антропометрические показатели, однако данные различия статистически незначимы, p>0,05.

Среди пациентов обеих групп преобладали девочки. В основной группе на долю мальчиков пришлось 20% (10/50), в группе сравнения – 24% (12/50), различия статистически незначимы (χ^2=0,058, p=0,809).

У всех детей, включенных в исследование, присутствовала стойкая гипероксалурия. Показатель суточной экскреции оксалатов с мочой в сравниваемых группах пациентов составил: в основной группе – 20,3 [15,6; 26,1] мг/сутки, в группе сравнения – 23,1 [19,8; 28,6] мг/сутки.

Всем пациентам проводилось исследование состояния микробиоценоза желудочно-кишечного тракта с помощью бактериологического анализа фекалий на дисбактериоз кишечника на базе бактериологической лаборатории НИИ Профилактической медицины Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, г. Н. Новгород.

Содержимое толстой кишки доставлялось в лабораторию в стерильном флаконе в количестве 2–3 г, без консерванта, в течение 2 часов с момента забора материала. Посев и оценка результатов проводились в соответствии с отраслевым стандартом 91500.11.0004-2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника», утвержденным приказом № 231 Минздрава России от 09.06.2003.

Для пациентов основной группы исследовались качественные и количественные параметры микробиоценоза кишечника в динамике: до, а также спустя месяц после проведенной коррекции состояния микрофлоры кишечника с помощью препарата Хилак форте (фирма производитель «Меркле ГмбХ», Германия). Препарат Хилак форте детям основной группы назначался по схеме: 30 капель 3 раза в день во время приема пищи, разбавляя небольшим количеством жидкости (исключая молоко), длительностью приема 4 недели. Следует отметить, что в настоящее время применение препарата Хилак форте, способствующего улучшению состояния микрофлоры кишечника, в стандарты ведения больных с оксалатной нефропатией не входит.

В группе сравнения бактериологический анализ кала также проводился дважды, с интервалом 1 месяц, однако терапию по коррекции нарушений кишечной микрофлоры пациенты данной группы не получали.

В процессе исследования все пациенты проходили стандартное нефрологическое обследование, включающее в себя, по показаниям, клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования. Особое внимание было уделено уровню оксалурии по данным биохимического анализа суточной мочи с помощью энзиматического метода. Определение суточной экскреции оксалатов проводилось дважды: при первом обследовании детей в момент включения в исследование, а также спустя месяц после проведенной терапии.

В схему лечения пациентов обеих групп входил препарат Магне В6 (фирма производитель «Кооперасьон Фармасетик Франсэз», Франция) (в питьевых ампулах, 10 мл) в суточной дозе 2 ампулы (200 мг магния и 20 мг витамина В6), разделенной на 2 приема: по 1 ампуле 2 раза в сутки.

Кроме того, все пациенты в течение 4 недель получения указанной терапии соблюдали гипооксалатную диету, с исключением из рациона продуктов с высокой оксалатной плотностью (свыше 1,3 г щавелевой кислоты/кг продукта) и высокожидкостный питьевой режим (2 л воды на 1,73 м^2 стандартной поверхности тела в сутки).

У всех детей, включенных в исследование, анализировались клинические проявления дисбиоза кишечника со стороны кожи, слизистых и желудочно-кишечного тракта.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ IBM SPSS Statisticsv.23.0., Microsoft Excel 2007. Определялись показатели: медиана (Me) и межквартильный интервал (25-й (Q_1) и 75-й (Q_3) процентили). Различия считали достоверными при $p<0,05$. Кроме того вычисляли среднее арифметическое значение (M) и среднеквадратичное стандартное отклонение (m).

При проверке выборки на нормальность распределения использовался критерий Колмогорова – Смирнова, а также показатели асимметрии, эксцесса и анализ гистограмм. По результатам оценки распределение отличное от нормального ($p<0,05$).

Для оценки статистической значимости разницы показателей в зависимости от уровня гипероксалурии использовался непараметрический критерий Манна – Уитни. Различия считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение

В результате первого бактериологического исследования кала на дисбиоз обнаружено снижение содержания облигатных представителей микробиоценоза кишечника у большинства пациентов сравниваемых групп.

В основной группе пациентов доминировал дефицит *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* и лактозопозитивной *E. coli*. Нормальное содержание *Lactobacillus spp.* в кале регистрировалось лишь у 38% (n=19) детей, *Bifidobacterium spp.* – у 66% (n=33) больных. Нормальные показатели лактозопозитивной *E. coli* присутствовали только у 31% (n=62) пациентов. Кроме того, дисбиотическое состояние микрофлоры кишечника было обусловлено заместительным ростом представителей условно-патогенной флоры в высоких титрах (до 10^7–10^8 КОЕ/г) вследствие снижения числа анаэробных представителей облигатной микрофлоры, обладающих высокой антагонистической активностью. В основном определялись бактерии родов *Klebsiella* (24%, n=12), *Citrobacter* (22%, n=11) и *Enterobacter* (22%, n=11). Значительно реже обнаруживались бактерии родов *Proteus, Serratia, Morganella.* Неферментирующие грамотрицательные бактерии были представлены бактериальными родами *Pseudomonas, Myroides* и *Acinetobacter.*

Сопоставимые данные были получены среди пациентов группы сравнения. Микробиологические нарушения были обусловлены также дефицитом *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, лактозопозитивной *E. coli*., нормальные значения которых определялись лишь у 52% (n=26), 60% (n=30) и 31% (n=62) пациентов соответственно. Статистически значимых различий по содержанию тех или иных представителей кишечной флоры у пациентов сравниваемых групп получено не было. Патогенные представители семейства *Enterobacteriaceae* отсутствовали. Структура микробного пейзажа кала включенных в исследование детей представлена в таблице 2.

Таблица 2

Сравнительный анализ исходного состояния микрофлоры фекалий пациентов обеих групп

№	Виды микроорганизмов	Норма, КОЕ/г	Основная группа (n=50)		Группа сравнения (n=50)		Значимость различий, p
			абс. (усл. %)	M±m lg КОЕ/г	абс. (усл. %)	M±m lg КОЕ/г	
1.	Патогенные бактерии семейства *Enterobacteriaceae*	0	0	0	0	0	-
2.	*Bifidobacterium spp.*	10^{10}–10^{11}	33 (66)	9,35±1,15	30 (60)	9,33±0,87	0,679
3.	*Lactobacillus spp.*	10^6–10^7	19 (38)	5,68±1,07	26 (52)	5,9±1,07	0,228
4.	*Escherichia coli* лактозопозитивная	10^7–10^8	31 (62)	6,6±0,99	31 (62)	6,59±1,21	0,837
5.	*Escherichia coli* лактозонегативная	$<10^5$	7 (14)	5,75±0,66	2 (4)	4,57±1,04	0,162
6.	*Escherichia coli* гемолитическая	0	11 (22)	6,67±0,62	10 (20)	7,27±0,61	1,000
7.	Условно-патогенные энтеробактерии	$<10^4$					
	Klebsiella spp.		12 (24)	5,36±1,61	18 (36)	5,52±1,21	0,275
	Proteus spp.		2 (4)	6,1±1,63	3 (6)	6,25±0,43	1,000
	Citrobacter spp.		11 (22)	4,57±1,04	6 (12)	4,2±1,07	0,287
	Enterobacter spp.		11 (22)	4,06±0,89	12 (24)	4,11±1,02	1,000
	Serratia spp.		0	0	4 (8)	4,5±1,11	0,126
	Morganella spp.		3 (6)	5,1±1,11	1 (2)	3,5±0,4	0,610
8.	Бактерии рода *Staphylococcus* коагулазонегативные *(S. epidermidis, S. saprophyticus)*	$\leq10^4$	9 (18)	4,54±0,98	8 (16)	4,94±1,06	1,000
9.	Грибы рода *Candida*	$\leq10^3$	5 (10)	5,16±2,19	2 (4)	3,5±0,86	0,433
10.	Бактерии рода *Enterococcus*	10^5–10^7	3 (6)	6,25±0,96	10 (20)	6,67±1,18	0,074
11.	Неферментирующие бактерии	$\leq10^3$	5 (10)	4,75±1,63	7 (14)	5,5±1,63	0,758

Таким образом, дисбиоз кишечника, по данным бактериологического исследования фекалий, присутствовал у всех пациентов, включенных в исследование.

После терапевтической коррекции состояния микрофлоры кишечника препаратом Хилак форте, пациентам основной группы был проведен повторный бактериологический анализ кала, согласно результатам которого происходило улучшение состояния кишечной микрофлоры (табл. 3). Было отмечено статистически значимое восстановление популяции *Lactobacillus spp.* (p=0,001) и *Bifidobacterium spp.* (p=0,035), а также *E. coli* с нормальной ферментативной активностью (p=0,012). Кроме того, регистрировалась тенденция к достоверному снижению содержания условно-патогенных энтеробактерий рода *Klebsiella*, а также гемолитической *E. coli.*

Таблица 3

Динамика качественного и количественного состава микрофлоры фекалий у пациентов основной группы до и после проведенной терапии препаратом Хилак форте

№	Виды микроорганизмов	Норма, КОЕ/г	До терапии Хилак форте (n=50)		После терапии Хилак форте (n=50)		Значимость различий, p
			абс. (усл. %)	M±m lg КОЕ/г	абс. (усл. %)	M±m lg КОЕ/г	
1.	Патогенные бактерии семейства *Enterobacteriaceae*	0	0	0	0	0	-
2.	*Bifidobacterium spp.*	10^{10}–10^{11}	33 (66)	9,35±1,15	43 (86)	9,84±0,36	0,035
3.	*Lactobacillus spp.*	10^{6}–10^{7}	19 (38)	5,68±1,07	48 (96)	7,11±0,94	0,001
4.	*Escherichia coli* лактозопозитивная	10^{7}–10^{8}	31 (62)	6,6±0,99	43 (86)	6,86±0,85	0,012
5.	*Escherichia coli* лактозонегативная	$<10^{5}$	7 (14)	5,75±0,66	8 (16)	5,11±0,73	1,000
6.	*Escherichia coli* гемолитическая	0	11 (22)	6,67±0,62	4 (8)	6,5±0,44	0,093
7.	Условно-патогенные энтеробактерии	$<10^{4}$					
	Klebsiella spp.		12 (24)	5,36±1,61	21 (42)	4,54±1,3	0,089
	Proteus spp.		2 (4)	6,1±1,63	0	0	0,475
	Citrobacter spp.		11 (22)	4,57±1,04	8 (16)	4,0±0,81	0,610
	Enterobacter spp.		11 (22)	4,06±0,89	7 (14)	4,12±0,78	0,435
	Serratia spp.		0	0	0	0	-
	Morganella spp.		3 (6)	5,1±1,11	7 (14)	5,62±1,72	0,317
8.	Бактерии рода *Staphylococcus* коагулазонегативные *(S. epidermidis, S. saprophyticus)*	$\leq10^{4}$	9 (18)	4,54±0,98	5 (10)	4,16±0,37	0,387
9.	Грибы рода *Candida*	$\leq10^{3}$	5 (10)	5,16±2,19	4 (8)	4,2±0,4	1,000
10.	Бактерии рода *Enterococcus*	10^{5}–10^{7}	3 (6)	6,25±0,96	3 (6)	6,09±1,29	0,674
11.	Неферментирующие бактерии	$\leq10^{3}$	5 (10)	4,75±1,63	1 (2)	3,5±0,86	0,207

Следует отметить, что среди пациентов группы сравнения, не получавших терапию, направленную на нормализацию кишечной микрофлоры, дисбиотические изменения кала при повторном исследовании сохранялись (табл. 4).

Таблица 4

Динамика качественного и количественного состава микрофлоры фекалий у пациентов группы сравнения (n=50)

№	Виды микроорганизмов	Норма, КОЕ/г	Первое обследование (n=50)		Повторное обследование (n=50)		Значимость различий, p
			абс. (усл. %)	M±m lg КОЕ/г	абс. (усл. %)	M±m lg КОЕ/г	
1.	Патогенные бактерии семейства *Enterobacteriaceae*	0	0	0	0	0	-
2.	*Bifidobacterium spp.*	10^{10}–10^{11}	30 (60)	9,33±0,87	24 (48)	9,28±0,87	0,316
3.	*Lactobacillus spp.*	10^{6}–10^{7}	26 (52)	5,9±1,07	10 (20)	5,32±0,69	0,002

4.	*Escherichia coli* лактозопозитивная	10^7-10^8	31 (62)	6,59±1,21	35 (70)	6,89±0,86	0,527
5.	*Escherichia coli* лактозонегативная	$<10^5$	2 (4)	4,57±1,04	7 (14)	5,87±0,33	0,162
6.	*Escherichia coli* гемолитическая	0	10 (20)	7,27±0,61	3 (6)	6,25±0,43	0,074
7.	Условно-патогенные энтеробактерии	$<10^4$					
	Klebsiella spp.		18 (36)	5,52±1,21	18 (36)	4,72±1,32	0,835
	Proteus spp.		3 (6)	6,25±0,43	4 (8)	4,16±0,68	1,000
	Citrobacter spp.		6 (12)	4,2±1,07	7 (14)	4,07±1,38	1,000
	Enterobacter spp.		12 (24)	4,11±1,02	11 (22)	4,11±1,14	1,000
	Serratia spp.		4 (8)	4,5±1,11	0	0	0,126
	Morganella spp.		1 (2)	3,5±0,4	3 (6)	5,6±1,35	0,610
8.	Бактерии рода *Staphylococcus* коагулазонегативные *(S.epidermidis, S.saprophyticus)*	$\leq10^4$	8 (16)	4,94±1,06	4 (8)	5,3±0,74	0,356
9.	Грибы рода *Candida*	$\leq10^3$	2 (4)	3,5±0,86	3 (6)	4,25±0,43	1,000
10.	Бактерии рода *Enterococcus*	10^5–10^7	10 (20)	6,67±1,18	1 (2)	5,96±0,89	0,011
11.	Неферментирующие бактерии	$\leq10^3$	7 (14)	5,5±1,63	4 (8)	4,6±1,12	0,523

Что касается клинических проявлений дисбиоза кишечника, то его признаки при первом обследовании в равной степени присутствовали у всех детей, включенных в исследование (табл. 5). Среди пациентов основной группы нарушения со стороны кожи и слизистых отмечались у 82% (n=41) детей. Их структура представлена в таблице 5. После проведенной коррекции микрофлоры кишечника изменения со стороны кожи и слизистых фиксировались значительно реже – у 66% (n=33) пациентов. Достоверно уменьшились проявления аллергического дерматита (p=0,04), а также сухость и шелушение кожи (p=0,001). Хейлит и эрозии в углах рта при повторном осмотре пациентов не были зафиксированы.

Кроме того, при первом осмотре 90% (n=45) пациентов основной группы имели проявления дисбиоза кишечника со стороны пищеварительной системы. В результате внедрения в схему терапии пациентов данной группы препарата Хилак форте спустя месяц после лечения проявления со стороны желудочно-кишечного тракта отмечались в два раза реже – у 44% (n=22) детей. Наблюдалось статистически значимое снижение выраженности таких симптомов, как: гнилостный запах изо рта (p=0,001), повышенное слюноотделение (p=0,055), метеоризм (p=0,054), зуд в области ануса (p=0,003), нарушение стула (p=0,002).

Таблица 5

Структура клинических проявлений дисбиоза кишечника у пациентов сравниваемых групп до и после проведенной терапии препаратом Хилак форте

Клинические проявления дисбиоза кишечника		Группы пациентов			
		Основная группа (n=50), абс. (усл. %)	Группа сравнения (n=50), абс. (усл. %)		
			До терапии	После терапии	Значимость различий, p
1.	Нарушение массы тела	25 (50)	24 (48)	18 (36)	0,311
2.	Изменения кожи, слизистых оболочек, подкожной клетчатки	41 (82)	41 (82)	33 (66)	0,111
	Бледность кожи	30 (60)	34 (68)	30 (60)	0,532
	Сухость, шелушение	33 (66)	34 (68)	16 (32)	0,001
	Экскориации	4 (8)	4 (8)	2 (4)	0,674
	Эрозии в углах рта	4 (8)	5 (10)	0	0,066
	Аллергический дерматит	16 (32)	18 (36)	8 (16)	0,040
	Хейлит	11 (22)	10 (20)	0	0,003
3.	Симптомы со стороны пищеварительной системы	45 (90)	45 (90)	22 (44)	0,001
	Снижение аппетита	25 (50)	26 (52)	20 (40)	0,316
	Тошнота	6 (12)	8 (16)	2 (4)	0,096
	Гнилостный запах изо рта	33 (66)	28 (56)	10 (20)	0,001
	Повышенное слюноотделение	12 (24)	9 (18)	2 (4)	0,055
	Метеоризм, вздутие живота	28 (56)	21 (42)	11 (22)	0,054
	Зуд в области ануса	12 (24)	10 (20)	0	0,003
	Боли в животе	14 (28)	18 (36)	10 (20)	0,119

4.	Нарушение стула	32 (64)	23 (46)	8 (16)	0,002
	Кашицеобразный	8 (16)	6 (12)	1 (2)	0,117
	«Овечий» стул/запор	24 (48)	17 (34)	7 (14)	0,035

При анализе уровня оксалурии в сравниваемых группах пациентов установлено, что достоверное снижение мочевой экскреции оксалатов по сравнению с исходным уровнем отмечалось лишь у пациентов основной группы, получающих в лечении оксалатной нефропатии помимо стандартной общепринятой терапии препарат Хилак форте (табл. 6). Полученные данные подтверждают эффективность коррекции состояния кишечной микрофлоры в нормализации оксалатного обмена у детей.

Таблица 6

Суточная экскреция оксалата с мочой в сравниваемых группах пациентов в динамике до и после проведенной терапии

Группы пациентов	Показатель суточной экскреции оксалатов, мг/сутки				Значимость различий, p
	Исходный уровень оксалурии		Уровень оксалурии после проведенной терапии		
	Me	Q_1; Q_3	Me	Q_1; Q_3	
Основная группа (n=50)	20,3	15,6; 26,1	11,2	9,6; 13,3	0,012
Группа сравнения (n=50)	23,1	19,8; 28,6	14,3	13,1; 17,6	0,109

Следует отметить, что в иностранных экспериментальных исследованиях установлена роль некоторых бактерий кишечника, преимущественно *Oxalobacter formigenes*, в оксалатном обмене [10]. Данный микроорганизм проявляет симбиотические отношения с организмом человека путем снижения абсорбции оксалатов в просвете кишечника с дальнейшим снижением их концентрации в плазме и моче [11, 12].

Однако выделение данного микроорганизма культуральным методом трудновыполнимо на практике в связи с облигатно-анаэробным характером жизнедеятельности *O. formigenes.* В связи с этим нами было предположено, что угнетение кишечной нормофлоры также отразит снижение колонизации кишечника *O. formigenes*, что будет способствовать развитию гипероксалурии.

Кроме того, зарубежные исследователи изучали способность *Lactobacillus spp.* к деградации оксалата с целью профилактики образования оксалатно-кальциевых камней у крыс. Было показано достоверное снижение уровня оксалатов в группе крыс, которые получали дотацию *Lactobacillus spp.* [13].

Подтверждением способности *Lactobacillus spp.* участвовать в метаболизме оксалатов служит полученное в нашем исследовании снижение гипероксалурии на фоне нормализации содержания *Lactobacillus spp.* у пациентов основной группы. Обратная тенденция присутствовала среди пациентов группы сравнения, где достоверного снижения гипероксалурии получено не было, а уровень *Lactobacillus spp.* в динамике достоверно уменьшался (p=0,002).

Вклад *Bifidobacterium spp.* в оксалатный обмен зарубежными коллегами изучался на мышах. Кишечник двух групп мышей заселялся *B. animalis* и *B. adolescentis.* Снижение экскреции оксалата с мочой отмечалось в обеих группах мышей [14].

В динамике нашего исследования содержание *Bifidobacterium spp.* в группе пациентов, не получающих терапевтическую коррекцию состояния кишечной микрофлоры, не претерпело значительных изменений и сохранялось на прежнем низком уровне (p=0,316) в отличие от пациентов основной группы, у которых происходило восстановление популяции *Bifidobacterium spp.* (p=0,035). Полученные результаты, в сочетании со снижением гипероксалурии статистически недостоверным среди пациентов группы сравнения и статистически значимым в основной группе пациентов, позволяют сделать вывод о способности *Bifidobacterium spp.* участвовать во внутрикишечной деградации оксалата.

Кроме того, положительный эффект от препарата Хилак форте в терапии оксалатной нефропатии может объясняться также его способностью нормализовать естественный синтез витаминов группы В [15]. Известно, что витамины группы В, в частности, витамин В6 (пиридоксин), участвуют во многих метаболических процессах, улучшают всасывание магния из желудочно-кишечного тракта и его проникновение в клетки [5]. Данный механизм действия препарата Хилак форте, по всей видимости, повышает эффективность назначаемого в терапии оксалатной нефропатии препарата Магне В6. Таким образом, создается эффект, способствующий улучшению клинико-лабораторных показателей у пациентов с оксалатной нефропатией.

Выводы

У всех обследованных детей с оксалатной нефропатией присутствуют нарушения микробиоценоза кишечника, в большинстве случаев проявляющиеся угнетением роста основных представителей нормофлоры: *Lactobacillus spp., Bifidobacterium spp.* и лактозопозитивной *E. coli.*

Пациентам детского возраста с оксалатной нефропатией наряду со стандартной схемой лечения заболевания предлагается проводить терапию, направленную на восстановление микрофлоры кишечника. Установлено, что нормализация состояния кишечной микрофлоры препаратом Хилак форте приводит к достоверному увеличению содержания *Lactobacillus spp.* (p=0,001), *Bifidobacterium spp.* (p=0,035), лактозопозитивной *E. coli.* (p=0,012), а также способствует статистически значимому снижению уровня оксалурии (p=0,012).

Препарат Хилак форте обладает эффективностью в коррекции клинических проявлений дисбиоза кишечника со стороны кожи и пищеварительной системы у пациентов детского возраста с оксалатной нефропатией.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С. Кишечная микробиота и использование пробиотиков в практике педиатра. Что нового? // Педиатрическая фармакология. 2015. № 1 (12). С. 38–45. [Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S. Intestinal microbiota and the use of probiotics in pediatrician's practice. What's new? *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2015;1(12): 38–45. (In Russ.)]

2. Yang A.L., Kashyap P.C. A clinical primer of the role of gut microbiome in health and disease. *Trop Gastroenterol.* 2015; 36 (1): 1–13. doi: 10.7869/tg.238.

3. Cresci G., Bawden E. Gut microbiome: what we do and don't know. *Nutr Clin Pract*. 2015; 30 (6): 734–746. doi: 10.1177/0884533615609899.

4. Milani C., Duranti S., Bottacini F., Casey E., Turroni F., Mahony J. et al. The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2017; 81 (4): 1–67.

5. Урсова Н.И. Дисбактериозы кишечника в детском возрасте: инновации в диагностике, коррекции и профилактике. Руководство для врачей. М.: МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 2013. 328 с. [Ursova N.I. Disbakteriozy kishechnika v detskom vozraste: innovatsii v diagnostike, korrektsii i profilaktike. Manual. Moscow: MONIKI im. M.F. Vladimirskogo; 2013. 328 p. (In Russ.)]

6. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., Захаренко С.М., Лазебник Л.Б., Минушкин О.Н. и др. // Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. № 5 (117). С. 13–50. [Ardatskaya M.D., Bel'mer S.V., Dobritsa V.P., Zakharenko S.M., Lazebnik L.B., Minushkin O.N. et al. Intestinal dysbiosis: current state of the problem, complex diagnostics and therapeutic correction. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroyenterologiya.* 2015; 5 (117): 13–50. (In Russ.)]

7. Длин В.В., Османов И.М. Дисметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией // Эффективная фармакология. 2013. № 4 (42). С. 8–16. [Dlin V.V., Osmanov I.M. Dysmetabolic nephropathy with oxalate-calcium crystalluria. *Effektivnaya farmakologiya*. 2013; 4 (42): 8–16. (In Russ).].

8. Tekgül S., Dogan H.S., Erdem E., Hoebeke P., Kocvara R., Nijman J.M. et al. Guidelines on Paediatric Urology. European Society for Paediatric Urology. 2016; 136.

9. Юрьева Э.А., Длин В.В., Кудин М.В., Новикова Н.Н., Воздвиженская Е.С., Харабадзе М.Н. и др. Обменные нефропатии у детей: причины развития, клинико-лабораторные проявления // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016. № 2 (61). С. 28–34. [Yur'yeva E.A., Dlin V.V., Kudin M.V., Novikova N.N., Vozdvizhenskaya Ye.S., Kharabadze M.N. et al. Exchange nephropathies in children: causes of development, clinical and laboratory manifestations. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2016;2(61): 28–34. (In Russ.)]

10. Liu M., Koh H., Kurtz Z.D., Battaqlia T., PeBenito A., Li H., Nazzal L., Blaser M.J. Oxalobacter formigenes-associated host features and microbial community structures examined using the American Gut Project. *Microbiome*. 2017; 5 (1): 108. doi: 10.1186/s40168-017-0316-0.

11. Arvans D., Jung Y.C., Antonopoulos D., Koval J., Granja I., Bashir M. et al. Oxalobacter formigenes – derived bioactive factors stimulate oxalate transport by intestinal epithelial cells. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28 (3): 876–887. doi: 10.1681/ASN.2016020132.

12. Assimos D.G. Oxalobacter formigenes-Associated Host Features and Microbial Community Structures Examined Using the American Gut Project. *J Urol.* 2018 Apr; 199 (4): 888. doi: 10.1016/j.juro.2018.01.037.

13. Sasikumar P., Gomathi S., Anbazhagan K., Abhishek A., Paul E., Vasudevan V. et al. Recombinant Lactobacillus plantarum expressing and secreting heterologous oxalate decarboxylase prevents renal calcium oxalate stone deposition in experimental rats. *J Biomed Sci*. 2014; 30: 86-99. doi: 10.1186/s12929-014-0086-y.

14. Klimesova K., Whittamore J., Hatch M. Bifidobacterium animalis subsp. lactis decreases urinary oxalate excretion in a mouse model of primary hyperoxaluria. *Urolithiasis*. 2015; 43 (2): 107–117. doi: 10.1007/s00240-014-0728-2.

15. Гасилина Т.В., Бельмер С.В. Коррекции нарушений кишечного микробиоценоза: значение метаболических пробиотиков // Практика педиатра. 2016. № 4. С. 53–58. [Gasilina T.V., Bel'mer S.V. Correction of intestinal microbiocenosis disorders: the value of metabolic probiotics. *Praktika pediatra*. 2016; 4: 53–58. (In Russ.)]

УДК 614.1 DOI 10.24411/2220-7880-2021-10148

20-ЛЕТНИЙ МОНИТОРИНГ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ ГОРОДА ЧЕЛЯБИНСКА ЗА 2000–2019 ГОДЫ

Левашова О.А., Левашов С.Ю.

ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск, Россия (454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64), e-mail: kanc@chelsma.ru

Проблема ревматических заболеваний (РЗ) определяется тяжелым течением, ранним развитием инвалидности, высокозатратными методами лечения, региональными особенностями. Знание эпидемиологии РЗ позволяет совершенствовать оказание помощи больным РЗ. 20-летний мониторинг показателей заболеваемости на основе реестра РЗ позволяет оценить масштаб проблемы, динамику заболеваемости, персонифицировать лечение. Показано снижение абсолютного числа детей с РЗ с 426 (2000) до 289 чел. (2019). Отмечено, что у детей от 0 до 14 лет РЗ встречаются чаще (267 (63%) от всех с РЗ в 2000 и 220 (76%) в 2019) по сравнению с подростками (159 (37%) в 2000 и 69 (24%) в 2019). Динамика распространенности РЗ на 1000 детей составляет 2,02 (2000), 3,44 (2012), 1,31 (2019), первичной заболеваемости РЗ на 1000 детей – 0,52 (2000), 0,79 (2012), 0,23 (2019) и имеет параболический характер. В течение 20 лет в структуре РЗ преобладают ювенильные и реактивные артриты. Отмечается снижение всех показателей заболеваемости детей с различными клиническими формами РЗ. Показатели инвалидности от РЗ

имеют тенденцию к снижению в абсолютных числах: 65 чел (2000), 41 чел (2012), 32 чел (2019). Мониторинг данных реестров регионального уровня может быть полезным механизмом для оценки ситуации по РЗ, контролю эффективности лечения, для экономического обоснования персонифицированного подхода к применению дорогостоящего высокотехнологичного лечения на основе генно-инженерных биологических препаратов.

Ключевые слова: ревматические заболевания, мониторинг, ювенильный артрит, дети.

20-YEAR MONITORING OF RHEUMATIC DISEASES IN CHILDREN OF CHELYABINSK CITY OVER THE YEARS 2000-2019

Levashova O.A., Levashov S.Yu.

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia (454092, Chelyabinsk, Vorovsky St., 64), e-mail: kanc@chelsma.ru

The problem of rheumatic diseases (RD) is determined by the severe course, early development of disability, high-cost methods of treatment and regional characteristics. Knowledge of the epidemiology of RD allows us to improve the provision of care to patients with RD. 20-year monitoring of morbidity indicators based on the RD reestr allows us to assess the scale of the problem, the dynamics of morbidity, and to personalize the treatment. The absolute number of children with RD decreased from 426 (2000) to 289 (2019). It was noted that children from 0 to 14 years old have RH more often (267 (63%) of all children with RD in 2000 and 220 (76%) in 2019) compared with adolescents (159 (37%) in 2000 and 69 (24%) in 2019). Dynamics of RD prevalence per 1000 children is 2,02 (2000), 3,44 (2012), 1,31 (2019) and the primary incidence of RD per 1000 children is 0,52 (2000), 0,79 (2012), 0,23 (2019) and has parabolic character. For 20 years, the structure of RD has been dominated by juvenile and reactive arthritis. There is a decrease in all indicators of the incidence of children with various clinical forms of RD. Indicators of disability from RD tend to decrease in absolute numbers: 65 people (in 2000), 41 people (in 2012), 32 people (in 2019). Monitoring of regional-level reestr data can be a useful mechanism for assessing the situation on RD, controlling the effectiveness of treatment, for an economically justified, personalized approach to the use of expensive high-tech treatment based on genetically engineered biological drugs.

Keywords: rheumatic diseases, monitoring, juvenile arthritis, children.

Введение

Ревматические заболевания (РЗ) являются важной медико-социальной проблемой детской ревматологии. Это гетерогенная группа клинически разнородных, неуклонно прогрессирующих заболеваний, в большинстве случаев с неизвестной этиологией и сложным иммуноагрессивным патогенезом. РЗ включают более 100 различных нозологических форм, объединяющих болезни воспалительного и дистрофического характера, общими проявлениями которых следует считать поражение соединительной ткани и суставной синдром [1]. Встречаются РЗ во всех возрастных группах. Особенностями РЗ у детей является раннее развитие инвалидности, снижение качества их жизни, нарушение социальной, психологической и профессиональной адаптации, применение высокозатратных методов лечения. В связи с этим существенное значение имеет изучение эпидемиологии ревматических болезней с целью совершенствования оказания своевременной медико-профилактической, в том числе высокотехнологичной, персонализированной помощи детям с ревматологической патологией. Одним из механизмов такого анализа является эпидемиологический мониторинг. Мониторинг (от латинского слова «monitor» – предостерегающий) – специально организованное, систематическое наблюдение за состоянием объектов, явлений или процессов с целью их оценки, контроля или прогноза развития [2]. Однако в доступной литературе недостаточно информации, посвященной данной проблеме, особенно исследованиям ревматических заболеваний на региональном уровне. Настоящая работа позволяет в определенной мере восполнить этот дефицит и представить ситуацию для одного из типичных городов России.

Целью нашего исследования было проведение анализа динамики ревматических заболеваний у детей г. Челябинска за 20-летний период (2000–2019 гг.) на основе мониторинга показателей заболеваемости, распространенности и структуры ревматических болезней.

Материал и методы

Анализ динамики показателей распространенности и структуры РЗ проводился на основе мониторирования показателей, полученных в ходе ведения Реестра ревматических болезней у детей в возрасте от рождения до 18 лет, который формировался на основе данных ежегодных отчетов. Данные реестра включали обобщенные сведения о пациентах: возраст, пол, диагноз заболевания, процент охвата диспансерным наблюдением, сведения об инвалидности. Первичная заболеваемость и распространенность рассчитывалась на 1000 детского населения с учетом его средней численности.

Результаты и их обсуждение

При мониторинге данных реестра установлено, что дети с ревматическими заболеваниями ежегодно составляют в среднем от 8,1 до 10,4% всей диспансерной кардиоревматологической группы (КРГ). Однако эти изменения носят волнообразный характер, без стойкой тенденции к снижению или повышению (табл. 1).

Таблица 1

Частота встречаемости ревматических заболеваний у детей г. Челябинска за период 2000–2019 гг.

Показатели	Годы							
	2000	2003	2006	2009	2012	2015	2018	2019
Кардиоревматологическая группа (абс.)*	4096	4736	4782	4962	5198	4347	3437	3118
Количество детей с РЗ (абс.)	426	483	455	404	488	446	318	289
% детей с РЗ от всей кардиоревматологической диспансерной группы	10,40	10,20	9,50	8,10	9,40	10,30	9,30	8,30

*Примечание: * – абсолютные значения (абс.).*

В то же время за 20 лет наблюдения отмечается снижение в 1,5 раза общего числа детей с РЗ на фоне снижения и абсолютного числа детей всей кардиоревматологической группы. В кардиоревматологическую группу включались пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и патологией соединительной ткани воспалительного и невоспалительного генеза. При этом максимальное число детей КРГ, в том числе с РЗ, отмечалось в 2012 году.

Мониторинг распространенности и первичной заболеваемости ревматических болезней среди детского населения выявил определенные особенности динамики показателей, которые представлены в таблице 2.

Таблица 2

Распространенность и первичная заболеваемость РЗ среди детского населения г. Челябинска за период 2000–2019 гг.

Показатели	Годы							
	2000	2003	2006	2009	2012	2015	2018	2019
Распространенность РЗ*	2,02	2,80	2,89	2,75	3,44	2,60	1,82	1,31
Первичная заболеваемость РЗ*	0.52	0.62	0.61	0.55	0.79	0.51	0.37	0.23

*Примечание: * – на 1000 детского населения.*

Анализ распространенности и первичной заболеваемости РЗ показал, что имеет место параболический характер их динамики, с пиком показателей в 2012 году (3,44 и 0,79 соответственно) и с тенденцией к уменьшению, особенно за последние пять лет (1,31 и 0,23 соответственно в 2019). Это может быть обусловлено расширением диагностических возможностей ревматической патологии с одной стороны, а с другой – истинным снижением ее в детской популяции.

Ведение реестра позволило определить изменение частоты встречаемости РЗ у детей в зависимости от возраста (табл. 3).

Таблица 3

Распределение детей с РЗ г. Челябинска по возрасту за период 2000-2019 гг.

Показатели	Годы							
Возраст	2000	2003	2006	2009	2012	2015	2018	2019
До 14 лет (абс.)	267	331	346	320	376	341	256	220
%, от всех детей с РЗ	63	69	76	79	77	76	81	76
Старше 14 лет (абс.)	159	152	109	84	112	105	62	69
%, от всех детей с РЗ	37	31	24	21	23	24	19	24

Согласно данным мониторинга было установлено, что доля пациентов в возрасте 0–14 лет выросла с 63% в 2000 г. до 76% в 2019 г. на фоне абсолютного снижения числа детей с 267 до 220. В то же время число ревматологических больных старше 14 лет сократилось в 1,5 раза – с 37% в 2000 г. до 24% в 2019 г. при одновременном снижении и абсолютного числа детей со 159 в 2000 г. до 69 в 2019 г., что может говорить об омоложении РЗ. Эти негативные тенденции омоложения ревматической заболеваемости и ее хронизации в дальнейшем усугубляются в более старшие возрастные периоды. РЗ, отличаясь быстрым развитием и прогрессированием болезни, постоянным рецидивированием патологического процесса, наличием осложнений, при отсутствии своевременного адекватного комплексного лечения рано приводят к инвалидности [3].

Инвалидность при РЗ не бывает краткосрочной, а длится годами. За исследуемый 20-летний период отмечены существенные количественные изменения в группе детей с РЗ, имеющих инвалидность (табл. 4).

Таблица 4

Количество детей с РЗ г. Челябинска, имеющих инвалидность за период 2000–2019 гг.

Показатели	Годы							
Инвалидность	2000	2003	2006	2009	2012	2015	2018	2019
Общее число детей-инвалидов кардиоревматологической диспансерной группы (абс.)	316	222	189	182	245	185	125	132
% детей-инвалидов с кардиоревматологической патологией от всей диспансерной группы	7,7	4,6	3,9	3,7	4,7	4,3	3,6	4,2
Количество детей-инвалидов с РЗ (абс.)	19	65	48	41	41	38	30	32

% детей-инвалидов с РЗ от общего числа детей инвалидов кардиоревматологической диспансерной группы	6	29	25	23	17	21	24	24

Результаты исследования свидетельствуют о том, что общее количество детей-инвалидов, имеющих кардиоревматологическую патологию, сократилось в 2,4 раза (с 316 в 2000 г. до 132 в 2019 г.). В то же время на фоне снижения абсолютного числа детей-инвалидов с РЗ их доля не имеет какой-то определенной тенденции: выросла с 6% в 2000 г. до 29% в 2003 году, плавно снизилась до 17% в 2012 году и вновь увеличилась до 24% в 2019 г., что может быть обусловлено более ранней диагностикой заболеваний, имеющих неблагоприятное прогностическое значение, изменением структуры заболеваемости ревматическими болезнями, особенностями организации медико-социальной экспертизы.

При анализе структуры ревматических заболеваний у детей г. Челябинска по отдельным нозологическим формам за время наблюдения установлено, что лидирующие позиции стабильно занимают ювенильный (юношеский) артрит (ЮА), реактивный артрит (РеА), системные поражения соединительной ткани (СПСТ).

Ювенильный артрит – это артрит неустановленной причины, длительностью более 6 недель, развивающийся у детей в возрасте не старше 16 лет при исключении другой патологии суставов [4]. Заболеваемость ЮА в мире составляет от 2 до 16 на 100 тыс. детского населения в возрасте до 16 лет. Распространенность ЮА в разных странах колеблется от 0,05 до 0,6%. В Российской Федерации распространенность ЮА у детей до 18 лет достигает 62,3 на 100 тыс. детей, первичная заболеваемость – 16,2 на 100 тыс. [5].

Согласно мониторингу ЮА установлено, что за последние 20 лет общее число детей с данной патологией характеризуется устойчивым ростом – со 103 (24%) в 2000 г. до 170 (59%) в 2019 г. (табл. 5).

Таблица 5

Динамика встречаемости ювенильного артрита у детей г. Челябинска за период 2000–2019 гг.

Показатели	Годы							
	2000	2003	2006	2009	2012	2015	2018	2019
Количество детей с ЮА (абс.)	103	121	151	159	210	196	183	170
% детей с ЮА от всей диспансерной группы с РЗ	24	25	33	39	43	44	57	59
Распространенность ЮА*	0,32	0,62	0,85	0,99	1,39	1,06	0,91	0,76
Первичная заболеваемость ЮА*	0,05	0,15	0,17	0,19	0,21	0,18	0,2	0,13

*Примечание: * – на 1000 детского населения г. Челябинска.*

Однако динамика абсолютного числа детей имеет параболический характер: наиболее низкие значения наблюдались в 2000 и 2019 годах (103 и 170 чел. соответственно), пик показателя отмечен в 2012 году – 210 чел. При этом как показатель распространенности, так и первичной заболеваемости ЮА также носит параболический характер с тенденцией к снижению за последние 7 лет.

В структуре РЗ наряду с ЮА наиболее распространенным является реактивный артрит, который занимал лидирующие позиции до 2012 года. С 2012 года первое ранговое место стал занимать ЮА.

Реактивный артрит (реактивные артропатии) – это группа асептических (негнойных) заболеваний суставов, которые развиваются через 2–4 недели в ответ на внесуставную инфекцию, при которой причинный агент не может быть выделен из сустава. Частота заболеваемости РеА в структуре РЗ составляет от 8,6 до 41,1% в зависимости от страны. В России распространенность РеА в 2007 году среди детей составила 90,76 на 100 тыс., а среди подростков 15–17 лет – 139,6 на 100 тыс. [6]. Актуальность проблемы РеА обусловлена сложностью диагностики заболевания при слабой выраженности предшествующей кишечной или урогенитальной инфекции, разными диагностическими подходами, а также тем, что в ряде случаев сходные клинические симптомы поражения суставов могут быть дебютом других, более тяжелых, нередко системных РЗ.

Результаты мониторинга показали, что имеет место существенное снижение общего числа детей с реактивным артритом: с 241 (56%) в 2000 г. до 84 (29%) в 2019 г. При этом первичная заболеваемость РеА на 1000 детей в 2000 г. была в 5 раз выше в сравнении с 2019 г. (0,36 и 0,07 соответственно), что может быть связано с применением современных алгоритмов диагностики РеА (усовершенствованные и новые технологии лучевой диагностики, молекулярно-генетические и иммунологические исследования) (табл. 6).

Таблица 6

Динамика встречаемости реактивного артрита у детей г. Челябинска за период 2000–2019 гг.

Показатели	Годы							
	2000	2003	2006	2009	2012	2015	2018	2019
Количество детей с РеА (абс.)	241	274	212	171	212	175	89	84
% детей с РеА от всей диспансерной группы с РЗ	56	57	47	42	43	39	28	29
Распространенность РеА*	1,25	1,64	1,49	1,3	1,7	1,15	0,71	0,38
Первичная заболеваемость РеА*	0,36	0,29	0,33	0,31	0,54	0,27	0,12	0,07

*Примечание: * – на 1000 детского населения г. Челябинска.*

Системные поражения соединительной ткани находятся на третьем месте в структуре РЗ у детей и представлены преимущественно системной красной волчанкой (СКВ), реже ювенильной системной склеродермией (ЮССД), ювенильным дерматомиозитом (ЮДМ) и системными васкулитами (СВ).

По данным литературных источников известно, что распространенность СКВ у детей в возрасте от 1 до 9 лет колеблется в пределах 1,0–6,2, а в возрасте 10–19 лет – 4,4–31,1 случаев на 100 тыс. детского населения. Первичная заболеваемость ЮССД достигает 0,27 на 1 млн. детского населения. Распространенность ЮДМ составляет 4 случая на 100 000 детей в возрасте до 17 лет [4]. СВ встречаются от 0,4 до 14 случаев на 100 тыс. детского населения [5]. В детском возрасте этим заболеваниям присущи ранняя генерализация, выраженная системность поражений, частое вовлечение в процесс опорно-двигательного аппарата, склонность к инвалидизации. Динамика встречаемости СПСТ у детей отражена в таблице 7.

Таблица 7

Динамика встречаемости СПСТ среди детского населения г. Челябинска за период 2000–2019 гг.

Показатели	Годы							
	2000	2003	2006	2009	2012	2015	2018	2019
Количество детей с СПСТ (абс.)	61	64	79	68	64	74	46	35
% детей с СПСТ от всей диспансерной группы с РЗ	15	13	17	17	13	17	14	15
Распространенность СПСТ*	0,35	0,42	0,45	0,42	0,34	0,39	0,2	0,17
Первичная заболеваемость СПСТ*	0,1	0,14	0,09	0,05	0,04	0,06	0,05	0,03

*Примечание: * – на 1000 детского населения г. Челябинска.*

При 20-летнем мониторировании СПСТ отмечено существенное волнообразное снижение абсолютного числа детей с 61 в 2000 году до 35 в 2019 году. Однако доля СПСТ в структуре всей ревматологической группы не имеет тенденции к снижению, составляя в среднем 13–17%. Анализ показателей распространенности и первичной заболеваемости СПСТ показал значительное их уменьшение, особенно в течение последних пяти лет. Но СПСТ, нередко дебютируя в детском возрасте, характеризуются значительным клиническим полиморфизмом, неуклонно прогрессирующим течением а в ряде случаев – неблагоприятным прогнозом. Поэтому точная своевременная диагностика заболевания, адекватный подход к назначению комплексной, в том числе дорогостоящей высокотехнологичной терапии, в настоящее время позволяет радикально изменить прогноз, в том числе оборвать прогрессирующее течение, достичь длительной ремиссии, предотвратить инвалидизацию больного и существенно улучшить качество его жизни.

Ревматическая лихорадка (РЛ) и ее последствия еще в середине прошлого века представляли собой весьма серьезную проблему в педиатрической практике. Заболевание входило в группу социально-значимых болезней. Но благодаря активной деятельности детской и взрослой ревматологической службы к началу XXI века РЛ утратила свою значимость. Данные реестра по заболеваемости РЛ (включая острую ревматическую лихорадку, хроническую ревматическую болезнь сердца) приведены в таблице 8.

Таблица 8

Динамика встречаемости острой ревматической лихорадки (РЛ) среди детского населения г. Челябинска за период 2000–2019 гг.

Показатели	Годы							
	2000	2003	2006	2009	2012	2015	2018	2019
Количество детей с РЛ (абс.)	21	24	13	6	2	1	-	-
% детей с РЛ от всей ревматологической диспансерной группы	5	5	3	2	0,4	0,2	-	-
Распространенность РЛ*	0,1	0,12	0,1	0,04	0,01	-	-	-
Первичная заболеваемость РЛ*	0,01	0,04	0,02	-	0,004	0,004	-	-

*Примечание: * – на 1000 детского населения г. Челябинска.*

Как видно из представленных данных, за последние 20 лет отмечается устойчивая убыль как абсолютного числа ежегодно регистрируемых больных детей с РЛ, так и соответствующих показателей распространенности и первичной заболеваемости. В то же время необходимо отметить, что новых случаев РЛ за последние четыре года наблюдения среди детской популяции г. Челябинска не было зарегистрировано.

Заключение

Системы мониторинга за состоянием здоровья детей и подростков могут быть простыми, но эффективными мерами в борьбе с РЗ, обеспечивая получение необходимых данных [2]. Можно выделить два основных направления использования результатов эпидемиологического мониторинга: 1 – обоснование целесообразности реализации тех или иных профилактических и лечебных мер, включая оценку текущего ущерба, обусловленного заболеваниями и факторами риска для целей планирования и определения объема инвестиций; 2 – оценка эффективности реализуемых мер в отношения здоровья населения [2]. Система мониторирования позволяет получать точную и оперативную информацию и целенаправленно влиять на здоровье детского населения. Такие исследования являются экономически оправданными,

а полученные в них данные – достаточно информативными, что позволяет использовать их для оценки состояния здоровья, прогнозирования риска заболеваний и инвалидности, а также для планирования и оценки профилактических программ, обеспечения персонифицированного подхода к лечению с применением высокотехнологичных методов.

На основе 20-летнего мониторинга данных Реестра РЗ детей г. Челябинска показано, что в течение всего анализируемого периода прослеживается тенденция к постепенному снижению ревматической патологии у детей. Имеет место неоднородный (параболический, волнообразный) характер динамики распространенности и первичной заболеваемости ревматических заболеваний. В структуре ревматических болезней по нозологиям превалируют ювенильные и реактивные артриты. При этом отмечается снижение абсолютного числа детей с различными клиническими формами, однако показатели инвалидности от ревматических заболеваний не имеют тенденции к улучшению ситуации.

Реестры, в том числе регионального уровня, могут быть полезным ресурсом для динамической оценки ситуации по РЗ, контроля эффективности лечения, оценки клинических исходов. Значимость изучения эпидемиологии РЗ сохраняет свою актуальность и в настоящее время, особенно в условиях оптимизации системы здравоохранения, активного внедрения дорогостоящего высокотехнологичного лечения данной категории больных (генно-инженерная биологическая терапия). Знание о распространенности и структуре ревматических болезней составляет базис для развития и совершенствования медицинской помощи больным этого профиля, повышения качества их жизни.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Детская кардиология и ревматология. Практическое руководство / Под общ. ред. Л.М. Беляевой. М.: ООО «Медицинское информационное агентство». 2011. 584 с. [Belyaeva L.M., editor. Detskaya kardiologiya i revmatologiya. A practical guide. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2011. 584 p. (In Russ.)]

2. Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Концевая А.В., Шальнова С.А. и др. Эпидемиологический мониторинг факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в практическом здравоохранении на региональном уровне. Методические рекомендации / Под редакцией С.А. Бойцова. М., 2016. 111 с. [Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Kontsevaya A.V., Shal'nova S.A. et al. Epidemiologicheskii monitoring faktorov riska khronicheskikh neinfektsionnykh zabolevanii v prakticheskom zdravookhranenii na regional'nom urovne. Metodicheskie rekomendatsii. Boitsov S.A., editor. Moscow; 2016. 111 p. (In Russ.)] Доступно по: http://www.gnicpm.ru Ссылка активна на: 10.09.2020.

3. Севостьянов В.К. Вопросы оказания специализированной ревматологической помощи детям в Центральном Федеральном округе Российской федерации // Вопросы практической педиатрии. 2019. Т. 14. № 3. С. 90–96. [Sevostyanov V.K. Issues of providing specialized rheumatological care to children in the Central Federal District of the Russian Federation. *Voprosy prakticheskoi pediatrii*. 2019;14(3): 90–96. (In Russ.)]

4. Юношеский артрит. Клинические рекомендации для педиатров. / Союз педиатров России /Под ред. А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой. М.: Педиатръ, 2017. 116 с. [Baranov A.A., Alekseeva E.I., editors. Yunosheskii artrit. Klinicheskie rekomendatsii dlya pediatrov. Soyuz pediatrov Rossii. Moscow: Pediatr", 2017. 116 p. (In Russ.)]

5. Ревматические болезни у детей. Клинические рекомендации для педиатров / Союз педиатров России, ФГАУ Науч. Центр здоровья детей Минздрава России, Московский гос. мед. университет им. И.М. Сеченова Минздрава России. / Под ред. А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой. М.: Педиатръ, 2016. 144 с. [Baranov A.A., Alekseeva E.I., editors. Revmaticheskie bolezni u detei. Klinicheskie rekomendatsii dlya pediatrov. Soyuz pediatrov Rossii, FGAU Nauch. Tsentr zdorov'ya detei Minzdrava Rossii, Moskovskii GMU im. I.M.Sechenova Minzdrava Rossii. Moscow: Pediatr", 2016. 144 p. (In Russ).]

6. Руководство по детской ревматологии / Под ред. Геппе Н.А., Подчерняевой Н.С., Лыскиной Г.А. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 720 с. [Geppe N.A., Podchernyaeva N.S., Lyskina G.A., editors. Rukovodstvo po detskoi revmatologii / Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 720 p. (In Russ.)]

УДК 616.71-001.514 DOI 10.24411/2220-7880-2021-10149

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ПЕРЕЛОМОВ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У ВЗРОСЛЫХ

[1]Шашков В.А., [1,2]Гайворонский И.В., [1,3]Гайворонская М.Г., [1]Иорданишвили А.К.,[2]Родионов А.А., [1,2]Ничипорук Г.И.

[1]ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия (194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6), e-mail: i.v.gayvoronsky@mail.ru
[2]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия (199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9), e-mail: solnushko12@mail.ru
[3]ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия (197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2), e-mail: solnushko12@mail.ru

Цель: изучить распространенность различных вариантов переломов нижней челюсти у взрослых людей. Проанализированы результаты рентгенологического обследования 880 пациентов с бытовыми переломами нижней челюсти (рентгенография в прямой и боковой проекции, ортопантомография, компьютерная томография). Установлено, что по локализации наиболее частыми переломами нижней челюсти являются односторонние (61,1% наблюдений). Переломы нижней челюсти в области угла и

мыщелкового отростка встречались соответственно в 36,1% и 25,2% случаев. Переломы в области тела нижней челюсти встречались реже: в области резцов – в 3,9%, клыков и премоляров – в 15,9%, моляров – в 15,3%. Переломы в области ветви нижней челюсти встречались гораздо реже – в 2% наблюдений. Доказано, что локализация переломов в области клыков/премоляров с одной стороны и в области мыщелкового отростка с другой является наиболее частым вариантом двусторонних переломов и встречается в 22,8% случаев. Выявлено, что переломы в области угла реже возникают у женщин (в 29,2%), чем у мужчин (34,2%), что связано с большим значением угла у последних. Установлено, что среди линейных переломов чаще всего встречались косые – в 70,7% наблюдений, значительно реже поперечные – в 20,7%, еще реже зигзагообразные – в 6,9% и совсем редко аркообразные переломы альвеолярной части тела нижней челюсти – в 1,7% случаев. Переломы нижней челюсти характеризуются существенными различиями не только по локализации, но и по количеству и направлению их линий.

Ключевые слова: нижняя челюсть, переломы, мыщелковый отросток, угол нижней челюсти, локализация, компьютерная томограмма.

PREVALENCE OF DIFFERENT TYPES OF LOWER JAW FRACTURES IN ADULTS

[1]Shashkov V.A., [1,2]Gaivoronsky I.V., [1,3]Gaivoronskaya M.G., [1]Iordanishvili A.K., [2]Rodionov A.A., [1,2]Nichiporuk G.I.

[1]S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia (194044, St. Petersburg, Ak. Lebedev St., 6), e-mail: i.v.gayvoronsky@mail.ru
[2]St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia (199034, St. Petersburg, Universitetskaya Emb., 7–9), e-mail: solnushko12@mail.ru
[3]Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia (197341, St. Petersburg, Akkuratov St., 2), e-mail: solnushko12@mail.ru

The research is aimed at studying prevalence of various types of mandibular fractures in adults. The results of X-ray examination of 880 patients with home fractures of the mandible were analyzed (X-ray in frontal and lateral projections, orthopantomography, computed tomography). It was found that unilateral fractures of the mandible were the most frequent (61.1% of the cases). Fractures of the mandible in the area of the angle and condylar process were found in 36.1% and 25.2% of the cases, respectively. Fractures in the area of the mandible body were less common: in the area of incisors – in 3.9% of the cases, canines and premolars – 15.9%, molars – 15.3%. Fractures in the region of the mandibular ramus were very rare– in 2% of the cases. It has been proven that localization of fractures in the canine/premolar region, on the one hand, and in the condylar process, on the other hand, is the most common with bilateral fractures and occurs in 22.8% of the cases. It was revealed that fractures in the area of the angle occur in women (29.2%) less often than in men (34.2%), which is associated with the greater value of the angle in the latter. It was found that among linear fractures, oblique fractures were the most common (70.7% of the cases), transverse – much less common (20.7%), even less often zigzag – quite rare (6.9%) and arcuate fractures of the alveolar part of the body of the lower jaw – very rare (1.7%). Fractures of the mandible have significant difference not only in localization, but also in the number and direction of their lines.

Keywords: mandible, fractures, condylar process, mandibular angle, localization, computed tomogram.

Введение

В настоящее время среди всех пациентов челюстно-лицевого профиля количество пострадавших с переломами челюстей составляет 25-30%, из них 10–12% в сочетании с повреждениями других органов и систем [1, 2]. Частота переломов нижней челюсти в настоящее время колеблется от 70 до 85% от общего количества повреждений костей лицевого черепа [3, 4].

Одним из самых широко применяемых методов обследования больного с травмами зубочелюстной системы является рентгенография. Однако традиционные рентгенологические методики часто бывают малоинформативными [5–8].

Для диагностики патологических процессов и повреждений челюстей, а также при планировании оперативного лечения и создания интраоперационных шаблонов наиболее информативным является применение конусно-лучевой компьютерной томограммы [9].

В представленных работах достаточное внимание уделено распространенности переломов нижней челюсти, при этом одни авторы большое внимание уделяют переломам в области ее тела [10], другие – в области мыщелкового отростка [11–13]. При этом изучению характера переломов нижней челюсти, а также направлению его линий посвящено очень мало работ [14, 15].

Цель исследования: в рамках одного комплексного исследования изучить распространенность различных по локализации, характеру, количеству и направлению линий переломов нижней челюсти у взрослого человека.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе Всеволожской межрайонной клинической больницы и НИИ Скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. Проанализированы результаты рентгенологического обследования 880 пациентов с переломами нижней челюсти (рентгенография в прямой и боковой проекции, ортопантомография, компьютерная томография).

Для изучения распространенности различных видов переломов нижней челюсти за основу исполь-

зовалась классификация А.А. Тимофеева [16], которая, на наш взгляд, наилучшим образом отражает их клинико-рентгенологические особенности.

Все пациенты были разделены по полу, а также согласно возрастной периодизации института возрастной физиологии РАМН (1969) по возрасту на группы: 1-го периода зрелого возраста, 2-го периода зрелого возраста, а также пожилого и старческого возрастов.

Для оценки статистической значимости встречаемости различных типов переломов у взрослых мужчин и женщин использовался критерий χ^2 Пирсона. Статистические различия признавались значимыми при значении уровня $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что по локализации наиболее частыми переломами нижней челюсти являются односторонние. Они встречаются в 61,1% наблюдений, при этом двусторонние – в 38,9%. Доля одиночных переломов составила 87,1%, двойных – 10,8%. Множественные переломы встречались гораздо реже, их доля в общей структуре переломов не превышала 2,1%.

С учетом двусторонних (342 случая) и множественных (19 случаев) переломов у 880 обследованных нами пациентов общее количество переломов составило 1258.

По локализации наиболее часто в общей выборке встречались переломы нижней челюсти в области угла и мыщелкового отростка – их частота составила 36,1% и 25,2%. Переломы в области тела нижней челюсти встречались реже: в области резцов – в 3,9%, клыков и премоляров – в 15,9%, моляров – в 15,3%. Переломы в области ветви нижней челюсти встречались гораздо реже – в 2% наблюдений (рис. 1). При этом продольные переломы ветви встречались в 2,5 раза чаще, чем поперечные. Доля переломов венечного отростка составила 1,6% в общей выборке. Следует отметить, что перелом венечного отростка в 88% случаев был не изолированным, а встречался в сочетании с переломами других костей лицевого черепа.

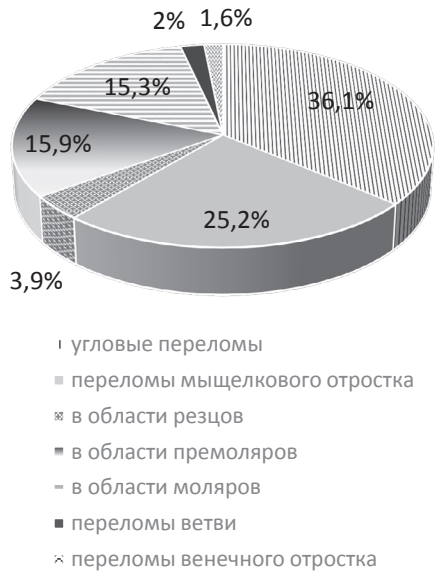


Рис. 1. Встречаемость различных видов переломов в общей выборке.

Большинство исследователей отмечает, что переломы нижней челюсти достоверно чаще встречаются у представителей мужского пола. При этом отдельные авторы приводят данные по изучению выборок с обратным соотношением мужчин и женщин с преобладанием доли последних, аргументируя это влиянием региона проживания [17]. В нашей выборке количество мужчин и женщин соотносилось как 6,3 к 1, однако данное соотношение несколько менялось в случае переломов в области мыщелкового отростка и составляло уже 4,5:1.

Как говорилось ранее, распространенность двусторонних переломов составила 38,9%. В таблице 1 представлена распространенность вариантов двухсторонних переломов нижней челюсти, встречавшихся в нашей выборке.

Таблица 1

Встречаемость различных видов двусторонних переломов нижней челюсти

Локализация перелома		Встречаемость	
Сторона 1	Сторона 2	абс.	%
Резцы	Мыщелковый отросток	23	6,7
Клык/премоляры	Моляры	36	10,5
Клык/премоляры	Угол	41	12
Клык/премоляры	Мыщелковый отросток	78	22,8
Клык/премоляры	Клык/премоляры	18	5,3
Моляры	Угол	27	7,9
Моляры	Мыщелковый отросток	55	16,1
Моляры	Моляры	41	12
Мыщелковый отросток	Мыщелковый отросток	14	4,1
Клык/премоляры	Ветвь	9	2,6
Итого		342	100

Установлено, что при двусторонних переломах наиболее часто поражалась область клыков и премоляров (ментальные переломы), чуть реже – область моляров, еще реже – мыщелкового отростка. Реже всего при таких переломах затрагивались область резцов и ветвь.

Анализируя таблицу 1 очевидно, что локализация переломов в области клыков/премоляров с одной стороны, и в области мыщелкового отростка с другой является наиболее частым вариантом двусторонних переломов и встречается в 22,8% случаев (рис. 2). Сочетание переломов в области клыков, премоляров с одной стороны и переломов собственно ветви с другой встречается гораздо реже – в 2,6% (рис. 3).

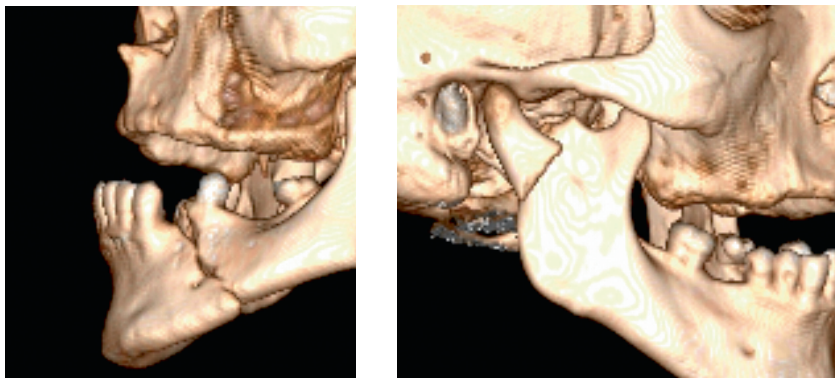


Рис. 2. Компьютерная томограмма пациента В., 45 лет. Перелом нижней челюсти в области основания мыщелкового отростка со смещением справа и 43, 44 зуба со смещением слева.

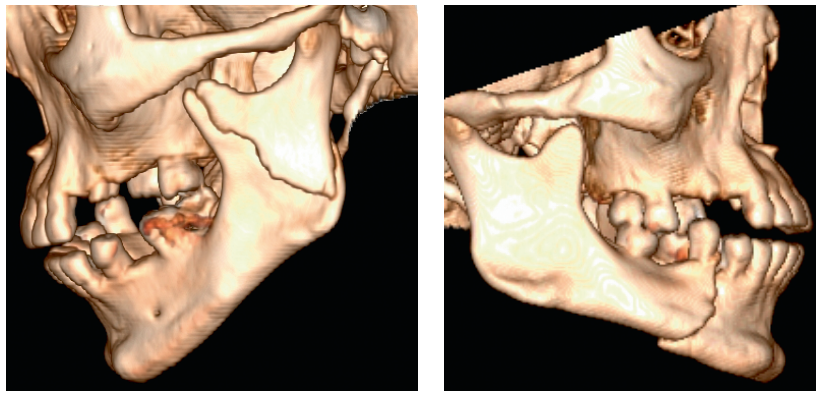


Рис. 3. Компьютерная томограмма пациента Г., 37 лет. Двусторонний перелом нижней челюсти в области 44, 45 зубов, ветви с переходом на венечный отросток слева со смещением.

Как отмечают Л.Н. Гришенкова и соавт. [18], в связи с дугообразной формой нижняя челюсть при воздействии силы начинает испытывать напряжение костной ткани в первую очередь в наиболее изогнутых и тонких ее участках. В пределах зубного ряда это как раз область клыка, длинный корень которого своей глубокой альвеолой ослабляет тело нижней челюсти в соответствующей области.

Если отдельно говорить о переломах мыщелкового отростка, то нами установлено, что переломы суставной головки встречались в 15,4% случаев, шейки мыщелкого отростка – 23,7%, основания – в 60,9% в общей выборке.

Следует отметить, что переломы в области угла реже возникают у женщин (в 29,2%), чем у мужчин (34,2%), что, вероятнее всего, связано с большим значением угла у последних. Также у мужчин переломы в области мыщелкового отростка статистически достоверно встречаются чаще в 1-м периоде зрелого возраста, чем во 2-м периоде, а также пожилом и старческом возрастах ($p<0,05$); у женщин – наоборот, максимальная количество переломов данной области наблюдается в пожилом возрасте (таблица 2). Основной причиной этого является, на наш взгляд, то обстоятельство, что у женщин исходно отмечается меньшее значение угла нижней челюсти, незначительная высота тела и большее расстояние межу венечным и мыщелковым отростками, определяемое по значению угла вырезки. Наряду с этим, как отмечает М.Г. Гайворонская [19], при потере зубов динамика изменений суставных поверхностей височно-нижнечелюстного сустава неодинакова у представителей разного пола. У женщин значительнее уменьшаются поперечный диаметр головки нижней челюсти и высота суставного бугорка, что способствует увеличению свободы движений головки при артикуляции и может являться предрасполагающим факторов к возникновению переломов в области мыщелкового отростка.

Таблица 2

Распространенность переломов мыщелкового отростка у взрослых мужчин и женщин

Возраст	Мужчины		Женщины		p
	абс.	%	абс.	%	
1-й период зрелого	205	56,4	23	28,7	0,021
2-й период зрелого	107	29,4	24	30	0,032
Пожилой	42	11,5	28	35	0,018
Старческий	10	2,7	5	6,3	0,033
Итого	364	100	80	100	-

При классификации переломов по характеру установлено, что встречаемость полных переломов в общей выборке превышает встречаемость неполных в 4,3 раза (81,2% и 18,8% соответственно). Статистически достоверно чаще в нашей выборке встречались переломы со смещением отломков – в 65,6% ($p<0,05$),

что обусловлено анатомо-физиологическими особенностями строения челюстно-лицевой области.

Доля оскольчатых переломов составила всего 9,4%, в остальных случаях наблюдались линейные переломы.

Среди линейных переломов чаще всего встречались косые – в 70,7% наблюдений, значительно реже поперечные – в 20,7%, еще реже зигзагообразные – в 6,9% и совсем редко аркообразные переломы альвеолярной части тела нижней челюсти – в 1,7% случаев (рис. 4).

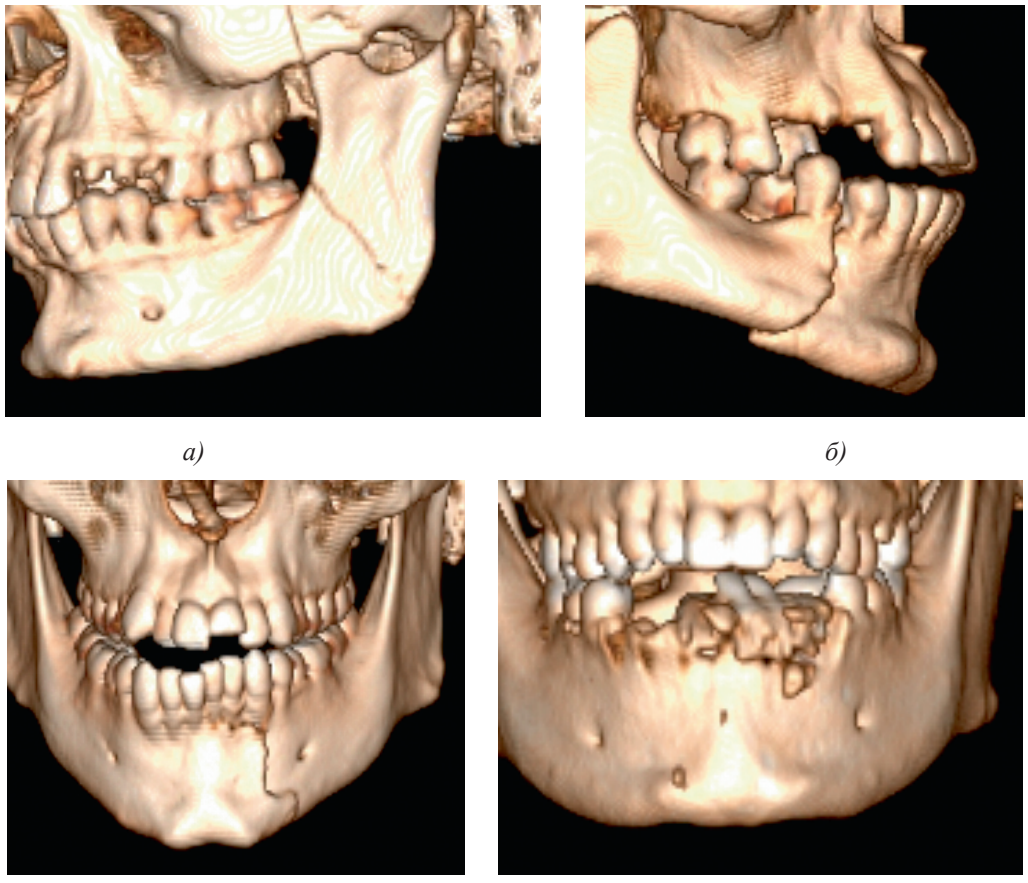


Рис. 4. Варианты линейных переломов нижней челюсти: а) косой; б) поперечный; в) зигзагообразный; г) аркообразный перелом альвеолярной части.

Следует отметить, что ни в случае оскольчатых, ни в случае редких вариантов линейных переломов (зигзагообразного и аркообразного) возрастных особенностей выявлено не было. Однако обращает на себя внимание, что зигзагообразные переломы в 94,3% случаев локализовались в области резцов, что может быть объяснено наличием подбородочного выступа, образование которого вызвано усилением поперечных натяжений в области симфиза в первую очередь в нижнем его отделе [20].

В 99,3% случаев линия перелома проходила по наружной и внутренней компактным пластинкам челюсти симметрично и лишь в 0,07% встречался вариант плоскостного перелома (рис. 5).

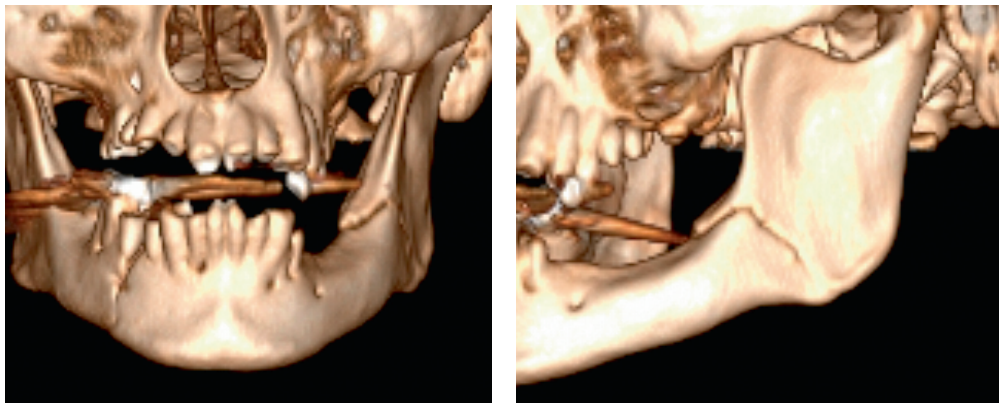


Рис. 5. Компьютерная томограмма пациента П., 58 лет. Плоскостной перелом нижней челюсти в области ее угла слева со смещением.

У 98 пациентов из общей выборки (11,1%) встречались комбинированные двусторонние переломы (косые и поперечные, линейные и оскольчатые и т.д.)

Наличие зуба в щели перелома наблюдалось в 23,9% случаев.

Заключение

Таким образом, установлено, что переломы нижней челюсти характеризуются существенными различиями не только по локализации и количеству линий, но также по направлению данных линий, которое, вероятнее всего, определяется не только характером травмирующего фактора, но и индивидуальными особенностями структуры костной ткани тела и ветви нижней челюсти.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Акрамова Н.А., Ходжибекова Ю.М. Сонография в диагностике переломов костей челюстно-лицевой области // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2017. Т. 62. № 4. С. 24–30. [Akramova N.A., Hodzhibekova Ju.M. Sonography in the diagnosis of maxillofacial bone fractures // Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'. 2017;62(4):24–30. (In Russ.)]

2. Mittal G., Mittal S.R. Mandibular fractures at Veer Chandra Singh Garhvali Government Medical Science and Research Institute Garhwall Region, Utterakhand, Indiam Retrospective Study. *Annals of Medical and Health Science Research*. 2012;3(Issue2):161–165.

3. Ефимов Ю.В., Стоматов Д.В., Ефимова Е.Ю. Лечение больных с односторонним косым переломом нижней челюсти // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019. Т. 14. № 1–1. С. 94–96. [Efimov Yu.V., Stomatov D.V., Efimova E.Yu. Treatment of patients with unilateral oblique fracture of the lower jaw. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. 2019;14(1-1):94–96. (In Russ.)]

4. Козлов В.А. Оценка функционального состояния нервно-мышечного аппарата жевательной группы мышц при высоких переломах ветви нижней челюсти // Клиническая имплантология и стоматология. 2001. № 4–5. С. 98–101. [Kozlov V.A. Assessment of the functional state of the neuromuscular apparatus of the masticatory group of muscles in high fractures of the mandibular branch. *Klinicheskaya implantologiya i stomatologiya*. 2001;4–5:98–101. (In Russ.)]

5. Калиновский Д.К., Матрос-Таранец И.Н. Современные подходы в диагностике, лечении и реабилитации травм челюстно-лицевой области с использованием компьютерных технологий и телемедицины // Український журнал телемедицини та медично телематики. 2009. Т. 7, № 1. С. 42–47. [Kalinovskii D.K., Matros-Taranets I.N. Modern approaches in the diagnosis, treatment and rehabilitation of injuries of the maxillofacial area using computer technology and telemedicine. *Ukrains'kii zhurnal telemeditsini ta medichno telematiki.* 2009;7(1):42–47. (In Russ.)]

6. Kim I.K. Treatment of mandible fractures using lowprofil titanium miniplates: preliminary study. *Plast. Reconstr. Surg*. 2001;108(1):38–43.

7. Маланчук В.А., Гусейнов А.Н., Маланчук Н.В. Лечение оскольчатых переломов нижней челюсти: современные представления // Вісник стоматології. 2015. № 3. С. 95–99. [Malanchuk V.A., Guseinov A.N., Malanchuk N.V. Treatment of comminuted fractures of the lower jaw: modern concepts. *Visnik stomatologii.* 2015;3:95–99.]

8. Рогинский Я.Я., Левин М.Г. Антропология: учебное пособие / 3-е изд. М.: Высшая школа, 1978. 528 с. [Roginskii Ya.Ya., Levin M.G. Antropologiya: Manual. 3-rd ed. Moscow: Vysshaya shkola, 1978. 528 p. (In Russ.)]

9. Ургуналиев Б.К., Борончаев А.Т. Лечение и реабилитация больных с переломами костей челюстно-лицевой области в современной медицине // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. 2016. № 10. С. 113–116. [Urgunaliev B.K., Boronchaev A.T. Treatment and rehabilitation of patients with fractures of the bones of the maxillofacial region in modern medicine. *Nauka, novye tehnologii i innovatsii Kyrgyzstana*. 2016;10:113–116. (In Russ.)]

10. Wanga P., Yangb J., Yua Q. MR Imaging assessment of temporomandibular joint soft tissue injuries in dislocated and nondislocated mandibular condylar fractures. *American J. of Neuroradiology.* 2009:59–63.

11. Елисеева Е.В., Конев С.С., Спевак Е.М. Современные методики лечения переломов нижней челюсти / В сборнике: Актуальные вопросы клинической стоматологии. 2017. С. 176–179. [Eliseeva E.V., Konev S.S., Spevak E.M. Sovremennye metodiki lecheniya perelomov nizhnei chelyusti. V sbornike: Aktual'nye voprosy klinicheskoi stomatologii. 2017. P. 176–179. (In Russ.)]

12. Romeo A., Pinto A., Cappabianca S. Role of multidetector row computed tomography in the management of mandible traumatic lesions. *Semin. Ultrasound CT MR*. 2009;3:174–180.

13. Трофимов И.Г. Консервативно-хирургические методы лечения переломов мыщелкового отростка нижней челюсти: автореф. дис. … канд. мед. наук. СПб., 2003. 17 с. [Trofimov I.G. Konservativno-khirurgicheskie metody lecheniya perelomov myshhelkovogo otrostka nizhnei chelyusti. [dissertation] St. Petersburg; 2003. 17 p. (In Russ.)]

14. Ходжибекова Ю.М., Акрамова Н.А., Сатторов Ш.Ш. Рентгенография в диагностике переломов костей лицевой области // Стоматология. 2018. № 4. С. 13–15. [Hodzhibekova Ju.M., Akramova N.A., Sattorov Sh.Sh. X-ray in the diagnosis of facial bone fractures. *Stomatologiya*. 2018:4:13–15. (In Russ.)]

15. Аржанцев А.П. Методики рентгенологического исследования и рентгенодиагностика в стоматологии. М.: Мегаполис, 2015. 260 с. [Arzhancev A.P. Metodiki rentgenologicheskogo issledovaniya i rentgenodiagnostika v stomatologii. Moscow: Megapolis; 2015. 260 p. (In Russ.)]

16. Тимофеев А.А. Основы челюстно-лицевой хирургии. М. : МИА, 2007. 696 с. [Timofeev A.A. Osnovy cheljustno-litsevoi khirurgii. Moscow: MIA; 2007. 696 p. (In Russ.)]

17. Адыгезалов О.Н. Реплантация головки нижней челюсти при переломах с полным медиальным вывихом: дис. … канд. мед. наук. М., 2016. 118 с. [Adygezalov O.N. Replantatsiya golovki nizhnei chelyusti pri perelomah s polnym medial'nym vyvikhom. [dissertation] Moscow; 2016. 118 p. (In Russ.)]

18. Гришенкова Л.Н. Судебно-медицинская экспертиза переломов нижней челюсти: учебно-метод. пособие. Минск: БГМУ, 2012. 55 с. [Grishenkova L.N. Sudebno-meditsinskaya ekspertiza perelomov nizhnei chelyusti: Manual. Minsk; BGMU, 2012. 55 p. (In Russ.)]

19. Гайворонская М.Г. Анатомо-клинические обоснования лечения окклюзионно-обусловленных заболеваний жевательного аппарата: автореф. дис. … д-ра мед. наук. СПб., 2014. 39 с. [Gaivoronskaya M.G. Anatomo-klinicheskie obosnovaniya lecheniya okklyuzionno-obuslovlennykh zabolevanii zhevatel'nogo apparata. [dissertation] St. Peterburg; 2014. 39 p. (In Russ.)]

20. Копецкий И.С., Еремин Д.А., Полунина Н.В. Разработка мероприятий по реабилитации пациентов с повреждением нижнего альвеолярного нерва // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2018. № 1. С. 84–89. [Kopetskii I.S., Eremin D.A., Polunina N.V. Development of measures for the rehabilitation of patients with damage to the lower alveolar nerve. *Vestnik Rossiiskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2018;1:84–89. (In Russ.)]

УДК 616.314.18-002-08 DOI 10.24411/2220-7880-2021-10150

CONSERVATIVE TREATMENT OF PULPITIS

Gromova S.N., Pyshkina O.A., Agalakova T.B., Kaysina T.N., Kolevatykh E.P., Raskov A.A.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610998, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: GromovaSN@yandex.ru

Treatment of complicated forms of caries in permanent teeth with an open apex in children is the most relevant today. Among patients who apply for pediatric dental help the percentage of asymptomatic pulpitis is about 1/3. Inefficient treatment of teeth trauma often leads to development of acute or chronic pulpitis. Sometimes it can lead to pulp necrosis and injure the growth plate of tooth roots. After applying calcium paste the pulp can also become infected and die.

Keywords: pulpitis, open apex in permanent teeth, chlorhexedine, metronidazole, chloramphenicol.

МЕТОД КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПУЛЬПИТА

Громова С.Н., Пышкина О.А., Агалакова Т.Б., Кайсина Т.Н., Колеватых Е.П., Расков А.А.

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

Лечение осложненных форм кариеса постоянных зубов с несформированными верхушками корней у детей представляется наиболее актуальным на сегодняшний день. Почти треть детей обращаются к детскому стоматологу с бессимптомным течением пульпитов. Часто нерациональное лечение травм приводит к развитию острого и хронического пульпитов, порой это может привести к гибели пульпы и ростковой зоны корней зуба. После наложения только кальцийсодержащих паст возможно инфицирование пульпы зуба, что также приведет к ее гибели.

Ключевые слова: пульпит, несформированные корни постоянных зубов, хлоргексидин, метронидазол, левомицетин.

Introduction

Treatment of pulpitis in teeth with open apex has a number of specific features. Its goal is to maintain pulp viability, which provides future formation of the tooth root. There's an increased risk of progression of infectious process and inflammation of the periapical tissue. Complete bacteria elimination from the inflamed pulp is necessary for osteoblast activation and dentin formation [1-3].

Topical antiseptic, anti-inflammatory, hypersensitizing and odontotropic medications have become widely accepted treatment for the inflamed pulp [2–9]. The medications can be used as a temporary or permanent application or introduced into the dental pulp with the help of electro- or phonophoresis.

Different biological treatments of pulpitis with antiseptics, such as ethacridine lactate, furatsilin, iodinol, enzymes, antibiotics, hormones, were tested by Russian scientists and accepted in dental practice in the late 20th century. (Ivanov V.S., Urbanovich L.I., Berezhnoi V.P., 1990). Indications to various dental treatment pastes containing eugenol, calcium hydroxide, collagen (Dmitrieva L.A., Nezhivenko L.N., Gerasina O.V., 1986), dimexide with crystalline lysozyme (Musharapova S.I., 1983) have been worked out. Bone meal and heparin (Chumakov A.A., Kolenova Z.D., Leontyev V.K., 1986) as well as algipor and heparin containing medications (Dmitrieva L.A., Ardabatskaya G.A., Ulyanova T.V., 1986) have shown a positive effect.

However, all these drugs have selective bacteriostatic and bactericidal activity against microorganisms that live in the carious cavity. Many drugs don't have odontotropic effect, so they don't stimulate the formation of reparative dentin and dentin remineralization. Antibiotics and sulfanilamides can selectively decrease a microbial risk and often have a sensibilizing action. Some drugs reduce their activity with long-term keeping. Zinc oxide euvgenol paste has a specific odor. Dimexide is a highly toxic drug. Calcium hydroxide formulations should be used with great care as they can cause pulp necrosis due to strong alkaline reaction (pH 11–12). Some of the drugs are tooth stainable («MTA») [10, 11].

Treatment of pulpitis (tooth filling) using polymethacrylic acid is available (Japan, application N 3-22042, publication 90.05.17. M. cl. A 61 K 6/00). However, polymethacrylic acid being in a bound form because of hardening complicates its positive effect on dental pulp through dentinal tubules. This material composition does not have dentin formation and mineralization effect, and does not change pH. This filling material is capable of forming a chemical compound with tooth enamel and dentin through carboxylate groups and does not irritate dental pulp. Due to the presence of potassium nitrate, this cavity liner has odontotropic effect and stimulates reparative function of the pulp.

Biological method of treating pulpitis is the closest to the suggested method. It involves cavity preparation

followed by antiseptic treatment, placing curative cavity liner on the bottom and then isolating liner and then filling the cavity. The procedure requires sequential management of cavity with 1% solution of polymethacrylic acid with pH 8.5–9.0. Then, after mechanical pre-treatment of lesions 1-2% polymethacrylic acid solution with pH 9,0 is administered to the cavity bottom under the dressing for 3–5 days. Finally a paste consisting of a mixture of Remodent powder and 2% polymethacrylic acid solution with pH 8,0 (see patent RU №2070032; Cl. A61K 6/08, 1996) is applied under the permanent filling.

Despite a great number of studies and suggested methods, there is no generally accepted and approved management of pulpitis in permanent teeth with open apex [2–9].

Aim: To develop a method of treatment of pulpitis in permanent teeth with open apex that would provide an effective pulp and dentin tubules sanitation removing all types of microorganisms and preventing spread of inflammation, that would finally lead to the formation of dentin bridge at the border of a healthy tooth tissue and contribute to apexogenesis.

Objectives: To develop a composition of the paste administered into the cavity before applying calcium-containing paste, that would have antimicrobial and anti-inflammatory effect and could affect microorganisms in the carious cavity and dental pulp at different levels of the lesion in permanent teeth with open apex.

Materials and methods

25 patients aged 6 to 10 years with acute and chronic inflammation of the pulp of different groups of teeth with open apex were treated. In every case the pulp chamber was opened after necrotomy. In 14 cases the vital amputation was inevitable.

2% chlorhexidine solution was used for antiseptic treatment of the tooth cavity, then paste containing «Metrogyl Denta» gel in combination with chloramphenicol powder was applied. During the second visit a calcium-containing paste («Trioksident», «MTA») was used to stimulate apexification and apexogenesis.

Microbiological examination was carried out in all the patients. The obtained material was prepared by ten-fold dilution. Vitelline-salt agar (VSA) was used for isolation of staphylococci, which were incubated at 37 ºC for 48 hours. Biochemical plates made by SPA «Nizhegorodsky kontur» were used for identification.

Streptococci were cultured on blood agar; enterococci – on enterococc agar; corynebacterium – on corynebac agar; Klebsiella, coli bacillus – on Endo medium; anaerobic organisms – on the elective medium for cultivation using gas-producing packages GasPac made by «HiMedia», India. Test sets Lachema made in the Czech Republic were used to identify microorganisms. Microorganism sensitivity to antibiotics was determined using disk-diffusion method and method of serial dilution.

Results and discussion

Pediatric patients with carious cavities in permanent molars and premolars and seeking dental treatment of traumas were involved in the study. Prior to the study, the children's parents were asked to complete and sign informed consent form. Immediate treatment for pulpits was carried out during two visits.

The preparation process showed uncovered tooth cavity. Anesthesia, preparation, drug management of the cavity, hemostasis (with sterile cotton swabs), application of dental treatment paste either to the cavity bottom or to the stump were carried out during the first visit. The paste, prepared ex tempore, consisting of a mixture of chloramphenicol powder and «Metrogyl Denta» gel was applied under a temporary bandage for 3–5 days.

During the second visit (if the patient didn't report inflammation or any other problems) the paste was removed. The cavity was treated with 2% chlorhexidine aqueous solution and calcium-containing paste («Trioksident», «MTA») was applied to the cavity bottom. Then application of an insulating lining and tooth filling were provided.

This method provides management of pulp inflammation and pain, preserving its viability and functions, further development of permanent tooth root.

Bacteriological examination revealed the prevalence of gut microflora and yeasts (table 1).

Table 1

Composition of tooth microflora

Name of Microorganisms	Number of Microorganisms
in the tooth cavity	
Escherichia coli	10^4 KOE/ml
in the infected dentin layer	
Enterococcus faecium	10^3 KOE/ml
Corynebacterium granulosum	10^3 KOE/ml
Candida albicans	10^3 KOE/ml
Fusobacterium spp.	10^3 KOE/ml
under the dentin, in the tooth pulp	
Candida albicans	10^2 KOE/ml
Fusobacterium spp.	10^2 KOE/ml
after treatment	
Candida albicans	10^2 KOE/ml
Klebsiella spp.	10^2 KOE/ml

Gram-positive and negative bacteria were found in the tooth cavity and infected dentin layer. Presence of *Escherichia coli* and *Enterococcus faecium* suggests imbalance in oral cavity microbiota. Hemolytic *E. coli* suggest contribution of intestinal flora to pulpitis pathogenesis. *Corynebacterium granulosum* affects the tissue structure. Fungi of the genus Candida appear to be markers of tissue immunity imbalance. Gram-negative anaerobics, which produce pathogenic factors, such as hemolysin and lecithinase, vegetate in the opened tooth cavity under the dentin. As a result of the treatment fungi and *Klebsiella* bacteria remain [1, 10].

The described method of treatment shows the following advantages caused by drugs' pharmacology and dosage forms [11–13].

Chlorhexidine gluconate is a bactericidal agent which is active against wide range of Gram-positive and Gram-negative bacteria. No evidence for resistance to Chlorhexidine has been noted. The drug works in the blood or pulp debris (cellular elements are always present in pulpitis in children), though its activity is a little reduced. The efficiency of chlorhexidine gluconate solution in pulpitis treatment was shown in the works of Ruiz-Esparza CL et al., 2011, Rosenberg L. et al., 2013. [8, 11, 12].

Metronidazole is an antimicrobial agent, which is active against wide range of Gram-positive and Gram-negative microorganisms, as well as anaerobic forms. The use of metronidazole in combination with chlorhexidine enhances the bactericidal effect on *Fusobacterium spp* (Drugs and Medications Directory) [13].

Chloramphenicol is another antimicrobial agent, which is active against wide range of Gram-positive and Gram-negative microorganisms. It has a strong bacteriostatic action. If highly concentrated it exhibits bactericidal activity against certain strains. It is also active against *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium* (Drugs and Medications Directory) [9].

Paste gel structure promotes good penetration of drugs through dentinal tubules. Chloramphenicol is active against microorganisms causing pulp inflammation. Thus, the composition of the paste we use provides a sufficient concentration of wide range antimicrobial drugs with prolonged effect in the pulp. This is also confirmed microbiologically: there are no pathogens, only background flora.

Elimination of infectious agents provides transition from the inflammatory to proliferative phase, which is accompanied by stimulation of connective tissue growth, increased osteoblast activity and osteoclast suppression. Use of calcium medications and alkaline environment also contribute to this positive result.

Stimulation of apexification with MTA provides faster dentinal bridge formation and fewer complications compared with calcium hydroxide apexification (Pradhan DP et al, 2006;. Kavitarani B Rudagi and BM Rudagi, 2012). «Trioksident», a Russian analogue of MTA, has shown good results in treatment of pulpitis and periodontitis in permanent teeth with open apex [5, 6, 10].

Twelve children with complicated crown fractures were given the suggested treatment during the period of two years. After sufficient anesthesia the crown pulp was removed and chloramphenicol paste was applied to the stump under a temporary bandage for 3–5 days. During the second visit, after removal of the bandage and drug management of the cavity, «Trioksident» («ProRoot MTA» or «Rootdent») [3,14] was applied.

The medical examination was repeated in 3 weeks' time, 3, 6 and 12 months' time and up to the root formation period. The patients had no complaints, clinical manifestations as well as radiologic abnormalities of the root apex were not revealed. During the whole period the process of dentin bridge formation in the pulp was observed.

All the patients showed sustained favorable long-term outcome. There were no complications such exacerbation of chronic pulpitis or development of chronic periodontitis.

Case 1.

An eight-year-old girl with a crown fracture of the anterior teeth caused by an accident in the playground was referred to the Paediatric Dentistry Department. After the first visit to the dentist the teeth were regularly treated with fluoride. Two days later sensitivity to temperature (reaction to cold that goes away without cold stimulus) occurred in tooth 4.1.

Clinical management: The face configuration is not changed, the regional lymph nodes are not enlarged and painless on palpation. On the cutting edge of tooth 4.1 the fracture line is within vasodentin, the pulp is not exposed. One site of the cavity is slightly painful on probing, but it does not bleed.

The color of the crown is not changed. During horizontal percussion pain is experienced. Periodontal membrane is pale pink. The tooth sensitivity to cold is acute, with lingering pain after cessation of cold stimulus.

The x-ray (fig. 1) shows that the tooth root is growing, the growth plate is contoured, indicating its viability.

Fig. 1. The x-ray of tooth 4.1 before starting treatment.

The diagnosis was made by medical history and instrumental examination following ICD: chronic pulpitis in the acute stage (K04.03). The following treatment was given:

The 1-st visit:

- hygienic dental treatment,
- infiltration anesthesia,
- cavity preparation,
- cavity drug treatment,
- opening of pulp cavity with a sterile bur,
- crown pulp amputation,
- hemostasis with sterile cotton wool tampons,
- applying therapeutic paste consisting of a mixture of «Metrogyl Denta» and chloramphenicol powder for 5 days,
- applying a temporary bandage.

The 2-nd visit:

- hygienic dental treatment,
- bandage removing,
- cavity drug treatment with 2% chlorhexidine solution,
- application of calcium-containing paste («Trioksident» made by «VladMiva») to the stump,
- low modulus composite lining,
- dental compomer filling.

Check-up examination after 4 months:

The patient had no complaints; no ditching was observed. The x-ray (fig. 2) confirmed the formation of dentin bridge, the root continues growing.

Fig. 2. The x-ray of tooth 4.1 confirmed the formation of dentin bridge after 4 month.

Check-up examination after 7 months:

The patient had no complaints; no ditching was observed. The girl slightly bites with the tooth. The x-ray (fig. 3) revealed dentin bridge formation, the growth plate is not contoured. Dense barrier of cement-like tissue is supposed to be forming. This method of treatment showed favourable outcome.

Fig. 3. The x-ray of tooth 4.1 revealed dentin bridge formation after 7 months.

Case 2.

A nine-year-old girl with tooth 3.1. fracture caused by a fall was referred to the Paediatric Dentistry Department. The tooth was sensitive to cold air. First the girl was referred to a dental clinic, where the fracture line was treated with fluoride. The patient was recommended to wait up until she was 14 years for restoration. After the first visit the teeth were regularly treated with fluoride.

Clinical management:

The face configuration is not changed, the regional lymph nodes are not enlarged and painless on palpation. On the cutting edge of tooth 3.1 the fracture line is within vasodentin, the pulp is not exposed. One site of the cavity is slightly painful on probing, but it does not bleed.

The color of the crown is not changed. During horizontal and vertical percussion pain is experienced. Periodontal membrane is pale pink. The tooth sensitivity to cold is acute, with lingering pain after cessation of cold stimulus.

The x-ray (fig. 4) shows that the tooth root is growing, the growth plate is contoured, indicating its viability.

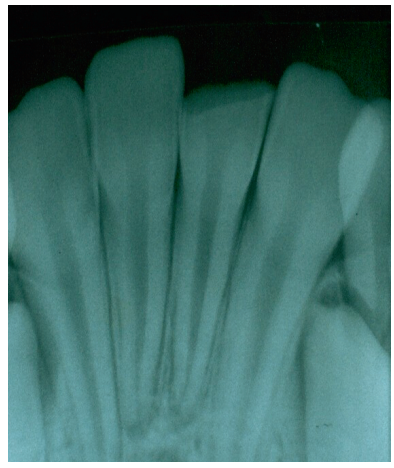


Fig. 4. The x-ray of tooth 3.1 before starting treatment.

The diagnosis was made by medical history and instrumental examination following ICD: chronic pulpitis in the acute stage (K04.01).

The same treatment as in case 1 was provided. After that the girl wasn't reexamined.

A visit to the dental clinic in 1,5 years

Clinical management: The facial configuration is not changed, the regional lymph nodes are not enlarged and painless on palpation. The filling in tooth 3.1 remains.

The color of the crown is not changed. Horizontal and vertical tooth percussion is painless. Periodontal membrane is pale pink. There's no reaction to cold.

The x-ray (fig. 5) revealed dentin bridge formation, the growth plate is not contoured. Dense barrier of cement-like tissue is supposed to be forming. This method of treatment showed favourable outcome.

Fig. 5. The x-ray of tooth 3.1 revealed dentin bridge formation after 1,5 years.

Case 3.

A seven-year-old boy was referred to the Paediatric Dentistry Department. Odontolysis of tooth 4.6 began immediately after the tooth eruption.

Clinical management: The facial configuration is not changed, the regional lymph nodes are not enlarged

and painless on palpation. On the chewing surface of tooth 4.6 within vasodentin there is a deep carious cavity of softened dentin and food debris. On probing One site of the cavity is slightly painful, but it does not bleed.

The tooth crown is not changed in color. Horizontal tooth percussion is painful. Periodontal membrane is pale pink. The tooth sensitivity to cold is acute, with lingering pain after cessation of cold stimulus.

The x-ray (fig. 6) revealed that carious cavity of tooth 4.6 is linked with the tooth cavity, the roots are in the growth stage, the growth plate is contoured, indicating its viability.

Fig. 6. The x-ray of tooth 4.6 before starting treatment.

The diagnosis was made by medical history and instrumental examination following ICD: chronic pulpitis (K04.03). The following treatment was provided:

The 1-st visit:

- hygienic dental treatment,
- infiltration anesthesia,
- carious cavity preparation,
- drug treatment of the carious cavity,
- opening of pulp cavity with a sterile bur,
- crown pulp amputation,
- hemostasis with sterile cotton wood tampons,
- applying therapeutic paste consisting of a mixture of «Metrogyl Denta» and chloramphenicol powder for 5 days,
- applying a temporary bandage.

The 2-nd visit:

- hygienic dental treatment,
- bandage removing,
- cavity drug treatment with of 2% chlorhexidine solution,
- application of calcium-containing paste (MTA made by «Dentsply») to the stump,
- low modulus composite lining,
- compomer filling.

A visit in 2,5 years

Clinical management: The facial configuration is not changed, the regional lymph nodes are not enlarged and painless on palpation. The filling in tooth 4.6 remains, but gingival attachment is loose.

The tooth crown is not changed in color. Horizontal and vertical tooth percussion is painless. Periodontal membrane is pale pink. There's no tooth sensitivity to cold.

The x-ray (fig. 7) revealed dentin bridge formation, near the apex growth plate is not contoured. Tooth roots are mature but there is obliteration in the root channels.

Fig. 7. The x-ray of tooth 4.6 revealed dentin bridge formation after 2,5 years.

This outcome is considered to be favorable, though in many cases endodontic treatment is indicated. The boy's parents refused the suggested treatment.

Conclusions

1. This method of treatment of pulpitis in permanent teeth with open apex can be recommended for treatment of acute and chronic pulpitis of different etiology in different groups of permanent teeth (incisors and molars) with immature root.

2. It is better to perform dental procedures taking into consideration microbiological and radiological findings.

3. According to the clinical and microbiological data this method shows that it is possible to increase the number of cases when pulp is preserved. It is especially important in the period of root growth.

4. As a result of the study patent RF № 2542437, patent application № 2013147561 and invention priority October 24, 2013 (co-authors: V.A. Rumyantsev, V.Yu. Nicholsky) have been received.

References

1. Britova A.A. Composition and properties of microflora of carious tooth dentine in pulp inflammation. *Endodontia Today*. 2007;1:18–21.

2. Gromova S.N., Kovylina O.S., Nikolsky V.Yu. Right lateral incisor formation in a nine-year-old girl patient after trauma, accompanied by periodontitis, using material based on mineral trioxide aggregate. *Endodontia Today*. 2012;4:53–56.

3. Skripkina G.I., Matskieva O.V., Samokhina V.I. Introduction of innovation techniques in chronic reversible pulpitis treatment in Pediatric Dentistry Department. *Clinical Dentistry*. 2015;2:68–69.

4. Biologically Based Treatment of Permanent Teeth with unformed roots with Pulp Necrosis: Case Series. II-Young Jung, Seung-Jong Lee, Kenneth M. Hargreaves. *Endodontics*. Vol. V. № 1–2, 2011.

5. Romanova O.S. Clinical economical evaluation of efficiency of treatment of chronic pulpitis with the method of vital pulpotomy in children // *Medicine journal*. 2015;4:36–40.

6. Tserakhova T.N., Romanova O.S., Shakovets N.B. et al. Study of vital pulpotomy agents effect in molars of white rats. *Endodontia Today*. 2015;2:23–27.

7. Briso AL, Rahal V, Mestrener SR, Dezan Junior E. Biological response of pulps submitted to different capping materials. *Braz Oral Res*. 2006;20: 21910.

8. Chutima Traira Tvorakul, Areerat Koothira Trakarn. Calcium hydroxide partial pulpotomy is an alternative to

formocresol pulpotomy based on a 3-year randomized trial. *International Journal of Paediatric Dentistry*. 2012;22: 382–389.

9. Chutima Traira Tvorakul, Treesa Sastararuji. Indirect pulp treatment VS antibiotic sterilization of deep caries in mandibular primary molars. *International Journal of Paediatric Dentistry*. 2014;24: 23–31.

10. Solovyova A.M. Mineral trioxide aggregate – a new century material in endodontia. *Dentsply News*. 8/2003 september, P. 16–18.

11. Tarabinedgard M. «MTA» in clinical use. *Dentsply News*. 12/2006 march, P. 68–71.

12. Mohammadi Z. & Abbott P. V., The properties and applications of chlorhexidine in Endodontics. *International Endodontic Journal*. 2009;42:288–302.

13. Bhangdia M. B., Nandlal B., Vijaykumar G.S., Kulkarni P. K., Shanbhog R. Clinical evaluation of sustained-release metronidazole gel versus metronidazole solution as an intracanal medicament in abscessed primary molars. *International Journal of Paediatric Dentistry*. 2014;15: 19–26.

14. Duggal M., Kassa D., Day P., High A. Histological comparison of pulpal inflammation in primary teeth with occlusal or proximal caries. *Int J Paediatr Dent*. 2009 Jan;19 (1):26–33.

УДК 616.314-007-036.22:614.1 DOI 10.24411/2220-7880-2021-10151

ЧАСТОТА И ХАРАКТЕРИСТИКА СВЕРХКОМПЛЕКТНЫХ ЗУБОВ У ПАЦИЕНТОВ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ КЛИНИК Г. СИМФЕРОПОЛЯ (РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ)

Колесник К.А., Каблова О.В.

ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) Министерства образования и науки России, Симферополь, Россия (295051, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7), e-mail: nalivkina2009@mail.ru

Цель: определение частоты встречаемости гипердонтии по обращаемости ортодонтических пациентов и изучение морфологической характеристики сверхкомплектных зубов. Для определения частоты и характеристики сверхкомплектных зубов, сопутствующих осложнений было проведено ретроспективное исследование 3112 медицинских карт пациентов, обратившихся за ортодонтической помощью с 2014 по 2019 год в ГАУЗРК «Крымский республиканский стоматологический центр», частные клиники г. Симферополя. При проведении исследования определено, что у пациентов, обратившихся за ортодонтической помощью, частота встречаемости сверхкомплектных зубов составляет 4,48%. Выявлено, что у 139 (4,48%) ортодонтических пациентов было диагностировано 203 сверхкомплектных зуба (СКЗ). Гипердонтия чаще выявлялась в 10–12 лет, 6,1% случаев из общего количества пациентов этой возрастной группы. В периоде сменного прикуса СКЗ определялись в 56,83%, в постоянном прикусе – в 39,56% и во временном прикусе – только в 3,61% случаев. При невысоком проценте задокументированных случаев гипердонтии отмечается значительное количество осложнений – 94,24%, связанных с этой аномалией. Наибольший удельный вес при этом имеют задержка прорезывания постоянных зубов или их ретенция (30,22% случаев), аномалии положения комплектных зубов (42,45%) и аномалии корней соседних зубов (36,69%).

Ключевые слова: сверхкомплектные зубы, распространенность, морфология.

THE FREQUENCY AND PERFORMANCE OF SUPERCOMPLETE TEETH IN PATIENTS. RETROSPECTIVE ANALYSIS OF DATA OBTAINED FROM DENTAL CLINICS IN SIMFEROPOL

Kolesnik K.A., Kablova O.V.

Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia (295051, Republic of Crimea, Simferopol, Lenin Boulevard, 5/7), e-mail: nalivkina2009@mail.ru

To determine the incidence of hyperdontia based on the appealability of orthodontic patients and the morphological characteristics of supernumerary teeth. To determine the frequency and characteristics of supernumerary teeth, associated complications, a retrospective study of 3112 medical records of patients who applied for orthodontic care from 2014 to 2019 at the Crimean Republican Dental Center, private clinics in Simferopol, was carried out. During the study, it was determined that in patients who applied for orthodontic care, the frequency of occurrence of supernumerary teeth is 4.48%. It was found that 139 (4.48%) orthodontic patients were diagnosed with 203 supernumerary teeth (SNT). Hyperdontia was more often detected at 10–12 years of age, 6.1% of the total number of patients were recorded in this age group. In the period of mixed bite, SNT were determined in 56.83% cases, in permanent bite – in 39.56% and in temporary bite – only in 3.61% of cases. In spite of the low percentage of documented cases of hyperdontia, there is a significant number of complications – 94.24% cases associated with this anomaly. The most common complications are the delay in eruption of permanent teeth or their retention (30.22% of cases), anomalies in the position of complete teeth (42.45%) and anomalies in the roots of adjacent teeth (36.69%).

Keywords: supernumerary teeth, prevalence, morphology.

Введение

Сверхкомплектные зубы (СКЗ) относятся к аномалиям количества зубов и являются причиной значимых эстетических, морфологических и функциональных проблем у детей и взрослых. Анализ литературных источников в наукометрических базах показал, что информация о частоте встречаемости СКЗ в общей популяции достаточно вариабельна и колеблется от 0,09% до 5,3% [1– 3].

Такой разброс данных можно объяснить различиями между группами обследованных (этническими, возрастными, гендерными), размерами выборок, методологическими подходами, использованными диагностическими методами [4–7].

Подтверждением этого является метаанализ литературы Anthonappa R.P. и соавт., 2012, который выявил достоверные различия в показателях распространенности СКЗ, основанных только на клиническом обследовании, по сравнению с данными работ, где использовали рентгендиагностику ($p<0,05$, ANOVA, SNK) [8]. Если в клинических исследованиях частота выявления СКЗ составляла 1,2%–3%, то после применения поправочного статистического коэффициента она увеличивалась до 2,4–6% [9].

Также в литературе имеются разноречивые данные по поводу частоты морфологических особенностей СКЗ: их формы, ориентации и локализации.

Цель исследования: определить частоту встречаемости гипердонтии по обращаемости ортодонтических пациентов и морфологическую характеристику сверхкомплектных зубов.

Материал и методы

Для определения частоты и характеристики СКЗ, сопутствующих осложнений было проведено ретроспективное когортное многоцентровое исследование. Была изучена информация из 3112 медицинских карт пациентов, обратившихся за ортодонтической помощью с 2014 по 2019 год в ГАУЗРК «Крымский республиканский стоматологический центр», частные клиники г. Симферополя (табл. 1).

Таблица 1

Распределение по возрасту и полу пациентов, участвовавших в ретроспективном когортном исследовании (2014–2019 г.г.)

Пол \ Возраст	3–5 лет	6–9 лет	10–12 лет	13–18 лет	19–24 года	Старше 25 лет
Мужской, n=1630	112	412	404	412	165	125
Женский, n=1482	115	333	347	329	171	187
Итого, n=3112	227	745	751	741	336	312

Из медицинской документации выкопировывались сведения о возрасте, поле пациента, месте проживания, наличии кариозных и некариозных поражений твердых тканей зуба, сопутствующей патологии, протоколе ортодонтического лечения. Возрастные группы формировались исходя из периодов развития прикуса: временный, ранний сменный, поздний сменный, формирующийся постоянный, «доформировывающийся» постоянный, сформированный постоянный.

Критериями включения в исследование были данные пациентов с зубочелюстными аномалиями, гипердонтией, наличием результатов рентгендиагностики. Критериями исключения были данные пациентов с синдромальной патологией, врожденной расщелиной губы и неба, травмой челюстно-лицевой области, соматическими заболеваниями, которые влияют на одонтогенез и прорезывание зубов.

У 139 пациентов с установленным в медицинской документации диагнозом «сверхкомплектные зубы» (код по МКБ 10-К00.1) были проанализированы результаты рентгендиагностики: 139 ортопантомограмм челюстей, 41 компьютерная томограмма. В процессе изучения определяли количество, локализацию (верхняя или нижняя челюсть), положение (вертикальное, угловое, горизонтальное или перевернутое), морфологию СКЗ (коническая, бугорковая, дополнительная, одонтома), осложнения (смещение соседних зубов, задержка прорезывания постоянных зубов и их ретенция, резорбция корней, наличие фолликулярной кисты).

При статистическом анализе рассчитывали хи-квадрат Пирсона, коэффициент сопряженности Пирсона, а также статистику отношения шансов. Статистическая обработка выполнена с использованием пакета программы STATISTICA 10 for Windows 10.0.

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования показали, что у 139 (4,48%) ортодонтических пациентов было диагностировано 203 сверхкомплектных зуба (СКЗ). Причиной обращения в клинику являлись жалобы на эстетический недостаток, морфологические нарушения (отсутствие постоянных зубов, неправильное положение зубов, наличие «лишнего» зуба, неправильный прикус) и функциональные проблемы (смещение нижней челюсти вперед или в сторону, нечеткое произношение отдельных звуков). Из данных анамнеза было констатировано, что нарушения здоровья матери во время беременности отмечались в 25,9% случаев, практически все дети (97,84%) были рождены в срок, позднее прорезывание временных зубов наблюдалось в 6,47% случаев. Перенесенные болезни детского возраста (диспепсия, рахит) отмечались у 29,5%, детские инфекционные заболевания – у 19,42%. В сопутствующих заболеваниях были указаны: множественный кариес – у 31 человека (22,3%) и пародонтопатии – у 18 человек (12,95%). Подобная аномалия развития челюстно-лицевой области регистрировалась у других членов семьи в 13 историях болезни (9,35%).

Гипердонтия чаще выявлялась в 10–12 лет. В периоде сменного прикуса СКЗ определялись в 56,83%, в постоянном прикусе – в 39,56% и во временном прикусе – только в 3,61% случаев.

При сравнении пациентов по гендерному признаку определялся половой диморфизм: СКЗ наблюдались у 88 лиц мужского пола (5,4%) и у 51(3,44%) – женского (критерий χ^2 Пирсона =19,7, $p<0,001$). Среднее количество СКЗ у 139 пациентов составило 1,47 ± 0,24. Наиболее часто встречались единичные СКЗ (66,91%), менее – два (27,34%), три и более СКЗ наблюдались достаточно редко (5,72%).

Из 8 случаев множественного сверхкомплектного образования зубов у 4 пациентов определялись парапремоляры, преимущественно на нижней челюсти, у 3 регистрировались мезиодентсы и парапремоляры, у 1 – СКЗ в области резцов и клыков верхней и нижней челюсти. У 7 пациентов (5,04%) наблюдалось сочетание гипердонтии и адентии. Такая клиническая ситуация была характерна при одиночных СКЗ в области резцов и клыков. При этом в двух случаях (1,44%) определялось отсутствие фолликулов 2 нижних премоляров, в трех случаях (2,16%) – 1 нижнего премоляра и в двух (1,44%) – верхних латеральных резцов.

Анализ местоположения СКЗ показал, что они в 2,4 раза чаще (критерий χ^2 Пирсона = 67,87, p<0,001) отмечались на верхней челюсти, чем на нижней. Излюбленной локализацией являлся верхнечелюстной передний отдел (58,62%), а также область нижнечелюстных премоляров (22,17%). Наиболее редко СКЗ встречались в зоне моляров нижней челюсти (1,98%).

Из 203 сверхкомплектных образований зубов коническую форму имели 130 (64,04%), бугорковую – 15 (7,39 %), дополнительными были 55 (27,09%), одонтомы – 3 (1,48%) зуба. Данные об особенностях локализации различных морфологических форм СКЗ свидетельствуют, что коническую морфологию имели в среднем в 3 раза чаще мезиодентсы, парапремоляры в большинстве случаев являлись дополнительными зубами. Парамоляры во всех случаях определялись между вторым и третьим молярами и имели в основном коническую дисморфную форму. Дистомоляры имели, как правило, бугорковую и коническую формы. Сверхкомплектные боковые резцы определялись как зубы конической и эуморфной дополнительной морфологии. СКЗ в области резцов и клыков выявлялись в 3,5 раза чаще у детей в периоде сменного прикуса, в области премоляров и моляров – преимущественно в постоянном прикусе. Было выявлено 3 СКЗ неопределенной формы, идентифицированные как одонтомы в области премоляров верхней (2 случая) и нижней челюсти (1 случай).

При ретроспективном изучении клинических данных было установлено, что СКЗ в 3 раза чаще находились в челюстной кости и не прорезывались. Частота прорезывания была незначительно выше у зубов бугорковой и дополнительной морфологии по сравнению с коническими СКЗ. При различных СКЗ (конических, бугорковых и дополнительных) отмечалась относительная сильная сила связи между формой и их прорезыванием (коэффициент сопряженности Пирсона = 0,52, 0,41 и 0,48 соответственно). В большинстве случаев определялась ретенция парапремоляров (90,7%), дистомоляров и парамоляров (89,5%). Наличие импактных СКЗ в области резцов и клыков при осмотре было зарегистрировано в 21,54% случаев. Прорезавшиеся СКЗ находились в окклюзии в 18%, в супраокклюзии – в 14%, инфраокклюзии – в 10%.

В процессе работы была проанализирована связь между положением СКЗ в альвеолярном отростке челюстей и частотой их прорезывания. Наиболее часто СКЗ находились в небной или язычной позиции (145 зубов, 71,43%), из них большинство (86,21%) были в ретинированном состоянии. Также внутри челюстной кости оставались 80% СКЗ вестибулярной локализации. Возможность прорезывания была в среднем в 1,6 раза выше у сверхкомплектных образований зубов, расположенных внутри зубного ряда. Определялась статистически значимая связь между позицией СКЗ в альвеолярной кости и частотой их прорезывания (критерий Пирсона χ^2 =47,4 при уровне значимости p<0,001).

Результаты показали, что преимущественно СКЗ имели вертикальную ориентацию (67,98% случаев из общего количества) и почти в 2 раза чаще такие зубы прорезывались. Реже наблюдались инвертированные СКЗ (19,21%) и поперечно расположенные (12,81%). Эруптивный потенциал таких СКЗ был достаточно низким, перевернутые СКЗ оставались в ретенции в 100% случаев. Осевое направление СКЗ в челюстной кости достоверно коррелировало с частотой их прорезывания (критерий Пирсона χ^2 = 45,81, уровень значимости p<0,001).

В случаях вертикального положения СКЗ мы провели анализ их наклона относительно соседних постоянных зубов и частоты прорезывания. Было установлено, что в полости рта регистрировались 60,87% СКЗ, расположенных параллельно относительно комплектных смежных зубов, и 54,84% СКЗ, наклоненных в сторону коронки зубов. Отсутствовали шансы прорезывания у сверхкомплектных образований зубов, обращенных в сторону апикальной части соседних постоянных зубов. При статистическом анализе определялось, что вертикальное положение СКЗ относительно смежных постоянных значительно коррелирует с частотой их прорезывания (критерий Пирсона χ^2=141,48, уровень значимости p<0,0001)

При ретроспективном анализе была оценена взаимосвязь между стадией развития СКЗ и частотой их прорезывания. Было установлено, что формирование было полностью завершено у 97 СКЗ (47,78%), 1–4 рентгенологическая стадия развития корня зуба отмечалась у 63 СКЗ (31,03%), у 43 СКЗ (23,18%) была сформирована только коронковая часть. В последнем случае все сверхкомплектные образования зубов находились внутри челюстной кости. Процент непрорезавшихся СКЗ зубов с несформированным корнем составлял 93,65% и с завершенным формированием корня – 52,58%. Связь между факторным (развитие зуба) и результативным (прорезывание) признаками была статистически значима (критерий Пирсона χ^2 = 89,97, p<0,001).

Для определения взаимосвязи между предикторами – клиническими характеристиками СКЗ и бинарной переменной отклика – вероятность их прорезывания была использована статистика отношения шансов (табл. 2). Результаты статистики показали, что факторами, способствующими прорезыванию СКЗ, являются их правильная ориентация, частичное или полное формирование их корня, параллельное положение относительно соседних комплектных постоянных зубов. У правильно ориентированных СКЗ было в 10,67 раза больше шансов для их прорезывания по сравнению с перевернутыми и поперечными. Относительно прорезывания СКЗ с частичным и полным формированием корней по сравнению с прорезыванием зубов с формированием только коронки, отношение шансов составило 41,48 (95% ДИ=9,44–182,30). Что касается прорезывания СКЗ, расположенных параллельно относительно соседнего постоянного зуба или в направлении его коронковой части по сравнению с вероятностью прорезывания СКЗ, наклоненных в сторону корня смежного зуба или его верхушки отношение шансов составило 19,09 (95% ДИ =2,56 –142,65).

Таблица 2

Статистика отношения шансов прорезывания сверхкомплектных зубов исходя из возможных переменных-предикторов

Переменные-предикторы	Отношение шансов	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	p
Правильная ориентация СКЗ по сравнению с перевернутой и поперечной	10,67	3,18	35,83	<0,05
Частичное и полное формирование корня СКЗ по сравнению со сформированной коронкой СКЗ	41,48	9,44	182,30	<0,05
Параллельно или в направлении коронки соседнего зуба по сравнению с направлением на корень	19,09	2,56	142,65	<0,05

ДИ = доверительный интервал.

Ретроспективное исследование клинических записей и результатов рентгенодиагностики показало, что у пациентов со сверхкомплектными зубами были задокументированы следующие осложнения: задержка прорезывания постоянных зубов/ретенция (30,22% случаев), наличие временных зубов после срока их смены (7,91%), диастема второго и третьего типа по Ф.Я. Хорошилкиной (20,86%), скученность, тортоаномалия комплектных зубов (42,45%), фолликулярная киста (0,72%), аномалии корней соседних зубов (36,69%), а именно их дилатация (19,42%), искривление (15,11%), резорбция (2,16%). У 8 человек (5,76%) не было зарегистрировано осложнений, связанных со СКЗ.

При наличии сверхкомплектных образований зубов отмечалось нарушение конгруэнтности зубоальвеолярных дуг. Гипердонтия явилась причиной (при исключении других этиологических факторов) развития зубочелюстных аномалий I класса Энгля в 71,22% случаев, II класса Энгля – в 3,59% случаев, III класса Энгля – в 4,32%. Наиболее часто наличие СКЗ способствовало формированию трансверсальных аномалий окклюзии (55,49%).

В доминирующем количестве изученных данных причиной нарушения прорезывания постоянных зубов являлись мезиодентсы. Такое же осложнение в 100% случаев наблюдалось при множественном сверхкомплектном образовании зубов.

Была проанализирована взаимосвязь между морфологией СКЗ и вызванными ими осложнениями. Установили, что вестибулярное/оральное смещение соседних зубов, их ротацию провоцировали дополнительные зубы (82,61%), в меньшей степени – конические СКЗ (19,59%) и бугорковые (15,38%). Статистический анализ с использованием критерия хи-квадрат выявил достоверные различия между формой СКЗ и частотой проявления этого осложнением (значение критерия χ^2 Пирсона = 121,29, p<0,0001). Диастема в значительной степени была связана с наличием сверхкомплектных образований зубов конической морфологии (29,89%). Задержку прорезывания постоянных зубов вызывали преимущественно зубы бугорковой формы (84,62%), меньший процент этого осложнения наблюдался при конических (24,74%) и дополнительных СКЗ (6,5%). Значение критерия χ^2 составляло 140,23, следовательно, связь между факторным и результативным признаками статистически значима при уровне значимости p <0,0001. Резорбция корней соседних постоянных зубов регистрировалась в трех случаях (3,09%) при наличии конических СКЗ. Дилатация корней смежных зубов отмечалась при бугорковом типе морфологии в 23,08% случаев, при коническом – в 19,59% случаев, при дополнительных зубах – в 10,87%, (значение критерия χ^2 Пирсона = 5,29, уровень значимости p=0,072).

Заключение

Ретроспективный анализ медицинских карт определил, что у пациентов, обратившихся за ортодонтической помощью, частота встречаемости сверхкомплектных зубов составляет 4,48%. При невысоком проценте задокументированных случаев гипердонтии отмечается значительное количество осложнений – 94,24%, связанных с этой аномалией. Наибольший удельный вес при этом имеют задержка прорезывания постоянных зубов или их ретенция (30,22% случаев), аномалии положения комплектных зубов (42,45%) и аномалии корней соседних зубов (36,69%).

Статистический анализ показал, что факторами, способствующими прорезыванию СКЗ, являются их правильная ориентация, частичное или полное формирование их корня, параллельное положение относительно соседних комплектных постоянных зубов.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Дорошенко С.И., Кульгинский Е.А., Дорошенко Е.В. Особенности диагностики и ортодонтического лечения пациентов, имеющих сверхкомплектное образование зубов // Современная ортодонтия. 2011. № 2(24). С. 4–10 [Doroshenko S.I., Kulginskiy E.A., Doroshenko E.V. Features of diagnostics and orthodontic treatment of patients with supernumerary teeth formation *Sovremennaya ortodontiya*, 2011;02(24): 4–10 (In Russ.)]

2. Esenlik E., Sayin M.O., Atilla A.O., Ozen T., Altun C., Başak F. Supernumerary teeth in a Turkish population. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2009; 136: 848–852.

3. Pulkit Khandelwal, Bhagavandas Rai, Bipin Bulgannawar, Neha Hajira, Abhijeet Masih, Arvind Jyani Prevalence, Characteristics, and Morphology of Supernumerary Teeth among Patients Visiting a Dental Institution in Rajasthan. *Contemp Clin Dent*. 2018; 9(3): 349–356.

4. Leco Berrocal MI, Martín Morales JF, Martínez González JM. An observational study of the frequency of supernumerary teeth in a population of 2000 patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007; 12: 134–138.

5. Chalakkal P., Krishnan R., Souza ND, and Costa GD. A rare occurrence of supplementary maxillary lateral incisors and a detailed review on supernumerary teeth *J Oral Maxillofac Pathol*. 2018 Jan-Apr; 22(1): 149.

6. Восканян А.Р. Аномалии развития зубов у детей с зубочелюстными аномалиями Краснодарского края // Знание. 2016. № 8–1 (37). С. 9–11. [Voskanyan A. R. Anomalies of the development of teeth in children with dentoalveolar anomalies of the Krasnodar region. *Znanie*. 2016; 37 (8–1): 9–11. (In Russ.)]

7. Gibi Syriac, Elizabeth Joseph, S. Rupesh, John Philip, Sunu Alice Cherian, and Josey Mathew[1] Prevalence, Characteristics, and Complications of Supernumerary Teeth in Nonsyndromic Pediatric Population of South India: A Clinical and Radiographic Study *J Pharm Bioallied Sci*. 2017 Nov; 9(1): 231–236.

8. Anthonappa RP, King NM, Rabie ABM. Diagnostic tools used to predict the prevalence of supernumerary teeth: a meta-analysis. *Dentomaxillofacial Radiology*. 2012; 41 (6): 444–449.

9. Anthonappa RP, King NM, Rabie ABM. Prevalence of supernumerary teeth based on panoramic radiographs revisited. *Pediatric dentistry*. 2013; 35 (3): 257–261.

УДК 618.177-089.888.11-055.2-053.8(470.56) DOI 10.24411/2220-7880-2021-10152

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ У ЖЕНЩИН РАЗНЫХ ПЕРИОДОВ ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА В ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТИ

[1]Митрофанова И.В., [2]Луцай Е.Д., [2]Сирик Е.Н.

[1]ГАУЗ «Городская клиническая больница № 2» города Оренбурга, Оренбург, Россия (460006, г. Оренбург, пр. Коммунаров, стр. 19), e-mail: iv.mitrofanova@mail.ru
[2]ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия (460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6), e-mail: orgma@esoo.ru

В последние годы проблема бесплодия все больше привлекает внимание. Всемирная организация здравоохранения утверждает, что если в стране частота бесплодия превышает 15%, это становится медицинской и социально-демографической проблемой. Одно из решений этой проблемы – применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Несмотря на то, что ВРТ являются высокотехнологичными и финансово затратными методами лечения бесплодия, где эффективность невысока (20–40% по данным статистики), они остаются единственными методами в лечении некоторых видов бесплодия. Целью данного исследования явилась оценка эффективности циклов экстракорпорального оплодотворения в Оренбургской области в программах обязательного медицинского страхования в период с 2016 по 2018 год у пациенток различных периодов зрелого возраста и различным числом попыток. Объектом исследования послужили женщины первого и второго периодов зрелого возраста, которым была проведена процедура ЭКО. Был проведен анализ 1553 попыток ЭКО, которые проводились в медицинских организациях Оренбургской области в период 2016–2018 годов. Установлено, что общая эффективность процедур экстракорпорального оплодотворения в течение трех лет увеличилась на 1,2% (с 34,3% в 2016 году до 35,5% в 2018 году) и была чуть выше общероссийской. Эффективность процедур ЭКО в группе женщин первого периода зрелого возраста значительно выше, чем в группе пациенток второго периода зрелого возраста. Эффективность ЭКО при первой, третьей и более попытках была значительно выше, чем при второй попытке у пациенток в первом и втором периодах зрелого возраста.

Ключевые слова: женское бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение, беременность, постнатальный онтогенез, зрелый возраст, первый период, второй период.

THE EFFICIENCY OF EXTRACORPORAL FERTILIZATION IN WOMEN OF MATURE AGE IN ORENBURG REGION

[1]Mitrofanova I.V., [2]Lutsay E.D., [2]Sirik E.N.

[1]City Clinical Hospital № 2 of Orenburg, Orenburg, Russia (460006, Orenburg, Kommunarov Ave., building 19), e-mail: iv.mitrofanova@mail.ru
[2]Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia (460000, Orenburg, Sovetskaya St., 6), e-mail: orgma@esoo.ru

In recent years the problem of infertility has been getting more attention. The World Health Organization affirms that if the country's infertility rate exceeds 15%, it can lead to a medical and socio-demographic problem. One of the solutions of this problem is using assisted reproductive technologies (ART). Despite the fact that ART are high-tech and costly methods of treating for infertility with low efficiency (20–40% according to statistics), it remains the only treatment method of certain types of infertility. The goal of this research was to evaluate the efficiency of extra-corporal fertilization of patients in different periods of mature age with a different number of attempts within programs of compulsory health insurance in Orenburg region in the period from 2016 to 2018. The subject of the research included women of the first and second periods of the mature age, who underwent IVF. Analysis of 1,553 attempts of IVF was carried out in medical organizations

of Orenburg region in the period from 2016 to 2018. It has been established that common efficiency of extracorporal fertilization procedures has increased by 1.2% for three years (from 34.3% in 2016 to 35.5% in 2018) what is higher than the all-Russian rate. The efficiency of IVF procedures in the group of women of the first period of mature age is higher than that in the group of the second period of mature age. The efficiency of IVF in patients of mature age in the first, third and following attempts was higher than that in the second attempt.

Keywords: female infertility, extracorporal fertilization, pregnancy, postnatal ontogenesis, mature age, first period, second period.

Введение

Бесплодие – одна из актуальных проблем в мире. В последние годы она только обостряется. Федеральной службой статистики России сообщается, что частота бесплодия в браке достигает 16% и не отмечается тенденции к ее снижению [1]. Научный центр акушерства и гинекологии Минздрава Российской Федерации сообщает, что в России бесплодны 7–8 млн. российских женщин и 3–4 млн. мужчин [2]. Всемирная организация здравоохранения утверждает, что, если в стране частота бесплодия превышает 15%, это становится медицинской и социально-демографической проблемой [1]. Одно из решений этой проблемы – применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). ВРТ на сегодняшний день являются достаточно частым методом зачатия ребенка [3]. Однако, несмотря на большой интерес к этой высокотехнологичной и финансово затратной медицинской технологии, результативность экстракорпорального оплодотворения (далее – ЭКО) в мире и в России сравнительно низка и составляет 25–40%, причем за последние годы этот показатель заметно не менялся. Согласно современным представлениям, эффективность программы ЭКО в основном зависит от двух факторов: способности эмбриона к внутриматочной нидации (эмбриональный фактор) и качества эндометрия (эндометриальный фактор) [4]. Оба этих фактора напрямую связаны с возрастом пациентки и количеством попыток ЭКО [5].

Цель: оценить эффективность проведения циклов экстракорпорального оплодотворения в программах обязательного медицинского страхования (далее – ОМС) у пациенток разных возрастных групп по количеству попыток в период 2016–2018 годов в Оренбургской области.

Материал и методы

В настоящей работе проведен количественный анализ эффективности лечения бесплодия с применением метода ЭКО в программах ОМС, по данным информационной системы «Реестр пациентов для включения в программу с использованием методов вспомогательных репродуктивных технологий» и медицинской документации из архива ГАУЗ «ООКБ № 2». В исследование были включены 1553 попытки ЭКО у женщин зрелого возраста, которые осуществлялись в период с 2016 по 2018 год включительно. Все женщины, которым была проведена процедура экстракорпорального оплодотворения были разбиты на 2 группы согласно возрасту. В первую (1) группу вошли 1077 женщин первого периода зрелого возраста; во вторую (2) группу – 476 женщин второго периода зрелого возраста.

Из наблюдения не исключались пациентки, которым были выполнены несколько попыток за определенный временной период, они могли попасть как в первую, так и во вторую группу.

Внутри каждого периода зрелого возраста было выделено 4 подгруппы, исходя из количества попыток ЭКО: (A – первая попытка ЭКО; B – вторая попытка ЭКО; C – третья и более попытки ЭКО; D – количество попыток ЭКО неизвестно).

В каждой подгруппе оценивался результат по частоте наступления беременности на перенос эмбрионов при однократном использовании ЭКО (эффективность), при этом схемы стимуляции овуляции, средняя продолжительность и структура причин бесплодия между всеми категориями статистически не различались, что дало возможность проводить анализ и достоверно сравнивать полученные результаты.

Под эффективностью была принята доля наступивших беременностей от общего числа проведенных процедур, диагносцированных методом ультразвуковой диагностики (наличие плодного яйца в полости матки) [6] , без учета попыток, а также в каждой возрастной группе этот критерий оценивался уже с учетом попыток.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием программного обеспечения MS Excel version 7.0.

Результаты и их обсуждение

Количество случаев экстракорпорального оплодотворения в Оренбургской области за счет средств ОМС увеличивалось с каждым годом, а в 2018 году возросло вдвое по сравнению с предыдущими годами (рис.), что связано с увеличениями объемов предоставления медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий [7].

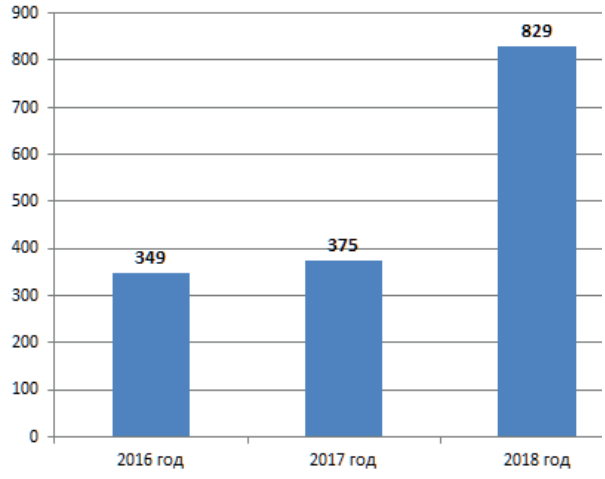


Рис. Количество случаев ЭКО в Оренбургской области в 2016–2018 гг.

При разделении общего количества случаев проведения ЭКО на два возрастных периода средний возраст пациенток в первой группе составил 30,8±3,2 лет, во второй группе – 38,5±2,1 лет.

В результате исследования установлено, что было проведено 1553 попытки ЭКО, из них 1077 (69,4%) было проведено у женщин первого периода зрелого возраста, 476 (30,6%) – у женщин второго периода зрелого возраста.

Было установлено, что в первом возрастном периоде было проведено в 2,3 раза больше попыток ЭКО, чем во втором возрастном периоде (табл. 1). Так, в 2016 году в 1 группе было выполнено 76,8% процедур экстракорпорального оплодотворения от общего числа попыток ЭКО в 2016 году. В 2017 году 1 группа составила 65,3%, а в 2018 году – 68%, таким образом, количество процедур экстракорпорального оплодотворения растет во 2 возрастной группе.

Таблица 1

Количество случаев ЭКО по годам в 1 и 2 группах

№ п/п	Год	1 группа	2 группа
1.	2016	268	81
2.	2017	245	130
3.	2018	564	265
4.	Итого	1077	476

В течение трех лет из 1553 попыток экстракорпорального оплодотворения было получено 548 беременностей. Общая эффективность составила 35,3%, что выше на 3,3% общероссийской. Эффективность 34,3%–35,7% сохраняется на протяжении всего периода наблюдения (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительный анализ эффективности ЭКО в Оренбургской области и Российской Федерации [8]

№ п/п	Год	Оренбургская область			РФ		
		сделано процедур	наступило беременностей	эффективность,%	сделано процедур	наступило беременностей	эффективность, %
1	2016	349	120	34,3	35 841	11 420	31,9
2	2017	375	134	35,7	41 125	13 086	31,8
3	2018	829	294	35,5	40 663	13 220	32,5
4	Всего	1553	548	35,3	117 629	37 726	32,0

Внутри каждой возрастной группы была изучена зависимость частоты наступления беременности от количества попыток ЭКО (табл. 3).

Таблица 3

Эффективность попыток ЭКО в зависимости от возраста

№ п/п	Период времени	I группа	II группа
Эффективность при I попытке ЭКО (%)			
1	2016	39,2	26,5
2	2017	39,9	36,0
3	2018	39,6	33,6
4	Всего	39,6	32,0
Эффективность при II попытке ЭКО (%)			
5	2016	22,8	12,5
6	2017	28,5	15,6
7	2018	38,3	27,2
8	Всего	29,9	18,4
Эффективность при III и более попытках ЭКО (%)			
9	2016	37,5	38,5
10	2017	30,7	35,3
11	2018	27,5	31,6
12	Всего	31,9	35,1

В первом периоде зрелого возраста проведена 751 процедура ЭКО, получено 297 беременностей, эффективность в данной возрастной группе значительно не менялась с 2016 по 2018 гг. и составила 39,6%.

Во втором периоде зрелого возраста проведено 249 процедур ЭКО, что в 3 раза меньше, чем в первой группе за аналогичный период времени. В этой возрастной группе было получено 82 беременности при первой попытке ЭКО, эффективность составила 32,0%, что на 7,6% ниже, чем в первой группе.

При второй попытке ЭКО в обеих возрастных группах эффективность снизилась на 9,7% в первой группе и на 13,6% во второй группе. Так, в группе первого зрелого возраста при второй попытке экстракорпорального оплодотворения эффективность возрастала с 22,8% в 2016 году до 38,3% в 2018 году, в среднем составила 29,9%, всего получено 66 беременностей из 199 проведенных процедур ЭКО.

При второй попытке у женщин во втором периоде зрелого возраста было получено 28 беременностей, эффективность – 18,4%, что на 11,5% ниже, чем у женщин в первом периоде зрелого возраста.

При третьей попытке в обеих возрастных группах эффективность возрастает относительно второй попытки ЭКО, но остается ниже, чем при первой попытке.

Так, в первой возрастной группе беременность наступила в 21 случае из 69 попыток, эффективность составила 31,9%, во второй возрастной группе было получено 23 беременности из 68 попыток (35,1%), причем эффективность у женщин во втором периоде зрелого возраста была выше на 3,2%, что скорее всего было связано с применением донорского материала у женщин зрелого репродуктивного возраста [9].

При выполнении исследования были учтены 95 случаев, подтвержденных медицинской документацией, по которым количество попыток было не установлено. Из 95 процедур ЭКО была получена 31 беременность, эффективность составила 32,6%.

Заключение

Полученные в настоящем исследовании результаты позволяют подтвердить, что эффективность процедур экстракорпорального оплодотворения выше в группе пациенток первого периода зрелого возраста [10], причем остается неизменно высокой при первой попытке. Эффективность процедур экстракорпорального оплодотворения в группе второго периода зрелого возраста значительно ниже, чем в первой, что связано с большим числом женщин со сниженным овариальным резервом [11]. Эффективность при второй попытке остается низкой по сравнению с первой попыткой, а при третьей попытке возрастает в обеих возрастных группах.

Вместе с тем, несмотря на существенные достижения в области изучения и внедрения метода

экстракорпорального оплодотворения для лечения бесплодия, многие вопросы, касающиеся эффективности и безопасности применения данного метода, остаются открытыми и требуют дальнейших 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. Джамалудинова А.Ф., Гонян М.М. Репродуктивное здоровье населения России // Молодой ученый. 2017. № 2(14). С. 10–13. [Dzhamaludinova A.F., Gonyan M.M. Reproductive health of the population of Russia. *Molodoi uchenyi.* 2017; (2):10–13. (In Russ.)]

2. URL: https://www.gks.ru/folder/13721. Ссылка активна на 17.09.2020.

3. Петров Ю.А., Алехина А.Г., Блесманович А.Е. Синдром гиперстимуляции яичников в программах экстракорпорального оплодотворения // Главный врач юга России. 2019. № 2(66). С. 41–44. [Petrov Yu.A., Alekhina A.G., Blesmanovich A.E. Ovarian hyperstimulation syndrome in vitro fertilization programs. *Glavnyi vrach Yuga Rossii*. 2019; (2): 41–44. (In Russ.)]

4. Аншина М.Б., Исакова Э.В., Калинина Е. Анат., Калинина Е. Андр., Корсак В.С., Краснопольская К.В. Применение эстрогенов в программах ВРТ. Научно-практические рекомендации. М.: Российская ассоциация репродукции человека. 2015. [Anshina M.B., Isakova E.V., Calinina E. Anat., Calinina E. Andr., Korsak V.S., Krasnopolskaya K.V. Primenenie estrogenov v programmakh VRT. Scientific and practical recommendation. Moscow: Russian Association of Human Reproduction. 2015. (In Russ.)]

5. Протопопова Н.В., Дудакова В.Н., Дружинина Е.Б., Лабыгина А.В., Болдонова Н.А., Крылова К.В. Эффективность программ экстракорпорального оплодотворения у пациенток с низким уровнем антимюллерова гормона // Доктор.Ру. 2018. № 10 (154). С. 7–9. [Protopopova N.V., Dudakova V.N., Druzhinina E.B., Labygina A.V., Boldonova N.A., Krylova K.V. The effectiveness of in vitro fertilization programs in patients with low levels of antimuller hormone. *Doctor.Ru.* 2018. 10(154):7–9. (In Russ.)] DOI:10.31550/1727-2378-2018-154-10-7-9.

6. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 августа 2012 г. № 107н «О порядке использования репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation № 107n of 30 August 2012 «O poryadke ispol'zovaniya reproduktivnykh tekhnologii, protivopokazaniyakh i ogranicheniyakh k ikh primeneniyu». (In Russ.)]

7. Постановление Правительства Оренбургской области от 29.12.2017 г. № 992-п «Об утверждении территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам на территории Оренбургской области медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов». [Resolution of the Government of the Orenburg Region No. 992-p of 29.12.2017 «Ob utverzhdenii territorial'noi programmy gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniya grazhdanam na territorii Orenburgskoi oblasti meditsinskoi pomoshchi na 2018 god i na planovyi period 2019–2020 godov». (In Russ.)]

8. Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27.08.2019 г. № 15-4/2358-07 «Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы в Российской Федерации в 2018 году» [Letter dated 27.08.2019 from the Ministry of Health of the Russian Federation No. 15-4/2358-07 «Osnovnye pokazateli deyatel'nosti akushersko-ginekologicheskoi sluzhby v Rossiiskoi Federatsii v 2018 godu». (In Russ.)]

9. Краснопольская К.В., Александрова В.Р. Использование ооцитов донора для лечения пациенток с бесплодием в позднем репродуктивном возрасте (состояние проблемы) // Российский вестник акушера-гинеколога. 2017. Т. 17. № 3. С. 102–107. [Krasnopolskaya K.V., Alexandrov V.R. Use of donor oocytes to treat patients with infertility in late reproductive age (state of the problem). *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynaecologist.* 2017;17(3): 102–107 (In Russ.)]

10. Рудакова Е.Б., Замаховская Л.Ю., Стрижова Т.В., Трубникова О.Б., Татаринова Л.В. Исходы экстракорпорального оплодотворения как мультифакториальная проблема клинической репродуктологии // Медицинский совет. 2015. № 9. С. 84–91. [Rudakova E.B., Zamakhovskaya L.Y., Strigova T.V., Trubnikov O.B., Tatarinova L.V. Outcomes of in vitro fertilization as a multi-factorial problem of clinical reproductive science. *Meditsinskiy sovet*. 2015; (9): 84–91. (In Russ.)]

11. Мишиева Н.Г., Назаренко Т.А., Краснопольская Т.В., Крстич Е.В. Лечение бесплодия у женщин старшего репродуктивного возраста // Российский вестник акушера-гинеколога. 2008. Т. 2, № 5. С. 51–55. [Mishieva N.G., Nazarenko T.A., Krasnopolskaya T.V., Krstich E.V. Infertility Treatment in Older Reproductive Women. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2008; 2(5):51–55. (In Russ.)]

УДК-618.14-007.44 DOI 10.24411/2220-7880-2021-10153

АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА ПРОЛАПСА ГЕНИТАЛИЙ У ЖЕНЩИН

Тимошкова Ю.Л., Шмидт А.А., Курманбаев Т.Е., Комиссарова Ю.В., Кубасов М.В

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Россия (194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, литер «Ж»), e-mail: timka_rus@inbox.ru

Пролапс тазовых органов – выпячивание органов малого таза через стенки влагалища и тазовое дно. В России частота данной патологии у женщин составляет 35–50%. Достоверно известно, что патогенетической основой развития генитального пролапса является слабость внутренней фасции таза, а выявленные факторы риска способны вызывать повреждение или усиливают слабость фасции, и, следовательно, могут приводить к грыже тазовых органов и пролапсу. Цель исследования: оценить анамнестические факторы риска развития генитального пролапса у женщин. Были использованы дан-

ные стационарных карт женщин, поступивших в гинекологическое отделение клиники акушерства и гинекологии Военно–медицинской академии имени С.М. Кирова за период 2017–2019 гг. с диагнозом «Генитальный пролапс». Был проведен ретроспективный анализ анамнестических данных 260 пациенток. Возраст женщин варьировал от 41 до 82 лет. Средний возраст составил 61,62 ±10,59 лет. В качестве предполагаемых факторов риска были проанализированы индекс массы тела, возраст наступления менархе, возраст наступления менопаузы, длительность и регулярность менструального цикла, количество беременностей и их исходы (роды, аборты, выкидыши), сопутствующие соматические заболевания, неблагоприятные условия труда. Для учета потенциальных конфаундеров проведена множественная логистическая регрессия. Результаты рассматривались как статистически значимые при p<0,05. В результате проведенного анализа были выявлены следующие анамнестические факторы риска генитального пролапса: паритет родов 2 и более, возраст менархе более 14 лет, менопауза ранее 45 лет, сопутствующий сахарный диабет, сопутствующее ожирение.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, факторы риска, ожирение, менопауза, сахарный диабет.

ANAMNESTIC RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF GENITAL PROLAPSE IN WOMEN

Timoshkova Yu.L., Shmidt A.A., Kurmanbaev T.E., Komissarova Yu.V., Kubasov M.V.

S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia (194044, St. Petersburg, Ak. Lebedev St., letter «Zh»), e-mail: timka_rus@inbox.ru

Pelvic organ prolapse is the protrusion of one of the pelvic organs into the walls of the vagina and the pelvic floor. In Russia this disorder is present in 35-50% of women. It is reliably known that genital prolapse is due to the weakness of the pelvic fascia, and the risk factors identified increase fascia weakness and can cause injury, and, therefore, lead to a hernia of the pelvic organs and prolapse. The research is aimed at the evaluation of anamnestic risk factors for the development of genital prolapse in women. Clinical charts of women with Genital Prolapse admitted to gynecology department of obstetrics and gynecology clinic of S. Kirov Military Medical Academy in a period of 2017–2019 were used. 260 case histories were selected for the study. The age of women ranged from 41 to 82 years. The average age was 61.62 ± 10.59 years. The women's body mass index, age of menarche and menopause, menstrual cycle length and regularity, number of pregnancies and their outcome (childbirth, abortion, miscarriage), concomitant somatic diseases, adverse working conditions were analyzed. To adjust for potential confounders, multiple logistic regression was used. The results were considered statistically significant at p<0.05. As a result, the following risk factors for the development of genital prolapse were identified: 2 or more vaginal deliveries, the menarche age of over 14 years, early menopause, concomitant diabetes mellitus, concomitant obesity.

Keywords: pelvic organ prolapse, risk factors, obesity, menopause, diabetes.

Введение

Пролапс тазовых органов – выпячивание органов малого таза через стенки влагалища и тазовое дно. Генитальный пролапс является серьезной проблемой, значительно снижающей качество жизни женщины [1, 2].

К сожалению, в доступной нам литературе данные о распространенности генитального пролапса значительно разнятся и напрямую зависят от дизайна проведенного исследования: от 3% до 50%, что напрямую зависит от типа проводимого исследования.

В России частота данной патологии у женщин в возрасте до 35 лет составляет 15–30%. К 50 годам процент заболеваемости увеличивается до 40%, у женщин старше 60 лет этот показатель еще выше (50–60%) [1–3].

Достоверно известно, что патогенетической основой развития генитального пролапса является слабость внутренней фасции таза, а выявленные факторы риска способны вызывать повреждение или усиливать слабость фасции, и, следовательно, могут приводить к данной патологии [2, 4, 6].

По данным отечественной и зарубежной литературы, ведущими факторами риска генитального пролапса являются:

– возраст пациентки [2, 4, 5].

Прослеживается тенденция, что с увеличением возраста увеличивается риск развития заболевания: в группе от 20 до 29 лет патология выявляется в 6% случаев, в группе 50–80 лет – в 31%–50%.

Ожидается, что в связи с увеличением продолжительности жизни и увеличением демографических показателей генитальный пролапс станет серьезной проблемой в группе женщин старше 65 лет. По оценкам, в США 2050 году распространенность генитального пролапса увеличится до 46%, что составит примерно 500 000 населения.

– избыточная масса тела/ожирение [2, 5, 6].

Ожирение напрямую влияет на симптомы пролапса тазовых органов: хроническое повышение внутрибрюшного давления, повреждение нервов и сопутствующие заболевания людей с ожирением способствуют дисфункции тазового дна. Внутрибрюшное давление вызывает чрезмерную нагрузку на тазовые структуры, включая половой нерв.

– генетическая предрасположенность [2, 6, 7].

Известно, что генетическая предрасположенность является независимым фактором риска генитального пролапса. У женщин с отягощенным семейным анамнезом заболеваемость в 2,5 раза выше, что может быть связано с особенностью строения коллагеновых волокон. Тип коллагена и способность организма к репарации коллагеновых волокон являются генетически обусловленными. Связь между ге-

нитальным пролапсом и другими состояниями, связанными с изменением свойств коллагена, таких, как варикозная болезнь вен, гипермобильность суставов также определена в нескольких метаанализах. Причем между пролапсом и гипермобильностью суставов имеется наиболее сильная достоверная связь.

– паритет родов [2, 8, 9].

Женщины с высоким паритетом родов имеют в 8,4 раза большую вероятность развития генитального пролапса. Причем паритет родов не является установленным фактором риска развития рецидива.

– способ родоразрешения и акушерский травматизм матери [2, 8, 9].

Родоразрешение через естественные родовые пути является одним из основных факторов риска развития генитального пролапса, особенно в случае первых и вторых родов. Влияние этого фактора отражено в работах, направленных на изучение так называемого феномена «раздувания»: проведение 3D УЗИ после родов с проведением пробы Вальсальвы, при котором обнаруживается «раздувание» мышцы, подвешивающей задний проход.

Применение акушерских щипцов, сочетающееся с применением эпизиотомии, разрывы промежности III ст. также являются факторами риска развития генитального пролапса.

– гистерэктомия в анамнезе [1, 2].

Предполагаемый механизм влияния гистерэктомии может быть связан с интраоперационным повреждением соединительной ткани таза, повреждением тазовых сосудов и нервных окончаний, а также недостаточностью купола влагалища. По имеющимся данным, гистерэктомия повышает риск развития генитального пролапса в 3,8 раз.

– менопаузальный период [2, 6, 10, 11].

В менопаузальном периоде происходит снижение системной концентрации эстрогенов, что приводит к изменению свойств коллагена. Эффект эстрогена на ткани зависит не только от концентрации гормона, но и от уровня экспрессии и группы рецептора (α или β).

Рецепторы к эстрогенам находятся в ядрах клеток соединительной ткани, гладких миоцитах мочевого пузыря, мышце, поднимающей задний проход, крестцово-маточных и кардинальных связках – основных компонентах «каркаса» тазовых органов. В период менопаузы помимо сывороточной гипоэстрогении наблюдается также снижение концентрации рецепторов, а также их соотношения: у пациенток с пролапсом тазовых органов обнаружено преобладание β-рецепторов в 1,5–2,5 раза.

Из доступных источников известно, что факторами риска развития генитального пролапса также являются хронический кашель, хронический запор, синдромы дисплазии соединительной ткани (Элерса – Данлоса, Марфана и др.) Отдельно следует выделить профессиональные факторы риска, связанные с подъемом тяжести [2, 7, 10, 11].

Цель исследования: оценить анамнестические факторы риска развития генитального пролапса у женщин.

Материал и методы

Были использованы анамнестические данные пациенток гинекологического отделения клиники акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова в период с 2017 по 2019 гг с диагнозом «Генитальный пролапс». Проведен анализ 260 историй болезни. Возраст женщин варьировал от 41 до 82 лет. Средний возраст составил 61,62 ±10,59 лет.

В исследование были включены данные 130 женщин с генитальным пролапсом, подвергшихся хирургическому лечению (основная группа). Группу сравнения составили женщины сопоставимые по возрасту, социальному положению, соматическому и гинекологическому анамнезу.

Группы были сопоставлены по возрасту: средний возраст женщин основной группы составил 62,04 ±12,26 лет, группы сравнения – 61,2±8,52лет.

В качестве предполагаемых факторов риска были проанализированы индекс массы тела, возраст наступления менархе, возраст наступления менопаузы, длительность и регулярность менструального цикла, количество беременностей и их исходы (роды, аборты, выкидыши, сопутствующие соматические заболевания, неблагоприятные условия труда.

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

Для учета потенциальных конфаундеров была проведена множественная логистическая регрессия. Результаты рассматривались как статистически значимые при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение

Общая характеристика обеих групп исследования представлена в таблице 1.

Таблица 1

Общая характеристика групп исследования

	Основная группа	Группа сравнения
Возраст, лет	62,04 ±12,26	61,2±8,52
Социальный статус		
Работающие	81(62,3%)	110(84,6%)
Неработающие	49(37,7%)	20(15,4%)
Неблагоприятные условия труда	–	–
Сопутствующая соматическая патология		
Артериальная гипертензия	69(53,07%)	30(23,07%)
Сахарный диабет	18 (13,6%)	2(1,5%)
Ожирение	36(27,6%)	31(23,5%)

Варикозная болезнь вен нижних конечностей	6 (4,5%)	10(7,7%)
Возраст менархе		
ранее 11 лет	10(7,7%)	16(11,7%)
11–14 лет	94(72,3%)	97(74,6%)
14 лет и старше	26(20%)	17(13,7%)
Длительность менструального цикла, дней	27,7±2,05	27,2±6,8
Регулярность менструального цикла		
Регулярный менструальный цикл	112(84,8%)	102(77,3%)
Нерегулярный менструальный цикл	18(15,2%)	28(22,7%)
В менопаузе	91(70%)	58(44,3%)
Возраст менопаузы		
до 45 лет	14(10,7%)	2(1,5%)
45–50 лет	61(46,9%)	46(35,4%)
позднее 50 лет	16(12,3%)	10(7,7%)
Аборты в анамнезе	99(75%)	119(90,2%)
Выкидыши в анамнезе	30(22,7%)	62(46,9%)
Нерожавшие	5(3,9%)	30(23,1%)
Количество родов		
1	41(31,5%)	54(41,6%)
2 и более	84(63,6%)	46(35,3%)

Таким образом, в обеих группах исследования преобладали работающие пациентки (62,3% в основной группе и 84,6% в группе сравнения). Ни в одном случае не выявлено неблагоприятных условий труда, которые могли бы рассматриваться как потенциальный фактор риска развития генитального пролапса– тяжелый физический труд, труд, связанный с подъемом тяжестей. Также ни в одном случае не было указаний про экстирпацию матки в анамнезе. Менархе ранее 11 лет выявлено в 10 (7,7%) случаев в основной группе, 16 (11,7%) – группе сравнения, в возрасте более 14 лет – 26 (20%) в основной группе, 17 (13,7%) – в группе сравнения. В обеих группах у преобладающего большинства обследуемых менструальный цикл был регулярный (112 (84,8%) в основной группе, 102 (77,3%) – в группе сравнения). В менопаузальном периоде находились 91 (70%) пациентка основной группы, 58 (44,3%) группы сравнения. Менопауза ранее 45 лет наблюдалась у 14 (10,7%) пациенток основной группы и 2 (1,5% группы сравнения). Отсутствовали родыу 5 (3,9%) пациенток в основной группе, в группе сравнения – у 30 (23,1%). Из анамнеза 1 роды были у 41 (31,5%) пациентки в основной группе, у 54 (41,6%) в группе сравнения, 2 и более родов – у 84 (63,6%) в основной группе, 46 (35,3%) в группе сравнения.

Выявлена следующая сопутствующая патология: сахарный диабет (18 (13,6%) в основной группе и 2 (1,5%) в группе сравнения), артериальная гипертензия (69 (52,3%) в основной группе и 30 (23%) в группе сравнения), ожирение (36 (27,6 % в основной группе и 31 (23,5%) в группе сравнения)), варикозная болезнь вен нижних конечностей (6 (4,5%) в основной группе и 10 (7,7%) в группе сравнения).

Распределение предполагаемых факторов риска развития генитального пролапса среди женщин основной и контрольной групп, имеющих статистически значимые различия, представлены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты анализа факторов риска генитального пролапса

Фактор	Основная группа абс. (%)	Контрольная группа абс. (%)	Отношение шансов ОШ (95%ДИ) нескорректированный	p	Отношение шансов ОШ (95% ДИ) скорректированный*	p
Паритет родов: 2 и более	84 (64,6%)	46 (35,3%)	7,471 (2,798–19,945)	<0,05	5,5 (3,25–9,2)	<0,001
Возраст менархе 14 лет и более	26 (20%)	17 (13,7%)	1,659 (0,853–3,229)	<0,05	2,78 (1,93–4,01)	<0,05
Возраст менопаузы: менее 45 лет	15 (11,5%)	2 (1,5%)	8,33 (1,86–5,64)	<0,05	3,57 (3,07–4,15)	<0,01
Сопутствующее ожирение (ИМТ > 30)	36 (27,6%)	31 (23,8%)	1,22 (0,7–2,1)	<0,05	3,5 (2,58–5,4)	<0,01
Сопутствующий сахарный диабет	18 (13,8%)	2 (1,5%)	10,26 (2,33–45,193)	<0,05	3,5 (2,58–5,4)	< 0,01

** По результатам множественной логистической регрессии.*

В результате проведенной множественной логистической регрессии были выявлены следующие факторы риска генитального пролапса (табл. 2.):

– паритет родов 2 и более – ОШ 5,5 (95% ДИ 3,25–9,2; p<0,001)

– возраст менархе более 14 лет – ОШ 2,78 (95% ДИ 1,93–4,01; p<0,05);

– менопауза ранее 45 лет – ОШ 3,57 (95% ДИ 3,07–4,15; p<0,01);

– сопутствующий сахарный диабет – ОШ 3,5 (95%ДИ 2,58–5,4; p<0,01);

– сопутствующее ожирение – ОШ 3,5 (95% ДИ 2,58–5,4; p<0,01).

Результаты проведенного исследования сопоставимы с данными отечественной и зарубежной литературы [1, 3, 4, 6].Также в результате проведенного исследования выявлено, что менопауза ранее 45 лет является фактором риска генитального пролапса, что является отражением гормонального дисбаланса и гипоэстрогении в частности. Поскольку последняя также является независимым фактором риска развития генитального пролапса, поэтому пациентки с менопаузой ранее 45 лет нуждаются в проведении менопаузальной гормональной терапии при отсутствии противопоказаний к последней.

Выводы

К факторам риска развития генитального пролапса относятся возраст наступления менархе 14 лет и более, менопауза ранее 45 лет, паритет родов 2 и более, наличие ожирения и сопутствующего сахарного диабета.

Ожирение является модифицируемым фактором риска развития генитального пролапса, что определяет необходимость проведения мероприятий, направленных на уменьшение массы тела, особенно при наличии других факторов риска.

Ранняя менопауза также является фактором риска развития генитального пролапса, что обуславливает целесообразность применения менопаузальной гормональной терапии у таких женщин.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Iglesia C.B., Smithling K.R. Pelvic organ prolapse. *Am Fam hysican*. 2017;96(3): 179–185.

2. Weintraub A. Y., Glinter H., Marcus–Braun N. Narrative review of the epidemiology, diagnosis and pathophysiology of pelvic organ prolapse. *IBJU*. Epidemiology and pathophysiology of POP. 2020;46(1):5–14. DOI: 10.1590 / S1677–5538.

3. Оразов М.Р., Токтар Л.Р., Достиева Ш.М., Геворгян Д.А., Лологаева М.С., Каримова Г.А. Пролапс тазовых органов – проблема, не имеющая идеального решения // Трудный пациент. 2019. № 8–9(17). С. 23–27. [OrazovM.R., Toktar L.R., Dostieva Sh.M., Gevorgjan D.A., Lologaeva M.S., Karimova G.A. Pelvic organ prolapse– a problem that does not have an ideal solution. *Trudnyi patsient*. 2019;8–9(17): 23–27. (In Russ.)]

4. Зиганшин А.М., Кулавский В.А. Метод прогнозирования факторов риска пролапса тазовых органов // Таврический медико-биологический журнал. 2016. № 2(19). С. 65–68. [ZiganshinA.M., Kulavsky V.A. Method of forecasting risk factors for pelvic organ prolapse. *Tavricheskii mediko-biologicheskii zhuurnal*. 2016;2 (19):65–68. (In Russ.)]

5. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Носенко Е.Н., Силантьева Е.С., Кампос Е.С. Взгляд на патогенетические механизмы формирования пролапса тазовых органов // Трудный пациент. 2018. № 1–2(16). С. 9–15. [Orazov M.R., Radzinskij V.E., Hamoshina M.B., Nosenko E.N., Silant'eva E.S., Kampos E.S. A look at the pathogenetic mechanisms of pelvic organ prolapse formation . *Trudnyi patsient*. 2018;1–2(16): 9–15. (In Russ.)]

6. Безменко А.А., Берлев И.В. Этиология и патогенез генитального пролапса // Журнал акушерства и женских болезней. 2011. № 1(60). С. 129–138. [BezmenkoA.A., BerlevI.V. Etiology and pathogenesis of genital prolapse. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2011. № 1(60): 129–138. (In Russ.)]

7. Смольнова Т.Ю. Пролапс гениталий и дисплазия соединительной ткани // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2015. № 2(8). С. 53–64. [Smol'novaT.Yu. Prolapse of the genitals and connective tissue dysplasia. *Clinical and experimental surgery. Petrovsky Journal*. 2015; 2(8):53–64.(In Russ.)]

8. Blomquist J.L., Carroll M., Muñoz A., Handa V.L. Pelvic floor muscle strength and the incidence of pelvic floor disorders after vaginal and cesarean delivery. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2020;25(1):3–7.DOI: 10.1016 / j. ajog.2019.08.003

9. Handa V.L., Blomquist J.L., Roem J., Muñoz A., Dietz H.P. Levatormorphology and strength after obstetric avulsion of the levatorani muscle. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2020;26(1):56–60.DOI: 10.1097 / SPV.0000000000000641.

10. Milsom I., Gyhagen M. Breaking news in the prediction of pelvic floor disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019;54:41–48.DOI: 10.1016 / j. bpobgyn.

УДК: 618.1-618.32:618.1-089– 618.177 DOI 10.24411/2220-7880-2021-10154

ПРЕДИКТОРЫ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОЛЬ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ПОВТОРНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ

Румянцева З.С., Люманова Э.Ю., Волоцкая Н.И., Аникин С.С.

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь Россия, (295051, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7), e-mail: zoyarum@inbox.ru

Цель – определить основные диагностически значимые причины возникновения неразвивающейся беременности (НБ), оценить важность своевременного проведения прегравидарной подготовки. Исследование проведено на базе женской консультации, ГБУЗ РК «Симферопольский клинический родильный дом № 2», с последующим ведением женщин в условиях стационара за период 2019–2020 гг. Обследовано 110 женщин с неразвивающейся беременностью и 50 беременных пациенток, не имеющих в анамнезе невынашивания беременности и угрозы прерывания данной беременности, сопоставимых по возрасту и сроку гестации. Проанализированы данные анамнеза пациенток, включая анкетирование о семейном анамнезе невынашивания беременности, данные амбулаторных карт, наличие прегравидарной подготовки, результаты клинических и лабораторных методов исследования. По результатам исследования проведен статистический анализ с вычислением непараметрических критериев. Результаты считали статистически достоверными при p<0,05. Установлено, что основными предикторами неразвивающейся беременности у пациенток I и II групп являются воспалительные заболевания органов малого таза (НБ по типу анэмбрионии, p<0,05), хронические заболевания органов малого таза, такие как эндометрит, эндоцервицит (НБ по типу гибели эмбриона, p<0,05), наличие в анамнезе артифициальных абортов (НБ обоих типов, p<0,001), перенесенные ранее оперативные вмешательства, такие как консервативная миомэктомия, адгезиолизис, диатермоэлектрокоагуляция очагов эндометриоза, резекция яичника, односторонняя овариоэктомия, сальпингоэктомия (p<0,05). Значимыми также являются генетические и хромосомные аномалии эмбриона, возраст пациенток старше 35 лет. Также немаловажная роль в развитии НБ принадлежит экстрагенитальной патологии у пациенток исследуемых групп. Подтверждено, что соблюдение женщиной принципов рекомендуемой прегравидарной подготовки позволяет создать оптимальные условия для вступления в последующую здоровую гестацию и предупредить повторные репродуктивные потери.

Ключевые слова: репродуктивные потери, неразвивающаяся беременность, эндометриопатии, антифосфолипидный синдром, прегравидарная подготовка.

PREDICTORS OF NON-DEVELOPING PREGNANCY AND ROLE OF PERICONCEPTIONAL CARE IN PREVENTION OF RECURRENT PREGNANCY LOSS

Rumyantseva Z.S., Lyumanova E.Yu., Volotskaya N.I., Anikin S.S.

Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia (295051, Republic of Crimea, Simferopol, Lenin Boulevard, 5/7),e-mail: zoyarum@inbox.ru

The goal of the research is to determine the main diagnostically significant causes of non-developing pregnancy, to evaluate the importance of periconceptional care. The research was carried out in Simferopol clinical maternity hospital No. 2 as well as Women's Clinic in 2019-2020. 110 women with non-developing pregnancy and 50 pregnant women with no history of miscarriage or threatened miscarriage were examined. The patients' medical history, including family history of miscarriage, the patients' charts, periconceptional care availability and the results of clinical and laboratory studies were investigated. The results of the study were analyzed statistically with differences in p<0.05 being reliable. The main predictors of non-developing pregnancy in the patients of both the groups have been found out, such as: pelvic inflammatory diseases (anembryonic pregnancy, p<0.05), chronic pelvic diseases, such as endometritis, endocervicitis (non-developing pregnancy by the type of missed abortion, p<0.05), history of abortion artificial (non-developing pregnancy of both types, p<0.001), previous surgical interventions, such as conservative myomectomy, adhesion, thermocautery of abdominal endometriosis, ovarian resection, unilateral ovariectomy, salpingectomy (p<0.05). The embryo' genetic and chromosomal abnormalities, the patients' age are also significant. Extragenital disorders in the patients of the studied groups play an important role in the development of non-developing pregnancy as well. It has been confirmed that pre-pregnancy care allows for optimal conditions to enter subsequent healthy gestation and prevent recurrent pregnancy loss.

Keywords: pregnancy loss, undeveloped pregnancy, endometriopathies, antiphospholipid syndrome, periconceptional care.

Введение

Потеря желанной беременности женщиной, неоднократные безуспешные попытки вынашивания, являются довольно травмирующими жизненными трудностями для семейной пары. А для врачей-гинекологов каждый новый случай несостоявшейся беременности в его практике – это новый стимул для детального изучения и внедрения современных диа-

гностических мероприятий, а также использование адекватного индивидуального подхода к лечению каждой женщины, с целью сокращения частоты возникновения данной патологии в социуме.

Неразвивающаяся беременность (НБ) – одна из форм невынашивания, при которой в полости матки длительное время находится внутриутробно погибший, ранее нормально развивавшийся эмбрион, либо плод [1]. Самостоятельное опорожнение полости матки происходит отсроченно, либо вовсе не происходит, и факт НБ устанавливается на основании ультразвуковой диагностики. В современной клинической практике выделяют два типа НБ по данным ультразвукового исследования (УЗИ) – по типу анэмбрионии или гибели эмбриона, либо плода [2].

Установлено, что около 80% всех случаев невынашивания беременности приходится на генетические и хромосомные аномалии эмбриона. Истинные причины гибели генетически нормального эмбриона представляют особый интерес для исследования в гинекологической практике [3].

В структуре репродуктивных потерь частота описываемой патологии занимает 10–20%, а в структуре невынашивания доля неразвивающейся беременности составляет 45,0–88,6% от числа самопроизвольных выкидышей на ранних сроках [4]. По статистике каждая пятая беременность прерывается либо в виде самопроизвольного аборта, либо «замирает». По данным некоторых авторов, причина НБ кроется в нарушении работы свертывающей системы крови, чаще обусловленной наличием тромбофилии, либо антифосфолипидного синдрома. Особое внимание при этом на себя обращают неоднократные репродуктивные потери в анамнезе женщины, именуемые привычным невынашиванием [5].

Некоторыми авторами подтверждена негативная роль нарушений микробиоценоза влагалища в развитии ранних репродуктивных потерь, где особое внимание уделяется условно-патогенной микрофлоре, цитомегаловирусной инфекции, вирусам простого герпеса 1-го и 2-го типов и др. [6].

Существуют данные, что неразвивающаяся беременность независимо от основной причины остановки гестации в 100% сочетается с хроническим эндометритом, в связи с чем проблема требует применения комплексных реабилитационных мероприятий. Хронический эндометрит является главенствующим пунктом в формировании репродуктивных потерь [7].

Также установлено, что в 45% случаев причиной возникновения данной патологии является гипергомоцистеинемия, в частности, мутация метилен тетрагидрофолат редуктазы (MTHFR, methylene tetrahydrofolate reductase) [8].

По некоторым данным, недостаточная гормонально зависимая структурно-функциональная перестройка эндометрия не исключает возникновение дефектов имплантации, что в случае наступления беременности может привести к гибели эмбриона в ранние сроки [9].

К сожалению, некоторые супружеские пары, столкнувшиеся с проблемой неразвивающейся беременности, пройдя через массу обследований, применение вспомогательных репродуктивных технологий, вновь сталкиваются с безуспешными попытками вынашивания беременности и вынуждены прибегнуть к суррогатному материнству. Но совершенствование качества оказания медицинской помощи, в том числе акушерско-гинекологической, а также повышение доступности информационной среды о необходимости регулярных посещений акушера-гинеколога и бережного отношения к репродуктивному здоровью поможет супружеским парам создать полноценную семью [10].

В большинстве случаев женщины обращаются к участковому акушеру-гинекологу уже для подтверждения факта наступившей беременности, и бóльшая часть пациенток не осведомлена о существовании преконцепционной подготовки и ее необходимости. Этот факт объясняет отсутствие комплексного подхода к планированию беременности и высокую частоту ранних репродуктивных потерь среди женщин фертильного возраста [11].

Учитывая вышеизложенное, актуальность исследования не вызывает сомнений и мотивирует к детальному изучению предикторов неразвивающейся беременности, совершенствованию диагностических подходов и предупреждению репродуктивных потерь в рамках прегравидарной подготовки.

Цель исследования: определить основные этиологические факторы возникновения различных форм неразвивающейся беременности, оценить роль прегравидарной подготовки в профилактике репродуктивных потерь.

Материал и методы

Проведено обследование 110 пациенток с неразвивающейся беременностью на этапе женской консультации, ГБУЗ РК «Симферопольский клинический родильный дом № 2», с последующим ведением женщин в условиях стационара. В рамках исследования изучали следующие клинико-анамнестические данные: срок гестации, на котором был установлен факт репродуктивной потери, возраст женщин, акушерско-гинекологический анамнез, в частности, наступила данная беременность спонтанно или с применением вспомогательных репродуктивных технологий, проведена ли (частично или полностью) прегравидарная подготовка, анкетирование женщин на наличие в семейном анамнезе факта возникновения неразвивающейся беременности. Также изучали соматический анамнез, детально исследуя наличие заболеваний свертывающей системы крови и аутоиммунных заболеваний. Проводили клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования в рамках приказа от 1 ноября 2012 г. № 572 н об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». Пациенток с неразвивающейся беременностью разделили на 2 исследуемые группы: I (n=60) с установленным диагнозом неразвивающейся беременности по типу гибели эмбриона, II (n=50) – НБ по типу анэмбрионии.

Контрольную группу составили 50 беременных пациенток, не имеющих в анамнезе невынашивания беременности и угрозы прерывания данной беременности, сопоставимых по возрасту и сроку гестации. Полученные данные подвергали статистическому анализу, с вычислением относительных данных и построением четырехпольных таблиц сопряженности. Вычисляли непараметрические критерии χ^2, χ^2 с поправкой Йетса, критерий Фишера, используя программное обеспечение Microsoft Excel-2016. Результаты считали статистически достоверными при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение

В таблице 1 представлены данные по распределению типа неразвивающейся беременности и срока гестации. Закономерен разброс случаев НБ в обеих группах в сроке гестации до 5 недель, так как мы упоминали уже тот факт, что до 5–6 недель беременности причиной репродуктивных потерь в своем большинстве являются генетические и хромосомные нарушения. В сроке гестации 6–7 недель частота встречаемости НБ по типу анэмбрионии достоверно выше (p<0,001), а на более поздних сроках (8–9 недель гестации более) частота неразвивающейся беременности по типу анэмбрионии снижается (с вероятностью ошибки <0,05) и преобладает НБ по типу гибели эмбриона.

Таблица 1

Распределение разных типов неразвивающейся беременности от срока гестации

Пациентки / Срок гестации	Группа I (n=60) НБ по типу гибели эмбриона	Группа II (n=50) НБ по типу анэмбрионии
До 5 нед.	3 (5%)	3 (6%)
6–7 нед.	11 (18,3%)	38 (76%)
8–9 нед	39 (65%)	9 (18%)
10–12 нед	6 (10%)	-
13–22 нед.	1 (1,7%)	-

Возрастной состав пациенток находился в диапазоне 23–43 лет, средний возраст пациенток первой группы составил 26,2±3,6. Во второй группе получены следующие данные: 24,7±2,9. В контрольной группе: 23,0±1,2 соответственно. Распределение частоты встречаемости того или иного типа НБ в зависимости от возраста пациентки представлены в таблице 2. Статистически значимой закономерности между возрастом пациенток и неразвивающейся беременностью в обеих ее формах не выявлено. Следует отметить, что в первой половине среднего репродуктивного периода (23–30 лет) преобладает НБ по типу гибели эмбриона, тогда как после 30 лет чаще наблюдается НБ по типу анэмбрионии, что может подтвердить теорию «генетической неполноценности эмбриона».

Таблица 2

Распределение встречаемости НБ в зависимости от возраста пациенток

Пациентки / Возраст	Группа I (n=60) НБ по типу гибели эмбриона	Группа II (n=50) НБ по типу анэмбрионии
23–25 лет	23 (38,3%)	17 (34%)
26–30 лет	25 (41,7%)	14 (28%)
31–35 лет	8 (13,3%)	12 (24%)
36–40 лет	4 (6,7%)	6 (12%)
>40 лет	-	1 (2%)

По результатам анкетирования трех исследуемых групп женщин получены следующие результаты: среди пациенток первой группы установлено, что беременность была запланированной и желанной у 41 пациентки (68,3%), остальные супружеские пары не применяли методы контрацепции и были готовы к возможному наступлению беременности, беременность наступила спонтанно, прегравидарную подготовку не применяли. В случаях с запланированной беременностью прегравидарная подготовка пройдена в полном объеме лишь в 12 случаях (29,3%), пройдена частично 6 пациентками (14,6%), из них 4 женщины прекратили ее по причине наступления беременности, 2 – по личным причинам. Семейный анамнез в этой группе был отягощен наличием неразвивающейся беременности у близких родственников обоих партнеров в 17 случаях (28,3%). Схожую картину по результатам опроса наблюдали и во второй группе: планирование беременности – 38 женщин (76%), полное прохождение прегравидарной подготовки – 9 (23,6%), частичное – 8 (21,1%). Отягощенный семейный анамнез по невынашиванию – 14 (28%). Достоверных различий между двумя основными группами не обнаружено. У пациенток контрольной группы, в сравнении с пациентками двух основных групп, установлено, что планировали беременность 46 женщин (92%), из них прошли прегравидарную подготовку в полном объеме 39 пациенток (84,8%), частично прегравидарная подготовка пройдена в 7 случаях (15,2%) по причине наступления данной беременности. Отягощенный семейный анамнез по невынашиванию среди пациенток 1 группы – 7 (14%). Все пациентки группы контроля родоразрешились в срок, что подтверждает необходимость планирования беременности с применением трехэтапной прегравидарной подготовки.

В таблице 3 представлены данные акушерско-гинекологического анамнеза, которые в структуре исследуемой совокупности распределили следующим образом: спонтанные репродуктивные потери (самопроизвольный выкидыш, привычное невынашивание беременности (самопроизвольное прерывание беременности 2 и > раз подряд), неразвивающаяся беременность), угроза прерывания данной беременности, артифициальные аборты, эктопическая беременность, хронические заболевания органов малого таза (хронический эндометрит, эндоцервицит), воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), кисты яичников, лейомиома матки, эндометриоз, аномальные маточные кровотечения (АМК), операции на органах малого таза в анамнезе, применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Таблица 3

Частота встречаемости акушерско-гинекологической патологии в исследуемых группах

Пациентки / Нозологическая форма	Группа I (n=60) НБ по типу гибели эмбриона	Группа II (n=50) НБ по типу анэмбрионии	Группа III (n=50) Контрольная группа
Самопроизвольный выкидыш	7 (11,7%) ***	6 (12%) ***	–
Привычное невынашивание	3 (5%)	1 (2%)	-
НБ в анамнезе	13 (21,7%) ***	9 (18%) ***	-
Угроза прерывания данной беременности	17 (28,3%) **, ***	3 (6%) *	-
Артифициальные аборты	37 (61,6%) **, ***	9 (18%) *	8 (16%)
Эктопическая беременность	6 (10%)	3 (6%)	4 (8%)
Хронические заболевания ОМТ	27 (45%) ***	11 (22%) ***	3 (6%)
ВЗОМТ	8 (13,3%) **	18 (36%) *, ***	2(4%)
Кисты яичников	16 (26,7%) **, ***	5 (10%) *	2 (4%)
Лейомиома матки	6 (10%) ***	2 (4%)	-
Эндометриоз	11 (18,3%) ***	4 (8%)	1 (2%)
АМК	9 (15%)	4 (8%)	4 (8%)
Гинекологические операции	28 (46,7%) **, ***	12 (24%) *, ***	4(8%)
ВРТ	2 (3,3%)	-	-

*Примечание: * – различия статистически достоверны с группой I, ** – различия статистически достоверны с группой II, *** – различия статистически достоверны с группой III (контрольная). Во всех случаях p<0,05.*

Результаты изучения акушерско-гинекологической патологии в исследуемых группах показали, что в группах I и II частота встречаемости большинства нозологий в разы превышает таковые показатели в контрольной группе. Частота спонтанных репродуктивных потерь в анамнезе не имела статистически достоверных отличий между группами I и II, а значит не оказывает влияния на возникновение определенного типа неразвивающейся беременности. Обращает на себя внимание частота возникновения угрозы прерывания данной беременности среди пациенток группы I с неразвивающейся беременностью по типу гибели эмбриона, которая встречается достоверно чаще, чем в группе пациенток с НБ по типу анэмбрионии (p<0,05, χ^2 с поправкой Йетса – 7,7, p<0,05). Этот факт можно объяснить ранним проведением пациенткам УЗИ в качестве «золотого стандарта» диагностики беременности и ранней диагностикой НБ по типу анэмбрионии. Выявлены достоверные различия между группой I и группой II (χ^2 с поправкой Йетса – 19,6, p<0,001, относительно сильная связь по критерию сопряженности Пирсона, C – 0,403), а также контрольной группой по наличию артифициальных абортов в анамнезе (χ^2 с поправкой Йетса – 21,7, p<0,001, относительно сильная связь по критерию сопряженности Пирсона, C – 0,420).

Артифициальный аборт оказывает влияние на репродуктивную функцию, дальнейшие нарушения сопряжены с развитием ранних и поздних осложнений, таких, как гематометра, воспалительные заболевания с последующей хронизацией процесса, травмирование базального слоя эндометрия с нарушением его пролиферации и др. В обеих группах пациенток с НБ наблюдали хронические заболевания органов малого таза, в частности хронический эндометрит, эндоцервицит, частота которых значимо преобладает в сравнении с контрольной группой (p<0,001). Выявлены также различия между группами I и II с разными типами НБ, в группе с НБ по типу гибели эмбриона пациенток с хроническим эндометритом достоверно больше, чем в группе с НБ по типу анэмбрионии (p<0,05).

Хронический эндометрит в частности предрасполагает к нарушениям пролиферации и секреторной трансформации эндометрия с развитием синдрома реконструктивно-пластической недостаточности эндометрия и последующим нарушением имплантации плодного яйца, что может послужить причиной неразвивающейся беременности с остановкой развития эмбриона. Интерес также представляет структура встречаемости ВЗОМТ в исследуемых группах. Достоверно чаще воспалительные заболевания в острой форме, перенесенные пациентками, способствовали возникновению НБ по типу анэмбрионии (χ^2 – 7,8, p<0,05, относительно сильная связь между фактором риска и исходом). Это подтверждает негативную роль нарушений микробиоценоза половой системы в возникновении репродуктивных потерь и НБ по типу анэмбрионии в частности. Кисты яичников чаще встречались в основных исследуемых группах, наибольшая их частота выявлена у пациенток группы I, и превышает частоту возникновения этой патологии в группах II и контрольной (p<0,05). Доказано, что оперативные вмешательства на яичниках, в частности кистэктомия и, чаще, резекция яичника, приводят к возникновению прогестероновой недостаточности и связанных с ней репродуктивных потерь [12]. Лейомиому матки и эндометриоз чаще наблюдали среди пациенток I группы, в сравнении с контрольной – данные статистически значимы (p<0,05), различий в частоте встречаемости данных нозологий между группами с разными типами НБ не выявлено.

Среди гинекологических операций в анамнезе женщин исследуемых групп преобладали консервативная миомэктомия, лапароскопия, адгезиолизис, диатермоэлектрокоагуляция очагов эндометриоза, резекция яичника, односторонняя овариоэктомия, сальпингоэктомия по поводу внематочной беременности. Здесь получены статистически значимые различия как в группах с НБ разных типов, так и в сравнении с контрольной группой (p<0,05).

При оценке клинических данных у пациенток основных групп обращает на себя внимание отсутствие жалоб на момент установления факта нераз-

вивающейся беременности. В первой группе 31 пациентке (51,7%) факт нежизнеспособности эмбриона установили случайно при проведении УЗИ на амбулаторном этапе обследования. Среди этих женщин о наличии незначительных тянущих болей внизу живота в течение нескольких дней перед установкой диагноза НБ сообщили 4 (12,9%). Среди беременных первой группы, предъявляющих жалобы на момент осмотра, структура жалоб распределилась следующим образом: жалобы на тянущие боли внизу живота – 15 (51,7%) пациенток, в сочетании с кровянистыми выделениями из половых путей – 21 (72,4%).

В структуре второй группы: 39 (78%) диагнозов НБ по типу анэмбрионии установили при первом УЗИ, пациентки жалоб не предъявляли. Среди беременных, предъявляющих жалобы: 6 (54,5%) пациенток – тянущие боли внизу живота, в сочетании с кровянистыми выделениями из половых путей – 9 (81,8%).

Экстрагенитальная патология в различных ее сочетаниях выявлена у 32 пациенток (53,3%) первой группы с НБ по типу гибели эмбриона и у 26 пациенток (52%) второй группы с НБ по типу анэмбрионии. Особое внимание здесь заслуживает патология системы крови (анемия, наследственные тромбофилии – мутация фактора Лейдена, врожденный дефицит протеина C/S, антитромбина) и аутоиммунные заболевания (антифосфолипидный синдром (АФС), его относят также и к тромбофилитическим расстройствам), эндокринная патология (аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, сахарный диабет), а также заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной и гепатобилиарной систем. Среди пациенток исследуемых групп I и II железодефицитная анемия (ЖДА) встречалась со схожей частотой, не имеющей статистической значимости ($p>0,05$). Однако заметны и статистически подтверждены ($p<0,05$) различия частоты встречаемости ЖДА между основными группами I (23 пациентки (38,3%)) и II (15 женщин (30%) соответственно) и группой контроля – 3 пациентки (6%). Полученные нами результаты можно объяснить проведением полноценной и качественной прегравидарной подготовки пациенток контрольной группы, а также наличием динамического наблюдения за клинико-лабораторными показателями в прегравидарный период и связанной с этим ранней диагностикой и коррекцией нарушений обмена железа в организме.

Обращает на себя внимание встречаемость АФС в группах с неразвивающейся беременностью. Имеются сведения в литературе, что присутствие антифосфолипидных антител у пациенток с привычным невынашиванием беременности в десятки раз выше, чем в популяции [13]. Это мы и наблюдаем у пациенток первой и второй группы: 11 (18,3%) и 7 (14%) соответственно. Значимых отличий по количеству беременных с неразвивающейся беременностью различных типов, имеющими АФС, между группами I и II не получено, но имеются статистически значимые результаты в сравнении с группой контроля – АФС не подтвержден ни у одной из пациенток группы контроля. Наследственные тромбофилии наблюдали у 4 (6,7%) пациенток первой группы, у 3 (6%) пациенток второй группы и 1 (2%) пациентки контрольной группы. Различия не имеют статистической значимости.

Среди пациенток групп I и II наиболее часто встречались заболевания сердечно-сосудистой системы и респираторного тракта (пролапс митрального клапана, варикозное расширение вен нижних конечностей, артериальная гипертензия, бронхиальная астма, хронический бронхит) – 11 (18,3%) пациенток первой группы и 10 (20%) пациенток второй группы. В контрольной группе данные нозологии встречались значимо реже – 2 (4%), $p<0,05$. Преобладание вышеуказанной патологии среди пациенток основных групп может свидетельствовать о циркуляторной гипоксии и затрудненным обменом кислорода в период имплантации и на ранних сроках беременности и имеет среднюю силу связи с возникновением неразвивающейся беременности у этих женщин (коэффициент Пирсона 0,239, $p<0,05$). Заболевания ЛОР-органов встречались со схожей частотой во всех исследуемых группах.

Заболевания эндокринной системы также достоверно чаще встречались в группах женщин с НБ: первая группа – 11 (18,3%), вторая группа – 10 (20%). Отличия статистически достоверны в сравнении с контрольной группой – 2 (4%).

Всех пациенток с неразвивающейся беременностью продолжили наблюдать и в условиях стационара после хирургического лечения несостоявшегося выкидыша. Всем пациенткам с НБ была произведена хирургическая эвакуация содержимого полости матки (ваккум-аспирация или выскабливание полости матки) с дальнейшим патологогистологическим исследованием материала. Динамическое наблюдение за течением беременности и родоразрешением было продолжено и за пациентками контрольной группы, сначала в условиях женской консультации, затем в условиях родильного дома.

Заключение

Основными причинами, которые послужили предикторами возникновения неразвивающейся беременности по типу гибели эмбриона в структуре акушерско-гинекологической патологии, стали хронические заболевания органов малого таза, в частности, хронический эндометрит и артифициальные прерывания беременности в анамнезе, воспалительные заболевания органов малого таза, кисты яичников, лейомиома матки, эндометриоз и сочетанные с ними гинекологические операции. В группе пациенток с неразвивающейся беременностью по типу анэмбрионии выявлено преобладание следующих этиологических факторов: воспалительные заболевания органов малого таза, гинекологические операции, хронический эндометрит. Свою значимость в возникновении описываемой патологии несут также искусственные аборты, генетические и хромосомные аномалии эмбриона, возраст пациенток старше 35 лет.

Неразвивающиеся беременности в анамнезе и другие репродуктивные потери наблюдали в обеих основных группах, а статистически значимые отличия получили лишь в сравнении с контрольной группой, куда женщин с отягощенным анамнезом по невынашиванию не включали.

Также немаловажная роль принадлежит экстрагенитальной патологии беременных, где особое внимание заслуживает патология системы крови (железодефицитная анемия, наследственные тромбофилии, антифосфолипидный синдром, имеющий также аутоиммунное происхождение), эндокринная патология (аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, сахарный диабет), а также заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной и мочевыделительной систем.

Все вышеперечисленные факторы могут способствовать возникновению неразвивающейся беременности, и дабы избежать и снизить риски возникновения ранних репродуктивных потерь, рекомендуется осознанно подходить к ответственному родительству, активное внедрение социальной пропаганды преконцепционной подготовки, в частности, на уровне первичного звена оказания акушерско-гинекологической помощи; а также диагностика и лечение генитальной и экстрагенитальной патологии на прегравидарном уровне, поддержание ремиссии хронических форм заболеваний у супружеской пары.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/ References

1. Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации. 3-е изд., перераб. и доп. М.:Редакция журнала StatusPraesens. 2018. № 3. С. 509. [Radzinsky V.E., Orazmuradov A.A. Beremennost' rannikh srokov. Ot pregravidarnoi podgotovki k zdorovoi gestatsii. 3-rd ed., revised. and additional. Moscow: StatusPraesens. 2018;3:509. (In Russ.)]

2. Полякова А.А. Оценка патоморфологических изменений эндометрия при неразвивающейся беременности по типу анэмбрионии с гистосовместимостью супругов по системе HLA // Фундаментальные исследования. 2011. № 9. С. 115–117. [Polyakova A.A. Assessment of pathomorphological changes in the endometrium in non-developing pregnancies of the type of anembryonia with histocompatibility of spouses according to the HLA system. *Fundamental research*. 2011;9:115-117 (In Russ.)]

3. Дикке Г.Б. Неразвивающаяся беременность. Роль гормональной контрацепции в восстановительном лечении // Акушерство, гинекология и репродукция. 2012. № 6 (1). С. 34–38. [Dikke G.B. Non-developing pregnancy. The role of hormonal contraception in rehabilitation treatment. *Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2012;6 (1):34–38 (In Russ.)].

4. Айрапетов Д.Ю. Этиологические факторы привычного выкидыша // Акушерство и гинекология. 2011. № 8. С. 102–105. [Airapetov D.Yu. Etiological factors of habitual miscarriage. *Obstetrics and gynecology.* 2011;8:102–105. (In Russ.)] .

5. Айрапетов Д., Ордиянц И. Анализ свертывающей системы крови у женщин с привычным невынашиванием беременности и гомологией антигенов HLA // Врач. 2013. № 8. С. 68–71. [Airapetov D., Ordiyants I. Analysis of the blood coagulation system in women with recurrent miscarriage and homology of HLA antigens. *Vrach*. 2013;8:68-71 (In Russ.)]

6. Синякова А.А., Шипицына Е.В., Рыбина Е.В. и др. Микробиоценоз влагалища в первом триместре беременности у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе // Журнал акушерства и женских болезней. 2016. № 65(4). С. 44–9. [Sinyakova A.A., Shipitsyna E.V., Rybina E.V. et al. Vaginal microbiocenosis in the first trimester of pregnancy in women with a history of miscarriage. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2016;65 (4):44-9. (In Russ.)]

7. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит. Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. [Sukhikh G.T., Shurshalina A.V. Khronicheskii endometrit. A guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (In Russ.)]

8. Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М., Озерова Р.И. Неразвивающаяся беременность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. [Dobrokhotova Yu.E., Jobava E.M., Ozerova R.I. Nerazvivayushchayasya beremennost'. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (In Russ.)]

9. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности: современный взгляд на проблему // Акушерство и гинекология. 2007. № 5. С. 24–27. [Sidelnikova V.M. Miscarriage: a modern view of the problem. *Obstetrics and Gynecology*. 2007;5:24–27 (In Russ.)]

10. Sukhareva I. A., Shanmugaraj K.; Keerthanaa B. Characteristics of surrogacy procedure in the view of surrogates, infertile couples, doctors and society. *International Medical Journal*. 2020;4(27):415–418.

11. Радзинский В.Е., Пустотина О.А. Планирование семьи в XXI веке. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015. С. 17. [Radzinsky V.E., Pustotina O.A. Planirovanie sem'i v XXI veke. Moscow: GEOTAR-Media. 2015. (In Russ.)]

12. Волоцкая Н.И., Румянцева З.С. Состояние овариального резерва у пациенток после хирургического лечения эндометриоза яичников // Молодежный инновационный вестник. 2018. Т.7. № S1. С. 104–105. [Volotskaya N.I., Rumyantseva Z.S. The state of the ovarian reserve in patients after surgical treatment of ovarian endometriosis. *Molodezhnyi innovatsionnyi vestnik*. 2018;7(S1):104–105. (In Russ.)]

13. Чернышов А.В., Талько В.В., Андрейченко С.В. Современные вопросы патогенеза и диагностики антифосфолипидного синдрома (обзор литературы) // Украинский медицинский журнал. 2013. № 1 (93). С. 122–125. [Chernyshov A.V. Talko V.V., Andreychenko S.V. Modern issues of pathogenesis and diagnosis of antiphospholipid syndrome (literature review). *Ukrainskii meditsinskii zhurnal*. 2013;1(93):122-125. (In Russ.)]

УДК 618.3-06 DOI 10.24411/2220-7880-2021-10155

ВЛИЯНИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ НА ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВЕН

[1]Юпатов Е.Ю., [1]Мальцева Л.И., [1]Зефирова Т.П., [2]Сабиров И.Х.

[1]Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 36), e-mail: e.yupatov@mcclinics.ru
[2]ООО «Клиника. Остеопат», Казань, Россия (420139, г. Казань, ул. Дубравная, 1/104)

Цель: выявить взаимосвязи концентрационных показателей крови и особенностей течения гестации у беременных женщин с хроническими заболеваниями вен. Проведено обследование 70 беременных жен-

щин с хроническими заболеваниями вен, без клинических и лабораторных признаков анемии во втором триместре. Проанализированы динамика концентрационных показателей крови, изучена вязкость крови, особенности течения беременности, исходы родов. Выявлены статистически значимые отклонения в показателях вязкости крови, ультразвуковых характеристиках плацент, частоте угрозы прерывания беременности, патологии околоплодных вод, массе новорожденных у беременных с признаками гемоконцентрации. Исследование демонстрирует роль физиологической гемодилюции в формировании благоприятных исходов беременности.

Ключевые слова: беременность, гемодилюция, вязкость крови, задержка развития плода.

INFLUENCE OF BLOOD RHEOLOGICAL PROPERTIES ON PERINATAL OUTCOMES IN PREGNANT WOMEN WITH CHRONIC VENOUS DISEASES

[1]Yupatov E.Yu., [1]Maltseva L.I., [1]Zefirova T.P., [2]Sabirov I.Kh.

[1]Kazan State Medical Academy– Branch of Russian Medical Academy Continuing Professional Education, Kazan, Russia (420012, Kazan, Butlerov St., 36), e-mail: e.yupatov@mcclinics.ru
[2]OOO «Clinic. Osteopath», Kazan, Russia (420139, Kazan, Dubravnaya St., 1/104)

Objective: to identify the relationship between blood concentration parameters and the characteristics of the course of gestation in pregnant women with chronic venous diseases. 70 pregnant women with chronic venous diseases, without clinical and laboratory signs of anemia in the second trimester were examined. The dynamics of blood concentration parameters were analyzed, blood viscosity, peculiarities of pregnancy, and birth outcomes were studied. Statistically significant deviations in blood viscosity, ultrasound characteristics of placentas, frequency of threat of termination of pregnancy, pathology of amniotic fluid, weight of newborns in pregnant women with signs of hemoconcentration were revealed. The study demonstrates the role of physiological hemodilution in the formation of favorable pregnancy outcomes.

Keywords: pregnancy, hemodilution, blood viscosity, fetal growth retardation.

Введение

Одна из важнейших задач акушерства и гинекологии сегодня – снижение материнской и детской заболеваемости и смертности [1]. В течение гестационного процесса организм женщины претерпевает существенные функциональные изменения в работе всех органов и систем, целью которых является вынашивание здорового потомства. Однако не все изменения благоприятно сказываются на организме самой матери. Поэтому в извечном споре, что же такое беременность – физиология или патология, до сих пор не удается поставить точку. Ярким примером являются изменения в сердечно-сосудистой и кровеносной системах. Идеальные реологические свойства крови необходимы для полноценного трансплацентарного транспорта биологически активных веществ как от матери, так и обратно. Кровь является неньютоновской жидкостью, в связи с чем ее движение внутри сосудистого русла зависит от ее вязкопластичных свойств, и требует определенного усилия для обеспечения поступательности. В свою очередь текучесть крови определяется ее концентрацией, отраженной в гематокрите и некоторых циркулирующих в ней белках [2]. Вместе с тем оптимальная наполняемость артериального и венозного русла обеспечивается изменениями в сердечной деятельности, пропускной способности сосудов, функциональном состоянии вен [3]. Поэтому для беременности характерна физиологическая гемодилюция, улучшающая текучесть и снижающая вязкость крови, увеличение объема циркулирующей крови, увеличение частоты сердечных сокращений, сердечного выброса, снижение общего периферического сопротивления сосудов, то есть комплекс изменений, носящих, по нашему мнению, адаптационный характер.

Однако обратной стороной такой адаптации становятся анемия, варикозное расширение вен и в некоторых случаях артериальная гипертензия, которые влияют на перинатальные исходы.

В своем исследовании мы поставили цель выявить взаимосвязи концентрационных показателей крови и особенностей течения гестации у беременных женщин с хроническими заболеваниями вен.

Материал и методы

Обследовано 70 беременных женщин в возрасте 23–36 лет во втором триместре беременности. В исследование были включены беременные женщины, не имеющие видимых проявлений варикозной болезни, но предъявляющие жалобы, характерные для хронических заболеваний вен (болезненность и чувство распирания в области икроножных мышц, в проекции вен, утомляемость, отечность, зуд в нижних конечностях), которые появлялись к вечеру, купировались физической нагрузкой, а также без клинических и лабораторных признаков анемии, с гемоглобином выше 110 г/л. Первичный анализ показал, что в данной возрастной группе беременных женщин с признаками хронических заболеваний вен во втором триместре беременности уровень гемоглобина в среднем равнялся 118,4 г/л (± 95% ДИ 116,7–120,0 г/л).

В основную группу распределили 30 беременных с уровнем гемоглобина выше на одно стандартное отклонение (126,6 г/л), в контрольную группу – 40 беременных с уровнем гемоглобина 110–126,6 г/л.

Проверка нормальности распределения проводилась с применением критерия Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Для описания количественных показателей, имевших нормальное распределение, использовалось среднее арифметическое и стандартное отклонение (M) и (SD) соответственно. Если распределение количественных данных отличалось от нормального, данные описывались с приме-

нением медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей (Q_1; Q_3). Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное число и относительную величину в процентах.

Оценка групповых различий количественных показателей с нормальным распределением осуществлялась с использованием данных параметрической статистики с применением t-критерия. Сравнение количественных показателей, имевших распределение, отличное от нормального, а также качественных и ранговых показателей осуществлялось с применением методов непараметрической статистики таблиц 2x2 с использованием критерия хи-квадрат. Для оценки различий за критический уровень значимости принималось значение $p<0,05$.

Для статистической обработки использовалась программа Statistica for Windows 10.0.

Результаты и их обсуждение

Средний возраст беременных в основной и контрольной группах не имел статистических различий и составлял 30,1 (6,3), и 28,8 (5,3) соответственно (p=0,06). В основной группе первородящих было 16 (53,3%), повторнородящих – 14 (46,6%), в контрольной группе – 14 (46,6%) первородящих и 26 (65%) повторнородящих.

Первое, на что мы обратили внимание – это динамика концентрационного показателя гемоглобина в течение гестации.

Ретроспективный анализ позволил обнаружить, что на ранних сроках гестации показатель гемоглобина у женщин основной группы составлял 131,3 г/л (± 95% ДИ 128,3–134,3 г/л). К 16 неделе гестации он снижался, достигая в среднем 129,3 г/л (± 95% ДИ 126,7–131,9 г/л), практически оставаясь без изменений далее.

Однако средние цифры не отражали истинного разнообразия процессов. Например, у определенной части женщин (20%) показатель гемоглобина к концу беременности динамически возрастал (достигая значений 140–149 г/л), у другой части (30,7%) снижался и не превышал в итоге 126 г/л. В оставшейся половине случаев практически не менялся.

В контрольной группе динамика носила иной характер. Так, в первом триместре среднее значение Hb равнялось 125,4 г/л (± 95% ДИ 118,7–132,1 г/л) и отличалось от такового в основной группе на уровне тенденции (t=1,73, p=0,08). К 20–21 неделям изучаемый параметр опускался до минимальных цифр – 113,2 г/л (± 95% ДИ 120,2–116,1 г/л). На этом сроке у 22% женщин появлялись признаки анемического синдрома. К моменту родов уровень гемоглобина несколько повышался, он равнялся 118, 5 г/л (± 95% ДИ 117,2–119,7 г/л), а анемия не выявлялась. В целом описываемые особенности у пациенток контрольной группы соответствовали типичным закономерностям изменения концентрационных показателей крови в процессе беременности.

Различные осложнения беременности встречались у пациенток в обеих группах. В основной группе у большинства пациенток беременность осложнялась угрозой прерывания. Ретроспективный анализ течения беременности помог установить, что у 46,6% обследованных угроза прерывания развивалась в первом триместре, что было в 1,6 раза больше, чем в контрольной группе (χ^2=3,6, p=0,05). Во втором и третьем триместрах частота угрозы прерывания беременности составляла в среднем 21,1%. Тем не менее 96,6% пациенток сумели доносить беременность и родили в срок.

Еще одной находкой оказались ультразвуковые признаки фетоплацентарного страдания. Оценивали такие УЗИ-показатели, как толщина, локализация, степень зрелости плаценты. У пациенток основной группы в 26,6% случаев подобные признаки выявлялись при проведении ультразвукового скрининга второго триместра, что статистически отличалось от показателей пациенток контрольной группы (χ^2=15,6, p=0,0001), а к 32–36 неделям встречаемость данных признаков возрастала до 36,6%.

Признаки внутриутробного страдания плода у пациенток основной группы во II триместре определялись в одном наблюдении (3,3%), а в III триместре – в 26,6%.

В контрольной группе ультразвуковые отклонения в описании плацент наблюдались в 22,5% наблюдений и сопровождались признаками хронической гипоксии (по данным КТГ и допплерометрии), в 5% наблюдений (χ^2=10,13, p=0,0015).

По данным ультразвукового исследования, у женщин основной группы задержка внутриутробного роста плода (ЗВУР) обнаруживалось в III триместре в 43,3% случаев. В контрольной группе подобные проявления выявлены у 2 беременных (5%), что имело статистическую значимость (χ^2=19,32, p=0,00).

Оценка количества околоплодных вод (ОПВ) позволила выявить закономерный паттерн – частота встречаемости патологии ОПВ была одинаковой в обеих группах (около 30%). Однако в основной группе в большинстве наблюдений (у 14 из 17 беременных) маловодие было умеренным, а в контрольной (у 12 из16 беременных) – незначительным.

Пациентки обеих групп родили в срок. Принципиальным различием в исходах родов оказалась масса новорожденных. Так, в основной группе она составила в среднем 3057 г (± 95% ДИ 2927,9–3186,2 г), а в контрольной – 3488 г (± 95% ДИ 3362,1–3614,6 г), что имело статистические различия (t=4,79, p=0,00006). Важно отметить, что у новорожденных детей в основной группе чаще диагностировали СЗРП – 43,3% наблюдений, что было ожидаемо, учитывая данные УЗИ в третьем триместре. Анализ массы новорожденных внутри основной группы показал, что с массой тела более 3500 г родилось 10% детей, более 4000 г – 1 (3,3%), а более половины детей родились (53,3%) в состоянии гипоксии, из них в 30% гипоксия была средней или тяжелой степени. На второй этап выхаживания были переведены 16,7% новорожденных основной группы.

В контрольной группе наблюдалась обратная картина. Более трети детей родились с массой тела более 3500 г (32,5%), тогда как маловесными – только 5%. Неонатальный период протекал физиологически у большинства новорожденных, только в 8% наблюдений потребовалось дальнейшее обследование и лечение.

По устоявшемуся среди акушеров-гинекологов мнению неблагоприятные перинатальные исходы связаны с нарушением архитектоники плаценты. Действительно, при гистологическом исследовании последов родивших женщин основной группы обнаруживался отек пуповины (50%), отек амниона (40%), гиперемия (30%) и гипоплазия (20%) терминальных ворсин. В 23,4% случаев были найдены кро-

воизлияния в ткань пуповины. Вероятно, морфологические изменения плаценты являлись отражением тех факторов, которые могли оказать влияние на рост и развитие плода.

На следующем этапе нашего исследования изучались реологические свойства крови с помощью ротационного микровискозиметра МВР-1 «Росинка», а именно: вязкость цельной крови при скоростях сдвига в диапазоне от 25 до 250 $с^{-1}$. Вязкость цельной крови при низких скоростях сдвига отражает состояние гемореологических процессов в микроциркуляторном русле и носит название структурной. Высокие скорости сдвига (200–400 $с^{-1}$) достигаются in vivo в аорте, магистральных сосудах. Динамическая вязкость крови в подобных случаях связана с пластичностью эритроцитов и формой клеток. [1, 4, 5].

Структурная и динамическая вязкость крови оценивали у 20 пациенток основной и 20 пациенток контрольной групп при скоростях сдвига 25 $с^{-1}$, 150 $с^{-1}$ и 250 $с^{-1}$. В основной группе вязкость цельной крови при скорости сдвига 25 $с^{-1}$ равнялась 10,46 (4,55) сПз, при скорости сдвига 150 $с^{-1}$ этот показатель составил 3,08(0,78) сПз, а при 250 $с^{-1}$ – 1,85(0,21) сПз. В контрольной группе показатель вязкости равнялся 5,21 (4,75) сПз, 2,16 (0,27) сПз и 1,54 (0,09) сПз соответственно. Примечательно, что у беременных основной группы структурная вязкость крови при низких скоростях сдвига превышала уровень в контрольной группе в 2 раза ($t = 4,80$, $p = 0,005$). Результаты оценки вязкости крови позволили сделать важное заключение о том, что в сосудах микроциркуляторного русла и межворсинчатого пространства, в значительной степени нарушаются реологические свойства крови, что может быть объяснением их возможного влияния на плацентарный кровоток, обеспечивающий потребности плода.

Заключение

Результаты нашего исследования наглядно демонстрируют, что формирующаяся в течение гестации умеренная гемоконцентрация, может оказывать негативное влияние на течение беременности и перинатальные исходы. Закономерным паттерном, по нашим данным, является формирование гемоконцентрации во время первой беременности. Комбинация ультразвуковых признаков нарушенной функции плаценты и гемоконцентрации является предиктором формирования недостаточной функции плаценты с реализацией в СЗРП.

Литература/References

1. Акушерство: национальное руководство / Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. 2-е изд. М: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 1200 с. [Aylamazyan E.K., Kulakova V.I., Radzinsky V.E., Savel'eva G.M., editors. Akusherstvo. National leadership. 2-nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 1200 p. (In Russ.)]

2. Интенсивная терапия. Реанимация. Первая помощь. Учебное пособие / Под ред. В.Д. Малышева. М: Медицина, 2000. 464 с. [Malyshev V.D., editor Intensivnaya terapiya. Reanimatsiya. Pervaya pomoshch. Textbook. Moscow: Meditsina; 2000. 464 p. (In Russ.)]

3. Kametas N.A., Krampl E., McAuliffe F. et al. Haemorheological adaptation during pregnancy in a Latin American population. *Eur. J. Haematol*. 2001;66:305–311.

4. Clark S.L., Cotton D.B., Hankins G.D. et al. Critical Care Obstetrics. 3-rd Edition Blackwell Science. Massachusetts, 1997. P. 3–32.

5. Yazdani M., Tadbiri M., Shakeri S. Maternal hemoglobin level, prematurity, and low birth weight. *Int. J. Gyncol. Obstet*. 2004;85. P. 163–164.

УДК: 616.311-078 DOI 10.24411/2220-7880-2021-10156

ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ И КИСЛОТНОСТИ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ НА ВЕГЕТАЦИЮ БАКТЕРИЙ *AGGREGATIBACTER ACTINOMYCETEMCOMITANS*

[1]Коледаева Е.В., [1,2]Козвонин В.А., [1]Коледаева А.К., [1]Жукова Е.Д.

[1]ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: auirini@gmail.com
[2]ФГБОУ ВО Вятский государственный университет, Киров, Россия (610000, г. Киров, ул. Московская, 36), e-mail: niokgma@yandex.ru

Цель: выявление наличия бактерии *Aggregatibacter actinomycetemcomitans (A. actinomycetemcomitans)* в ротовой полости методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в зависимости от антиоксидантной активности ротовой жидкости и её кислотности. Проанализированы полученные данные о частоте распространения *A. actinomycetemcomitans* на слизистых оболочках полости рта 48 студентов в возрасте 18–22 лет, обучающихся в Кировском государственном медицинском университете в период с марта по декабрь 2018 года. Изучены показатели антиоксидантной активности и кислотности ротовой жидкости методом индуцированной биохемилюминесценции и pH-метрии. Выявлена зависимость персистенции *A. actinomycetemcomitans* от показателя кислотности ротовой жидкости, в то время как корреляция между выделением микроорганизма и антиоксидантной активностью ротовой жидкости отсутствует. *A. actinomycetemcomitans* считается одной из пяти основных пародонтопатогенных бактерий. Она встречается в 70% случаев у больных с пародонтитом, а также является возбудителем ряда патологических состояний внутренних органов, в частности, в 3% всех случаев инфекционного эндокардита считается этиологическим фактором. Также были описаны случаи выделения данного возбудителя у пациентов с менингитом, абсцессом мозга, эндофтальмитом, инфекциями кожи и мягких тканей, паротитом, септическим артритом, остеомиелитом, пневмонией и перикардитом.

Ключевые слова: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, антиоксидантная активность ротовой жидкости, кислотность ротовой жидкости, полимеразная цепная реакция.

INFLUENCE OF ANTIOXIDANT ACTIVITY AND ORAL FLUID ACIDITY ON THE VEGETATION OF *AGGREGATIBACTER ACTINOMYCETEMCOMITANS*

[1]Koledaeva E.V., [1,2]Kozvonin V.A., [1]Koledaeva A.K., [1]Zhukova E.D.

[1]Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610998, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: auirini@gmail.com
[2]Vyatka State University, Kirov, Russia (610000, Kirov, Moskovskaya St., 36), e-mail: niokgma@yandex.ru

The objective of the research is to detect the presence of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in the oral cavity using polymerase chain reaction (PCR) depending on the state of antioxidant activity and pH of the oral fluid. The data on the occurrence of the microorganisms in 48 students aged from 18 to 22 years, studying at Kirov State Medical University in March-December 2018, were analyzed. The levels of oral fluid antioxidant activity and acidity were evaluated using induced biochemiluminescence and pH-metry. The dependence of the presence of bacteria on the oral fluid acidity index was revealed. At the same time, no correlation between the release of a microorganism and the oral fluid antioxidant activity was observed. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* is considered one of the five major periodontopathogenic bacteria. It occurs in 70% of cases in patients with periodontitis. It causes a number of internal organ disorders as well, for example, 3% of all cases of infective endocarditis are triggered by *Aggregatibacte ractinomycetemcomitans.* Meningitis, cerebral abscess, endophthalmitis, skin and soft tissue infections, mumps, septic arthritis, osteomyelitis, pneumonia and pericarditis caused by this pathogen have also been reported.

Keywords: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, oral fluid antioxidant activity, oral fluid acidity, polymerase chain reaction method.

Введение

Заболевания пародонта широко распространены в мире и представляют серьезную проблему для здоровья полости рта как в развитых, так и в развивающихся странах. Одним из ключевых проявлений данных хронических воспалительных заболеваний является разрушение тканей пародонта, которое происходит вследствие воспалительной реакции, вызванной размножением бактерий зубной биопленки [1]. Основным этиологическим фактором пародонтита в настоящее время считаются пародонтопатогенные бактерии. Одной из них является *Aggregatibacter*

actinomycetemcomitans (A. actinomycetemcomitans). A. actinomycetemcomitans – важный первичный пародонтальный патоген, известный своей высокой степенью вирулентности [2], он является капнофильным факультативным грамотрицательным анаэробом и способен к внутриклеточному паразитизму в эпителии десны и тканях пародонта. Микроорганизм вырабатывает различные протеолитические ферменты, а также факторы иммуносупрессии и лейкотоксин, которые повреждают иммунную систему организма, разрушая нейтрофильные гранулоциты, макрофаги и ингибируя активность лимфоцитов. Отмечается высвобождение цитокинов и, как следствие, деструкция тканей. *A. actinomycetemcomitans* может проникать через эпителиальный барьер, поэтому исключительно инструментальной очистки недостаточно для уменьшения колонизации. Для *A. actinomycetemcomitans* доказана возможность распространения в человеческой популяции по типу экзогенного возбудителя. При всем этом *A. actinomycetemcomitans* часто является частью микрофлоры полости рта большинства людей. Встречается в 90% случаев при локализованном агрессивном периодонтите и в 30–50% – при тяжелом периодонтите у взрослых [3]. Распространенность исследуемого возбудителя среди человеческой популяции очень разнообразна и зависит от множества факторов (возраста, состояния иммунитета, места жительства, образа жизни и пр.) [3]. В научных работах последних лет имеются данные о том, что пародонтопатогенные микроорганизмы участвуют в развитии многих заболеваний различных органов. Они попадают в кровоток через различные раны или изъязвления в полости рта, а также при стоматологических манипуляциях [4]. Естественной средой обитания *A. actinomycetemcomitans* является ротовая полость, но он может быть выделен и при внеоральной патологии – генерализованной бактериемии, септицемии, эндокардите, атеросклеротических заболеваниях, пневмонии, кожных инфекциях, остеомиелите, инфекционном артрите, инфекциях мочевыводящих путей, различных видах абсцессов. Таким образом, возможно выделение данной культуры из желудочно-кишечного тракта, сердца, легких и мозга [3,4]. Поэтому выявление *A. actinomycetemcomitans* в ротовой полости и исследование взаимосвязи ее наличия с определенными физиологическими параметрами – антиоксидантной активностью (АОА) и кислотностью (pH) слюны – является актуальной исследовательской задачей.

Существует несколько методов обнаружения изучаемого микроорганизма. *A. actinomycetemcomitans* является требовательным к питательным средам. На кровяном агаре образует серовато-белые колонии без гемолиза. Являясь микроаэрофильным, он требует присутствия 5–10% углекислого газа, оксидаза-отрицательный, каталаза-вариабельный. Бактериологический метод играет значительную роль в получении необходимой информации для выбора схем антибиотикотерапии, а также для мониторинга и оценки эффективности терапии. Однако вышеописанный метод имеет некоторые недостатки с точки зрения чувствительности и скорости идентификации. В связи с этим в настоящее время основными методами диагностики являются иммунологические и молекулярно-генетические методы. Метод твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) основан на выявлении антигенов токсинов и адгезинов *A. actinomicetemcomitans* (лейкотоксин, летальный токсин гигантских клеток, а также адгезин EmaA). В иммуносерологических тест-системах применяются конъюгаты антител с пероксидазой хрена, рекомбинантный летальный токсин гигантских клеток *A. actinomycetemcomitans* [5].

Среди молекулярно-генетических методов детекции микроорганизмов чаще в клинической практике применяют полимеразную цепную реакцию (ПЦР)[6]. Принцип метода ПЦР заключается в многократном дублировании (амплификации) анализируемых участков ДНК во время повторяющихся температурных циклов. ПЦР является разновидностью экспрессных методов [7]. ПЦР – диагностика позволяет обнаружить пародонтопатогенные бактерии, гены антибиотикорезистентности возбудителей, факторов их патогенности и назначить при необходимости оптимальный курс антибиотикотерапии [8]. Для индикации микроорганизмов с помощью ПЦР могут применяться комплексные наборы с мультипраймерами, например, «Multident-5», «Пародонтоскрин». Они содержат праймеры для выявления *Prevotella intermedia, Tannerella forsythia, Treponema denticola, A. actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis,* что позволяет идентифицировать ДНК основных пародонтопатогенных бактерий в одном образце. Среди достоинств этого метода можно выделить то, что тест дает возможность получить комплексную картину спектра условно-патогенной микрофлоры полости рта у пациентов с пародонтитом, как при первичном обследовании, так и в динамике антимикробного воздействия. В нашей исследовательской работе применяли монопраймерный набор «КОМИТАНС» («Литех»), который позволяет выявить только одного возбудителя – *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Применение мультипраймерных систем планируется на следующем этапе научно-исследовательской работы, при этом лабораторное заключение, основанное на результатах генотипирования микроорганизмов, должно учитываться врачом стоматологом в практической деятельности [9].

Цель: выявление наличия *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* в полости рта у студентов Кировского государственного медицинского университета методом ПЦР в зависимости от антиоксидантной активности слюны и её кислотности.

Материал и методы

Исследование осуществлялось в лаборатории кафедры биологии ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России в различные сезонные периоды (март – декабрь) 2018 года. Перед приемом материала не рекомендовалось чистить зубы и использовать ополаскиватели. Было обследовано 48 студентов в возрасте 18–22 лет. В зависимости от наличия *A. actinomycetemcomitans* они делились на две группы (30 человек с выявленной бактерией и 18 – с отсутствием бактерии в ротовой полости). В асептических условиях были взяты образцы ротовой жидкости объемом 1 мл, а также содержимое пародонтальных карманов и зубной бляшки, доставленых в лабораторию в течение одного часа. Из клинического материала выделяли ДНК в соответствии с инструкцией, прилагаемой к тестовому набору «ДНК-Экспресс» («Литех») [10].

Амплификацию проводили на термоциклере «Циклотемп-4» с использованием набора КОМИ-

ТАНС («Литех») [11]. Температурные режимы: денатурация осуществлялась при 93 °С, отжиг – при 59 °С, элонгация – при 72 °С; всего было проведено 35 циклов. Разделение продуктов амплификации было выполнено методом горизонтального электрофореза в 1,5% агарозном геле в сравнении с тестовыми контрольными образцами.

Индуцированная хемилюминесценция была проведена путем измерения биохемилюминометром Lum-100 интенсивности свечения ротовой жидкости в течение 1 минуты. Метод основан на определении активности свободнорадикальных реакций в исследуемом образце. Реакция среды ротовой жидкости определялась с помощью pH-метра «Эксперт-001».

Статистический анализ данных включал описание учетных признаков, оценку статистической значимости различия изучаемых выборочных данных, а также факторный анализ. Оценка нормальности распределения изучаемых количественных данных выполнена с помощью критерия Колмогорова – Смирнова и показала, что значение изучаемых количественных признаков близко к нормальному ($p>0,05$), это позволило использовать для описания количественных данных параметры нормального распределения – среднюю арифметическую (M) и среднее квадратическое отклонение (±σ). Оценка статистической значимости различия количественных данных выполнена с помощью критерия Стьюдента для независимых выборок. В качестве критического уровня статистической значимости различия (p) выбрано $p<0,05$. Статистическая обработка выполнена с помощью программных пакетов Microsoft Excel и Statistica 10.0.

Результаты и их обсуждение

Выявлено, что *A. actinomycetemcomitans* присутствует у 30 студентов, а отсутствует – у 18. Частота персистенции *A. actinomycetemcomitans* составила 62,5% от общего количества обследованных. Средняя кислотность ротовой жидкости в зависимости от наличия бактерии равнялась соответственно: 7,45 и 7,935 pH. В целом pH ротовой жидкости варьировала в пределах от 7,38 до 8,08, что позволило сделать вывод о наличии щелочных и нейтральных сред в полости рта. Антиоксидантная активность ротовой жидкости в среднем по двум группам была равной 0,049 и 0,045 и не имела достоверных отличий, при этом диапазон колебаний в целом составлял от 0,027 до 0,073 (таблица).

Таблица

Частота вегетации *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* в зависимости от реакции среды и антиоксидантной активности

Группы и количество / Показатель	Группа испытуемых с выявленной *A. actinomycetemcomitans*	Группа испытуемых с отсутствием *A. actinomycetemcomitans*
	30	18
pH	7,45 ± 0,14**	7,935 ± 0,07**
АОА, усл. ед.	0,049 ± 0,02*	0,045 ± 0,02*

*Примечание: *p>0,05 (различия недостоверны); **p<0,01.*

Выявление различных компонентов микробиома ротовой полости в зависимости от определенных биохимических и физиологических параметров имеет актуальное значение для профилактики заболеваний ротовой полости. Учитывая полученную в исследовании корреляцию и простоту определения pH ротовой жидкости, можно проводить данное исследование для прогнозирования наличия *A. actinomycetemcomitans* (в первую очередь у лиц с более высокой кислотностью). Применение мультипраймерных наборов для одновременной ПЦР диагностики нескольких видов микроорганизмов в ротовой полости позволит установить аналогичные зависимости, поэтому следующим этапом планируется продолжение данной научной работы с тест-системой «Мультидент-5» (выявляемые пародонтопатогены – *Prevotella intermedia, Tannerella forsythia, Treponema denticola, Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis).*

Выводы

1. Частота персистенции *A. actinomycetemcomitans* у обследуемых составила 62,5% от общего количества.

2. *A. actinomycetemcomitans* был выявлен преимущественно у лиц с нейтральной кислотностью ротовой жидкости.

3. Средние показатели АОА не имели достоверного различия в большей степени, что указало на отсутствие взаимосвязи наличия *A. actinomycetemcomitans* от данного фактора в полости рта обследуемых.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Minic I., Pejcic A. Pathogenesis of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in Periodontitis. Department of Periodontology and Oral Medicine. Faculty of Medicine. University of Nis. Serbia, 2019.

2. Joshi V.M., Bhat K.G., Kugaji M.S., Ingalgi P.S. Occurrence of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in Indian chronic periodontitis patients and periodontally healthy adults. 2016.

3. Данилов А.И., Кречикова О.И. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans:* клиническое значение, диагностика, антимикробная терапия // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012. Т. 14. № 4. С. 276–279. [Danilov A.I., Krechikova O.I. Aggregatibacter actinomycetemcomitans: clinical significance, diagnosis, antimicrobial therapy. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2012;14(4):276–279. (In Russ.)]

4. Николаева Е.Н., Царев В.Н., Ипполитов Е.В. Пародонтопатогенные бактерии – показатели риска возникновения и развития пародонтита (Часть I) // Стоматология для всех. 2011. № 3. С. 4–9. [Nikolaeva E.N., Tsarev V.N.,

Ippolitov E.V. Periodontal pathogenic bacteria – indicators of the risk of the onset and development of periodontitis (Part I). *Stomatologiya dlya vsekh*. 2011;3:4–9. (In Russ.)]

5. Вертиева Е.Ю. Характеристика токсинов и адгезинов *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* и *Porphyromonas gingivalis* – возбудителей агрессивных форм пародонтита человека: автореф. дис. … канд. мед. наук. ФГБОУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии». Москва, 2011. 112 p. [Vertieva E.Yu. Kharakteristika toksinov i adgezinov *Aggregatibacter actinomycetemcomitans i Porphyromonas gingivalis* – vozbuditelei agressivnykh form parodontita cheloveka [dissertation]. Research Institute of Epidemiology and Microbiology. Moscow; 2011. 112 p. (In Russ.)]

6. Грудянов А.И. Пародонтоз. М.:Медицинское информационное агентство. 2009. 336 с. [Grudyanov A.I. Parodontoz. Moscow: Medical Information Agency; 2009. 336 p. (In Russ.)]

7. Закиров Т.В., Ворошилина Е.С., Бимбас Е.С., Стати Т.Н., Брусницына Е.В. Анализ микробиологического статуса пародонтальных карманов у больных с тяжелым генерализованным пародонтитом по данным ПЦР в реальном времени // Проблемы стоматологии. 2012. № 1. С. 4–8. [Zakirov T.V., Voroshilina E.S., Bimbas E.S., Stati T.N., Brusnitsyna E.V. Analysis of the microbiological status of periodontal pockets in patients with severe generalized periodontitis according to real-time PCR data. *Problems of stomatology*. 2012;1:4–8. (In Russ.)]

8. Ребриков Д. В., Саматов Г. А., Трофимов Д. Ю., Семёнов П.А. ПЦР в «реальном времени» / Под ред. Д.В. Ребрикова / 2-е изд., ред. и доп. Москва: БИНОМ. Лаборатория знаний. 2009. 223 с. [Rebrikov D.V., Samatov G.A., Trofimov D.Yu., Semyonov P.A. PCR in «real time». Rebrikov D.V., editor. 2-nd ed., ed. and add. Moscow: BINOM. Laboratoriya znanii. 2009. 223 p. (In Russ.)]

9. Волков А.Н. Апробация тест-системы для одновременного ПЦР-анализа пяти пародонтопатогенных микроорганизмов в биологическом образце // Медицина в Кузбассе. 2014. № 4. С. 14–18. [Volkov A.N. Approbation of a test system for simultaneous PCR analysis of five periodontopathogenic microorganisms in a biological sample. *Medicine in Kuzbass*. 2014;4:14–18. (In Russ.)]

10. Набор реагентов для экспресс-выделения ДНК из буккального соскоба // Литех: все для лабораторной диагностики. [Nabor reagentov dlya ekspress-vydeleniya DNK iz bukkal'nogo soskoba. Litekh: vse dlya laboratornoi diagnostiki. (In Russ.)] Доступно по: http://lytech.ru/product/genetika-cheloveka/vydelenie-dnk/dna-buccal-extraction/ Ссылка активна на 25.12.2020.

11. ДНК-ЭКСПРЕСС // Литех: все для лабораторной диагностики. [DNK-EKSPRESS. Litekh: vse dlya laboratornoi diagnostiki. (In Russ.)] Доступно по: http://lytech.ru/product/infektsionnye-vozbuditeli-cheloveka/vydelenie-dnk-i-rnk-h/reagent-v-probirkakh-dlya-vydeleniya-dnk-iz-bioprob-s-tselyu-posleduyushchego-analiza-metodom-polime/ Ссылка активна на 25.12.2020.

УДК 612.825.57:614.253.4:612.13 DOI 10.24411/2220-7880-2021-10157

ОЦЕНКА ПОРОГОВ ВКУСОВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ПОВАРЕННОЙ СОЛИ У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДНОГО ВЕГЕТАТИВНОГО ТОНУСА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОДИНАМИКИ

Частоедова И.А., Спицин А.П.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: kf17@kirovgma.ru

Цель исследования: выявить особенности порогов вкусовой чувствительности к поваренной соли у лиц юношеского возраста в зависимости от исходного типа вегетативной регуляции и показателей гемодинамики. В исследование были включены практически здоровые добровольцы 18–21 лет (n=139). Было сформировано 4 группы: 1-я – с вегетативным индексом Кердо (ВИК) от -1 до -10,99 усл. ед.; 2-я – с ВИК больше -11 усл. ед.; 3-я – с ВИК от +1 до +10,99 усл. ед. и 4-я – с ВИК больше +11 усл. ед. Проводилось определение порогов вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС), измерение и расчет показателей гемодинамики. Результаты проведенного исследования указывают на сложное межсистемное взаимодействие между вкусовой чувствительностью к поваренной соли и функциональным состоянием сердечно-сосудистой системы у лиц молодого возраста. Так, наиболее высокий порог ПВЧПС выявлен у лиц с выраженной активацией симпатического отдела автономной нервной системы (АНС). Характер и сила корреляционных связей ПВЧПС с показателями гемодинамики зависела как от уровня ПВЧПС (низкий, средний, высокий), так и типа доминирования АНС.

Ключевые слова: порог вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС), вегетативный индекс Кердо (ВИК), тип автономной нервной системы (АНС).

ASSESSMENT OF SALT TASTE SENSITIVITY THRESHOLD IN MEDICAL STUDENTS DEPENDING ON THE INITIAL VEGETATIVE TONE AND HEMODYNAMIC PARAMETERS

Chastoedova I.A., Spitsin A.P.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610998, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: kf17@kirovgma.ru

The study is aimed at revealing piculiarities of taste sensitivity thresholds for salt in adolescents, depending on the initial type of autonomic regulation and hemodynamic parameters. The study included apparently healthy volunteers of 18-21 years old (n = 139). 4 groups were formed: Group 1 – with vegetative Kerdo index (VIC) from -1 to -10.99 relative units (RU); Group 2 – with VIC more than -11 RU; Group 3 – with VIC from +1 to +10.99 RU and Group – 4 with VIC more than +11 RU. Taste thresholds for salt were determined; hemodynamic parameters were measured and calculated. The results of the research done show a complex interaction between salt taste sensitivity and cardiovascular fitness in young people. For example, the highest salt taste sensitivity threshold (STST) was found in individuals with significant activation of the sympathetic nervous system (SNS). The nature and strength of the correlation between STST and hemodynamic parameters depended on both the level of STST (low, medium, high) and the type of the autonomic nervous system (ANS) dominance.

Keywords: salt taste sensitivity threshold, vegetative kerdo index (VIC), type of autonomic nervous system (ANS).

В последние десятилетия кардинально изменилось питание как взрослых, так и детей из-за высокой частоты потребления населением полуфабрикатов, копченых и консервированных продуктов, содержащих большое количество поваренной соли. Избыточное потребление соли может быть обусловлено снижением вкусовой чувствительности рецепторов языка к хлориду натрия, что в свою очередь вызывает непроизвольное увеличение его потребления [1, 2].

Среди многочисленных факторов риска развития артериальной гипертензии повышенное потребление поваренной соли по-прежнему остается недостаточно изученным. Многочисленными исследованиями установлена связь между уровнем порога вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС) и уровнем АД [3, 4] не только у взрослых, но и у подростков [2, 5]. Показано, что риск фатальных и нефатальных случаев мозгового инсульта повышался по мере увеличения ПВЧПС [6]. Выявлены ассоциации высокого ПВЧПС с дислипидемией – одним из факторов развития ССЗ и осложнений [7]. Доказано, что у больных артериальной гипертензией с высоким ПВЧПС более тяжелое течение болезни и частое поражение органов дыхания по обструктивному типу [8]. Высокая распространенность (у 14,8%) высокого ПВЧПС была обнаружена у школьников 9–17 лет г. Тюмени с тенденцией к постепенному повышению чувствительности к соли с возрастом [9].

Имеются единичные исследования, оценивающие взаимосвязь исходного вегетативного тонуса с ПВЧПС. Так, в исследовании Гнатенко Э.П. имеются данные о том, что у подростков 10–13 лет с ваготонией более высокий порог ПВЧПС, чем у детей с эйтонией и симпатикотонией [2].

В настоящее время проблеме оценки ПВЧПС в основном посвящены работы, проведенные на клинических группах, исследования ПВЧПС у неклинических групп малочисленны.

Цель исследования: выявить особенности порогов вкусовой чувствительности к поваренной соли у лиц юношеского возраста в зависимости от исходного типа вегетативной регуляции и показателей гемодинамики.

Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 139 добровольцев (39 юношей и 100 девушек) из числа студентов 2 курса Кировского государственного медицинского университета в возрасте 18–21 лет (средний возраст 19,2±0,09 лет). На момент исследования испытуемые не имели признаков заболеваний и относились к группе практически здоровых лиц.

Пороги вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС) определяли по методике Henkin R., et al. [10] в модификации Константинова Е.Н. с соавт., 1983 [11]. При последовательном нанесении на переднюю треть языка одной капли раствора поваренной соли в разведениях от 0,02% до 2,56% порогом вкусовой чувствительности была та минимальная концентрация хлорида натрия, при которой испытуемый ощущал вкус соли. Исследование было проведено в первой половине дня (с 9.00 до 12.00 часов), не ранее, чем через полтора часа после приема пищи в состоянии относительного покоя. В нашем исследовании за средний уровень ПВЧПС был принят 0,16% раствор хлорида натрия, показатели ниже и выше этого значения – за низкий и высокий порог.

Частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин), систолическое (САД, мм рт. ст) и диастолическое (ДАД, мм рт. ст) артериальное давление измеряли с использованием тонометра цифрового AND (модель UA-888 с сетевым адаптером) в положении сидя на правой руке трехкратно с интервалом в 3 мин. Делали расчеты показателей центральной и региональной гемодинамики: ударный объем крови (УОК, мл), минутный объем крови (МОК, л/мин), ударный индекс (УИ, мл/м^2), сердечный индекс (СИ, л/мин/м^2), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС, дин×с$^{-1}$×см$^{-5}$), удельное периферическое сопротивление (УПСС, дин×с$^{-1}$×см$^{-5}$). Критерии установления уровней нормального артериального давления базировались на клинических рекомендациях российского кардиологического общества «Артериальная гипертензия у взрослых» 2020 года. Из исследования были исключены испытуемые, у которых при измерении показателей была выявлена эмоциональная реакция на саму процедуру исследования, синдром «белого халата».

Статистический анализ результатов исследования был проведен с использованием электронных таблиц Excel и компьютерной программы Statistica Advanced 10 for Windows RU, лицензионный номер136-394-673. Критерий Шапиро – Уилка использовали для проверки на нормальность распределения данных и, если данные подчинялись закону нормального распределения или имели распределение, близкое к нормальному, то результаты представлялись в виде средней арифметической (M) и стандартной ошибки средней (±m). В этом случае для сравнения количественных показателей двух независимых выборок применяли параметрический критерий t-Стъюдента. Результаты непараметрических методов обработки представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 процентилей. Для сравнения двух независимых выборок применяли непараметрический критерий U-Манна

– Уитни. Оценку частоты встречаемости признака осуществляли с помощью критерия хи-квадрат. Корреляционный анализ был проведен по критерию Спирмена. Статистически значимыми считали различия и корреляции при p<0,05.

Результаты исследования

Среднее значение порога вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС) у студентов составило 0,22±0,02%. Показатель не имел достоверных различий у юношей (0,23±0,04%) и девушек (0,22±0,02%). У 29,5% (41 испытуемого) выявлен высокий порог вкусовой чувствительности к поваренной соли, у 47,5% (66 испытуемых) – средний и у 23% (32 испытуемых) – низкий. Достоверных различий по распространенности низкого, среднего и высокого порога у юношей и девушек также не было отмечено. При сопоставлении показателей, характеризующих гемодинамику в 3 группах: 1-я – с низким ПВЧПС, 2-я – со средним ПВПЧС и 3-я – с высоким ПВЧПС мы выявили достоверные различия (p=0,028) среднего значения вегетативного индекса Кердо (ВИК) у студентов с высоким ПВПЧС (0,96±2,61) и средним ПВЧПС (-6,33±2,02). Этот факт также подтверждается достоверно большей (p=0,034) частотой встречаемости студентов с ваготоническим типом регуляции сердечной деятельности в группе со средним ПВЧПС (62,9%), чем аналогичный показатель в группе с высоким ПВЧПС (40%).

Для сравнения ПВЧВС в зависимости от активности симпатического и парасимпатического отдела вегетативной нервной системы все испытуемые были разделены на группы: 1 группа с вегетативным индексом Кердо от -1 до -10,99 усл. ед.; 2 группа – с ВИК больше -11 усл. ед.; 3 группа – с ВИК от +1 до + 10,99 усл. ед. и 4 группа с ВИК больше +11 усл. ед. У студентов 4 группы (с доминированием симпатической системы) ПВЧПС достоверно выше (p=0,026), чем у студентов-симпатотоников с меньшим значением ВИК (табл. 1). У студентов-ваготоников с незначительным доминированием парасимпатической регуляции (1 группа) ПВЧПС достоверно ниже (p=0,042), чем у студентов-симпатотоников с резким преобладанием активности симпатической системы (4 группа).

Таблица 1

Порог вкусовой чувствительности к поваренной соли у студентов в зависимости от активности симпатического и парасимпатического отделов автономной нервной системы (M±m)

Группы/ Значение ВИК, усл. ед.	1 группа, n=27 от -1 до -10,99	2 группа, n=36 > -11	3 группа, n=29 от +1 до +10,99	4 группа, n=20 > +11
ВИК	-5,33±0,59	-20,66±1,48	4,32±0,45	17,54±1,25
ПВЧПС	0,18±0,02*	0,20±0,04	0,17±0,02#	0,33±0,08*#

*Примечание: достоверные различия между группами * – между 1 и 4 группами (p=0,043), # – между 3 и 4 группами (p=0,026).*

У 14 студентов показатели артериального давления соответствовали уровню высокого нормального давления (САД в пределах 130–139 и/или ДАД в пределах 85–89 мм рт. ст.). При сравнении среднего ПВЧПС с показателями студентов с нормальным уровнем артериального давления мы выявили различия данных на уровне тенденций (p=0,057). У студентов с нормальными показателями АД это значение составило 0,21±0,02%, а у лиц с высоким нормальным давлением – 0,34±0,11%.

При низком уровне ПВЧПС выявлены достоверные отрицательные взаимосвязи с МОК (r=-0,47; p=0,009), ОПСС (r=0,56; p=0,001) и ВИК (r=-0,51; p=0,005). При этом ВИК составил -5,19, указывая на доминирование парасимпатического отдела АНС. Определенная отрицательная тенденция ПВЧПС обнаружена с ЧСС (r=-0,34; p=0,06). Значимой связи с ударным объемом крови при данном уровне ПВЧПС не обнаружено. Также не было достоверных связей с АД.

При среднем содержании ПВЧПС (0,016±0,00) значимых взаимосвязей с показателями гемодинамики не выявлено. При высоком содержании ПВЧПС (0,42±0,05) также не обнаружено значимых взаимосвязей с показателями гемодинамики.

Исследование корреляционных связей ПВЧПС с показателями гемодинамики в зависимости от типа АНС показало следующее. При доминировании симпатического отдела АНС (ВИК от 0 до +10) не выявлено значимых связей ПВЧПС с показателями сердечно-сосудистой системы. При этом связь ВИК с ПВЧПС была значимой (r=-0,4; p=0,038). При значениях ВИК от 11 до 32 обнаружены достоверные связи ПВЧПС с АДД (r=-0,47; p=0,038), СрГД r=-0,54; p=0,018), и ДП (r=-0,46; p=0,04). Определенная корреляционная связь ПВЧПС была также с АДС (r=-0,4; p=0,07) и ОПСС (r=-0,43; p=0,058).

При доминировании парасимпатического отдела АНС закономерности корреляционных связей были следующими. При значениях ВИК от 0 до -49 значимых связей ПВЧПС с показателями гемодинамики не выявлено.

Изучение особенностей корреляционных связей ПВЧПС с показателями гемодинамики в зависимости от уровня АД показало следующее. При САД<120 мм рт. ст. и ДАД <80 мм рт. ст. корреляционных связей ПВЧПС с показателями гемодинамики не выявлено. При доминировании парасимпатического отдела значимых связей ПВЧПС с показателями гемодинамики также не обнаружено. При доминировании симпатического отдела значимые связи ПВЧПС выявлены с АДС, причем связь оказалась негативной (r=-0,32; p=0,047). Связи на уровне тенденции были также с СрГД (r=-0,31; p=0,051) и УПСС (r=-0,27; p=0,09).

При САД 120–129 мм рт. ст. и ДАД <80 мм рт. ст. с доминированием симпатического отдела АНС корреляционных связей ПВЧПС с показателями гемодинамики не выявлено, а при активации парасимпатического – только с массой тела (r=0,531; p=0,021).

При САД 130–140 мм рт. ст. и ДАД 80–89 мм рт. ст. значимых связей ПВЧПС с показателями гемодинамики не выявлено. Однако следует отметить, что большая часть испытуемых оказалась с ваготоническим типом АНС.

В группе с САД>140 мм рт. ст. и ДАД>90 мм рт. ст. не выявлено значимых связей ПВЧПС с показателями гемодинамики. Как и в предыдущей группе, большая часть испытуемых также оказалась с ваготоническим типом АНС.

Обсуждение результатов

Соль является для человека одновременно удовольствием и ядом. Ядом соль является в том отношении, что способна повышать артериальное давление и усугублять другие нарушения здоровья. По нашим данным, наиболее высокий порог ПВЧПС выявлен у лиц с выраженной активацией симпатического отдела АНС (ВИК=17,54±1,25). В то же время, как в исследовании Гнатенко Э.П., имеются данные о том, что у подростков 10–13 лет с ваготонией был более высокий порог ПВЧПС, чем у детей с эйтонией и симпатикотонией [2]. Исследования показывают, что существенное влияние на предпочтение соленой пищи влияют условия окружающей среды и условия проведения экспериментов (например, недавнее воздействие на рецепторы), а также текущее состояние субъекта, например, время суток, жажда [12].

Неоднозначность результатов еще связана с тем, что большинство данных получено на лицах с артериальной гипертонией. В наших же исследованиях участвовали молодые люди, не имеющие сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее выявлены определенные связи ПВЧПС с показателями гемодинамики. Характер и сила корреляционных связей зависела как от уровня ПВЧПС (низкий, средний, высокий), так и типа доминирования АНС. Так, при низком уровне ПВЧПС обнаружены значимые связи с ЧСС, МОК и ОПСС при доминировании парасимпатического отдела АНС, но при активации симпатической нервной системы таких связей не было. При среднем содержании ПВЧПС значимые связи выявлены с АДД, СрГД и ДП, но только при выраженной активации симпатического отдела АНС. Определенная корреляционная связь ПВЧПС в этой группе наблюдалась также с АДС и ОПСС. В то же время при ваготоническом типе регуляции таких связей не было.

Таким образом, наши результаты указывают на сложное межсистемное взаимодействие между вкусовой чувствительностью к поваренной соли и функциональным состоянием сердечно-сосудистой системы у лиц молодого возраста [13]. Выявленные закономерности этих взаимоотношений в зависимости от уровня артериального давления и доминирующего типа АНС сопоставимы с литературными данными [4]. Полученные нами результаты дополняют данные исследований вкусовой чувствительности к поваренной соли у лиц молодого возраста.

Вследствие того, что полученные результаты являются начальным опытом в изучении особенностей порогов вкусовой чувствительности к поваренной соли у лиц юношеского возраста с различным исходным типом вегетативной регуляции, возникает большое количество вопросов, ответы на которые позволят получить новые знания о роли избыточного потребления соли в механизмы повышения артериального давления.

Выводы

1. Почти у трети обследованных студентов выявлен высокий порог вкусовой чувствительности к поваренной соли, что можно оценивать как фактор риска развития артериальной гипертензии. У студентов с высоким и нормальным АД повышается ПВЧПС.

2. Уровень порога вкусовой чувствительности к поваренной соли зависит от степени преобладания активности симпатического и парасимпатического отдела вегетативной нервной системы: при явном доминировании симпатической нервной системы самый высокий ПВЧПС.

3. При высоком ПВЧПС нарушаются корреляционные взаимосвязи с показателями гемодинамики. Корреляционные взаимосвязи определяются типом АНС: при явном доминировании симпатического отдела устанавливаются отрицательные корреляционные связи умеренной силы. С повышением показателей артериального давления также нарушаются корреляционные взаимосвязи с ПВЧПС.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Бабкин А.П., Головко Т.В., Романова М.М. Тест с нагрузкой поваренной солью как индикатор эффективности антигипертензивной терапии у больных с диабетической нефропатией // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 12 (7). С. 1180–1184. [Babkin A.P., Golovko T.V., Romanova M.M. Test with a load of table salt as an indicator of the effectiveness of antihypertensive therapy in patients with diabetic nephropathy // *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovanii*. 2016; 12 (7):1180–1184. (In Russ.)]

2. Гнатенко Э.П. Чувствительность к поваренной соли и экскреция натрия у подростков с гипертензивным вариантом синдрома вегетативной дистонии//Вестник Ивановской медицинской академии, 2007. Т. 12, № 1–2. С. 44–46. [Gnatenko E.P. Sensitivity to table salt and sodium excretion in adolescents with a hypertensive variant of vegetative dystonia syndrome. *Vestnik Ivanovskoi meditsinskoi akademii*. 2007; 12(1-2):44–46. (In Russ.)]

3. Максикова Т.М., Калягин А.Н., Толстов П.В. Избыточное потребление поваренной соли: эпидемиологическое значение и стратегии управления // ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ. 2019. Т. 5, № 1. С. 38–54. [Maksikova T.M., Kalyagin A.N., Tolstov P.V. Excessive consumption of table salt: epidemiological significance and management strategies. *ORGZDRAV*: *novosti, mneniya, obuchenie. Vestnik VShOUZ*. 2019; 5(1): 38–54. (In Russ.)]

4. Семенищева Е.А., Стрежнева М.В., Машанская А.В., Бердницкая М.Е., Абрамович С.Г., Дробышев В.А. Вкусовая чувствительность к поваренной соли у здоровых людей и больных артериальной гипертонией // Сибирский медицинский журнал. 2013. № 6. С. 30–32. [Semenishcheva E.A., Strezhneva M.V., Mashanskaya A.V., Berdnitskaya M.E., Abramovich S.G., Drobyshev V.A. Taste sensitivity to table salt in healthy people and patients with arterial hypertension. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2013;6:30–32. (In Russ.)]

5. Бурцева Т.Е., Николаева Л.А., Баишева Г.М., Яковлева С.Я., Шадрин В.П. Оценка порога вкусовой чувствительности к поваренной соли у детей и подростков Якутии // Сибирский медицинский журнал. 2007. (Приложение к № 2) С. 19–20. [Burtseva T.E., Nikolaeva L.A., Baisheva G.M., Yakovleva S.Ya., Shadrin V.P. Evaluation of the threshold of

taste sensitivity to table salt in children and adolescents of Yakutia. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2007; (suppl. 2):19–20. (In Russ.)]

6. Батюшин М.М. Проспективное исследование влияния порога вкусовой чувствительности к поваренной соли на сердечно-сосудистые осложнения //Российский кардиологический журнал. 2015. № 9 (125). С. 19–24. [Batyushin M.M. Prospective study of the effect of the threshold of taste sensitivity to table salt on cardiovascular complications. *Rossiyskii kardiologicheskii zhurnal*. 2015; 9 (125):19–24. (In Russ.)]

7. Хамидуллаева Г.А., Нагай А.В., Абдуллаева Г.Ж., Хафизова Л.Ш., Шакирова Н.Ш., Каримова Б.Ш. Особенности вкусовой солечувствительности у мужчин и женщин, страдающих артериальной гипертензией // Профилактическая медицина. 2014. № 17 (3). С. 50–54. [Khamidullaeva G.A., Nagay A.V., Abdullaeva G.Zh., Khafizova L.Sh., Shakirova N.Sh., Karimova B.Sh. Features of taste salt sensitivity in men and women suffering from arterial hypertension. *Profilakticheskaya meditsina*. 2014;17 (3): 50–54. (In Russ.)]

8. Аксенова Т.А., Горбунов В.В., Пархоменко Ю.В., Царенок С.Ю. Гипертоническая болезнь у пациентов с высоким порогом вкусовой чувствительности к поваренной соли: фокус на дыхательную систему//Сибирский медицинский журнал. 2013. № 1. С. 66–68. [Aksenova T.A., Gorbunov V.V., Parkhomenko Yu.V., Tsarenok S.Yu. Hypertension in patients with a high threshold of taste sensitivity to table salt: focus on the respiratory system. *Sibirskii meditsinskii zhurnal.* 2013;1: 66–68. (In Russ.)]

9. Гакова Е.И., Акимова Е.В., Кузнецов В.А. Оценка порога вкусовой чувствительности к поваренной соли как одного из факторов риска артериальной гипертензии у школьников Тюмени//Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. № 13 (5). С.4–7. [Gakova E.I., Akimova E.V., Kuznetsov V.A. Assessment of the threshold of taste sensitivity to table salt as one of the risk factors for arterial hypertension in Tyumen schoolchildren. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2014;13 (5): 4–7. (In Russ.)]

10. Henkin R.J., Gill G.R., Barter F.C. Studies of taste thresholds in normal men and in patients with adrenal cortical insufficiency: the role of adrenal cortical steroids and of serum sodium concentration. *J. Clin. Invest*.1963. Vol. 42. P. 727–732.

11. Константинов Е.Н., Некрасова А.А., Гундаров И.А., Дергачева О.В., Мусаев З.М. Определение порогов вкусовой чувствительности к поваренной соли в популяционном исследовании // Бюллетень ВКНЦ АМН СССР. 1983. Т. 6, № 1. С. 30–35. [Konstantinov E.N., Nekrasova A.A., Gundarov I.A., Dergacheva O.V., Musaev Z.M. Opredelenie porogov vkusovoi chuvstvitel'nosti k povarennoi soli v populyatsionnom issledovanii. *Byulleten' VKNTs AMN SSSR*. 1983; 6(1): 30–35. (In Russ.)]

12. Reed DR, Knaapila A. Genetics of Taste and Smell: Poisons and Pleasures // *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2010. Vol.94.P. 213–40. DOI: 10.1016/B978-0-12-375003-7.00008.

13. Turner A, Veysey M, Keely S et al. Interactions between Bitter Taste, Diet and Dysbiosis: Consequences for Appetite and Obesity. *Nutrients* 2018.Vol. 10 (10). P. 1336–145. DOI: 10.3390/nu10101336.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.71-007.23.43 DOI 10.24411/2220-7880-2021-10158

ПАТОЛОГИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С ЭНДОКРИННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

[1]Ефременкова А.С., [2]Крутикова Н.Ю.

[1]ОГБУЗ «Детская клиническая больница», детское поликлиническое отделение № 3, Смоленск, Россия (214000, г. Смоленск, ул. Октябрьской революции, 7), e-mail: davydenkova94@yandex.ru
[2]ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия (214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28)

Нарушение минерализации костной ткани, связанные с ним переломы, в настоящее время считаются не только проблемой взрослых, но и детей и подростков. Проблема состояния костной ткани, несмотря на обилие исследований на данную тему, остается по прежнему актуальной для обсуждения. Проведенный литературный обзор выявил противоречивые факты о роли нарушений кальций-фосфорного обмена и снижения костеобразующих функций у детей с ожирением, сахарным диабетом. В настоящее время показано, что жировая ткань является эндокринным органом, секретирует большое количество биологически активных веществ: лептин, адипонектин, интерлейкин-6 и другие. Известно, что ряд гормонов жировой ткани обладают костнопротективным влиянием, а другие, наоборот, оказывают костнорезорбтивное действие. При сахарном диабете учеными было показано снижение как костной резорбции, так и костного синтеза. Кроме того, снижению костной прочности при сахарном диабете способствует продукция провоспалительных цитокинов, вызванная диабетической микроангиопатией и воспалением костного мозга, а диабетическая нефропатия при сахарном диабете нарушает синтез витамина D в почках, что приводит к уменьшению всасывания кальция и избыточной его потере. Изучение механизмов развития заболевания и его осложнений позволит улучшить раннюю диагностику, разработать эффективные методы лечения как самого заболевания, так и его осложнений, в том числе нарушение фосфорно-кальциевого обмена. По данным различных научных работ, состояние костной системы при различных хронических патологиях чаще исследуется у взрослых.

Ключевые слова: костная ткань, сахарный диабет, ожирение, заболевания щитовидной железы, дети, костная прочность.

PATHOLOGY OF BONE TISSUE IN CHILDREN WITH ENDOCRINE DISEASES

[1]Efremenkova A.S., [2]Krutikova N.Yu.

[1]Children's Clinical Hospital, Children's Clinical Department No. 3, Smolensk, Russia (214000, Smolensk, October Revolution St., 7), e-mail: davydenkova94@yandex.ru
[2]Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia (214019, Smolensk, Krupskaya St., 28)

Impaired bone mineralization, associated fractures, are currently considered not only a problem for adults, but also for children and adolescents. The problem of the state of bone tissue, despite the abundance of research on this topic, remains relevant for discussion. The conducted literature review revealed contradictory facts about the role of calcium-phosphorus metabolism disorders and a decrease in bone-forming functions in children with obesity and diabetes mellitus. It has now been shown that adipose tissue is an endocrine organ, secreting a large amount of biologically active substances: leptin, adiponectin, interleukin-6 and others. It is known that a number of adipose tissue hormones have a bone-protective effect, while others, on the contrary, have a bone-resorptive effect. In diabetes mellitus, scientists have shown a decrease in both bone resorption and bone synthesis. In addition, the production of pro-inflammatory cytokines caused by diabetic microangiopathy and inflammation of the bone marrow contributes to a decrease in bone strength in diabetes mellitus, and diabetic nephropathy in diabetes disrupts the synthesis of vitamin D in the kidneys, which leads to a decrease in calcium absorption and its excessive loss. The study of the mechanisms of the development of the disease and its complications will improve early diagnosis, develop effective methods of treating both the disease itself and its complications, including impaired phosphorus-calcium metabolism. According to various scientific works, the state of the skeletal system in various chronic pathologies is more often studied in adults.

Keywords: bone tissue, diabetes, obesity, thyroid disease, children, bone strength.

В последнее десятилетие отмечаются негативные тенденции в состоянии здоровья детского населения за счет возрастания в общей структуре заболеваемости эндокринной патологии, в том числе и социально значимых заболеваний – сахарного диабета, заболеваний щитовидной железы, полиэндокринных синдромов, задержек роста. Эндокринопатии отличаются разнообразием клинико-морфологических

форм, длительностью течения и последующими нередко развивающимися осложнениями, которые снижают качество жизни, повышают риск инвалидизации у детей и подростков.

Остеопатии являются частым проявлением патологии эндокринных органов. Костная ткань – сложная, метаболически активная, постоянно обновляющаяся за счет процессов костного ремоделирования система. Процесс костного ремоделирования происходит постоянно на протяжении жизни человека, поддерживается двумя видами клеток – остеобластами и остеокластами, которые играют противоположные роли в этом процессе: остеокласты разрушают старую костную ткань, а остеобласты синтезируют костную массу [1]. Костный метаболизм регулируется различными системными (паратгормон, паратиреоидный гормон, кальцитонин, инсулин, соматотропный гормон, тиреоидные гормоны, D-гормон, кальцитриол, глюкокортикостероидные гормоны, женские и мужские половые гормоны и др.) и местными (инсулиноподобные факторы роста I и II и др.) факторами [2]. Нарушение гормонального баланса вследствие различных эндокринопатий проявляется нарушением костно-фосфорного гомеостаза и минеральной плотности кости (МПК), основным регулятором которой является паратгормон (ПГ) [3]. Механизмы воздействия различных гормональных факторов на костный метаболизм активно изучаются. В РФ представлены сведения о высокой распространенности дефицита витамина D во всех возрастных группах населения (в среднем у 80% в общей популяции) [4]. Также известно, что дефицит витамина D отрицательно влияет на состояние костно-мышечной системы, развитие и течение некоторых неинфекционных заболеваний.

Состояние костной ткани при ожирении

Ожирение и остеопения являются двумя из наиболее распространенных хронических заболеваний XXI века. Взаимосвязь между массой тела и минеральной плотностью костной ткани (МПКТ) продемонстрирована уже давно; потеря массы тела часто ассоциируется со снижением МПКТ, и наоборот, избыток массы тела увеличивает образование костной ткани (De Laet et al. 2005) [5]. Однако имеются также данные, показывающие негативное влияние ожирения на МПКТ (Hsu et al. 2006, Premaor et al. 2011) [6, 7]. Жировая и костные ткани, возникающие от единого мезенхимального предшественника, относятся к группе соединительных тканей. В организме млекопитающих эти ткани существуют в костном мозге. Мезенхимальная стромальная клетка (МСК) может давать начало остеобластам, адипоцитам и миоцитам в зависимости от факторов транскрипции, межклеточных внутритканевых взаимодействий, индуцирующих и ингибирующих факторов (интегрины, межклеточные тканевые факторы, гормоны). Взаимоотношения между клетками костной ткани (остеобластами и остеокластами) и жировыми клетками (адипоцитами) позволяют объяснить возможные закономерности развития остеопении, диабета и ожирения. С возрастом меняется состав клеток костного мозга, увеличивается количество адипоцитов, снижается функция остеобластов, повышается активность остеокластов, в результате чего развивается ожирение костного мозга и остеопороз [8, 9]. Адипоциты выделяют в кровоток различные биологические активные белки. На сегодняшний день наиболее изучены и значимы для организма: лептин, адипонектин, ингибитор активатора плазминогена-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-α. В последние годы активно изучается роль лептина и других адипокинов в регуляции остеосинтеза. По оценкам Frühbeck G. и соавт., лептин может оказывать костнопротективное действие путем стимуляции дифференцировки остеобластов, угнетения активности остеокластов и тормозящее действие на костную ткань [10]. По данным P. Ducy и соавт., S. Takeda и соавт., лептин может снижать костную массу через воздействие на симпатическую нервную систему. Ранее существовавшая гипотеза о том, что жировая ткань позитивно влияет на костную ткань опровергнута американскими учеными на добровольцах в 2007 году [11]. Довольно часто при избыточном накоплении жировой ткани отмечается повышение уровня инсулина. Инсулин активирует синтез матрикса костной ткани и образование хряща за счет усиления дифференцировки остеобластов, биосинтеза белка, транспорта аминокислот, стимуляции синтеза коллагена и гиалуроната. Увеличение количества клеток остеобластического ряда, поддержка их дифференцировки – это позитивные эффекты инсулина на костную ткань. Однако инсулин способен усиливать и дифференцировку остеокластов. Повышенный уровень инсулина в крови сопровождается избыточной продукцией эстрогенов, андрогенов и снижением продукции белка, связывающего половые стероиды. В свою очередь повышение уровня половых стероидов, которые подавляют активность остеокластов и, возможно, повышают активность остеобластов, приводит к увеличению костной массы [12]. В ряде работ сообщается о том, что жировая ткань обладает гормональной активностью. Адипоцитами секретируется более 50 различных биологически активных веществ, которые участвуют в регуляции метаболизма, но их роль до конца не изучена. Особый интерес вызывает адипонектин. Остеобласты являются прямыми мишенями адипонектина. Клетки остеобластического ряда имеют адипонектиновые рецепторы (белок AdipoR1), при взаимодействии с которыми адипонектин стимулирует пролиферацию, дифференциацию и минерализацию остеобластов, увеличивает продукцию остеокальцина и коллагена I типа [13]. Позже японскими учеными было показано, что адипонектин стимулирует пролиферацию, дифференцировку и минерализацию остеобластов не только через сигнальные пути AdipoR1, но и аденозинмонофосфат-активированная протеинкиназа (AMP киназы) в аутокринных и/или паракринных модулях [14]. В ходе исследования влияния рекомбинантного адипонектина на формирование остеокластов в системах культуры моноцитов остеобласта и периферической крови было установлено, что адипонектин увеличивал образование остеокластов опосредованно через стимуляцию RANKL и ингибирование продукции остеопротегерина (OPG) в остеобластах [15]. Костный гомеостаз поддерживается равновесием между остеобластным формированием и остеокластической резорбцией кости. Активация АМФ-активированной протеинкиназы (AMPK-пути, АМФК) стимулирует дифференцировку остеобластов и формирование костной ткани за счет усиления специфического для остеобластов транскрипционного фактора RUNX2. Активированный АМПК ингибирует образование

остеокластов и резорбцию костной ткани, возможно, через подавление ядерного фактора активированных Т-клеток c1 (NFATc1). Активация AMPK ингибирует адипогенез, снижая экспрессию основных генов, участвующих в адипогенезе, в том числе PPARy. Сигнальный путь AMPK определяет дифференцировку адипоцитов и остеобластов от мезенхимальных предшественников, регулируя экспрессию Runx2 и PPARy [16].

Сахарный диабет и остеопения

Сахарный диабет и остеопенические состояния относятся к группе неифекционных заболеваний, имеют большую распространенность, имеют высокую медико-социальную значимость, обусловленную снижением качества жизни пациентов, повышением риска инвалидизации и смертности.

В качестве механизмов, обуславливающих связь сахарного диабета с остеопенией, выделяют прямые патофизиологические эффекты самого диабета и состояния, которые участвуют в развитии процесса. Ряд авторов подчеркивает, что физические нагрузки, прием кальция, индекс массы тела играют защитную роль в минеральной плотности костной ткани у больных сахарным диабетом 2 типа [17]. Снижению прочности кости при сахарном диабете способствуют высокий уровень глюкозы (HG) и конечные продукты гликирования (КПГ, advanced glucation end products, AGEs). Остеоциты продуцируют склеростин и активатор рецептора ядерного фактора-лиганд kB (RANKL) и регулируют функцию остеобластов и остеокластов. Гипергликемия повышает экспрессию белка склеростина и мРНК в остеоцитах и тем самым подавляет образование костной ткани. КПГ снижают экспрессию белка RANKL, отвечающего за стимуляцию, дифференцировку и активность остеокластов, и мРНК, в конечном итоге подавляют резорбцию кости. Гипергликемия и КПГ индуцируют апоптоз остеоцитов [18]. Сочетание высокого уровня глюкозы и КПГ ингибирует дифференцировку остеобластов MC3T3-E1 через увеличение экспрессии RAGE [19]. Японскими учеными (2015) было изучено влияние сывороточного уровня глюкозы на пролиферацию и дифференцировку остеобластных клеток по пути фосфоинозитид-3-киназа/AKT (PI3K/AKT). Показано, что повышенные концентрации глюкозы усиливают пролиферацию и минерализацию преостеобластических клеток (MC3T3-E1) путем активации PI3K/AKT, увеличивая экспрессию белка P-AKT, усиливая фактор транскрипции Runx2 (известный как Cbfa), Osterix (OSX), остеопонтин (OPN) и остеокальцин (OCN). Чрезмерно высокие уровни глюкозы (свыше 20 мм) блокировали PI3K/AKT путь через LY294002, специфический ингибитор PI3K, подавляли пролиферацию и остеогенную способность клеток MC3T3-E1 [20]. Okazaki K. и соавт. показали, что КПГ путем уменьшения экспрессии остерикса, увеличения трансформирующего ростового фактора (TGF-β) и подавления стрессовых белков эндоплазматического ретикулума ингибируют остеобластную дифференцировку стромальных клеток ST2 мыши, тем самым блокируют рост клеток и усиливают апоптоз [21]. Рецептор для КПГ (RAGE) экспрессируется остеобластами и остеоцитами [18] и гипергликемия увеличивает экспрессию RAGE [19]. Подавление ремоделирования кости у пациентов с сахарным диабетом связано с тем, что костная ткань, имеющая коллагеновые сшивки из-за КПГ, не обновляется, что и приводит к нарушению её качества. Yang J., Hu H., Zhang Q et al. (2001) было доказано, что гипергомоцистинемия снижает качество костной ткани. Серосодержащая аминокислота гомоцистеин (Hcy), образованная деметилированием метионина, нарушает функцию остеобластов, способствует накоплению КПГ и увеличивает апоптоз остеоцитов. По мнению ученых, увеличение количества КПГ-коллагеновых сшивок нарушает ремоделирование костной ткани. Гипергликемия и КПГ вызывают резистентность остеобластов к инсулиноподобному фактору роста (ИФР-1). Инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) обладает анаболическим влиянием на костную ткань. ИФР-1 экспрессируется в остеобластах, влияет на их дифференцировку аутокринным и паракринным путями. Учеными доказано, гипергликемия и КПГ подавляют усиливающее влияние ИФР-1 на остеобласты, высокий уровень глюкозы значительно ухудшает пролиферативную и функциональные реакции остеобластов на ИФР-1 [22]. Известно также, что ИФР-1 регулирует активность 5-аденозин монофосфат активированной протеинкиназы (АМФК) в клетках различных типов [23]. На ранних стадиях дифференцировки клеток остеобластического дифферона для активации ИРФ-1 необходима АМФК, которая является ключевой молекулой в ИФР-1 – регулируемом моделировании и ремоделировании кости выступает, хотя ее роль при передаче сигналов ИФР-1 до конца не изучена [24]. Gregorio F. et al. (1994) продемонстрировали, что плохой контроль сахарного диабета, сопровождаемый гипергликемией, глюкозурией, стимулирует переход кальция из костного депо и ведет к снижению костной прочности [25]. Европейскими учеными было показано, что у пациентов, страдающих сахарным диабетом, снижаются показатели как костеобразования, так и костной резорбции. У таких больных по сравнению с группой контроля были выявлены более низкие сывороточные уровни маркера костной резорбции с-концевого телопептида и маркеров костеобразования остеокальцина и проколлагена 1-го типа [26]. В созревшей костной ткани остеоцитами секретируется склеростин. Склеростин – это гликопротеин, ингибирующий дифференцировку предшественников остеобластов в зрелые клетки. Уровень склеростина повышается с возрастом, у пациентов с диабетом уровень склеростина связан пропорционально с количеством зрелой костной массы [27]. Склеростин отрицательно влияет на процесс минерализации костной ткани, однако до настоящего времени этот процесс до конца не изучен, высказываются лишь предположения о его прямом или косвенном влиянии через белок, который кодируется фосфат-регулирующим геном, сцепленным с Х-хромосомой. В исследовании WU Y. et al. (2017) было продемонстрировано, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и переломом шейки бедра уровень склеростина был достоверно выше по сравнению с пациентами с переломом шейки бедра, не имеющими сахарного диабета. Кроме того, уровень склеростина был обратно пропорционально связан с уровнем остеокальцина, аминопропептидом коллагена 1-го типа (P1NP), CrossLaps (С-концевые телопептиды коллагена 1-го типа, CTX) [28].

Помимо инсулина β-клетками поджелудочной железы вырабатывается амилин. Амилин-37 аминокислотный пептид, взаимодействует с рецептором

кальцитонина (CALCR), снижает уровень кальция в сыворотке крови, подавляет активность остеокластов и стимулирует функцию остеобластов. В исследовании Horcajada – Molteni M.N. et al. (2001) показано, что амилин улучшал показатели костной прочности у грызунов с сахарным диабетом 1 типа вероятнее всего за счет подавления резорбции и усиления костного формирования [29]. Dacquin R. et al. (2004) в исследованиях in vitro показали, что дефицит амилина приводит к снижению костной массы за счет усиления процессов костной резорбции, при этом процесс костного формирования не изменяется [30]. Исследования, направленные на уточнение механизмов формирования нарушений фосфорно-кальциевого обмена у больных сахарным диабетом, продолжаются.

В последние десятилетия появились научные работы, изучающие влияние кишечных гормонов на метаболизм костной ткани. Еще в 2003 году Henriksen D.B. et al. показали дозозависимое воздействие глюкагоно-подобного полипептида-2 на процессы костной резорбции (ГПП-2) путем активации рецепторов к ГПП-2 на остеокластах [31]. Клетками тонкого кишечника инкретируется глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП), снижающий резорбцию костной ткани, возможно, взаимодействуя с эффектом гипергликемии [32]. Bollag R.J. et al. (2000) было показано, что при активации рецепторов ГИП на остеобластах увеличивалась активность щелочной фосфатазы и повышалась экспрессия м-РНК коллагена I типа [33].

В патогенезе остеопенических состояний при сахарном диабете рассматриваются диабетическая микроангиопатия и воспалительная реакция костного мозга. Продуцируемые провоспалительные цитокины при этих процессах обладают проостеокластогенной активностью, что в конечном итоге приводит к развитию остеопении.

Кроме того, повреждение почек при сахарном диабете существенно нарушает образование витамина D, участвующего в усвоении кальция, поступающего с продуктами питания, потери которого по причине тех же почечных нарушений значительно возрастают. Дефицит витамина D способствует нарушению синтеза и секреции инсулина. Помимо выше сказанного к потере костной прочности могут приводить нарушение синтеза коллагена, изменение кальциевого обмена, гиподинамия (особенно у пациентов с метаболическим синдромом) и др.

Согласно современным представлениям в патогенезе сахарного диабета рассматриваются не только прямые патофизиологические эффекты, но и другие механизмы, связанные с развитием заболевания. Изучение данных механизмов позволит улучшить раннюю диагностику заболевания и диабетических осложнений, разработать информативные методы диагностики, эффективные методы лечения как самого заболевания, так и его осложнений, в том числе нарушение фосфорно-кальциевого обмена. Исследования, направленные на изучение этих механизмов, продолжаются.

Костная ткань и тиреоидные гормоны

Фолликулярными клетками щитовидной железы вырабатываются тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3). Биологическое действие тиреоидных гормонов опосредовано на костную ткань рецепторами тиреоидных гормонов (THRA и THRB). Клетками-мишенями для Т4 и Т3 являются остеобласты и хондроциты. Рецепторы тиреоидных гормонов локализуются не только на тироцитах, но и на большинстве клеток и тканей человека. Каждый из рецепторов тиреоидных гормонов экспрессируется в множестве изоформ. Эффект тиреоидных гормонов на костную ткань двойственный. Т3 путём прямого влияния на остеобласты и хондроциты стимулирует остеогенез, с одной стороны. Воздействуя на тиреоидные рецепторы альфа (TRα), Т3 активирует синтез белка остеокальцина, коллагена I типа, щелочной фосфатазы [33,34]. Трийодтиронин повышает экспрессию мРНК остеобластических клеток, тем самым стимулирует продукцию белков-рецепторов фактора роста фибробластов-1, одной из функций которого является регуляция энхондрального и периостального остеогенеза, стимилирует синтез коллагена 1-го типа, остеокальцина и щелочной фосфатазы, через изменение активности рецепторов к паратиреоидному гормону косвенно корректирует ответ остеобластов на его воздействие. С другой стороны, Т3 стимулирует синтез интерлейкина-6 и интерлейкина-8 (IL-6 и IL-8), простагландина Е2, инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) и его регуляторно связывающих протеинов (IGF-1 BP-2 и BP-4), усиливает эффекты IL-1 и IL-6, повышая остеокластическую активность [34, 35].

Гормоны щитовидной железы играют ключевую роль в линейном развитии скелета. Они необходимы для достижения максимальной костной массы. Избыток тиреоидных гормонов в детском возрасте может привести к преждевременному нарастанию ростовых пластинок и краниальных швов и, наконец, к низкому росту и краниосиностозу. У взрослых избыток гормонов щитовидной железы приводит к ускорению костного образования и потере минеральной плотности. Уменьшается время всех фаз костного ремоделирования, цикл ремоделирования укорачивается почти на 50% (с 200 до 113 дней), активность остеокластов и остеобластов усиливается неодинаково. При тиреотоксикозе интенсификация костной резорбции приводит к развитию синдрома остеопении [36]. За один цикл ремоделирования происходит потеря около 10% костной массы. Многочисленные эпидемиологические исследования указывают на снижение минеральной плотности кости у пациентов с манифестным тиреотоксикозом (по данным Jodar E. et al., 1997; Сипина Л.В. и др., 1997–2001 гг.; Karga H. et al., 2004). У лиц с гипертиреозом наблюдается повышение образования IL-6, которые стимулирует продукцию остеокластов и может быть медиатором паратиреоидного гормона. Российским ученым Вербовой М.В. и соавт. (2002) удалось выявить у молодых женщин с тиреотоксикозом изменения со стороны фосфорно-кальциевого обмена в виде гипокальциемии, гиперфосфатемии, увеличенной экскреции кальция с мочой, повышения уровня ПТГ [37]. По данным эпидемиологических исследований Douglas C. Bauer et al., 1986–1988; Vestergaard P., Mosekilde L., 1983–1996, у пациентов с клинически выраженным тиреотоксикозом отмечалось увеличение риска переломов в 2–4 раза в сравнении с общепопуляционными.

Дефицит гормонов щитовидной железы в детском возрасте приводит к задержке роста, нарушению процессов окостенения. Гипотиреоз вызывает общий гипометаболизм. Низкий уровень гормонов щитовидной железы замедляет процесс костного ремоделирования в 2–3 раза, так как снижается экспрессия мРНК

остеобластов, снижается сывороточная концентрация остеокальцина и щелочной фосфатазы, понижается активность как остеобластов, так и остеокластов [38]. Снижение прямого стимулирующего влияния Т3 на остеобласты и остеокласты, гормональный дисбаланс в организме при дефиците тиреоидных гормонов приводит к нарушению качества костной ткани. Уровень сывороточного кальция и фосфора, уровень кальция и фосфора в моче остаются неизменными. Снижение интенсивности метаболических процессов при дефиците гормонов щитовидной железы изменяет чувствительность рецепторных систем к медиаторам на различных уровнях регуляции. В работе Козловой М.В. (2009) продемонстрировано тормозное влияние низкой концентрации тиреоидных гормонов на процесс костеообразования через снижение уровня кальцитонина и умеренного повышения ПТГ, что в свою очередь приводило к повышению уровня TNF-α, провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1, активирующих остеокласты и подавляющих активность остеобластов [39].

На костную ткань оказывают влияние не только тиреоидные гормоны, но и тиреотропный гормон. Тиреотропный гормон (ТТГ) – гликопротеиновый гормон, состоящий из двух субъединиц (α и β). Свою физиологическую роль осуществляет путем воздействия на рецепторы к тиреотропному гормону (ТТГ-Р), которые располагаются, по мнению учёных, не только в клетках щитовидной железы, но и на поверхности других клеток, в частности, на клетках костной ткани. Через связь ТТГ с рецептором на поверхности клеток происходит активация фосфатидилинозитолфосфатной системы, системы G-протеин-аденилатциклазы (циклический аденозимонофосфат, цАМФ), что ведет к увеличению уровня внутриклеточного кальция и снижению йода. Исследования E. Abe, Marians R.C. et al. (2003) in vivo и in vitro на культурах клеток мышей показали, что ТТГ автономно регулирует активность остеобластических и остеокластических клеток. У исследуемых животных наблюдалось увеличение уровня фактора некроза опухоли (TNF-α), который активирует остеоклатогенез через повышение чувствительности преостеокластов к RANKL-опосредованной дифференцировке. У мышей, гомозиготных по отсутствию рецептора ТТГ, наблюдалось нарушение роста костей и процесс минерализации, а процесс костного ремоделирования не изменялся [40]. Аналогичные исследования были проведены с культурой клеток человека Tsai J.A., Janson A. Et al (2004), где было показано, что при взаимодействии ТТГ с рецептором к нему значительно повышалась экспрессия цАМФ и в меньшей степени концентрация внутриклеточного кальция. Учитывая низкий уровень экспрессии, специфического связывания и цАМФ-сигнализации, ученые предположили о незначительном влиянии ТТГ на костный метаболизм опосредованного через остеобласты. [41]. Однако ученые выяснили, что сходный механизм наблюдается и при взаимодействии с рецепторами кальцитонину и паратгормону. Исследования механизмов влияния ТТГ на костную ткань в настоящее время не дают полной картины о значимости ТТГ в метаболизме костной ткани и требуют дальнейших исследований.

Дисбаланс гормонов щитовидной железы влияет на активность костного ремоделирования и влечет за собой изменение минеральной плотности костной ткани, повышенный риск переломов. Имеющиеся литературные сведения не дают полной картины патофизиологических изменений в костной системе при заболеваниях щитовидной железы, требуют дальнейшего изучения с целью ранней диагностики возможных изменений и разработки профилактики скелетно-мышечных проявлений при заболеваниях щитовидной железы.

Подводя итог можно сказать, что проведенный литературный обзор выявил, что существуют противоречивые данные о роли нарушений кальций-фосфорного обмена и снижения костеобразующих функций у лиц с ожирением, сахарным диабетом. Имеющиеся исследования, посвященные нарушениям метаболизма костной ткани при заболеваниях щитовидной железы, не в полной мере учитывают механизмы участия щитовидной железы в регуляции костного ремоделирования. Данная тема остаётся достаточно актуальной и обсуждаемой. Изучение сочетания различных заболеваний и остеопенических состояний представляется актуальным для понимания механизмов патогенеза этих заболеваний, их клинико-патогенетических особенностей и возможного взаимовлияния.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Manolagas S.C. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocrine Reviews.* 2000; 21(2): 115–137.

2. Аметов А.С., Доскина Е.В. Заболевания эндокринной системы и остеопороз // Русский медицинский журнал. 2004. Т. 12. № 17. С. 1022–1026. [Ametov A.S., Doskina E.V. Diseases of the endocrine system and osteoporosis. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2004. 12(17): 1022–1026. (In Russ.)]

3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2007. 432 с. [Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Fadeev V.V. Endokrinologiya. Moskow: GEOTAR-Media; 2007. 432 p. (In Russ.)]

4. Петрушкина А.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации // Остеопороз и остеопатии. 2018. Т. 21. № 3. С. 15–20. [Petrushkina A.A., Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya. Epidemiology of vitamin D deficiency in the Russian Federation. *Osteoporoz i osteopatii.* 2018. 21(3): 15–20. (In Russ.)]

5. De Laet C, Kanis JA, Oden A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, Eisman JA, Kroger H, Fujiwara S, Garnero P. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporosis International*. 2005. 16 (11): 1330–1338. doi:10.1007/s00198-005-1863-y

6. Hsu Y.H., Venners S.A., Terwedow H.A., Feng Y., Niu T., Li Z., Laird N., Brain J.D., Cummings S.R., Bouxsein M.L. Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2006. 83 (1): 146–154. doi: 10.1093 / ajcn / 83.1.146

7. Premaor M.O., Ensrud K., Lui L., Parker R.A., Cauley J., Hillier T.A., Cummings S., Compston J.E. Risk factors for nonvertebral fracture in obese older women. *Journal of Clinical Endocrinology*. 2011. 96(8): 2414–2421. doi:10.1210/jc. 2011-0076.

8. Sekiya Ichiro, Larson B. L., Smith J.R., Pochampally Radhika, Jian-Guo Cui, Prockop D.J. Expansion of human adult

stem cells from bone marrow stroma: conditions that maximize the yields of early progenitors and evaluate their quality. *Stem Cells*. 2002; 20 (6): 530–541. doi: 10.1634/stemcells.20-6-530.

9. Rodríguez J.P., Montecinos L, Ríos S., Reyes P., Martínez J. Mesenchymal stem cells from osteoporotic patients produce a type I collagen-deficient extracellular matrix favoring adipogenic differentiation. *J Cell Biochem*. 2000. 79 (4): 557–565. doi: 10.1002/1097-4644(20001215)79:4<557::aid-jcb40>3.0.co;2-h.

10. Frühbeck G., Gómez-Ambrosi J., José Muruzábal F., Burrell M. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001. 280 (6): 827–847. doi.org/10.1152/ajpendo.2001.280.6.E827.

11. Lan-juan Zhao, Yong-Jun Liu, Peng-Yuan Liu, James Hamilton, Robert R. Recker, Hong-Wen Deng. Relationship of obesity with osteoporosis. J *Clin Endocrin Metab*. 2007; 92 (5): 1640–1646 doi.org/10.1210/jc.2006-0572

12. Sanches C.P., Daher Vianna A.G., Barreto F.C. The impact of type 2 diabetes on bone metabolism. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2017. 9:85. doi: 10.1186/s13098-017-0278-1.

13. Luo X.H., Guo L.J., Yuan L.Q., Xie H., Zhou H., Wu X.P., Liao E.Y. Adiponectin stimulates human osteoblasts proliferation and differentiation via the MAPK signaling pathway. *Experimental Cell Research*. 2005. 309 (1): 99–105. doi.org/10.1016/j.yexcr.2005.05.021

14. Kanazawa I., Yamaguchi T., Yano S., Yamauchi M., Yamamoto M., Sigimoto T. Adiponectin and AMP kinase activator stimulate proliferation, differentiation, and mineralization of osteoblastic MC3T3-E1 cells. *BMC Cell Biol*. 2007. 8: 51–57. doi:10.1186/1471-2121– 8-51

15. Luo X.H., Guo L.J., Xie H., Yuan L.Q, Wu X.P., Zhou H.D., Liao E.Y. Adiponectin stimulates RANKL and inhibits OPG expression in human osteoblasts through the MAPK signaling pathway. *J Bone Miner Res*. 2005; 309 (1): 99–109.

16. Jeyabalan J., Shah M., B Viollet B., Chenu C. AMP-activated protein kinase pathway and bone metabolism. J Endocrinol. 2012. 212 (3): 277–290. doi.org/10.1530/JOE-11-0306

17. Izaolaa G., Escuderoe E., Herrerose V. Effects of dietary intake and life style on bone density in patients with diabetes type 2. *Ann Nutr Metab*. 2004. 48(3): 141–145. doi: 10.1159 / 000078376.

18. Tanaka K., Yamaguchi T., Kanazawa I., Sugimoto T. Effects of high glucose and advanced glycation end-products on the expressions of sclerostin and RANKL as well as apoptosis in osteocyte-like MLO-Y4-A2 cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015. 461 (2): 193–199. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.02.091

19. Ogawa N., Yamaguchi T., Yano S., Yamauchi M., Yamamoto M., Sugimoto T. The combination of high glucose and advanced glycation end-products (AGEs) inhibits the mineralization of osteoblastic MC3T3-E1 cells through glucose-induced increase in the receptor for AGEs. *Horm Metab Res*. 2007. 39 (12): 871–875. doi: 10.1055/s-2007-991157

20. Liu Z, Jiang H, Dong K et al. Different concentrations of glucose regulate proliferation and osteogenic differentiation of osteoblasts via the PI3 kinase/ Akt pathway. *Implant Dent*. 2015; 24 (1): 83–91. doi: 10.1097/ID. 000000000000016

21. Okazaki K., Yamaguchi T., Ken-Ichiro Tanaka K.I., Notsu M., Ogawa N., Yano S., Sugimoto T. Advanced glycation end products (AGEs), but not high glucose, inhibit the osteoblastic differentiation of mouse stromal ST2 cells through the suppression of osterix expression, and inhibit cell growth and increasing cell apoptosis. *Calcif Tissue Int*. 2012. 91 (4): 286–296. doi.org/10.1007/s00223-012-9641-2.

22. McCarthy A.D., Etcheverry S.B., Cortizo A.M. Effect of advanced glycation endproducts on the secretion of insulin-like growth factor-I and its binding proteins: role in osteoblast development. *Acta Diabetol*. 2001. 38 (3): 113–122. doi: 10.1007/s005920170007

23. Tulipano G, Faggi L, Sibilia V et al. Points of integration between the intracellular energy sensor AMP-activated kinase (AMPK) activity and the somatotroph axis function. *Endocrine*. 2012. 42 (2): 292–298 doi: 10.1007/s12020-012-9732-x

24. Xi G., Rosen C.J., Clemmons D.R. IGF-I and IGFBP-2 stimulate AMPK activation and autophagy, which are required for osteoblast differentiation. *Endocrinology*. 2016. 157 (1): 268–281. doi: 10.1210/en.2015-1690

25. Gregorio F., Cristallini S., Santeusanio F., Filipponi P, Fumelli P Osteopenia associated with non-insulin-dependent diabetes mellitus: what are the causes? *Diabetes Res Clin Pract*. 1994; 23 (1): 43–54. doi: 10.1016/0168-8227(94)90126-0.

26. Starup-Linde J., Hygum K., Harslof T., Vestergaard P. Mechanisms in endocrinology: Diabetes mellitus, a state of low bone turnover – a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2017. 176 (3): 137–157. doi: 10.1530/EJE-16-0652

27. Manolagas S.C., Almeida M. Gone with the Wnts: beta-catenin, T-cell factor, forkhead box O, and oxidative stress in age dependent diseases of bone, lipid, and glucose metabolism. *Mol Endocrinol*. 2007. 21 (11): 2605–2614. doi: 10.1210/me. 2007-0259

28. Wu Y., Xu SY, Liu SY, Deng SY, He YB, Xian SC, Liu YH, Ni GH Upregulated serum sclerostin level in the T2DM patients with femur fracture inhibits the expression of bone formation/remodeling-associated biomarkers via antagonizing Wnt signaling. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2017. 21 (3): 470–478.

29. Horcajada-Molteni MN, Chanteranne B, Lebecque P, Davicco MJ, Coxam V, Young A, Barlet JP. Amylin and bone metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Bone Miner Res*. 2001. 16 (5): 958–965. doi: 10.1359/jbmr.2001.16.5.958.

30. Dacquin R., Davey R.A., Laplace C., Levasseur R., Morris H.A., Goldring S.R., Gebre-Medhin S., Galson D.L., Zajac J.D. , Karsenty G. Amylin Inhibits Bone Resorption While the Calcitonin Receptor Controls Bone Formation in Vivo. *J Cell Biol*. 2004. 164 (4): 509–514. doi: 10.1083/jcb.200312135.

31. Henriksen D.B., Alexandersen P., Bjarnason N.H., Vilsbøll T., Hartmann B., Henriksen E., Byrjalsen I., Krarup T., Holst J.J., Christiansen C. Role of gastrointestinal hormones in postprandial reduction of bone resorption. *J Bone Miner Res*. 2003. 18 (12): 2180–2189. doi: 10.1359/jbmr.2003.18.12.2180.

32. Nissen A., Christensen M., Knop F.K., Vilsbøll T., Holst J.J., Hartmann B. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide inhibits bone resorption in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014. 99 (11): 2325–2329. doi: 10.1210/jc.2014-2547.

33. Saltó C., Kindblom J.M., Johansson C., Wang Z., Gullberg H., Nordström K., Mansén A., Ohlsson C., Thorén P., Forrest D., Vennström B. Ablation of TRα2 and a Concomitant Overexpression of α1 Yields a Mixed Hypo- and Hyperthyroid Phenotype in Mice. *Molecular Endocrinology*. 2001.15 (12): 2115–2128. doi.org/10.1210/mend.15.12.0750.

34. Pereira R.C., Jorgetti V., Canalis E. Triiodothyronine induces collagenase-3 and gelatinase B expression in murine osteoblasts. *Am J Physiol*. 1999. 277 (3): 496–504. doi: 10.1152/ajpendo.1999.277.3.E496.

35. Murphy E., Williams G.R. The thyroid and the skeleton. *J Clin Endocrinol*. 2004. 61: 285–298. doi:10.1111/j.1365-2265.2004.02053.x

36. Kitahama S., Wada S. Osteoporosis in patient with thyroid disease. *Nippon Rinsho*. 2002. 20 (3): 451-458

37. Вербовая М.В. Минеральная плотность кости, показатели ее метаболизма и кальций-фосфорного обмена у больных тиреотоксикозом // Остеопороз и остеопатии. 2002. № 1. С. 16–19. [Verbovaya M.V. Bone mineral density, indicators of its metabolism and calcium-phosphorus metabolism in patients with thyrotoxicosis. *Osteoporoz i osteopatii*. 2002;(1):16–19 (In Russ.)]

38. Tuchendler D., Bolanowski M. The influence of thyroid dysfunction on bone metabolism. *Thyroid Research*. 2014. 7 (1): 12. doi: 10.1186 / s13044-014-0012-0

39. Козлова М. В. Атрофия альвеолярной части и отростка челюстей при остеопеническом синдроме у больных с патологией щитовидной железы и гипогонадизмом (современные методы диагностики и лечения): автореф. дис. … докт. мед. наук: спец. Москва, 2009. 32 с [Kozlova M.V. Atrofiya al'veolyarnoi chasti i otrostka chelyustei pri ostepenicheskom sindrome u bol'nykh s patologiei shchitovidnoi zhelezy i gipogonadizmom (sovremennye metody diagnostiki i lecheniya). [dissertation] Moscow; 2009. 32 p. (In Russ.)]

40. Abe E., Marians R.C., Yu W., Wu X.B., Ando T., Li Y., Iqbal J., Eldeiry L., Rajendren G., Blair H.C., Davies T.F., Zaidi M. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell.* 2003. 115 (2): 151–162. DOI: 10.1016/S0092-8674(03)00771-2.

41. Tsai J.A., Janson A., Bucht E., Kindmark H., Marcus C., Stark A., Zemack H.R., Torring O. Weak evidence of thyrotropin receptors in primary cultures of human osteoblast-like cells. *Calcified Tissue International*. 2004. 74: 486–491.

УДК 616-007.286+617-089.844 DOI 10.24411/2220-7880-2021-10159

КОМПЛЕКСНАЯ МЕТОДИКА ПОДГОТОВКИ К ПРОТЕЗИРОВАНИЮ БОЛЬНЫХ С КУЛЬТЕЙ БЕДРА

[1]Мазаев М.С., [1,2]Мальчевский В.А., [1]Аксельров М.А. [1,2]Хрупа Д.А., [3]Карпович Н.И., [1]Скрябин Е.Г.

[1]ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, Тюмень, Россия (625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54), e-mail: mazaevms@mail.ru
[2]ФГБУН ФИЦ Тюменский научный центр СО РАН, Тюмень, Россия (625026, г. Тюмень, ул. Малыгина, д. 86), e-mail: malchevski@mail.ru.
[3]ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, к. 3), e-mail: nkarpovich_ni@pfur.ru

Актуальность работы состоит в том, что успешная реабилитация пациентов с ампутационной культей бедра невозможна без проведения комплексной подготовки к протезированию. Цель данной работы – ознакомить широкий круг врачей различных специальностей, привлекаемых врачом ортопедом-протезистом к реабилитации пострадавшего, с современными взглядами на процесс комплексной подготовки к протезированию. На основе современных специальных литературных источников представлены общие принципы подготовки к протезированию больных с культей бедра. Изложенный в работе комплексный подход в сочетании с четким выполнением всеми участниками процесса реабилитации своей роли в нем позволит максимально эффективно и в кратчайший срок подготовить пациента с культей бедра к протезированию, что в итоге несомненно ускорит возврат пострадавшего к активной жизни в социуме.

Ключевые слова: культя бедра, реабилитация, ампутация, протезирование.

COMPREHENSIVE TRAINING PROCEDURE FOR PROSTHETICS OF PATIENTS WITH HIP STUMP

[1]Mazaev M.S, [1,2]Malchevskiy V.A., [1]Aksel'rov M.A., [2]Khrupa D.A., [3]Karpovich N.I.

[1]Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia (625023, Tyumen, Odesskaya St., 54), e-mail: mazaevms@mail.ru
[2]Tyumen Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Tyumen, Russia (625026, Tyumen, Malygin St., 86), e-mail: malchevski@mail.ru.
[3]Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia (117198, Moscow, Mikluho-Maklai St., 21, k. 3), e-mail:nkarpovich_ni@pfur.ru

The research topicality is that successful rehabilitation of patients with hip stump amputated is not possible without complex preparation for prosthetics. The purpose of this paper is to acquaint doctors of various specialties involved in rehabilitation of the patient by orthopedic surgeon with modern views on the process of comprehensive preparation for prosthetics. General principles of preparation for prosthetics of patients with hip stump based on modern special literature references are presented in the paper. The team approach presented in the work, when all the specialists taking part in the rehabilitation process perform their own duties, will allow for preparation of the patient with a hip stump for prosthetics as efficiently as possible and in the shortest possible time. As a result, it will certainly help the patient return to active life in the society more quickly.

Keywords: thigh stump, rehabilitation, prosthetics, amputation.

Основным путем реабилитации пациентов, потерявших нижнюю конечность на уровне бедра, является нивелирование возникшего косметического дефекта и восстановление утраченной её биомеханической функции при помощи протезного изделия [1, 2]. Успешное протезирование пострадавшего невозможно без проведения комплексной к нему подготовки [3, 4]. В ней участвуют, кроме врача ортопеда-протезиста, еще большое количество узких специалистов различного профиля [5–7]. Для того, чтобы процесс подготовки к протезированию протекал слаженно, каждый из участников должен хорошо знать его общую схему, а также понимать свою роль в нем [8–9]. Это вызывает определенные затруднения в связи с дефицитом данной информации у привлекаемых врачом ортопедом-протезистом к процессу подготовки к протезированию узких специалистов, что нередко приводит к его затягиванию и снижению эффективности всего комплекса реабилитационных мероприятий. В связи с выше изложенным актуальность клинической лекции, посвященной современным взглядам на комплексную подготовку к протезированию больных с культей бедра, не подлежит сомнению.

Цель данной работы – ознакомить широкий круг врачей различных специальностей, привлекаемых врачом ортопедом-протезистом к реабилитации пострадавшего, с современными взглядами на процесс комплексной подготовки к протезированию.

Комплексная методика подготовки к протезированию больных с культей бедра включает в себя:

1. общую подготовку к протезированию.
2. подготовку культи к протезированию.
3. повышение уровня физической активности протезируемого.

Общая подготовка к протезированию состоит из:

• Овладения техникой ходьбы на подмышечных костылях.

• Коррекции имеющихся нарушений со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и других систем организма протезируемого.

• Коррекции психологических нарушений.

Без вертикализации пациента успешное протезирование реабилитируемого с культей нижней конечности невозможно [4, 10]. Вертикализация пациента осуществляется при помощи подмышечных костылей. Освоение технологии ходьбы на подмышечных костылях позволяет реабилитируемому уверенно ежедневно самостоятельно передвигаться, способствует нивелированию возникших после операционных нарушений психосоматического и гиподинамического генеза [9, 11].

Начинать освоение подмышечных костылей необходимо в тот период, когда пациент, перенесший ампутацию, может сидеть на кровати и вставать с нее, используя сохраненную конечность и дополнительную опору. Перед началом ходьбы на подмышечных костылях необходима регулировка костылей под рост пациента. В начальном периоде обучения ходьбе на костылях необходимо постоянное присутствие рядом с пациентом родственников либо медицинского персонала для страховки обучающегося от падений. Обучение начинается с использования одного костыля, установленного на стороне ампутации, и использованием дополнительной опоры в виде стены либо длинного стола со стороны сохраненной конечности. Пациент встает на сохраненную конечность, рукой на стороне ампутации опирается на костыль, другой рукой придерживается за опору (стена, длинный стол). Из данного положения пациент выставляет костыль вперед на длину шага (длина шага на данном этапе должна равняться длине стопы), затем переносит массу тела на костыль и делает шаг ногой на соответствующую длину. После освоения данного упражнения переходим к использованию двух костылей. Пациент стоит на сохраненной конечности, удерживая костыли в обеих руках, из исходного положения переносит вперед на длину шага сначала один костыль, затем другой, делает шаг ногой и так далее. После освоения выше приведенных упражнений переходим к ходьбе с одновременным переносом двух костылей вперед на ширину шага с последующим шагом ногой. На всех этапах обучения ходьбе на подмышечных костылях необходимо четкое соблюдение временных интервалов тренировок таких, как ходьба не более 5 минут, последующий отдых не менее 10 минут.

Коррекция имеющихся нарушений со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и других систем занимает важное место в общей подготовке реабилитируемого к протезированию [2]. В связи с продолжительным периодом гиподинамии, связанным с невозможностью самостоятельного передвижения, в моменты вертикализации и ходьбы организм испытывает повышенные нагрузки в основном на дыхательную и сердечно-сосудистую системы [12]. Таким образом, в реабилитационном периоде необходим периодический контроль общего состояния здоровья пациента смежными специалистами и адекватная медикаментозная их коррекция.

Факт потери части нижней конечности у всех пациентов вызывает психологические отклонения, которые в свою очередь нередко приводят к развитию психосоматической патологии [9, 11]. Без их коррекции врачом психотерапевтом успешная реабилитация пострадавшего с культей нижней конечности невозможна [13, 14]. В нашей клинике коррекция психологических нарушений проводится по Д.Ю. Шапореву индивидуальной беседой с пациентом врача психотерапевта. Беседы проводятся периодически, продолжительность зависит от степени выраженности психологических нарушений [2].

Подготовка культи к протезированию включает в себя:

• Массаж культи.
• Дубление кожных покровов культи.
• Компрессионную терапию.
• Статическую профилактику контрактур.
• ЛФК для разработки контрактур.

Для предотвращения повреждения и повышения выносливости кожных покровов необходима их предварительная подготовка: массаж постоперационного рубца, общий массаж культи, дубление кожных покровов [8]. К массажу можно приступать сразу после заживления кожных покровов. Массаж в нашей клинике проводят по методике А.Ф. Вербова, адаптированной для пациентов с ампутацией на уровне бедра [15]. Общая продолжительность массажа рубца в начальном периоде составляет от 5 до 10 минут, и постепенно увеличивается до 15–20 минут, с периодичностью 2–3 раза в день. Массаж культи должен являться продолжением массажа рубца. Его необходимо проводить с той же периодичностью и временным интервалом. Важным моментом является направление массажных

движений от торца культи к проксимальным отделам для стимуляции лимфооттока.

Дубление кожных покровов культи обусловлено необходимостью подготовки кожных покровов к контакту с приемной гильзой протеза и профилактикой возникающих при этом их повреждений [2]. В случае образований вследствие ношения протеза дефектов кожных покровов культи они ограничивают или нередко делают невозможным использование протезного изделия пациентом [16]. У нас в клинике применятся технология дубления кожных покровов культи основанная на использовании отвара коры дуба. Процедура производится дважды в день (утром и вечером), чистые высушенные кожные покровы необходимо тщательно протирать отваром коры дуба [4].

Компрессионная терапия – это применение разнообразных бандажей из эластичных и неэластичных бинтов, компрессионных изделий, аппаратных средств, создающих на поверхности тела человека давление, распространяющееся на глубжележащие органы и ткани, что приводит к развитию лечебного и/или профилактического эффекта [1]. Для формирования культи и борьбы с отеком мягких тканей в период подготовки к протезированию используется два способа: бинтование культи как более доступный и распространенный способ или ношение компрессионных силиконовых чехлов [16]. Приступать к компрессионной терапии необходимо непосредственно после заживления кожных покровов. Бинтование культи осуществляется (по схеме) с помощью эластичного бинта, туры накладываются снизу вверх, от торца культи до паховой складки. Оптимальным интервалом ношения бинта является временной промежуток с 9-00 до 13-00 и с 15-00 до 19-00. На ночь бинтование культи противопоказано. Более современным и удобным методом компрессионной терапии является ношение силиконовых чехлов. Размер чехла подбирается согласно инструкциям производителя, по мере уменьшения отека мягких тканей культи необходима своевременная замена силиконового чехла меньшим по размеру. Временной промежуток использования силиконового чехла такой же, как при использовании эластичного бинта.

Статическая профилактика контрактур в тазобедренном суставе является важной задачей стоящей перед врачами при подготовке к протезированию больных с культей бедра [1, 8]. При нахождении больного в постели необходимо использовать жесткий матрас, при использовании кресла-коляски – жесткое сиденье. От трех до четырех раз в день пациенту необходимо лежать на животе около 30 минут. Такое положение приводит к расслаблению мышц сгибателей культи бедра, действенно препятствуя формированию сгибательной контрактуры в тазобедренном суставе.

При наличии контрактур в тазобедренном суставе для их устранения используются специальные комплексы ЛФК [3, 17–19].

Начинаем ЛФК с редрессации сустава на стороне ампутации, при этом используем кушетку и груз в виде мешка с песком весом от 3 до 10 килограмм. Вес груза определяется индивидуально и увеличивается по мере уменьшения контрактуры. Продолжительность каждого упражнения – не более 20 минут, количество повторений – не более 8 раз в день. Далее переходим к изометрической тренировке мышц культи: выполняется при помощи полотенца или небольшой простыни. Исходное положение пациента – стоя перед шведской стенкой, полотенце (простынь) охватывает культю по задней поверхности, свободные концы фиксируются к перекладинам. Стоя в исходном положении, пациент тянет культю бедра назад с приложением максимальной силы в течение 10 секунд, затем следует отдых длительностью около 30 секунд и повторение упражнения. Такое сочетание периодов нагрузок и отдыха необходимо продолжать в течение 5 минут, 3–5 раз в день. Для разработки отводящей контрактуры больной становится к шведской стенке той стороной, с которой располагается ампутационная культя, полотенце (простынь) охватывают культю по внутренней поверхности и приступает к выполнению упражнения с той же периодичностью. Изотоническое воспитание мышц культи проводим также у шведской стенки, исходные положения те же, с той разницей, что полотенце (простынь) мы заменяем эспандерной резиной. Пациент находится в положении стоя лицом к шведской стенке, эспандерная резина охватывает заднюю поверхность культи, больной осуществляет движения культей назад, преодолевая сопротивление. Длительность такого упражнения – до 7 минут, периодичность – 3–5 раз в день. Для разработки отводящей контрактуры используется описанное выше исходное положение.

Повышение уровня физической активности протезируемого необходимо, это является одним из залогов успешной подготовки к протезированию больных с культей бедра, в противном случае использование протезного изделия будет затруднено [1, 8]. Повышение уровня физической активности протезируемого осуществляется посредством применения следующего комплекса общей лечебной физкультуры [10, 20].

Укрепление мышц брюшного пресса: из исходного положения лежа на спине с фиксацией культи и сохраненной конечности осуществляется переход в положение сидя с наклоном вперед и касанием пальцами рук пальцев сохраненной нижней конечности. Количество повторений – от 3 до 10, периодичность – 2 раза в день. Мышцы спины: первое упражнение – исходное положение см. выше, руки вытянуты вдоль туловища, сохраненная нижняя конечность согнута в коленном суставе под прямым углом, пациент поднимает таз до образования прямой линии от плеч до колена и опускает на пол. Оптимальное количество повторений – от 10 до 12 с периодичностью 2–3 раза в день. Второе упражнение – исходное положение лежа на животе, больной производит разгибание туловища, отводя руки в стороны, с той же периодичностью, что и предыдущее упражнение. Верхние конечности: исходное положение: сидя на полу, культя и сохраненная нижняя конечность выпрямлены. Пациент на выпрямленных руках приподнимает себя над поверхностью пола, периодичность 10–12 раз 2–3 раза в день. Следующее упражнение: исходное положение – сидя на стуле, стопа сохраненной конечности фиксирует эспандерную резину по середине, её свободные концы находятся в руках, из данного положения осуществляется подъем рук вверх с одновременным отведением в стороны. Количество повторений 10–12, 2–3 раза в день. Сопротивление эспандерной резины подбирается индивидуально. Восстановление силы мышц сохраненной конечности: исходное положение – лежа на спине, пациент осуществляет сгибание и разгибание в голеностопном суставе 10–12 раз, затем сгибает нижнюю конечность до касания бедром живота, также 10–12

раз, при выполнении данного упражнения возможна помощь рук. Повторяем упражнения 2–3 раза в день. Освоив выше описанные упражнения, переходим к выполнению нагрузок в положении стоя у опоры (стул, спинка кровати, ходунки). Из исходного положения пациент выполняет приседания не более 7, подъем на носок и перекат на пятку не более 10 раз, удержание равновесия стоя на сохраненной конечности не более 2 минут. Упражнения выполняем с периодичностью 2–3 раза в день.

Таким образом, изложенный выше комплексный подход в сочетании с четким выполнением всеми участниками процесса реабилитации своей роли в нем позволит максимально эффективно и в кратчайший срок подготовить пациента с культей бедра к протезированию, что в итоге несомненно ускорит возврат пострадавшего к активной жизни в социуме.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Недер М., Недер Г.Г., Бломке Ф. Протезы нижних конечностей М.: Шиель и Шон, 2000. 132 с. [Neder M., Neder G.G., Blomke F. Protezy nizhnikh konechnostei. Moscow: Shiel' i Shon; 2000. 132 p. (In Russ.)]

2. Шапорев Д.Ю. Оптимизация восстановительного лечения больных с ампутацией бедра: автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 2005. 22 с. [Shaporev D.Yu. Optimizatsiya vosstanovitel'nogo lecheniya bol'nykh s amputatsiei bedra [dissertation]. Moscow; 2005. 22 p. (In Russ.)]

3. Мазаев М.С., Мальчевский В.А., Прокопьев Н.Я., Хрупа Д.А. Влияние методики постизометрической релаксации мышц пояснично-крестцового отдела позвоночника на выраженность сгибательной контрактуры в тазобедренном суставе у мужчин в возрасте 50–60 лет, перенесших ампутацию нижней конечности на уровне бедра, в динамике реабилитационного процесса // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2017. № 94 (6). С. 18–21. [Mazaev M.S., Mal'chevskii V.A., Prokop'ev N.Ya., Khrupa D.A. Effect of the technique of post-isometric relaxation of the muscles of the lumbosacral spine on the severity of flexor contracture in the hip joint in men aged 50-60 years who underwent amputation of the lower limb at the hip level, in the dynamics of the rehabilitation process. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kul'tury.* 2017;94(6):18–21. (In Russ.)] DOI:10.17116/kurort201794618-21

4. Ракитин А.В. Руководство по протезированию М.: Медицина, 1993. 136 с. [Rakitin A.V. Rukovodstvo po protezirovaniyu. Moscow: Meditsina; 1993. 136 p. (In Russ.)]

5. Епифанов В.А. Реабилитация в травматологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 336 с. [Epifanov V. A. Reabilitatsiya v travmatologii. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 336 p. (In Russ.)]

6. Разин М.П., Шешунов И.В., Галкин В.Н., Сухих Н.К. Травматология и ортопедия детского возраста. Учебное пособие / Под редакцией М.П. Разина, И.В. Шешунова. Москва:ГЭОТАР-Медиа, 2016. [Razin M.P., Sheshunov I.V., Galkin V.N., Sukhikh N.K. Travmatologiya i ortopediya detskogo vozrasta. Textbook. Razin M.P., Sheshunov I.V., editors. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ.)]

7. Разин М.П., Минаев С.В., Турабов И.А., Стрелков Н.С., Жидовинов А.А. Детская хирургия. Учебник. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. [Razin M.P., Minaev S.V., Turabov I.A., Strelkov N.S., Zhidovinov A.A. Detskaya khirurgiya. Textbook. 2-nd ed., revised and expanded. Moscow:GEOTAR-Media; 2020. (In Russ.)] DOI: 10.33029/9704-5697-2-DHI-2020-1-704

8. Баумгартнер Р., Бота П. Ампутация и протезирование. Moscow: Медицина, 2002. 504 с. [Baumgartner R., Bota P. Amputatsiya i protezirovanie. Moscow: Meditsina; 2002. 504 p. (In Russ.)]

9. Ряпина В.О., Емельянова Л.А., Сучилин А.А. Оптимизация процесса постнагрузочного восстановления футболистов-ампутантов с учетом характерных изменений психологического и физического состояния // Адаптивная физическая культура. 2012. № 3. С. 48–51 [Ryapina V.O., Emel'yanova L.A., Suchilin A.A. Optimization of the process of post-loading recovery of amputee football players, taking into account the characteristic changes in psychological and physical condition. *Adaptivnaya fizicheskaya kul'tura*. 2012;3:48–51 (In Russ.)]

10. Миронов С.П., Поляева Б.А., Макарова Г.А. Спортивная медицина. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 1184 с. [Mironov S.P., Polyaeva B.A., Makarova G.A. Sportivnaya meditsina. National leadership. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. 1184 p. (In Russ.)]

11. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине. Руководство для врачей. Moscow: МИА, 2011. 256 с. [Smulevich, A.B. Depressii v obshchei meditsine. Guide for doctors. Moscow: MIA; 2011. 256 p. (In Russ.)]

12. Курдыбайло С.Ф., Герасимова Г.В., Поляков Д.С. Лечение ожирения инвалидов, перенесших ампутации нижних конечностей, средствами физической культуры // Вестник гильдии протезистов-ортопедов. 2007. № 2. С. 17–29. [Kurdybailo S.F., Gerasimova G.V., Polyakov D.S. Treatment of obesity of disabled people who have undergone amputations of the lower extremities, by means of physical culture. *Vestnik gil'dii protezistov-ortopedov*. 2007;2:17–29. (In Russ.)]

13. Мазаев М.С., Мальчевский В.А., Петров С.А. Влияние типа конституции на выраженность возникающих после ампутации нижней конечности на уровне бедра психологических ограничений, у больных, проживающих в условиях Севера и Крайнего Севера // Фундаментальные исследования, 2014. № 10, Ч. 6. С. 1148–1150. [Mazaev M.S., Mal'chevskii V.A., Petrov S.A. Influence of the type of constitution on the severity of psychological restrictions that occur after amputation of the lower limb at the hip level in patients living in the North and Far North. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014;10(Pt 6):1148–1150. (In Russ.)]

14. Мальчевский В.А., Мазаев М. С., Петров С.А. Итоги апробации комплексной системы оценки результатов реабилитационных мероприятий у пациентов с ампутационными культями бедра проживающих в условиях Севера и Крайнего Севера //Фундаментальные исследования, 2014. № 4, Ч. 3. С. 556–559. [Mal'chevskii V.A., Mazaev M. S., Petrov S.A. Results of testing a comprehensive system for evaluating the results of rehabilitation measures in patients with amputated hip stumps living in the North and Far North. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014;4(Pt 3):556–559. (In Russ.)]

15. Вербов А.Ф. Основы лечебного массажа. М.: Феникс, 2002. 320 с. [Verbov A.F. Osnovy lechebnogo massazha. Moscow: Feniks; 2002. 320 p. (In Russ.)]

16. Смирнов А.В. Оптимизация восстановительного лечения больных с травматической ампутацией бедра: автореф. дис. … канд. мед. наук. Уфа, 2006. 26 с. [Smirnov A.V. Optimizatsiya vosstanovitel'nogo lecheniya bol'nykh s travmaticheskoi amputatsiei bedra [dissertation]. Ufa; 2006. 26 p. (In Russ.)]

17. Казарезов М.В. Контрактуры. М.: Книжица, 2002. 296 с. [Kazarezov M.V. Kontraktury. Moscow : Knizhitsa; 2002. 296 p. (In Russ.)]

18. Казарезов М.В. Реабилитация больных с застарелыми повреждениями. М.: Книжица, 2005. 250 с. [Kazarezov M.V. Reabilitatsiya bol'nykh s zastarelymi povrezhdeniyami. Moscow: Knizhitsa; 2005. 250 p. (In Russ.)]

19. Мазаев М.С., Мальчевский В.А., Аксельров М.А., Хрупа Д.А. Влияние применения методики постизометрической релаксации мышц пояснично-крестцового отдела позвоночника, крестцово-подвздошного сочленения и ягодичной группы на «качество жизни», у мужчин в возрасте 50–60 лет перенесших ампутацию нижней конечности на уровне бедра в динамике реабилитационного процесса // Материалы III Всероссийской конференции с международным участием «Здоровье и качество жизни». 10–15 сентября 2018 г. С. 161-165. Иркутск – Байкальск. [Mazaev M.S., Mal'chevskii V.A., Aksel'rov M.A., Khrupa D.A. Vliyanie primeneniya metodiki postizometricheskoi relaksatsii myshts poyasnichno-kresttsovogo otdela pozvonochnika, kresttsovo-podvzdoshnogo sochleneniya i yagodichnoi gruppy na «kachestvo zhizni», u muzhchin v vozraste 50-60 let perenesshikh amputatsiyu nizhnei konechnosti na urovne bedra v dinamike reabilitatsionnogo protsessa. (Confereence proceedings). III Vserossiiskaya konferentsiya s mezhdunarodnym uchastiem «Zdorov'e i kachestvo zhizni». 2018. Sept.10–15; P. 161-165; Irkutsk – Baikal'sk. (In Russ.)]

20. Попов С.Н. Лечебная физическая культура. М.: Академия, 2013. 13 с. [Popov S.N. Lechebnaya fizicheskaya kul'tura. Moscow: Akademiya; 2013. 13 p. (In Russ.)]

УДК 616. 31-089. 843

DOI 10.24411/2220-7880-2021-10160

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ИМПЛАНТАЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ И ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ХИРУРГИИ

Походенько-Чудакова И.О., Савич А.О.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь (220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83), e-mail: ip-c@yandex.ru

На современном этапе совершенствование известных и разработка новых методов прогнозирования результатов использования и оптимизации процессов остеоинтеграции имплантационных материалов в хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии не утратила своей актуальности и социальной значимости. Цель работы – проанализировав данные литературы по использованию имплантационных материалов в хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии на текущий момент, выявить перечень нерешенных вопросов и определить основные направления проведения дальнейших исследований. Осуществлен анализ литературы, содержащей сведения об имплантационных материалах, технологии применения и известных методах прогнозирования результатов их использования. В перечень анализируемых источников литературы вошли периодические издания за последние 10 лет. Для осуществления анализа применен описательный метод. На сегодня специалисты обладают широким «спектром» остеопластических материалов, которые постоянно обновляются и дорабатываются. Исследования ведутся по трем направлениям. Первое − разработка новых и совершенствование известных остеопластических материалов. Второе − совершенствование оперативной техники постановки и использования указанных средств для возмещения дефектов кости. Третье − научное обоснование и внедрение вспомогательных средств, оказывающих позитивное влияние на процессы репаративной регенерации костной ткани челюстей и костного ремоделирования в целом. При этом в литературе отсутствует стройная схема дифференцированного подхода к использованию остеопластических материалов при возмещении дефектов челюстных костей и динамического наблюдения за пациентом с использованием как показателей ротовой жидкости, так и данных рефлексотерапевтических систем диагностики. Выявленные нерешенные вопросы в использовании имплантационных материалов в хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии и определение путей их разрешения будет способствовать уменьшению числа осложнений, позволит снизить уровень инвалидизации и обеспечит экономию средств. Все указанное будет способствовать улучшению качества жизни пациентов и повышению уровня стоматологической помощи населению.

Ключевые слова: имплантационные материалы, рефлексотерапевтические системы диагностики, ротовая жидкость, физико-биохимические показатели.

NEW PERSPECTIVES IN RESEARCH ON THE USE OF IMPLANTATION MATERIALS IN ORAL SURGERY AND MAXILLOFACIAL SURGERY

Pohodenko-Chudakova I.O., Savich A.O.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus (220116, Minsk, Dzerzhinsky Ave., 83), e-mail: ip-c@yandex.ru

At the present stage, the improvement of the known and development of new methods for predicting the results of the use and optimization of the processes of osseointegration of implantation materials in surgical dentistry and maxillofacial surgery has not lost its relevance and social significance. The aim of the work is to analyze the data of literature on the use of implantation materials in surgical dentistry and maxillofacial surgery our days, identify the list of unresolved issues and determine the main directions for further research. The analysis of the literature containing information about implantation materials, technology of application and known methods of predicting the results of their use is carried out. The list of analyzed sources of special literature includes: periodicals for the last 10 years. The descriptive method is used for the analysis. Today, specialists have a wide «range» of osteoplastic materials that are constantly updated and refined. Research is conducted in three areas. The first is the development of new and improvement of known osteoplastic materials. The second is to improve the operational technique of setting and using these tools to compensate for bone defects. The third is the scientific substantiation and implementation of auxiliary tools that have a positive impact on the processes of reparative regeneration of jaw bone tissue and bone remodeling in general. At the same time, in the specialized literature there is no coherent scheme of differentiated approach to the use of osteoplastic materials for the compensation of jaw bone defects and dynamic monitoring of the patient using both oral fluid indicators and data from acupuncture diagnostic systems. The identified unresolved issues in the use of implantation materials in surgical dentistry and maxillofacial surgery and the identification of ways to resolve them will help to reduce the number of complications, the level of disability and provide cost savings. All this will help to improve the quality of life of patients and increase the level of dental care to the population.

Keywords: implantation materials, acupuncture diagnostic systems, oral fluid, physical and biochemical parameters.

Введение

На современном этапе совершенствование известных и разработка новых методов прогнозирования результатов использования и оптимизации процессов остеоинтеграции имплантационных материалов в хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии не утратили своей актуальности и социальной значимости [1, 2]. Это обусловлено рядом факторов.

Во-первых, распространенностью травматических повреждений костей лицевого скелета [3]. По сообщению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), травмы являются причинами стойкой потери трудоспособности и инвалидизации пациентов более чем в 7 млн. наблюдений [4]. При этом последние годы отмечены тенденцией к увеличению числа повреждений челюстно-лицевой области от 3% до 8% [5, 6]. По сообщениям ряда авторов, доля травматических переломов нижней челюсти в Российской Федерации и странах содружества независимых государств (СНГ) составила 67–92% и 12,2–70,2% в странах дальнего зарубежья [4, 7]. Переломы верхней челюсти составляют от 2% до 6% от общего числа переломов костей лицевого скелета. Последние годы выявили рост показателя до 8–9% [8]. В то же время вопрос эффективного лечения травматических переломов челюстных костей на текущий момент попрежнему далек от окончательного решения [9].

Во-вторых, продолжает увеличиваться число пациентов, у которых диагностированы новообразования, поражающие кости челюстно-лицевой области [10, 11]. По сообщениям литературы, из общего числа полостных образований челюстных костей кисты диагностируют в 80–95% наблюдений [12, 13, 14]. Ситуацию усугубляет длительное бессимптомное течение заболевания, что в результате приводит к значительной утрате объема костной ткани челюсти и формированию обширного дефекта [12, 15]. Кроме того, кистозные образования отличает высокая частота рецидивов, по данным различных авторов варьирующая в пределах от 7% до 56% [16, 17].

В-третьих, не имеет тенденции к уменьшению число констатированных фактов как системного остеопороза [18, 19], так и остеопороза челюстных костей [20, 21].

В-четвертых, с учетом старения населения в целом [22, 23], в том числе и в Республике Беларусь [24], отмечается рост показателей дегенеративных возрастных изменений костной системы [25], в том числе затрагивающих и челюстно-лицевой регион [26].

Все перечисленные факты способствуют значительному увеличению числа дефектов челюстных костей и делают исследования, направленные на их эффективное возмещение, одним из приоритетных направлений в стоматологии.

Цель работы: проанализировав данные литературы по использованию имплантационных материалов в хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии на текущий момент, выявить перечень нерешенных вопросов и определить основные направления проведения дальнейших исследований.

Осуществлен анализ литературы, содержащей сведения об имплантационных материалах, технологии применения и известных методах прогнозирования результатов их использования. В перечень анализируемых источников литературы вошли периодические издания за последние 10 лет. Для осуществления анализа применен описательный метод.

На сегодня специалисты обладают широким «спектром» остеопластических материалов [27, 28], которые постоянно обновляются и дорабатываются [29], на что затрачиваются весьма значительные финансовые средства.

Работы ведутся по трем глобальным направлениям. Первым из них является разработка новых и совершенствование известных остеопластических материалов [30, 31]. Второе направление представлено достаточным числом исследований по совершенствованию оперативной техники постановки и использования указанных средств для возмещения дефектов кости [32, 33]. Третье направление включает работы, посвященные разработке, научному обоснованию и внедрению вспомогательных средств (лекарственных препаратов, физических и/или физиотерапевтических воздействий, а также возможных их сочетаний), оказывающих позитивное влияние на процессы репаративной регенерации костной ткани челюстей и костного ремоделирования в целом [34–36].

При этом вопросам оптимизации использования уже известных и хорошо зарекомендовавших

себя остеопластических препаратов уделяется намного меньше внимания [32, 37], а прогнозированию результатов их использования посвящены только единичные публикации [38]. Отдельно следует подчеркнуть, что, исходя из сведений доступной отечественной и зарубежной литературы, на сегодняшний день не было предпринято попыток решения задачи персонализации использования имеющихся в арсенале врачей-специалистов остеопластических средств.

Ротовая жидкость на современном этапе является одной из перспективных биологических сред для исследования в плане диагностики [39, 40], прогнозирования и течения патологических процессов [41, 42], а также для оценки эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий и динамического наблюдения за состоянием пациента [43, 44]. Это указывает на возможность использования известных биофизических и биохимических тестов указанной биологической среды организма человека для контроля эффективности послеоперационного лечения пациентов, у которых применены остеопластические материалы, а также для прогнозирования развития воспалительно-деструктивных осложнений при данном варианте реабилитационной помощи.

В литературе имеется ряд публикаций, содержащих информацию о динамическом изменении биохимических и иммунологических показателей крови [45, 46], физико-биохимических параметров и иммунологических показателей ротовой жидкости при повреждающих воздействиях на челюстные кости [47, 48]. Имеются сведения о динамике некоторых биохимических показателей ротовой жидкости в динамике лечения дефектов челюстных костей с использованием биорезорбируемых мембран [49]. При этом в анналах научной литературы отсутствует информация о наличии или отсутствии корреляционной зависимости физико-биохимических показателей ротовой жидкости, отражающих процессы костного ремоделирования и репаративной регенерации кости с данными рефлексотерапевтических диагностических систем, не проведена сравнительная оценка их эффективности при использовании с целью прогнозирования.

В доступной научной литературе на современном этапе отсутствует стройная схема дифференцированного подхода к использованию остеопластических материалов при возмещении дефектов челюстных костей и динамического наблюдения за пациентом с использованием как показателей ротовой жидкости, так и данных рефлексотерапевтических систем диагностики.

Каждый из перечисленных фактов, как и все они в совокупности, свидетельствуют о необходимости и целесообразности проведения исследований в указанном направлении, подтверждают актуальность избранной темы и делают ее несомненной.

Заключение

Выявленные нерешенные вопросы при использовании имплантационных материалов в хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, определение путей их разрешения будет способствовать уменьшению числа осложнений, позволит снизить уровень инвалидизации, обеспечит экономию финансовых средств, затрачиваемых на реабилитацию лиц с дефектами челюстных костей. Все указанное будет способствовать улучшению качества жизни пациентов и повышению уровня стоматологической помощи населению.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Каралкин П.А., Сергеева Н.С. Комлев В.С. и др. Биосовмстимость и остеопластические свойства минерал-полимерных композиционных материалов на основе альгината натрия, желатина и фосфатов кальция, предназначенных для трехмерной печати костнозамещающих конструкций // Гены & клетки. 2016. Т. XI. № 3. С. 94–101. [Karalkin P.A., Sergeeva N.S., Komlev V.S. et al. Biocompatibility and osteoplastic properties of mineral polymer composite materials based on sodium alginate, gelatin, and calcium phosphates intended for 3D-printing of the constructions for bone replacement. *Genes & Cells*. 2016; 11(3):94-101. (In Russ.)]

2. Kanno T., Sukegawa Sh., Furuki Y. et al. Overview of innovative advances in bioresorbable plate systems for oral and maxillofacial surgery. *Jpn. Dent. Sci. Rev*. 2018; 54(3):127-38. doi: 10.1016/j.jdsr.2018.03.003.

3. Kruger E., Tennant M. Fractures of the mandible and maxilla: A 10-year analysis. *Australas. Med. J*. 2016; 9(1):17-24. doi: 10.4066/AMJ.2015.2570.

4. Воробьев А.А., Фомичев Е.В., Михальченко Д.В. и др. Современные методы остеосинтеза нижней челюсти (Аналитический обзор) // Вестник ВолгГМУ. 2017. Т. 62. № 2. С. 8–13. [Vorobev A.A., Fomichyev E.V., Mikhalchenko D.V. et al. Up-to-date methods of mandibular osteisynthesis (Analytical review). *J. of VolgSMU*. 2017; 62(2):8-14. (In Russ.)] doi: 10.19163/1994-9480-2017-2(62)-8-14.

5. Ефремов Ю.В., Стоматов Д.В., Ефремова Е.Ю. и др. Анализ результатов использования костного шва у пострадавших с косыми переломами нижней челюсти // Вестник ВолгГМУ. 2015. Т. 56. № 4. С. 60–62. [Efimov Yu.V., Stomatov D.V., Effimova E.Yu. et al. Analysis of using bone suture to treat oblique fractures of the lower jaw. *J. of VolgSMU*. 2015; 56(4):60-2. (In Russ.)]

6. Lee Ch.W., Foo Q.Ch., Wong L.V. et al. An overview of maxillofacial trauma in oral and maxillofacial tertiary trauma Centre, Queen Elizabeth Hospital, Kota Kinabalu, Sabah. *Craniomaxillofac. Trauma Reconstr*. 2017; 10(1):16-21. doi: 10.1055/s-0036-1584893.

7. Gali R., Devireddy S.K., Kishore Kumar R.V. et al. Faciomaxillary fractures in a Semi-urban South Indian Teaching Hospital: A retrospective analysis of 638 case. *Contemp. Clin. Dent*. 2015; 6(4):539-43. doi: 10.4103/0976-237X.169847.

8. Мирзакулова У.Р., Ванснванов М.И., Баскакова И.В. и др. Обзор вопросов классификации переломов верхней челюсти // Вестник КазНМУ. 2016. № 1. С. 312–314. [Mirzakulova U.R., Vanabanov M.I, Baskakova I.B. et al. Review of classification of fractures of the upper jaw. *Vestnik of KazNMU*. 2016; 1:312-4. (In Russ.)]

9. Ju J., Li L., Zhou R. et al. Combined application of latissimus dorsi myocutaneous flap and iliac bone flap in the treatment of chronic osteomyelitis of the lower extremity. *J. Orthop. Surg. Res*. 2018; 13:117. doi: 10.1186/s13018-018-0824-z.

10. Тукенов Е.С., Семенникова Н.В., Семенников В.И. Совершенствование методики лечения одонтогенных кист с использованием лазерных технологий // Российский стоматологический журнал. 2017. Т. 21. № 6. С. 325–329. [Tukenov E.S., Semennikova N.V., Semennikov V.I. Improvement of odontogenic cysts treatment using laser thechnology. *Russian Journal of Dentistry*. 2017; 21(6):325-9. (In Russ.)] doi: 10.18821/1728-2802 2017; 21(6):325-329.

11. Li D., Zhu R., Zhou L. et al. Clinical, histopathologic, subtype, and immunohistochemical analysis of jaw phosphaturic mesenchymal tumors. *Medicine*. 2020; 99(7):e19090. doi: 10.1097/MD.0000000000019090.

12. Аснин Б.Я., Дробышев А.Ю., Аснина С.А. Особенности хирургического лечения кистозных образований нижней челюсти больших размеров // Стоматология для всех. 2016. № 1. С. 22–23. [Asnin B.Ya., Drobishev A.Yu., Asnina S.A. Especially of surgery treatment of large of the mandible. *Stomatologiya dlya vsekh*. 2016; 1:22-3. (In Russ.)]

13. Тарасенко С.В., Морозова Е.А., Тарасенко И.В. Применение эрбиевого лазера для хирургического лечения корневых кист челюстей // Российский стоматологический журнал. 2017. Т. 21. № 2. С. 93–96. Tarasenk S.V., Morozova E.A., Tatasenko I.V. Use of erbium laser for surgical treatment of root cysts of the jaws. *Russian Journal of Dentistry.* 2017: 21(2):93-6. (In Russ.)] doi: 10.18821/1728-2802 2017; 21(2):93-99.

14. Tamiolakis P., Thermos G., Tosios K.I. et al. Demographic and clinical characteristics of 5294 jaw cysts: a retrospective study of 38 years. *Head Neck Pathol*. 2019; 13(4):587-96. doi: 10.1007/s12105-019-01011-7.

15. Ghani N.R.N.A., Hamid N.F.A., Karobari M.I. Tunnel' radicular cyst and its management with root canal treatment and periapical surgery: a case report. *Clin. Case Rep*. 2020; 8(8):1387-91. doi: 10.1002/ccr3.2942.

16. Щипский А.В., Годунов И.В. Причины рецидивов кистозных образований челюстей // Стоматология. 2016. Т. 95. № 2. С. 84–88. [Schipskiy A.V., Godunova I.V. Gauses of jaw cysts relapse. *Stomatology*. 2016; 95(2):84-8. (In Russ.)] doi: 10.17116/stomat201695284-88.

17. Chacko R., Kumar S., Paul A. et al. Spontaneous bone regeneration after enucleation of large jaw cysts: a digital radiographic analysis of 44 consecutive cases. *J. Clin. Diagn. Res*. 2015; 9(9):84-9. doi: 10.7860/JCDR/2015/13394.6524.

18. Вербовой А.Ф., Пашенцева А.В., Шаронова Л.А. Остеопороз: современное состояние проблемы // Терапевтический архив. 2017. № 5. С. 90–97. [Verbovoy A.F., Pashentseva A.V., Sharonova L.A. Osteoporosis: Current state of the art. *Therapevticheskii arkhiv*. 2017; 5:90-7. (In Russ.)] doi: 10.17116/terarkh201789590-97.

19. Ukon Y., Takahiro M., Kodama J. et al. Molecular-based treatment strategies for osteoporosis: A literature review. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(10):2557. doi: 10.3390/ijms20102557.

20. Намханов В.В., Писаревский Ю.Л., Плеханов А.Н. и др. Состояние зубочелюстной системы и тканей пародонта у пациентов с системным остеопорозом // Вестник Бурятского гос. ун-та. 2015. № 12. С. 63–67. [Namkhanov V.V., Pisarevsky Yu.I., Plekhanov A.N. et al. The state of dental system and periodontal tissues in patients with systemic osteoporosis. *Bull. of the Buryat State University*. 2015; 12:63-7. (In Russ.)]

21. Jonasson G., Rythén M. Alveolar bone loss in osteoporosis: a loaded and cellular affair? *Clin. Cosmet. Investig. Dent*. 2016; 8: 95-103. doi: 10.2147/CCIDE.S92774.

22. Доброхлеб В.Г., Барсуков В.Н. Демографические теории и региональный аспект старения населения // Экономические и социальные перемены: факторы, тенденции, прогноз. 2017. Т. 10. № 6. С. 89–103. [Dobrokhleb V.G., Barsukov V.N. Demographic theories and the regional aspect of population ageing. *Economic and Social Changes: Fascts, Trends, Forecast.* 2017; 10(6):89-103. (In Russ.)] doi: 10.15838/ecs.2017.6.54.6.

23. Mamoshina P., Kochetov K., Putin E. et al. Population specific biomarkers of human aging: A big data study using South Korean, Canadian, and Eastern European patient populations. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2018; 73(11):1482-90. doi: 10.1093/gerona/gly005.

24. Кечина Е.А., Филинская Л.В. Качество жизни пожилых людей в Беларуси // Вестник РУДН. Серия: Социология. 2020. Т. 20. № 1. С. 30–49. [Kechyna E.A., Filinskaya L.V. The quality of life of the older. *RUND Journal of Sociology*. 2020; 20(1):30-49. (In Russ.)]

25. Farr J.N., Khosla S. Cellular senescence in bone. Bone. 2018; 121:121-33. doi: 10.1016/j.bone.2019.01.015.

26. Иорданишвили А.К., Слугина А.Г., Балин Д.В. и др. Возрастные особенности репаративного остеогенеза челюстей // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2014. № 3. С. 15–21. [Iordanishvili A.K., Slugina A.G., Balin D.V. et al. Age-related features of jaw reparative osteogenesis. *Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik «Chelovek I ego zdorov'e»*. 2014; 3:15-21. (In Russ.)]

27. Базикян Э.А. Современые остеопластические материалы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 96 с. [Bazikyan Je.A. Modern osteoplastic materials. Moscow: GEOTAR-Media; 2018; 96 p. (In Russ.)]

28. Titsinides S., Agrogiannis G., Karatzas T. Bone grafting materials in dentoalveolar reconstruction: A comprehensive review. *Jpn. Dent. Sci.* Rev. 2019; 55(1):26-32. doi: 10.1016/j.jdsr.2018.09.003.

29. Abid W.K., Mukhtar Yu.H.A.L. Repair of surgical bone defects grafted with hydroxylapatite + β-TCP combined with hyaluronic acid and collagen membrane in rabbits: A histological study. *J. Taibah. Univ. Med. Sci*. 2019; 14(1):14-24. doi: 10.1016/j.jtumed.2018.12.001.

30. Сенотов А.С., Фадеева И.С., Кирсанова П.О. и др. Разработка остеопластических материалов с высоким потенциалом биоцинерции для ускоренной регенерации костной ткани // Медицинский академический журнал. 2016. Т. 16. № 4. С. 35–36. [Senotov A.S., Fadeeva I.S., Kirsanova P.O. et al. Development of osteoplastic materials with high potential of biocomercio for accelerated bone tissue regeneration. *Medical Academic Journal*. 2016; 16(4):35-6. (In Russ.)] doi: 10.17816/MAJ16435-36.

31. Мураев А.А., Иванов С.Ю., Ивашкевич С.Г. и др. Органотипичные костные имплантаты – перспектива развития современных остеопластических материалов // Стоматология. 2017. Т. 96. № 3. С. 36–39. [Muraev A.A., Ivanov S.Yu., Ivashkevich S.G. et al. Orthotopic bone implants for bone regeneration. *Stomatology*. 2017; 96(3):36-9. (In Russ.)] doi: 10.17116/stomat201796336-39.

32. Азарова О.А., Азарова Е.А., Харитонов Д.Ю. и др. Современные аспекты применения остеопластических материалов в хирургической стоматологии // Научные ведомости Белгородского гос. ун-та. Серия: Медицина. Фармация. 2019. Т. 42. № 2. С. 215–223. [Azarova O.A., Azarova E.A., Kharitonov D.Yu. et al. Modern aspects of application of osteoplastic materials in dental surgery. *Belgorod State University Scintific Bulletin*. 2019; 42(2):215-23. (In Russ.)]

33. Eweida A.M., Horch R.E., Marei M.K. et al. Axially vascularised mandibular constructs: Is it time for a clinical trial? J. of *Cranio-Maxillofacial Surg*. 2015; 43(7):1028-32. doi:10.1016/j.jcms.2014.10.018.

34. Швырков М.Б. Стадийность регенерации кости и основы фармакологической коррекции репаративного остеогенеза нижней челюсти // Стоматология. 2012. Т. 91. № 1. С. 9–12. [Shvyrkov M.B. Stages of bone regeneration and foundation of pharmacological correction of mandible reparative osteogenesis. *Stomatology*. 2012; 91(1):9-12. (In Russ.)]

35. Дерюгин Н.М., Степанов С.С., Семченко В.В. и др. Результаты оптимизации процессов репаративной регенерации нижней челюсти и височно-нижнечелюстного сустава матриксами из никелида титана. (Экспериментальное исследование) // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2014. Т. 16. № 4. С. 78–88. [Deryugin N.M.,

Stepanov S.S., Semchenko V.V. et al. Ottimization results of temporomandibular reparative regeneration by nitinol matrices (Experimental study). *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2014; 16(4):78-8. (In Russ.)] doi: 10.15825/1995-1191-2014-4-78-88.

36. Зайдман А.М., Иванова Н.А., Косарева О.С. и др. Регенерация костной ткани нижней челюсти методом тканевой инженерии // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 6. [Zajdman A.M., Ivanova N.A., Kosareva O.S. et al. Regeneration of lower jaw bone tissue by tissue engineering. *Electronic Scientific Journal "Modern Problems of Science and Education"* 2015;6. (In Russ.)]. Доступно по: http://science-education.ru/ru/article/view?id=23234. Ссылка активна на 24.09.2020.

37. Досматова К.Р., Темирбаева М.А., Мансурова и др. Сравнительный анализ нанокристаллического гидроксиапатита и его аналогов различного производства // Наука о жизни и здоровье. 2018. № 3. С. 51–55. [Dosmatova K.R., Temirbaev M.A., Mansurov Z.A. et al. Comparative analysis of nanocrystalline hydroxyapatite and its analogues of various production. *Life and Health Science*. 2018; 3:51-5. (In Russ.)]

38. Канноева М.В., Ушаков А.И., Зорян Е.В. Клинико-морфологическая оценка качества костной ткани челюсти при использовании остеопластических материалов при подготовке к дентальной имплантации // Российская стоматология. 2015. Т. 8. № 3. С. 26–28. [Kannoeva M.V., Ushakov A.I., Zoryan E.V. Clinical and morphological evalution of the quality of the jaw bone when using osteoplastic materials in preparation for dental implantation. *Russian Stomatology*. 2015; 8(3):26-8. (In Russ.)] doi: 10.17116/rosstomat20158326-28.

39. Доменюк Д.А., Ведешина Э.Г., Дмитриенко С.В. и др. Качественная и количественная оценка кристаллографии ротовой жидкости в норме и при зубочелюстной патологии // Кубанский научный медицинский вестник. 2016. Т. 160. № 5. С. 38–47. [Domenyuk D.A., Vedeshina E.G., Dmitrienko S.V. et al. Qualitative and quantitative crystallographic evaluation of oral liquid under normal conditions and in dentofacial patology. *Kuban Science Medical Herald*. 2016; 160(5):38–47. (In Russ.)]

40. Gardner S.L., Geller R.J., Hannigan R. et al. Evaluating oral fluid as a screening tool for lead poisoning. *J. Anal. Toxicol.* 2016; 40(9):744-48. doi: 10.1093/jat/bkw093.

41. Угаров И.В., Арутюнов С.Д. Молекулярные биологические маркеры диагностики и мониторинга терапевтических реакций у больных раком полости рта // Вестник КазНМУ. 2018. № 1. С. 526–529. [Ugarov I.V., Arutiunov S.D. Molecular biological markers for diagnosis and monitoring therapeutic responses in patients with cancer of the oral cavity. *Vestnik KazNMU*. 2018; 1:526–9. (In Russ.)]

42. Kaczor-Urbanowicz K.E., Wei F., Rao Sh. L. et al. Clinical validity of saliva and novel technology for cancer detection. *Biochim. Biophys*. Acta Rev. Cancer. 2019; 1872(1):49-59. doi: 10.1016/j.bbcan.2019.05.007.

43. Morales-Bozo I., Ortega-Pinto A., Rojas Alcayaga G. et al. Evaluation of the effectiveness of a chamomile (Matricaria chamomilla) and linseed (Linum usitatissimum) saliva substitute in the relief of xerostomia in elders. *Gerodontology*. 2017; 34(1):42-8. doi: 10.1111/ger.12220.

44. Lacombe J., Brooks C., Hu C. et al. Analysis of saliva gene expression during head and neck cancer radiotherapy: a pilot study. Radiat Res.2017; 188(1):75-81. doi: 10.1667/RR14707.1.

45. Балин В.Н., Каршиев Х.К. Динамика эндогенной интоксикации при комплексном лечении флегмон челюстно-лицевой области осложненных сепсисом // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2017. Т. 12. № 3. С. 58–59. [Balin V.N., Karshiev Kh.K. The dynamics of endogenous intoxication in complex treatment of the phlegmons of the maxillofacial area complicated by sepsis. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgery Center*. 2017; 12(3):58-9. (In Russ.)]

46. Прилепа С.П., Хаткина А.В. Влияние декомпенсации углеводного обмена и вида сахароснижающей терапии на развитие острых сердечно-сосудистых событий // Вестник новых медицинских технологий. 2018. Т. 25. № 4. С. 17–22. [Prilepa S.A., Khatkina A.V. Impact of carbohydrate metabolism decompensation on the development of acute cardiovascular diseases. *Journal of New Medical Technologies*. 2018; 25(4):17-22. (In Russ.)] doi: 10.24411/1609-2163-2018-16092.

47. Бережная Е.С., Латюшина Л.С. Влияние локальной иммунотерапии рекомбинантным ИЛ-1β на мукозальный иммунитет полости рта у пациентов с осложненными переломами нижней челюсти // Современные проблемы науки. 2015. № 6. [Berezhnaja E.S., Latjushina L.S. Effect of local immunotherapy with recombinant IL-1β on oral mucosal immunity in patients with complicated mandibular myeloma. *Modern Problems of Science*. 2015; 6 (In Russ.)] Доступно по: http://science-education.ru/ru/article/view?id=23054. Ссылка активна на 25.09.2020.

48. Походенько-Чудакова И.О., Сурина А.В. Биохимические показатели ротовой жидкости пациентов с хроническим одонтогенным синуситом верхнечелюстной пазухи // Стоматология. Эстетика. Инновации. 2018. Т. 2. № 4. С. 459–466. [Pohodenko-Chudakova I.O., Surin A.V. Biochemical indicators of oral fluid in patients with chronic odontogenic sinusitis of the maxillary sinus. *Dentistry. Aesthetics. Innovations*. 2018; 2(4):459–66. (In Russ.)]

49. Рачков А.А., Шевела Т.Л., Евтухов В.Л. Динамика биохимических показателей смешанной слюны после оперативных вмешательств с применением коллагеновых барьерных мембран // Актуальные вопросы стоматологии: сборник III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием / Под ред. Л.М. Железнова. Киров: КГМУ, 2019. С. 175–177. [Rachkov A. A. Shevela T. L., Evtukhov V. L. Dynamics of biochemical parameters of mixed saliva after surgical interventions using collagen barrier membranes (Conference proceedings) Aktual'nye voprosy stomatologii: Sbornik III Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem. Zheleznov L.M., editor. Kirov: KirovSMU. 2019; 175–177. (In Russ.)]

УДК: 616.31-006.04-084:615.28 DOI 10.24411/2220-7880-2021-10161

СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОРАЛЬНОГО МУКОЗИТА ПРИ ОНКОТЕРАПИИ

Романенко И.Г., Аракелян К.А., Салищева В.О.

ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) Министерства образования и науки России, Симферополь, Россия (295051, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7), e-mail: office@ma.cfuv.ru

В последние годы отмечается подъем заболеваемости раком слизистой оболочки рта (СОР). В России в 2019 г. зарегистрировано 9287 новых случаев рака СОР, средний возраст заболевших составил 61 год. Злокачественные новообразования (ЗНО) СОР в 97% случаев представлены плоскоклеточным раком. По причине побочных эффектов химиотерапии (ХТ) и лучевого воздействия при лечении ЗНО полости рта возможны осложнения, которые приводят к оральному мукозиту (ОМ), т.е. к потенциально опасным эрозивно-язвенным поражениям СОР, глотки, пищевода и желудочно-кишечного тракта, которые образуются в результате проведения химио- и лучевой терапии (ЛТ) области головы и шеи, существенно ухудшают качество жизни, комплаенс пациентов, за счет прерывания курсов противоопухолевой терапии, снижают ее эффективность и в ряде случаев отдаленные результаты лечения. Целью лечения орального мукозита является уменьшение боли, снижение вторичного инфицирования и улучшение функций ротовой полости. На основании данных литературы в статье представлены современные сведения об оральном мукозите. Рассматриваются основные причины и механизмы развития заболевания, освещаются актуальные методы его лечения и профилактики.

Ключевые слова: оральный мукозит, химио- и лучевая терапия, лечение, профилактика.

UP-TO-DATE CONCEPTS OF PREVENTION AND TREATMENT FOR ORAL MUCOSITIS IN CANCER THERAPY

Romanenko I.G., Arakelyan K.A., Salishcheva V.O.

Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia (295051, Republic of Crimea, Simferopol, Lenin Boulevard, 5/7) e-mail: office@ma.cfuv.ru

In recent years, there has been an increase in the incidence of oral mucosa (OM) cancer. 9287 new cases of OM cancer were registered in Russia in 2019, the average age of people being 61 y.o. Malignant neoplasms (MNO) of OM are squamous cell carcinoma in 97% of cases. Due to the side effects of chemotherapy (CT) and radiation exposure used in the treatment for oral cancer, there are possible complications that lead to oral mucositis (OM), i.e. to potentially dangerous erosive and ulcerative lesions of the mucosa in the mouth, pharynx, esophagus and gastrointestinal tract, which are formed as a result of chemotherapy and radiation therapy (RT) of the head and neck areas. They significantly impair the quality of life, patient compliance. Due to interruption of the anticancer therapy courses they reduce the efficacy and, in some cases, long-term results of treatment. The goals of treatment for oral mucositis are to reduce pain, reduce secondary infections, and improve the oral cavity functions. The article presents relevant information based on up-to-date literature sources concerning oral mucositis. The main causes and mechanisms of the disease progression are considered, the current methods of its treatment and prevention are highlighted.

Keywords: oral mucositis, chemotherapy, radiation therapy, treatment, prevention.

С 2017 по 2020 год отмечается подъем заболеваемости раком слизистой оболочки рта (СОР). Стандартизованный показатель заболеваемости раком полости рта в России в 2019 г. на 100 тыс. населения среди мужчин составил 6,65 случая, среди женщин – 1,99 на 100 тыс. В России в 2019 г. зарегистрировано 9287 новых случаев рака СОР, средний возраст заболевших составил 61 год. Злокачественные новообразования (ЗНО) СОР в 97% случаев представлены плоскоклеточным раком, реже аденокарциномой (из малых слюнных желез) и саркомами [1].

Лечение этой патологии даже на ранних стадиях – сложная проблема, а результаты общепринятых методов часто остаются неудовлетворительными. По причине побочных эффектов химиотерапии (ХТ) и лучевого воздействия при лечении злокачественных новообразований (ЗНО) полости рта возможны осложнения, которые приводят к оральному мукозиту (ОМ) [2–6]. Частота возникновения осложнений со стороны ротовой полости во время радиотерапии орофациальной области составляет 100%, при стандартной химиотерапии – у 40% и у 70% пациентов, проходящих химиотерапию, содержащую 5 фторурацил (5-ФУ) [7].

Оральные мукозиты (K12.3) – потенциально опасные эрозивно-язвенные поражения СОР, глотки, пищевода и желудочно-кишечного тракта, которые образуются в результате проведения химио- и лучевой терапии (ЛТ) области головы и шеи, существенно ухудшают качество жизни, комплаенс пациентов, за счет прерывания курсов противоопухолевой терапии, снижают ее эффективность и в ряде случаев отдаленные результаты лечения [8, 9].

Согласно данным ВОЗ, выделяют четыре степени тяжести орального мукозита.

1. Генерализованная эритема, слизистая бледно-розового цвета, равномерно увлажнена, нормальный голос; 2. Эритема, изъязвления отсутствуют, способность к глотанию твердой пищи сохранена; 3. Эритема, отек или распространенное изъязвление, больной способен принимать только жидкую пищу, боль при разговоре; 4. Кровоточивость десен, инфекции, отсутствие слюны, очень сильная боль, энтеральное или парентеральное питание [10].

Частые причины острых поражений – превышение экспозиции процедуры, а также избыточная масса тела больного, приводящая к необходимости увеличения напряжения на трубке и приближению поверхности тела к источнику излучения [11, 12]. Зафиксирована прямая зависимость степени тяжести ОМ от суммарной дозы облучения: при 30 Гр и выше развивается ОМ тяжелой степени, при 40 Гр и выше вероятность появления ОМ 4 степени тяжести возможна в 2/3 случаев [13].

Развитие ОМ после химио- и лучевой терапии происходит по следующей схеме: на 5–10-й день СОР становится ярко гиперемированной и отечной; на неороговевающем эпителии СОР появляются участки с псевдомембранозным налетом: патоморфологически – фибринозная пленка с относительно низким содержанием нейтрофилов; в тяжелых случаях под ним формируются зоны некроза: эрозии и язвы площадью 0,5–4 см^2. В подслизистом слое происходит расслоение ткани, апоптоз клеток, дегенерация коллагена и желез, серьезные изменения сосудов и повреждение нервных окончаний [14]. В связи с ранним появлением постлучевого ОМ профилактические и лечебные мероприятия для улучшения регенерации эпителия слизистой оболочки рта необходимо начинать в первые дни наблюдения за пациентом [15].

Целью лечения орального мукозита является уменьшение боли, снижение вторичного инфицирования и улучшение функций ротовой полости. Обычно стоматолог проводит симптоматическую терапию, используя для этой цели антисептические и эпителизирующие средства, не учитывая характер и интенсивность поражения, индивидуальные особенности организма, поэтому улучшение самочувствия таких пациентов кратковременное [16]. Практически отсутствуют методы и средства, способные предупредить или, по крайней мере, уменьшить степень негативного влияния химио- и лучевой терапии на органы полости рта.

Методы профилактики мукозита требуют использования дорогостоящих медикаментов и оборудования зарубежного производства, длительной подготовки специалистов, что абсолютно неприемлемо для большинства онкологических центров [17].

Чувство страха, тревоги и депрессии у пациентов с различной степенью выраженности лучевых поражений в полости рта изучали Казанцева Т.А. и соавт. (2018). Беспокойство больных обосновано чувством растерянности, неуверенности и болевым синдромом, а успешное лечение ОМ у данной категории больных возможно только в содружестве специалистов: радиотерапевта, психолога, хирурга-онколога, стоматолога [18, 19]. Романенко И.Г. и соавт. (2019) пришли к выводу, что психосоматическое состояние пациентов при ЗНО ротовой полости влияет на симптоматику и течение мукозита СОР [20, 21].

Разработки программ комплексного лечения больных, страдающих злокачественными опухолями, объясняют повышенный интерес к использованию всевозможных реабилитационных систем [22].

Пациентам с ЗНО полости рта при ХТ или ЛТ рекомендованы нутритивная поддержка, адекватное питание и поддержание водного баланса, предпочтительно путем перорального питания (сиппинг), подбор диеты, при необходимости в сочетании с противорефлюксными препаратами. При невозможности приема пищи per os показано зондовое, парентеральное или смешанное питание с восполнением суточной потребности в витаминах и микроэлементах. Калорийность рациона должна составлять 25–30 ккал/кг массы тела в сутки, доза белка – 1,0–1,5 г/кг массы тела в сутки. Срок реабилитации – не менее 7 суток. Рекомендуется пререабилитация – лечебная физическая культура, психологическая и нутритивная поддержка, информирование пациентов, для ускорения функционального восстановления, сокращения сроков послеоперационного пребывания в стационаре, снижения частоты развития осложнений и летальных исходов на фоне лечения онкозаболевания, повышения контроля над качеством жизни [23].

Нормальные ткани после облучения очень ранимы и требуют бережного отношения. Травмы, алкоголь, курение, раздражающая пища легко вызывают изъязвление СОР, что нередко сопровождается обнажением кости нижней челюсти с последующим развитием остеомиелита. Оценка стоматологического статуса пациентов с ЗНО орофарингеальной области имеет прогностическое и профилактическое значение в плане развития постлучевого ОМ.

При проведении ЛТ рекомендуются ингаляции полости рта щелочно-масляными растворами для предупреждения развития мукозита [24]. Изучено антибактериальное (за счет участия фосфата в стабильности pH-баланса) и восстанавливающее ткани (за счет кальция) действие гипернасыщенного раствора фосфата кальция в виде полосканий за день до начала и в течение всего курса ХТ. Авторы отмечают уменьшение ксеростомии, болевого синдрома, степени тяжести и длительности ОМ [25].

Больным с опухолями полости рта и ксеростомией показано обильное питье, регулярное орошение полости рта изотоническим раствором (при этом удаляются остатки пищи и накопившиеся выделения), заменители слюны (растворы с фосфатом кальция; гели, содержащие лизоцим, лактоферрин и пероксидазу), ополаскиватели полости рта, не содержащие спирт, стимуляторы слюноотделения и вкуса (жевательная резинка с ксилитолом, леденцы с сорбитолом/яблочной кислотой, леденцы с ксилитолом), м-холиномиметики (пилокарпин) [26].

При болевом синдроме применяют анестетики местно: растворы 2% лидокаина, диклонина и бензидамина гидрохлорида, гели – «Лидоксор», 3% ксилокаин, суспензию анестезина, вязкий лидокаин, бензокаин, молоко магнезии, каолин, пектин, хлоргексидин и dyphenhydramine в виде аппликаций на участки поражения, но в этом случае эффект – краткосрочный. Многие препараты местного действия входят в состав микстур, но отсутствуют данные об их эффективности или переносимости. Некоторые из этих препаратов минимально превосходят в эффективности обычный физиологический раствор, но доказательства неубедительны и не позволяют рекомендовать любую паллиативную смесь для лечения ОМ. Однако поскольку существует обеспокоенность

в отношении поглощения амидных анестетиков (например, лидокаин) поврежденными слизистыми, отдельные препараты и смеси требуют дальнейшего изучения, чтобы определить их токсичность и эффективность [27, 28].

Из системных анальгетиков чаще всего назначают опиоиды, причем следует обратить внимание на трансдермальные формы их применения. При тяжелых мукозитах (III и IV степени) необходимо внутривенное введение наркотических анальгетиков – морфина (он необходим в относительно более низких дозах и может быть более щадящим). Описано успешное применение антибактериальных и противогрибковых препаратов общего действия – трихопол, флуконазол или дифлюкан, орунгал, факторов роста [29], ангиопротектора – пентоксифиллин, седативных, снотворных лекарственных средств – талидомид, гиполипидемических препаратов – симвастатин. В схему лечения в качестве дополнительной, иммунномодулирующей, детоксицирующей и антиоксидатной терапии включают препарат полиоксидоний, пробиотики в виде ротовых ванночек 2–3 раза в день по 1–2 минуте в течение 1,5 месяца и, по показаниям, специфические бактериофаги (пиобактериофаг, стафилококковый, стрептококковый, протейный, клебсиеллезный, колипротейный, синегнойный) в виде ротовых ванночек по 20 мл 2–3 раза в день за 30 минут до еды с последующим проглатыванием. Продолжительность курса от 4 недель до 2 месяцев [30].

Сообщают о применении криотерапии у пациентов, принимающих 5-ФУ за 15 минут до начала введения препарата и в течение 30 минут после, они рассасывают кусочки льда. Продемонстрировано снижение остроты мукозита примерно на 50%. Увеличение длительности процедуры от 30 до 60 минут не обеспечивает дополнительных положительных результатов, поэтому рекомендована 3-минутая криотерапия. Пациентам, которые получают эдатрексат-болюсные дозы рекомендована 20–30-минутная оральная криотерапия эдатрексатом. Рациональность использования в данной ситуации оправдывают низкая стоимость, минимальная токсичность и краткосрочность периода полураспада его сыворотки, но не полезна в предотвращении ОМ у пациентов, получающих 5-ФУ путем непрерывной инфузии, у пациентов, перенесших терапию метотрексатом, доксорубицином или другими препаратами с длинным периодом полураспада сыворотки.

Значительное количество исследований свидетельствуют об эффективном применении низкоинтенсивного лазерного излучения, которое оказывает противовоспалительное, противоотечное, иммуностимулирующее и обезболивающее действие [31, 32]. Седова Е.С. и соавт. (2019) использовали сертифицированный в России аппарата «Лазмик» (лазерное излучение красного диапазона, длина волны 635 нм, мощность 5 мВт) для лечения мукозита I – III степени тяжести. Профилактические мероприятия проводили перед онкотерапией 3 раза в неделю, время экспозиции на поверхности СОР – 3 минуты. Побочных эффектов выявлено не было [33].

Многоцентровое двойное слепое клиническое исследование, проведенное в 23-х клиниках, оценило эффективность стандартизованного протокола ухода за полостью рта (PRO-Self) в комплексе с паллиативной смесью препаратов (иногда называемой магией, волшебной или чудо-жидкостью для полоскания рта), солью и содой и хлоргексидином для снижения продолжительности боли, связанной с ОМ в результате стоматоксической химиотерапиии. Изначально врач или медсестра подтверждали наличие воспаления СОР, затем пациенты были обучены стандартным индивидуальным гигиеническим процедурам и обеспечены 12-дневным запасом изучаемой жидкости для полоскания рта. Полученные результаты четко продемонстрировали отсутствие существенной разницы между тремя методами лечения, как по времени, так и по уровню снижения боли, несмотря на то, что в состав «магической» жидкости входит лидокаин, а хлоргексидин содержит спирт, который может вызывать жжение при контакте с СОР, однако солевые и содовые полоскания являются наименее дорогостоящим вариантом. По результатам других исследований также не установлен положительный эффект при лечении устойчивого ОМ хлоргексидином, в связи с чем группа экспертов не рекомендует его применение, но можно использовать для профилактики зубного налета или как противогрибковое средство.

Общеизвестно применение протеолитических ферментов (трипсина, хемотрипсина, химопсина) в виде аппликаций для удаления язвенно-некротического налета с пораженных участков СОР.

На эффективность использования препаратов пролонгированного действия на растительной основе по сравнению с распространенными орошениями ротовой полости отваром ромашки и олеотерапией указывают ряд авторов: Геворков А.Р. и соавт. (2016) тестировали препараты российского производства – 23 пациентам проводили орошение полости рта раствором «Тонзинала» (1 порошок на 300 мл воды с добавлением 1 чайной ложки оливкового масла 4–6 раз в день) и аппликации пластин «ЦМ-1» на слизистую оболочку щек 2 раза в день на 3–4 часа, при этом суммарное количество часов непосредственного воздействия на СОР составило 7–8 часов, Гвоздикова Е.Н. и соавт. (2017) апробировали «Тонзинал», «ЦМ-1», «Фармадонт» (показатели интенсивности ОМ были на 73,5% ниже) [34, 35]. Применение препаратов на растительной основе можно рассматривать как один из перспективных методов профилактики и лечения мукозитов [36].

В качестве эпителизирующих средств при ОМ рекомендованы аппликации: витаминов А (бета-каротин) и Е, масел – оливкового, персикового, облепихи и шиповника, аллопуринола, 2% раствор метилурацила, витамин В12, гидроксиметилцелюллоза и палифермин (Palifermin, Kepivance, Biovitrum, KGF, рекомбинантный фактор роста кератиноцитов), который усиливает пролиферацию и дифференцировку эпителиальных клеток [37]. В педиатрии для лечения и профилактики ОМ применяли мед [38].

На положительный эффект при использовании для профилактики и лечения ОМ нанопрепаратов отечественного производства «Колетекс-гель-ДНК» и «Колетекс-гель-ДНК-Л» на основе биополимера альгината натрия и дерината указывает Ткачев С.И. и соавт. (2016) [39].

В эксперименте на животных обоснована комплексная метаболическая и патогенетическая терапия ятрогенных мукозитов амигдалином на коллагеновой повязке, что представляет интерес для доклинических испытаний [40].

Опубликованы результаты ряда лабораторных и клинических исследований о положительных

свойствах гиалуроновой кислоты (ГК) при местном (invivo) применении и возможность использования данного вещества с целью профилактики и лечения воспалительных изменений тканей на фоне лучевой терапии. Клетки фибробласты и эпителиоциты, полученные из тканей полости рта, инкубировали (invitro) с перекисью водорода для индукции окислительного стресса, затем изучали методом анализа ДНК, активности галактозидазы и уровня экспрессии белков 16INK4A и –SMA. Доказано, что воздействие ГК приводило к значительному уменьшению выраженности окислительного повреждения ДНК, деградации клеток и повышению скорости миграции эпителиоцитов по сравнению с показателями клеток контрольной группы [41].

Аванесов А.М. и соавт. (2020) у 76 пациентов с плоскоклеточным раком орофациальной области до начала лучевой терапии и после нее оценивали гигиеническое состояние полости рта и выявили достоверную отрицательную динамику: индекс индивидуальной гигиены (Green V.) изменился на 29,2%, показатели распространенности болезней пародонта (CPITN) – на 38% и был больше двух и десневой индекс Silness-Loe (GI) – на 31,2% ($p<0,05$). Эти пациенты требуют особого ухода за полостью рта: чистка зубов мягкой зубной щеткой, регулярная замена зубной щетки, применение зубной нити и полосканий с антисептиками и увлажняющими средствам. Контроль качества индивидуальной гигиены полости рта и пародонтологическое сопровождение должны проводиться на протяжении всего лечения пациента.

Уход за полостью рта – систематический процесс, в котором определенные препараты не в центре внимания. Важными компонентами реализации процедур являются выполнимость, их соблюдение, эффективность и результаты. Регламентированные процедуры используются с целью предотвратить и сдержать развитие мукозита, с акцентом на осуществимости, соблюдении и всестороннем комплексном обучении специалистов и пациентов, основанном на теории, образовательном подходе, в том числе в вопросах, чего ожидать и как справиться (психообразование), потому что затрагивают как физические, так и психологические аспекты симптомов (например, бедствия, тревоги).

На основании протокола профилактики стоматологических заболеваний GBT разработана и клинически апробирована стандартная операционная процедура «Гигиена рта пациентов, пользующихся протезами на имплантатах». Концепция GBT («Guided Biofilm Therapy» – «лечение, ориентированное на биопленку»), разработана в 2018 г. в соответствии с рекомендациями Европейской федерации периодонтологии. Протокол GBT основан на регулярном контроле и удалении зубных отложений методами индивидуальной и профессиональной гигиены полости рта и предусматривает осуществление стоматологом в сотрудничестве с пациентом ряда последовательных и взаимосвязанных диагностических, мотивационных, лечебно-профилактических и организационных мероприятий [42].

Успешно использованы программы PRO-Self Mouth Aware у больных, получающих ХТ. С реализацией ежедневной профилактической процедуры по уходу за полостью рта (удаление зубного налета, полоскание хлоргексидином (0,2%), физиологическим раствором, йодом и прием нистатина) инфекция и кандидоз уменьшились, снизилась на 38% заболеваемость и тяжесть ОМ, соответственно, боль в полости рта педиатрических пациентов с раком.

Для стандартизации действий медицинского персонала необходимо создать унифицированный протокол «Лечение и профилактика орального мукозита, вызванного химио- и лучевой терапией». Как базовый вариант можно использовать концепцию GBT. Для достижения качества выполнения манипуляций протокола они должны проводиться обученным персоналом с учетом показаний и противопоказаний для этой категории пациентов. Поскольку уход за полостью рта уже давно является неотъемлемой частью медсестринской практики, как правило, они (медицинские сестры) и обеспечивают уход за полостью рта пациентов с ОМ в учреждениях здравоохранения.

При этом можно констатировать факт нерешенности организационных вопросов лечения, профилактики и диспансеризации пациентов с ОМ: кто проводит (врач-онколог, медицинская сестра онкостационара или поликлиники, врач-стоматолог или гигиенист стоматологический), источники финансирования данной медицинской услуги, порядок действий медицинских работников.

Общеизвестно, что биопленка – основной этиологический фактор развития мукозита. У больных с ЗНО – это химиотерапия и лучевое воздействие. Поэтому дальнейший поиск и разработка безопасных и эффективных профилактических и лечебных процедур в отношении устранения или снижения воздействия этиологических факторов и предикторов ОМ являются актуальной проблемой и это направление необходимо активно развивать. Важно дать практикующим врачам определенный алгоритм в качестве ориентира для применения в режиме ежедневного ухода за такими пациентами.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Злокачественные новообразования полости рта. Клинические рекомендации / Под ред. А. Д. Каприна. Москва, 2020. 62 с. [Kaprin A.D. Zlokachestvennye novoobrazovaniya polosti rta. Clinical Guidelines. 2020. 62 p. (In Russ.)]

2. Campos M. I., Campos C. N., Aarestrup F. M., Aarestrup B. J. Oral mucositis in cancer treatment: natural history, prevention and treatment. *Mol. Clin. Oncol*. 2014;2(3):337–40.

3. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics. *A Cancer Journal for Clinicians*. 2017;67(1):7–30.

4. Speight P.M., Farthing P.M. The pathology of oral cancer. *British Dental Journal*. 2018;225(9):841–847.

5. Иванова О.В., Матякин Г.Г., Иванов В.М., Шейкин М.В. Стоматологические аспекты сопроводительной терапии при лечении местно-распространенного рака слизистой полости рта // Астраханский медицинский журнал. 2013. № 1. С. 92–97. [Ivanova O.V., Matyakin G. G., Ivanov V. M., Sheikin M.V. Dental aspects of accompanying therapy in the treatment of locally advanced cancer of the oral mucosa. *Astrakhan Medical Journal*. 2013;1:92-97. (In Russ.)]

6. Попруженко Т.В., Углова Т.А., Борис С.П. Химиотерапевтический оральный мукозит: современное со-

стояние проблемы // Современная стоматология. 2011. № 2. С. 14–19. [Popruzhenko T.V., Ugolovaya T.A., Boris S.P. Chemotherapeutic oral mucositis: the current state of the problem. *Modern Dentistry*. 2011;2:14-19. (In Russ.)]

7. Ашуров Г.Г., Муллоджонова А. Г., Расулов С. Р., Каримов С.М. Эффективность разработанной схемы комплексного лечения стоматологической патологии, индуцированной радио- и химиотерапией, у больных с онкологическими заболеваниями слизистой оболочки рта и языка // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. 2019;2(30):121–125. [Ashurov G.G., Mullojonova A.G., Rasulov S.R., Karimov S.M. Effectiveness of the developed scheme of complex treatment of dental pathology induced by radio-and chemotherapy in patients with oncological diseases of the oral mucosa and tongue. *Bulletin of Medical Science Academy of the Republic of Tajikistan*. 2019;2(30):121–125. (In Russ.)]

8. Алымов Ю.В., Мудунов А.М., Алиева С.Б. и др. Роль препаратов гиалуроновой кислоты в профилактике и лечении лучевого мукозита полости рта и ротоглотки // Опухоли головы и шеи. 2019. Т.9. № 3. С. 29–37. [Alymov Yu. V., Mudunov A. M., Aliyeva S. B. et al. The role of hyaluronic acid preparations in the prevention and treatment of radiation mucositis of the oral cavity and oropharynx. *Head and neck Tumors*. 2019;9:3:29–37. (In Russ.)]

9. Москвин С.В., Притыко Д.А., Сергеенко Е.Ю. и др. Краткий обзор литературы и собственный клинический опыт профилактики оральных мукозитов у детей методами лазерной терапии // Вестник новых медицинских технологий. 2018. № 4. С. 58–70. [Moskvin S.V., Prityko D.A., Sergienko E.Yu.. A brief review of the literature and own clinical experience in the prevention of oral mucositis in children by laser therapy. *Journal of New Medica Technologies*. 2018;4:58–70. (In Russ.)]

10. Mallick S., Benson R., Rath G. K. Mallick S. Radiation induced oral mucositis : a review of current literature on prevention and management. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(9):2285–93.

11. Галстян И. А., Надеждина Н. М. Местные лучевые поражения как осложнения медицинского облучения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2012. Т. 57, № 5. С. 31–36. [Galstyan I. A., Nadezhdina N. M. Local radiation injuries as complications of medical radiation exposure. *Medical radiology and radiation safety*. 2012;57:5:31–36. (In Russ.)]

12. Зурначян А.А. Лучевые поражения слизистой оболочки полости рта после радиотерапии: подходы к профилактике и лечению // Казанский медицинский журнал. 2015. № 3. С. 397–400. [Zurnachyan A.A. Radiation lesions o the oral mucosa after radiotherapy: approaches to prevention and treatment. *Kazan Medical Journal*. 2015;3:397-400. (In Russ.)]

13. Аванесов А.М., Гвоздикова Е.Н., Тарасова Т.В. Влияние качества индивидуальной гигиены полости рта на тяжесть постлучевого стоматита у пациентов с плоскоклеточным раком орофациальной области // Южно-российский онкологический журнал. 2020. Т. 1, № 2. С. 6–12. [Avanesov A. M., Gvozdikova E. N, Tarasova T. V. Individual oral hygiene quality influence on the severity of postradiation mucositis in patients with squamous cell carcinoma of the oropharyngeal region. *South-Russian Journal of Oncology*. 2020;1:2:6-12. (In Russ.)]

14. Peterson D. E. Oral and Gastrointestinal Mucositis: Novel Insights into Pathophysiology and Potential Therapies. *Advanced Studies in Medicine*. 2005;5(4B):299–310.

15. Аванесов А.М., Гвоздикова Е.Н, Хайдар Д.А. Стоматологический статус пациентов с плоскоклеточной карциномой орофарингеальной области // Исследования и практика в медицине. 2019. Т. 6, № 4. С. 109–115. [Avanesov A. M., Gvozdikova E. N., Khaydar D. A. Dental status of patients with squamous cell carcinoma of the oropharyngeal region. *Research and Practice in Medicine*. 2019;6:4:109-115. (In Russ.)]

16. Sung Lillian Robinson Paula Treister Nathaniel Tina Baggott et. al. Guideline for the prevention of oral and oropharyngeal mucositis in children receiving treatment for cancer or undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *BMJ Support Palliat Care*. 2017;7(1):7–16.

17. Гвоздикова Е.Н. Особенности тактики лечения оральных мукозитов у онкологических больных на фоне лучевого лечения и/или химиотерапии: дис. …канд. мед. наук. Москва, 2017. 152 с. [Gvozdikova E.N. Osobennosti taktiki lecheniya oral'nykh mukozitov u onkologicheskikh bol'nykh na fone luchevogo lecheniya i/ili khimioterapii. [dissertation] Moscow; 2017. 152 p. (In Russ.)]

18. Казанцева Т. В., Чижов Ю. В., Казанцев М. Е. Лучевые повреждения полости рта при лечении злокачественных новообразований челюстно-лицевой области и их психологические аспекты // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. 2018. № 4 (13). С. 52–57. [Kazantseva T. V., Chizhov Yu. V, Kazantsev M. E. Radiation damage to the oral cavity in the treatment of malignant neoplasms of the maxillofacial region and their psychological aspects. *Vestnik Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta im. M. K. Ammosova.* Seriya: *Meditsinskie nauki*. 2018;4(13):52–57. (In Russ.)]

19. Кулаков А.А., Чучков В.М., Матякин Е.Г. Психосоматическое состояние больных до и после коррекции челюстно-лицевых дефектов ортопедическим способом // Опухоли головы и шеи. 2012. № 4. С. 40–45. [Kulakov A.A., Chuchkov V.M., Matyakin E.G. Patients' psychosomatic status before and after orthopedic correction of maxillofacial defects. *Tumors of Head and Neck*. 2012;4:40–45. (In Russ.)]

20. Горобец С.М., Романенко И.Г., Джерелей А. А. Факторы риска развития воспалительных осложнений дентальной имплантации // Таврический медико-биологический вестник. 2017. Т. 20, № 2(22). С. 208–215. [Gorobets S.M., Romanenko I.G., Dzhereley A.A., Bobkova C.A., Kryuchkov D. Y., Gorobets O. V. Risk factors inflammatory complication of dental implantation. *Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik*. 2017;20:2(22):208–215. (In Russ.)]

21. Романенко И. Г., Джерелей А.А., Аракелян К.А. Прогнозирование симптоматики орального мукозита у больных раком слизистой оболочки полости рта // Актуальные вопросы медицинской профилактики, диагностики и лечения стоматологических заболеваний: сборник статей международной научно-практической конференции. Минск, 17 мая 2019 г. С. 151–153. [Romanenko I.G., Dzhereley A.A., Arakelyan K.A. Prognozirovanie simptomatiki oral'nogo mukozita u bol'nykh rakom slizistoi obolochki polosti rta. (Conference proceedings) Aktual'nye voprosy meditsinskoi profilaktiki, diagnostiki i lecheniya stomatologicheskikh zabolevanii. Sbornik statei mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii. 2019. May 17; Minsk. P. 151–153. (In Russ.)]

22. Рубенштейн Э.Б, Петерсон Д. Е., Марк Шуберт и др. Практическое клиническое руководство по профилактике и лечению орального мукозита и мукозита желудочно-кишечного тракта после противоопухолевой раковой терапии // Стоматология. 2014. № 2. С. 114–122. [Rubenstein E.B., Peterson D.E., Schubert M., Keefe D., Mc Guire Deborah, Epstein J., Elting Linda S., Fox P. C., Cooksley C., Sonis S. Clinical Practice Guidelines For The Prevention And Treatment

Of Cancer Therapy-Induced Oral And Gastrointestinal Mucositis. *Dentistry*. 2014;2:114–122. (In Russ.)]

23. Сытов А.В., Лейдерман И.Н., Ломидзе С.В., Нехаев И.В., Хотеев А.Ж. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных // Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018 (том 8). С. 575–583. [Sytov A.V., Leiderman I.N., Lomidze S.V., Nekhaev I.V., Khoteev A.Zh. Practical recommendations for nutritional support of oncological patients. *Malignant Tumors*: *Practical recommendations RUSSCO* #3s2. 2018;8:575–583. (In Russ.)]

24. Bensadoun R.J. Low-level laser therapy in the management of mucositis and dermatitis induced by cancer therapy. *Photomed Laser Surg*. 2015; 33(10):487–91.

25. Bhatt N., Naithani R. Gupta Supersaturated Calcium Phosphate Rinse in Prevention and Treatment of Mucositis in Patient Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Exp. Clin. Transplant*. 2017;15(5):567–5705.

26. Kaae J.K., Stenfeldt L. and Eriksen J.G. Xerostomia after Radiotherapy for Oral and Oropharyngeal Cancer: Increasing Salivary Flow with Tasteless Sugar-free Chewing Gum. *Front. Oncol*. 2016;6:111.

27. Басистая А.С., Проданчук А. И. Стоматологический статус пациентов с онкогематологическими заболеваниями и рекомендации по гигиеническому уходу // Молодой ученый. 2017. № 17. С. 111–114. [Basistaya A. S., Prodanchuk A. I. Dental status of patients with oncohematological diseases and recommendations for hygienic care. *Molodoi uchenyi.* 2017;17:111–114. (In Russ.)]

28. Peterson D.E., Bensadoun R.J., Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2011; 22(6):78–84.

29. Борис С.П., Попруженко Т.В., Марейко Е.Ю., Гущина Л. М. Оральный мукозит у детей при лечении острого лимфобластного лейкоза методом трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Медицинский журнал. 2013. № 3. С. 52–54. [Boris S.P., Papruzhenka T.V, Mareiko E.Yu., Gushina L.M. Oral Mucositis In Paediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Medical journal*. 2013;3:52–54. (In Russ.)]

30. Караков К.Г., Власова Т.Н., Оганян А.В. Совершенствование терапевтического комплекса мероприятий при лечении орального мукозита на фоне лучевой терапии при «заинтересованности» тканей полости рта // Современная стоматология. 2014. № 2(71). С. 114. [Karakov K.G., Vlasova T.N., Ohanyan A.V. Improvement of the therapeutic complex of measures in the treatment of oral mucositis against the background of radiation therapy with» interest « of oral tissues. *Modern dentistry*. 2014;2(71):114. (In Russ.)]

31. He M., Zhang B., Shen N. [et al.] A systematic revive and meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) on chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric and yang patients. *Eur. J. Pediatr.* 2018;177(1):7–17.

32. Cheng K.F. Prevention of gastrointestinal side-effects in paediatric oncology: what are the guidelines? K.K.F. *Chen Curr. Opin. Support Palliat. Care.* 2017;11(2):120–124.

33. Седова Е.С., Юсупов В.И., Воробьева Н.Н. Эффективность низкоинтенсивного лазерного излучения для профилактики и лечения радиационно-индуцированного мукозита полости рта и глотки // Сибирский онкологический журнал. 2018. Т. 17. № 2. С. 11–17. [Sedova E.S., Yusupov V.I., Vorob'eva N.N. The Effictiveness Of Low Level Laser Therapy For Provention And Treatment Of Radiation-Induceed Mucositis. *Siberian Oncological Journal.* 2018;17(2):11–17. (In Russ.)]

34. Геворков А.Р. Основные принципы ведения больных с мукозитом и дерматитом при лучевом лечении с лекарственной модификацией больных плоскоклеточным раком орофарингеальной области // Опухоли головы и шеи. 2016. № 3. С. 9–16. [Gevorkov A. R. Basic Principles Of Managing Radiation And Drug Induced Mucositis And Dermatitis For Oropharyngeal Squamous cell Carcinoma. *Tumors of Head and Neck*. 2016;3:9–16. (In Russ.)]

35. Гвоздикова Е.Н., Аванесов А.М., Мануйлов Б.М. Особенности тактики лечения оральных мукозитов у онкологических пациентов, получающих комбинированное лечение по поводу плоскоклеточного рака орофарингеальной области // Новое в стоматологии. 2017. № 5. С. 40–42. [Gvozdikova E. N., Avanesov A. M., Manuilov B. M. Features of the tactics of treatment of oral mucositis in cancer patients receiving combined treatment for squamous cell carcinoma of the oropharyngeal region. *New in dentistry*. 2017;5:40–42. (In Russ.)]

36. Sonis S.I., Clark J. *Oncology* (Huntingt). 1991;5:11–18.

37. Chaitanya N.C., Muthukrishnan A., DBG Bagu Role of Vitamin E and Vitamin A in Oral mucositis Induced by Cancer Chemo/Radioterapy A meta-analysis. J. *Clin Diagn Res*. 2017;11(5):397–403.

38. Friend A., Rubagumya F., Cartledge P. Global Health Jornal Club: Is Honey Effective as a Treatment for Chemotherapy-induced Mucositis in Paediatric Oncology Patient? *Jornal of Tropical Pediatrics*. 2018;64(2):162–168.

39. Ткачев С.И. Профилактика и лечение лучевого мукозита полости рта гидрогелевыми препаратами у больных раком орофарингеальной зоны // Вопросы онкологии. 2016. Т. 62. № 3. С. 531–535. [Tkachev S.I. Prophylaxis and treatment of radiation oral cavity mucositis by hydrogel preparations in patients with oropharyngeal cancer. *Voprosy onkologii*. 2016;62:3:531–535. (In Russ.)]

40. Аракелян К.А., Романенко И.Г., Зяблицкая Е.Ю. Активность апоптоза клеток при терапии мукозита // Актуальные вопросы стоматологии: сб. Всероссийской науч.-практ. конф. с междунар. участием. Киров, 2020. С. 9–12. [Arakelyan K.A., Romanenko I.G., Zyablitskaya E.Yu. Aktivnost' apoptoza kletok pri terapii mukozita. (Conference proceedings). Aktualnye voprosy stomatologii: Sbornik Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem. Kirov. 2020;9–122. (In Russ.)]

41. Cirillo N., Vicidomini A., Cullough M. Mc. A hyaluronic acid-based compound inhibits fibroblast senescence induced by oxidative stress in vitro and prevents oral mucositis in vivo. *J. Cell. Physiol.* 2015;230(7):1421–9.

42. Шашмурина В.Р., Девликанова И.Л. Возможности применения протокола «Guided Biofilm Therapy» для профилактики мукозита и периимплантита // Российский стоматологический журнал. 2018. Т. 22. № 5. С. 262–266. [Shashmurina V. R., Davlikanova L. I. Opportunities Of The Application «Guided Biofilm Therapy» Protocol For Mucositis And Periimplantitis Prevention. *Russian Dentistry Journal.* 2018; 22: 5: 262–266. (In Russ.)]

УДК 616.12-036.886-076:[547.262+547.943]+340.6 DOI 10.24411/2220-7880-2021-10162

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ У ЛИЦ, ЗЛОУПОТРЕБЛЯЮЩИХ АЛКОГОЛЕМ И НАРКОТИКАМИ

Богза М.В., Конев В.П.

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия (644043, г. Омск, ул. Партизанская, д. 20), e-mail: bogza_maks@mail.ru

Усредненные эпидемиологические показатели мировой статистики свидетельствуют, что смертность от злоупотребления алкоголем и наркотиками уступает по частоте лишь травмам, сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям. Судебно-медицинская диагностика внезапной сердечной смерти в отношении молодых лиц, злоупотребляющих алкоголем и наркотиками, до сих пор остается в числе наиболее актуальных и сложных в диагностическом отношении проблем судебно-медицинской экспертизы в связи с отсутствием патогномоничных признаков. Для поражения сердечно-сосудистой системы у данной категории погибших характерно появление вторичной токсической дилатационной кардиомиопатии с признаками левожелудочковой дисфункции, слабо выраженными признаками гипертрофии стенок желудочков и межжелудочковой перегородки, эпикардиальным ожирением. Гетероморфное строение миокарда лежит в основе электрической нестабильности кардиомиоцитов, проявляющейся в виде нарушения возбуждения и проведения нервного импульса – и как следствие формирования жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма с последующим развитием асистолии. Выделение четких макроскопических и микроскопических признаков поражения сердца в случае алкогольной и наркотической интоксикации, определение морфологических маркеров фибрилляции желудочков кардиального генеза, лежащих в основе танатогенеза ВСС, является одной из основных задач современной судебно-медицинской науки.

Ключевые слова: алкоголизм, наркомания, внезапная сердечная смертность, алкогольная кардиомиопатия, нарушения сердечного ритма.

CURRENT ASPECTS IN THE FORENSIC DIAGNOSIS OF SUDDEN CARDIAC DEATH IN PEOPLE WITH ALCOHOL AND DRUG ABUSE

Bogza M.V., Konev V.P.

Omsk State Medical University, Omsk, Russia (644043, Omsk, Partizanskaya St., 20), e-mail: bogza_maks@mail.ru

The average epidemiological indicators of world statistics show that deaths from alcohol and drug abuse take the second place in frequency after injuries, cardiovascular and oncological diseases. Forensic medical diagnostics of sudden cardiac death in young people with alcohol and drug abuse, still remains among the most urgent and difficult diagnostic problems in forensic medical examination, due to the absence of pathognomonic signs. The collapse of the cardiovascular system in this group is characterized by appearance of secondary toxic dilated cardiomyopathy with signs of the left ventricular dysfunction, mild signs of hypertrophy of the ventricular walls and interventricular septum, epicardial obesity. The heteromorphic structure of the myocardium leads to the electrical instability of cardiomyocytes, which manifests as violation in excitation and conduction of nerve impulses and, as a result, to formation of life-threatening cardiac rhythm disorders with subsequent development of asystole. The identification of clear macroscopic and microscopic signs of heart damage in the case of alcohol and drug intoxication, the determination of morphological markers of ventricular fibrillation of cardiac genesis, underlying the thanatogenesis of SCD is one of the main current tasks of forensic medicine.

Keywords: alcoholism, drug addiction, sudden cardiac mortality, alcoholic cardiomyopathy, heart rhythm disturbances.

В экономически развитых странах болезни сердечно-сосудистой системы (ССС) выходят на первое место среди причин инвалидности и смертности трудоспособного населения. Согласно официальным данным Всемирной организации здравоохранения, в 2018 году от болезней системы кровообращения умерло около 17,3 миллиона человек, что в общей структуре смертности в мире составляет около 30% [1]. В настоящее время Российская Федерация (РФ) занимает лидирующие позиции среди европейских развитых стран по уровню заболеваемости, инвалидности и смертности от патологии ССС. Необходимо отметить, что официальные статистические данные внезапной (скоропостижной) смерти на территории страны не ведутся [1–3].

Судебно-медицинская оценка танатогенеза ВСС до сих пор остается наиболее актуальной и сложной в диагностическом отношении проблем судебно-медицинской экспертизы, что объясняется отсутствием патогномоничных признаков поражения ССС и сложностью проведения дифференциальной диагностики между различными причинами внезапной смерти [4, 5].

Особую роль в танатогенезе ВСС занимают токсико-метаболические поражения сердечной мышцы такими психоактивными веществами, как алкоголь и наркотики [6, 7]. Ведущее место в структуре висцеральных повреждений у лиц, злоупотребляющих алкоголем и наркотиками, занимает поражение органов кровообращения [8, 9]. Однако истинная распространенность алкогольного поражения ССС неизвестна,

что объясняется зачастую ее латентным течением и длительным сохранением трудоспособности злоупотребляющих лиц [1 ,3, 7].

Таким образом, изучение патогномоничных признаков поражения сердца среди лиц, употребляющих алкоголь и наркотики; танатогенеза развития жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма на фоне вторичных изменений кардиомиоцитов является актуальным вопросом современной судебно-медицинской и патоморфологической науки.

Цель: провести анализ ключевых публикаций отечественных и иностранных авторов, посвященных проблеме верификации причин ВСС у лиц, злоупотребляющих алкоголем и наркотиками.

Проведен анализ публикаций отечественных и иностранных источников литературы, посвященных указанной проблематике. Поиск проводился с использованием баз данных: PubMed, Scopus, eLIBRARY, Embase. Отобранные статьи включали оригинальные исследования и обзоры, опубликованные в период с января 2010 года по апрель 2020 года. Использовались следующие поисковые запросы на русском языке: «алкоголь», «наркотики», «вторичная кардиомиопатия», «нарушение сердечного ритма»; на английском языке: «alcoholic cardiomyopathy», «heart damage in drug addicts», «ventricular tachycardia».

Распространенность алкоголизма и наркомании на территории РФ

В соответствии с данными Федеральной службы государственной статистики РФ в период с 2000 по 2018 год регистрируется положительная динамика снижения уровня первичной заболеваемости по классу «Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ» [2].

За анализируемый период убыль показателя «Впервые в жизни установленный диагноз алкоголизм и алкогольный психоз» составил 60,2% – с 129,7 на 100 000 человек населения в 2000 году до 51,6 в 2018 году. Убыль показателя «Впервые в жизни установленный диагноз наркомания и токсикомания» за аналогичный период составил 79,9% – с 51,4 на 100 000 человек населения в 2000 году до 10,3 в 2018 году [2].

В ходе анализа динамики коэффициента смертности от отдельных причин, связанных с употреблением алкоголя, регистрируется стойкая положительная динамика снижения числа умерших от злоупотребления алкоголем и его суррогатов: среди мужчин на 59,1% (с 85,3 на 100 000 человек населения в 2008 году до 53,6 в 2018 году); среди женщин на 41,3% (с 26,6 на 100 000 человек населения в 2008 году до 15,6 в 2018 году) [2].

В период с 2008 по 2018 год первое место в структуре причин смерти у лиц, злоупотребляющих алкоголем, занимает АКМП: 2008 год – 33,7 на 100 000 человек населения; 2018 год – 17,2 на 100 000 человек населения. На второе место выходит смертность от случайных отравлений алкоголем: 2008 год – 28,4 на 100 000 человек населения; 2018 год – 12,9 на 100 000 человек населения. На третьем месте располагается смертность от алкогольной болезни печени: 2008 год – 13,2 на 100 000 человек населения; 2018 год – 8,9 на 100 000 человек населения [2].

В 2018 году причины случаев смертельных исходов в РФ распределились следующим образом: 40,5% – отравления алкоголем и его суррогатами, 24,3% – воздействия угарным газом, 15% – употребление наркотических средств, 4,8% – воздействие органических веществ и технических жидкостей, 3,3% – действие кислот и щелочей, 2,1% – передозировка лекарственных препаратов, 1,1% – употребление психотропных веществ [2, 3].

Лидирующие позиции в отравлении наркотиками занимают отравления опиатами (43–45% случаев); второе место – комбинированные отравления несколькими наркотическими средствами (15–17%); третье место – отравления препаратами бензодиазепинового ряда и барбитуратами (11–11,5% и 10–10,5% случаев соответственно) [3, 7].

Возрастно-половой состав и хронологические особенности ВСС у лиц, злоупотребляющих алкоголем и наркотиками

Многочисленные исследовательские работы, посвященные проблеме социально значимых заболеваний (алкоголизм и наркомания), свидетельствуют о прогрессирующем увеличении количества летальных исходов преимущественно у лиц мужского пола в молодом возрасте [10, 11].

Так, по данным [11, 12] ВСС наступает у 10,0% лиц молодого возраста; около 40,0% скоропостижно умирают в возрасте моложе 40 лет. Согласно исследованию [13], максимальное число случаев ВСС среди лиц мужского пола, злоупотребляющих алкоголем и наркотиками, приходится на возраст 36–45 лет, среди женщин – 46–60 лет.

Удельный вес мужчин, погибших от острого отравления опиоидами, составляет 87% от общего числа лиц, погибших от острого отравления наркотиками. В 86,5% случаев возраст погибших составлял 18–35 лет. Более трети наркоманов употребляли наркотики менее одного года, у каждого четвертого стаж потребления составлял 1–2 года, у 17% активных потребителей – 2–3 года, в 15% – 3–5 лет, в 7% – 5 лет и более [3].

Согласно данным комплексного медико-социального исследования [14], портрет больного наркоманией складывается следующим образом: молодой мужчина в возрасте от 18 до 39 лет, холостой, бездетный, ведущий асоциальный образ жизни и не имеющий стабильного дохода, злоупотребляющий преимущественно приемом опиоидов.

Формирование хронической алкогольной зависимости у женщин происходит достоверно позже, чем у мужчин [15, 16]. Данная особенность касается всех клинически значимых отрезков времени: возраст первых проб (16–17 лет), систематического употребления (24–28 лет), формирования синдрома отмены (30–35 лет).

Изучение зависимости ВСС у лиц, постоянно употребляющих алкоголь и наркотические вещества, от дня недели позволило выявить следующие закономерности. Среди мужчин минимальное число смертельных исходов приходилось на вторник – 11,8% случаев, максимальное – среда и воскресенье (15,9% и 16,4% случаев соответственно). Среди женщин минимальное число летальных исходов зарегистрировано в четверг (13,7% случаев), максимальное – в субботу (17,2% случаев) [10, 11, 20].

В исследуемой группе мужчин число случаев ВСС в рабочие дни составило 0,37 случая/1 день, что меньше, чем в выходные и праздничные дни – 0,44 случая/1 день. Среди женщин достоверно значимых различий в числе ВСС в рабочие и выходные дни не выявлено [10, 13, 19].

Согласно данным [18], у лиц, злоупотребляющих спиртными напитками и наркотическими веществами, максимальное число случаев ВСС зарегистрировано в апреле (10,2% случаев), минимальное – февраль (6,2% случаев) и сентябрь (6,3% случаев).

Таким образом, статистически достоверно доказана связь ВСС от возрастно-половой характеристики погибших, дня недели и месяца календарного года.

Судебно-медицинская оценка патоморфологических изменений ССС при отравлениях алкоголем и наркотиками

К основным патогномоничным признакам поражения ССС при злоупотреблении алкоголем и его суррогатами относятся: алкогольная кардиомиопатия, нарушение автоматизма и проведения, вторичная артериальная гипертензия [14, 20].

Макроскопическая картина АКМП характеризуется следующим: масса сердца составляет в среднем 350–450 граммов (по данным ряда исследователей более 500 граммов); умеренная дилатация полостей предсердий и желудочков в сочетании с нерезко выраженными признаками гипертрофии миокарда ЛЖ и МЖП; признаки эпикардиального ожирения; интактность коронарных сосудов [8, 15, 21].

Миокард на ощупь дряблый, желтоватый на разрезе, с множественными мелкими элементами склероза и свежими тромботическими наложениями; фиброз и липоматоз стромы; жировая дистрофия кардиомиоцитов; чередование очагов гипертрофии и гипотрофии (атрофии) кардиомиоцитов [22].

К патогномоничным признакам поражения сердца при наркотической интоксикации относятся: масса сердца – 250–450 граммов; дилатация полостей сердца; большое количество жидкой крови в полостях сердца; прослойки соединительной ткани в миокарде; слабая выраженность (полное отсутствие) признаков атеросклеротических изменений; снижение массы эпикардиальной жировой клетчатки (на 35% в сравнении с аналогичным показателем среди здоровых лиц); клапанные изменения по типу бактериального эндокардита [8, 24].

Согласно данным [8], сочетанное употребление алкоголя и наркотиков приводит к увеличению массы и размеров всех полостей сердца. Ширина и высота ПП и ЛП на 18–20% превышают аналогичные показатели в контрольной группе здоровых пациентов и составляют: ширина – 3,2–3,5 см, высота – 3,3–3,7 см. Максимально выраженные изменения зарегистрированы в ЛЖ. Ширина ПЖ колеблется в пределах 4,5–4,6 см, ширина ЛЖ – 6–6,2 см, что превышает аналогичные размеры в контрольной группе здоровых людей на 20–22% и 29–29,5% соответственно. Высота ПЖ и ЛЖ превышает аналогичные показатели у контрольной группы здоровых лиц на 21–21,5% и 28,5–29% и составляет: ПЖ – 4,5–4,7 см, ЛЖ – 5,9–6,0 см.

Параллельно с изменением ширины и высоты полостей сердца среди лиц, злоупотребляющих опиатами и этанолом, отмечается утолщение стенок желудочков: ПЖ – 0,4–0,5 см, ЛЖ – 1,5–1,6 см, что на 12% и 19% соответственно превышает аналогичные показатели среди контрольной группы здоровых лиц. Масса ПЖ колеблется в диапазоне 85–89,5 граммов, ЛЖ – 145–155,5 граммов, МЖП – 87–100,5 граммов, что превышает аналогичные показатели среди контрольной группы здоровых лиц на 25–26%, 28–29% и 25–26,5% соответственно [8, 14].

Аналогичные изменения затрагивают и оба предсердия: масса ПП составляет 22–24 граммов, ЛП – 24–25,5 граммов, МПП – 9,5–10 грамм, что выше аналогичных показателей среди контрольной группы здоровых лиц на 20–21%, 25–25,5%, 21–23% соответственно.

Сердечный и желудочковый индексы у лиц, при жизни употребляющих опиаты в сочетании с этанолом, на 18–19% и 21–22% соответственно превышают таковой у здоровых лиц. Обратную динамику имеет предсердный индекс – отмечается снижение значения показателя в сравнении со среднестатистическими значениями на 3–3,5% [25].

К основным морфологическим признакам поражения сердца при хронической алкогольной и наркотической интоксикации относятся: чередование очагов деструктивного васкулита, продуктивного миокардита с участками микроабсцессов; элементы пареза и стаза эритроцитов, диссеминированного внутрисосудистого свертывания; наличие в сосудах микроциркуляторного русла фибриново-лейкоцитарных тромбов [8, 16].

Важным показателем токсического поражения миокарда является содержание некоторых ферментов в перикардиальной жидкости [28].

Так, у лиц, злоупотребляющих алкоголем и наркотиками, уровень АсАТ в сыворотке крови повышен в 3,2 раз в сравнении с нормальными показателями, в перикардиальной жидкости – в 3,61 раза; АлАТ в сыворотке крови – в 3,1 раза, в перикардиальной жидкости – в 3,32 раза; КФК в сыворотке крови – в 2,5 раза, в перикардиальной жидкости – в 3,15 раза [28]. По мнению [14, 22], обнаружение наркотиков и трехкратное увеличение АсАТ, АлАТ и КФК в ПЖ и сыворотке крови можно считать диагностически достоверным критерием смерти от отравления наркотическими веществами.

Кровеносные сосуды стромы миокарда венозного и артериального типа дилатированы и полнокровны, имеют извитые контуры, чередуются с неравномерно полнокровными интрамуральными артериями. Крупные коронарные артерии интактны [22, 27, 31]. Эндотелиоциты сосудов артериального и венозного типа выбухают в просвет сосудов, располагаются частоколом, в просвете сосудов формируются эритроцитарные стазы с явлением сладж-феномена [14, 23].

Патоморфология артерий среднего калибра выражается в плазматическом пропитывании стенок, спазме и гофрированности внутренних эластических мембран, очаговой пролиферации эндотелия, невыраженного липосклероза внутренней оболочки без изменения его просвета [15, 27].

Для интрамуральных сосудов характерно: сужение просвета сосуда за счет его отека; стенки сосудов гомогенизированы или разрыхлены; очаговые разрывы внутренней оболочки; образование субэндотелиальных эритроцитарных стазов с явлением сладж-феномена и прекапиллярного фиброза (PAS-положительные соединения); участки утолщения сосудистой стенки с накоплением в ней кислых мукополисахаридов; отложение вокруг капилляров муфт, аморфных масс (плазменное пропитывание миокардиальной ткани с последующим образованием в ней коллагена) [9, 27].

Следовательно, основным морфологическим признаком поражения ССС у лиц, злоупотребляющих алкоголем и наркотиками, является вторичная токси-

ческая дилатационная кардиомиопатия с признаками изменения размеров полостей сердца и толщины стенок, снижением насосной функции сердца, эпикардиальным ожирением, интактностью коронарных сосудов и перерождением сосудов стромы миокарда.

Микроскопическая характеристика поражения ССС

В современной литературе исследователи описывают гетероморфный тип строения миокарда при АКМП и выделяют несколько видов острого поражения кардиомиоцитов: контрактурный тип поражения, глыбчатый распад миофибрилл, внутриклеточный миоцитолиз, релаксация, диссоциация и трещины [25].

В субэндокардиальных отделах передней, боковой и задней стенки ЛЖ регистрируются контрактурные повреждения кардиомиоцитов преимущественно II и III степени (от 51,5% до 57,5% случаев): II степень – укорочение саркомеров (снижение высоты I-дисков), сохранение поперечной исчерченности сердечных мышечных волокон; III степень – исчезновение I-дисков, сливание A-дисков в сплошной светящийся конгломерат, исчезновение поперечной исчерченности сердечных мышечных волокон [23, 25, 29].

Кроме того, во всех исследуемых областях миокарда регистрируются следующие специфические признаки поражения кардиомиоцитов [14, 23, 25]: волнообразная деформация (в 44,5–50% случаев) – увеличение высоты I-диска при неизменной высоте A-диска; диссоциация кардиомиоцитов (в 61–65% случаев) – расширение Z-полос; трещины (в 35–40,0% случаев) – тонкие поперечные ступенчатые или прямые дефекты по ходу сердечного мышечного волокна.

Контрактуры II и III степени, глыбчатый распад и миоцитолиз свидетельствуют о процессе необратимого распада саркомеров; патогномоничными признаками фибрилляции желудочков считаются участки контрактур, трещин и диссоциации кардиомиоцитов. Морфологически доказанные признаки асистолии до настоящего времени не описаны [23,30].

По данным [8, 26, 31], для хронической интоксикации наркотиками характерны: атрофия и гипертрофия кардиомиоцитов; участки диффузного и мелкоочагового кардиосклероза; очаговая гиперплазия эндотелия; парез сосудов микроциркуляторного русла; очаги острых очаговых кровоизлияний; микроабсцессы; парез и стаз эритроцитов; диссеминированное внутрисосудистое свертывание и формирование лейкоцитарных тромбов в микроциркуляторном звене.

Во всех случаях наблюдается очаговый заместительный или диффузный миофиброз, периваскулярный и плексиморфный кардиосклероз стромального компонента: очаги пери- и параваскулярного интерстициального кардиосклероза или диффузный кардиосклероз с частично атрофированными кардиомиоцитами [14, 34]. В соединительной ткани преобладают ретикулярные и эластические волокна, коллагеновые волокна регистрируются только в периваскулярных участках. Соединительнотканные волокна представлены рыхлыми тонкими тяжами с четкой ориентацией волокон, в структуре которых преобладают фибробласты [24].

Хроническое гипоксическое и токсическое действие алкоголя и наркотиков приводит к нарушению липидного обмена [15, 22], что проявляется в виде разрастания жировой ткани вокруг интрамуральных сосудов и между мышечными волокнами, преимущественно в субэпикардиальных и субэндокардиальных компонентах гистогематического барьера миокарда и его трабекул. В цитоплазме кардиомиоцитов мелкокапельное ожирение – диффузно расположенные мелкие жировые вакуоли диаметром от 0,1 до 3 мкм [23].

Острое отравление алкоголем и его суррогатами приводит к тяжелым метаболическим изменениям, проявляющимся в снижении уровня свободных жирных кислот – главного энергетического источника миокардиоцитов [22]. Вследствие депрессии окисления жирных кислот происходит накопление следующих кардиотоксических веществ: ацетальдегида, серотонина, норадреналина, развития метаболического ацидоза за счет накопления ацетоуксусной и молочной кислоты. Снижение количества ионов калия, магния, фосфора, аминотрансфераз (особенно аспаргиновой) свидетельствует о тяжелом повреждении кардиомиоцитов и цитолизе [15, 16].

Таким образом, длительное токсическое воздействие алкоголя и наркотиков проявляется в угнетении клеточного метаболизма и обмена, что приводит к тяжелым необратимым деструктивным изменениям в миокарде: необратимое снижение сократительной способности сердечной мышцы, асинхронное сокращение миокарда ПЖ и ЛЖ, электрическая нестабильность кардиомиоциов и как следствие – возникновение жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма по механизму повторного входа возбуждения (re-entry).

Патология проводящей системы сердца у лиц, злоупотребляющих алкоголем и наркотиками

Основную роль в формировании жизнеугрожающих НСР у лиц, злоупотребляющих алкоголем и наркотиками, играет прямое кардиотоксическое действие этанола и его метаболитов. Глубокое подавление энергетического обмена и клеточного метаболизма ведет к электрической нестабильности клеточных мембран, нарушению процесса формирования и проведения электрического импульса и как результат – формирование жизнеугрожающих необратимых НСР и асистолии [13, 37].

Смертельный исход при отравлении алкоголем и его суррогатами наступает в фазе резорбции этанола или на исходе абстинентного синдрома [36]. Так, по данным [38], пароксизмальные тахикардии зачастую развиваются после алкогольных эксцессов, как следствие метаболического дистресс синдрома, в основе которого лежит повышение уровня адреналина и норадреналина, увеличивающее риск развития аритмий. Эпизоды пароксизмов могут неоднократно повторяться в течение суток, носят рецидивирующий характер и зачастую заканчиваются залпом фатальной жизнеугрожающей тахикардии.

В современных источниках литературы отечественных и зарубежных авторов приведены достоверно аргументированные данные о том, что в основе развития ВСС лежит электрическая нестабильность миокарда, приводящая к развитию фатальных жизнеугрожающих фибрилляций преимущественно желудочков сердца [4, 30, 37, 42]. Детальный анализ ЭКГ пациентов с признаками острого алкогольного или наркотического отравления, зарегистрированных непосредственно перед смертью, говорит о том, что в основе ВСС лежит развитие острых НСР, переходящих в фибрилляцию желудочков и последующую асистолию [4, 5, 13].

Наиболее часто в литературных источниках встречается следующее схожее мнение [23, 30, 32, 37]: алкогольная дистрофия сердечной мышцы проявляется замедлением предсердно-желудочковой проводимости, нарастающими в динамике изменениями конечной части сегмента QRST, появлением поздних потенциалов возбуждения предсердий на ЭКГ высокого разрешения, развитием пароксизмальных НСР вплоть до желудочковой тахикардии и фибрилляций желудочков с последующим формированием асистолии.

Описываются следующие виды НСР: фибрилляция и трепетание предсердий и желудочков, пароксизмальная и желудочковая тахикардия, частая суправентрикулярная и желудочковая экстрасистолия высоких степеней градации по классификации Лауна [40, 41].

Регистрация частых групповых предсердных или желудочковых экстрасистол свидетельствует об электрической нестабильности миокарда и склонности к развитию пароксизмальных суправентрикулярных и (или) желудочковых тахикардий. Зачастую в ходе ХМ ЭКГ фиксируются короткие бессимптомные пароксизмы фибрилляции предсердий и (или) желудочков, сочетающиеся с частой одиночной суправентрикулярной и (или) желудочковой экстрасистолией. В дальнейшем преходящие формы пароксизмальной предсердной и желудочковой тахикардии переходят в постоянную форму с развитием вторичной дилатации полостей сердца [30, 42].

По данным [37, 40, 41], при хронической интоксикации алкоголем и наркотиками происходят следующие электрофизиологические изменения: удлинение рефрактерного периода внутри суправентрикулярного и атриовентрикулярного узла; снижение рефрактерного периода проводящих путей в миокарде желудочков и периода ретроградного атриовентрикулярного возбуждения, лежащих в основе формирования механизмов re-entry внутри атриовентрикулярного узла и развития re-entry ассоциированных НСР.

В настоящее время дискутабельным остается вопрос о триггерных механизмах фибрилляции желудочков сердца при ВСС.

Ведущую роль в патогенезе фатальных НСР ряд исследователей [37, 48] видят не только в кардиотоксическом воздействии метаболитов алкоголя и наркотиков, но и в активации симпатико-адреналовой системы, путем повышения уровня норадреналина в крови, миокарде, синоптической щели синапсов, расположенных как в самом миокарде, так и в его сосудах.

Моменту залпа жизнеугрожающего НСР предшествует генерализованное повышение активности всех отделов симпатико-адреналовой системы, усиленное высвобождение норадреналина и активация биосинтеза основного нейромедиатора. Интенсивный синтез адреналина мозговым слоем надпочечников на фоне резкого уменьшения количества норадреналина, дофамина и диоксифенилаланина, угнетения активности норадренергических нейронов является основным пусковым биохимическим механизмом развития фибрилляции желудочков сердца [48]. Повышение концентрации адреналина в миокарде рассматривается как основной триггерный механизм развития фибрилляции желудочков сердца, морфологическим эквивалентом которого является контрактурное повреждение, волнообразная деформация и диссоциация кардиомиоцитов [30, 39].

По мнению [44], в основе пускового механизма фибрилляции лежит проникновение фибриногена и других плазменных медиаторов в синоатриальный и атриовентрикулярный узел, что приводит к дисфункции основных водителей сердечного ритма, а в финале – развитие фатальной фибрилляции предсердий и желудочков.

В ряде исследований [4] лидирующая роль в формировании жизнеугрожающих НСР отводится аритмогенным субстанциям (свободные жирные кислоты, продукты перекисного окисления липидов, циклические аденозинмонофосфаты и другие), которые в зоне ишимизированного участка миокарда остаются неактивными. В случаях сохранения остаточного кровотока аритмогенные субстанции циркулируют по миокарду, вызывая вторично-кальциевые повреждения кардиомиоцитов, их электрофизиологическую нестабильность и как результат – реперфузионную фибрилляцию желудочков.

По мнению [47], в основе генеза фатального приступа аритмии лежат острые и хронические признаки патологического поражения ткани синоатриального и атриовентрикулярного узла. К ним относятся: фиброз или фиброэластоз соединительнотканного остова с одновременным снижением количества специализированных клеток; избыточное образование грубоволокнистой соединительной ткани с элементами мукоидного набухания и наличия лимфоидных инфильтратов; стенозирование или формирование свежих тромбов в просвете синусовой артерии; очаговые кровоизлияния по ходу узлов и нодальных трактов [39]. Вышеописанные морфологические изменения сочетаются с истощением адренергической иннервации сердца, выпадением участков содержания катехоламинов в нервных сплетениях сердечной мышцы при сохранении в них холинергических окончаний.

В соответствии с вышеизложенным особую актуальность приобретает поиск новых посмертных экспертных критериев диагностики фатальных НСР у лиц, злоупотребляющих приемом алкоголя и наркотиков, что позволит повысить достоверность и обоснованность исследований, проводимых в патологоанатомической и судебно-медицинской практике в целом.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Ковалев А.В., Морозов Ю.Е., Самоходская О.В., Березников А.В. Алкоголь-ассоциированная смертность в России (по материалам 2011–2016 гг.) // Судебно-медицинская экспертиза. 2017. № 6. С. 4–8. [Kovalev A.V., Morozov Yu.E., Samokhodskaya O.V., Bereznikov A.V. Alcohol-associated mortality in Russia (based on 2011-2016). *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2017; 6: 4–8. (In Russ.)]

2. Малков П.В. Российский статистический ежегодник 2019 г. Федеральная служба государственной статистики. Москва: Статистика России. 2019. 708 с. [Malkov P.V. Russian Statistica Yearbook 2019. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoi statistiki. Moskow:Statistika Rossii; 2019. 708 p. (In Russ.)]

3. Владимиров Е.Ю., Ковалев А.В., Минаева П.В., Самоходская О.В. Смертельные отравления наркотически-

ми средствами и психотропными веществами в России (по материалам 2003–2018 гг.) // Судебно-медицинская экспертиза. 2019. Т. 62, № 5. С. 4–8. [Vladimirov E.Ju., Kovalev A.V., Minaeva P.V., Samohodskaja O.V. Fatal poisoning with narcotic drugs and psychotropic substances in Russia (based on materials from 2003–2018). *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2019; 62 (5): 4–8 (In Russ.)]

4. Кактурский Л.В. Внезапная сердечная смерть: (клиническая морфология): монография. Москва: Медицина для всех. 2000. 125 с. [Kakturskii L.V. Vnezapnaya serdechnaya smert': (klinicheskaya morfologiya): monografiya. Moscow: Medicine for everyone; 2000. 125 p. (In Russ.)]

5. Бокерия Л.А., Ревишвили А.Ш., Неминущий Н.М. Внезапная сердечная смерть. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2011. 267 с. [Bokeriya L.A., Revishvili A.Sh., Neminushhii N.M. Vnezapnaya serdechnaya smert'. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 267 p. (In Russ.)]

6. Загашвили И.В. Алкогольная кардиомиопатия как фактор риска внезапной сердечной смерти // Военная медицина. 2013. № 3. С. 147–148. [Zagashvili I.V. Alcoholic cardiomyopathy as a risk factor for sudden cardiac death. *Voennaya meditsina*. 2013; 3: 147–148 (In Russ.)]

7. Гофман А.Г., Яшкина И.В., Понизовский П.А., Кожинова Т.А. Алкоголизм и наркомания в России // Наркология. 2016. Т. 15 № 2. С. 6–12. [Gofman A.G., Jashkina I.V., Ponizovskij P.A., Kozhinova T.A. Alcoholism and drug addiction in Russia. *Narkologiya*. 2016; 15 (2): 6–12. (In Russ.)]

8. Новоселов В.П., Савченко С.В., Кузнецов Е.В., Титаренко Б.Ф. Морфология сердца при хронической интоксикации опиатами и этанолом // Вестник судебной медицины. 2012. Т. 1. № 1. С. 26–30. [Novoselov V.P., Savchenko S.V., Kuznecov E.V., Titarenko B.F. Heart morphology in chronic intoxication with opiates and ethanol. *Vestnik sudebnoi meditsiny*. 2012;1(1): 26–30. (In Russ.)]

9. Богомолова И.Н., Богомолов Д.В., Шпехт Д.Ю., Кульбицкий Б.Н. Морфологические характерные изменения внутренних органов при некоторых видах сочетанных отравлений // Судебно-медицинская экспертиза. 2012. № 2. С. 18–21. [Bogomolova I.N., Bogomolov D.V., Shpeht D.Ju., Kul'bickij B.N. Morphological characteristic changes in internal organs in some types of combined poisoning. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2012; 2: 18–21. (In Russ.)]

10. Сапожникова С.П., Козлов В.А., Голенков А.В., Кичигин В.А., Карышев С.Т., Самаркина О.Ю. Влияние приема алкоголя на хронологические закономерности внезапной сердечной смерти // Судебно-медицинская экспертиза. 2015. № 3. С. 21–25. [Sapozhnikova S.P., Kozlov V.A., Golenkov A.V., Kichigin V.A., Karyshev S.T., Samarkina O.Ju. The effect of alcohol in take on the chronological patterns of sudden cardiac death. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2015; 3: 21–25. (In Russ.)]

11. Пиголкин Ю.И., Шилова М.А., Кильдюшов Е.М., Гальчиков Ю.И. Судебно-медицинская характеристика причин внезапной смерти у лиц молодого возраста // Судебно-медицинская экспертиза. 2016; 5: 4–9. [Pigolkin Ju.I., Shilova M.A., Kil'djushov E.M., Gal'chikov Ju.I. Forensic characteristics of the causes of sudden death in young people. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2016; 5: 4–9. (In Russ.)]

12. Semsarian C., Ingles J., Wilde A.A. Sudden cardiac death in the young: the molecular autopsy and a practical approach to surviving relatives. *Eur. Heart J*. 2016; 36 (21): 1290–1296.

13. Соколова О.В., Петрова Ю.А. Судебно-медицинская оценка случаев внезапной смерти от алкогольной кардиомиопатии на фоне низких концентраций этанола в крови и моче // Судебно-медицинская экспертиза. 2015. № 4. С. 19–22. [Sokolova O.V., Petrova Ju.A. Forensic evaluation of cases of sudden death from alcoholic cardiomyopathy with low concentration sofe than olin the blood and urine. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2015; 4: 19–22. (In Russ.)]

14. Аксельрод А.С. Алкогольная болезнь сердца. Москва: МИА. 2014. 124 с. [Aksel'rod A.S. Alkogol'naya bolezn' serdtsa. Moscow: MIA. 2014. p. 124. (In Russ.)]

15. Моисеев В.С. Алкогольная болезнь. Поражение внутренних органов. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2014. 468 с. [Moiseev V.S. Alkogol'naja bolezn'. Porazhenie vnutrennikh organov. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 468 p. (In Russ.)]

16. Павлова А.Л., Савин А.А., Богомолов Д.В., Павлова А.З., Ларев З.В. Клиническая патоморфология и танатогенез различных форм алкогольной интоксикации // Судебно-медицинская экспертиза. 2018. № 3. С. 11–14. [Pavlova A.L., Savin A.A., Bogomolov D.V., Pavlova A.Z., Larev Z.V. Clinical pathomorphology and thanatogenesis of various forms of alcohol intoxication. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2018; 3: 11–14. (In Russ.)]

17. Cittadini F. Erratum to: Genetic and toxicologic investigation of sudden cardiac death in a patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) under cocaine and alcohol effects. *Int J Legal Med*. 2015; 129 (5): 1189–1194.

18. Töro K., Bartholy J, Pongrácz R, Kis Z, Keller E, Dunay G. Evalution of meteorological factors on sudden cardiovascular death. *J Forensic Leg Med*. 2010; 17 (5): 236–242.

19. Maisch B. Alcoholic cardiomyopathy: the result of dosage and individual predisposition. *Herz*. 2016; 41 (6): 484–493.

20. Lopez-Messa J.B., Alonso-Fernández J.I., Andrés-de Llano J.M., Garmendia-Leiza J.R. et al. Circadian rhythm and time variations in out-hospital sudden cardiac arrest. *Med Intensiva*. 2012; 36 (6): 402–409.

21. Guzzo-Merello G., Cobo-Marcos M., Gallego-Delgado M., Garcia-Pavia P. Alcoholic cardiomyopathy. *World Journal of Cardiology*. 2014; 6 (8): 771–781.

22. Шаленкова М.А., Михайлова З.Д., Пикулев Д.В. Алкогольное поражение внутренних органов. Нижний Новгород: Изд-во НижГМА. 2015. 165 с. [Shalenkova M.A., Mikhailova Z.D., Pikulev D.V. Alkogol'noe porazhenie vnutrennikh organov. Nizhny Novgorod: Publishing House of Nizhny Novgorod SMA. 2015. p. 165. (In Russ.)]

23. Соколова О.В. Морфологические изменения ткани миокарда при внезапной сердечной смерти от алкогольной кардиомиопатии // Судебно-медицинская экспертиза. 2016. № 1. С. 3–6. [Sokolova O.V. Morphological changes in myocardial tissue with sudden cardiac death from alcoholic cardiomyopathy. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2016; 1: 3–6. (In Russ.)]

24. Пиголкин Ю.И., Должанский О.В., Голубева А.В. Судебно-медицинская диагностика хронической наркотической интоксикации по морфологическим данным // Судебно-медицинская экспертиза. 2012. № 1. С. 34–37. [Pigolkin Ju.I., Dolzhanskij O.V., Golubeva A.V. Forensic diagnosis of chronic drug intoxication according to morphological data. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2012; 1: 34–37. (In Russ.)]

25. Резник А.Г. Сравнительный анализ сократительной способности сердца при некоторых причинах смерти // Судебно-медицинская экспертиза. 2013. № 4. С. 46–50. [Reznik A.G. Acomparative analysis of the contractility of the heart for some causes of death. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2013; 4: 46–50. (In Russ.)]

26. Новоселов В.П., Савченко С.В., Бородин С.А., Кузнецов Е.В., Степаков Д.А. Морфология миокарда при острой и хронической интоксикации опиатом и этанолом // Сибирское медицинское обозрение. 2010. № 4. С. 39–43. [Novoselov V.P., Savchenko S.V., Borodin S.A., Kuznecov E.V.,

Stepakov D.A. Myocardial morphology in acute and chronic intoxication with opiate and ethanol. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2010; 4: 39–43. (In Russ.)]

27. Соколова О.В. Ягмурова О.Д., Насыров Р.А. Судебно-медицинская оценка изменений сосудистого русла ткани миокарда в случаях внезапной сердечной смерти от алкогольной кардиомиопатии // Вестник судебной медицины. 2018. Т. 7 № 3. С. 32–35. [Sokolova O.V. Jagmurova O.D., Nasyrov R.A. Forensice valuation of changes in the vascular bed of my cardial tissue in cases of sudden cardiac death from alcoholic cardiomyopathy. *Vestnik sudebnoi meditsiny*. 2018; 7 (3): 32–35. (In Russ.)]

28. Алтаева А.Ж., Жунисов С.С., Айдаркулов А.Ш., Селивохина Н.В. Изменение биохимических и химико-токсикологических показателей перикарда жидкости при смертельных отравлениях наркотиками // Судебно-медицинская экспертиза. 2014. № 1. С. 34–36. [Altaeva A.Zh., Zhunisov S.S., Ajdarkulov A.Sh., Selivohina N.V. Change in biochemical and chemical-toxicological parameters of fluid pericardium in case of fatal drug poisoning. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2014; 1; 34–36. (In Russ.)]

29. Гервольд В.Я., Спицын П.С., Привалихина А.В., Ельникова В.Е. Алкогольная кардиомиопатия по данным аутопсийных вскрытий // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 3. С. 17–21. [Gervol'd V.Ja., Spicyn P.S., Privalihina A.V., El'nikova V.E. Alcoholic cardiomyopathy according to autopsy autopsies. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016; 3: 17–21. (In Russ.)]

30. Кульбицкий Б.Н., Ларев З.В., Федулов М.В., Денисова О.П., Богомолов Д.В. Патология проводящей системы сердца в танатогенезе внезапной смерти при алкогольной кардиомиопатии и ишемической болезни сердца // Судебно-медицинская экспертиза. 2012. № 2. С. 62–65. [Kul'bickij B.N., Larev Z.V., Fedulov M.V., Denisova O.P., Bogomolov D.V. Pathology of the cardiac conduction system in the thanatogenesis of sudden death in alcoholic cardiomyopathy and coronary heart disease. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2012; 2: 62–65. (In Russ.)]

31. Алтаева А.Ж., Галицкий Ф.А., Жакупова Т.З., Айдаркулов А.Ш., Селивохина Н.В., Жунусов С.С. Морфофункциональное состояние сердца при остром отравлении морфином на фоне хронической наркотической интоксикации // Судебно-медицинская экспертиза. 2016. № 3. С. 12–15. [AltaevaA. Zh., Galickij F.A., Zhakupova T.Z., Ajdarkulov A.Sh., Selivohina N.V., Zhunusov S.S. Morphofunctional state of the heart in acute morphine poisoning on the background of chronic drug intoxication. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2016; 3: 12–15. (In Russ.)]

32. Гордеева М.В., Митрофанова Л.В., Грохотова В.В. Аритмогенная кардиомиопатия / дисплазия правого желудочка как одна из причин внезапной сердечной смерти. Архив патологии. 2013. № 75 (6). С. 51–55. [Gordeeva M.V., Mitrofanova L.V., Grohotova V.V. Arrhythmogenic cardiomyopathy / dysplasia of the right ventricle as one of the causes of sudden cardiac death. *Arkhiv patologii*. 2013; 75 (6): 51–55. (In Russ.)]

33. Самусь И.В., Грачева Т.Ю., Каминская О.Н., Сидоренко Н.Н. Судебно-медицинские экспертизы в отношении лиц, погибших от употребления наркотиков: острота проблемы, отсутствие единой методологии установления причины смерти, трудности диагностики // Медицинская экспертиза и право. 2014. № 1. С. 9–11. [Samus' I.V., Gracheva T.Ju., Kaminskaja O.N., Sidorenko N.N. Forensic medical examinations of people who died from drug use: the severity of the problem, the lack of a unified methodology for determining the cause of death, the difficulty of diagnosis. *Meditsinskaya ekspertiza i pravo*. 2014; 1: 9–11. (In Russ.)]

34. Li X., Nie Y., Lian H., Hu S. Histopathologic features of alcoholic cardiomyopathy compared with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (39): 1018–1024.

35. Laurent D., Edwards J. G. Alcoholic cardiomyopathy: multigenic changes underlie cardiovascular dysfunction. *J Cardiol Clin Res*. 2014; 2 (1): 328–337.

36. Алтаева А.Ж., Селивохина Н.В., Даирбекова Ж.Д., Ким О.Б. Ретроспективный анализ смертельных комбинированных отравлений наркотическими веществами и алкоголем // Морфология и доказательная медицина. 2010. № 4. С. 15–17. [Altaeva A.Zh., Selivohina N.V., Dairbekova Zh.D., Kim O.B. A retrospective analysis of deadly combined drug and alcohol poisoning. *Morfologiya i dokazatel'naya meditsina*. 2010; 4: 15–17. (In Russ.)]

37. Pfeiffer D., Jurisch D., Neef M., Hagendorff A. Alcohol and arrhythmias. *Herz*. 2016; 41 (6): 498–502.

38. Cittadini F. Genetic and toxicologic investigation of Sudden Cardiac Death in a patient with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVC) under cocaine and alcohol effects. *Int J Legal Med*. 2015; 129 (5): 1189.

39. Ковалев А.В., Богомолов Д.В., Кульбицкий Б.Н., Завалишин Л.Э., Федулова М.В. Иммуногистохимическое исследование структур проводящей системы сердца при смерти от алкогольной кардиомиопатии // Судебно-медицинская экспертиза. 2015. № 2. С. 30–31. [Kovalev A.V., Bogomolov D.V., Kul'bitsky B.N., Zavalishin L.E., Fedulova M.V. Immunohistochemical study of the structures of the conducting system of the heart in death from alcoholic cardiomyopathy. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2015; 2: 30–31. (In Russ.)]

40. Acciavatti T. Psychotropic drugs and ventricular repolarization: the effects on QT interval, T-peak to T-end interval and QT dispersion. *J Psychopharmacol*. 2017; 31 (4): 453–460.

41. Pani P., Trogu E., Maremmani I., Pacini M. QT interval screening for cardiac risk in methadone treatment of opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 6: 347–352.

42. Roy M.J., Usha B.T., Bruce A.K., Christine M.A., Laurece M.E. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. *Lancet*. 2012; 380: 1520-1529.

43. Tan A.Y., Verrier R.L. The role of the autonomic nervous system in cardiac arrhythmias. *Handb Clin Neurol.*2013; 117: 135–145.

44. Steiner J.L., Lang C.H. Alcoholic cardiomyopathy: disrupted protein balance and cardiomyocyte contractility. *Alcohol Clin Exp Res.* 2017; 41 (8): 1392–1401.

45. Kozhevnikova L.M. Epac proteins and calmodulin as possible arrhythmogenesis trigger in alcoholic cardiomyopathy. *Bull Exp Biol Med*. 2018; 165 (5): 613–616.

46. Voskoboinik A. Relation of alcohol consumption to left ventricular fibrosis using cardiac magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol*. 2019; 123 (3): 460–465.

47. Кульбицкий Б.Н., Богомолов Д.В. Перспективы судебно-гистологического и иммуногистохимического исследования проводящей системы сердца при некоторых видах скоропостижной смерти // Альманах судебной медицины. 2012. № 15. С. 31–33. [Kul'bitsky B.N., Bogomolov D.V. Prospects for forensi chistological and immunohistochemical studies of the cardiac conduction system in certain types of sudden death. *Al'manakh sudebnoi meditsiny*. 2012; 15: 31–33. (In Russ.)]

48. Nayyar S.et al. Autonomic modulation of repolarization instability in patients with heart failure prone to ventricular tachycardia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013; 305 (8): 1181–1188.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УДК: 616-002.156 DOI 10.24411/2220-7880-2021-10163

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННАЯ СЫПЬ, СОПРОВОЖДАЮЩАЯСЯ ЭОЗИНОФИЛИЕЙ И СИСТЕМНЫМИ СИМПТОМАМИ (СИНДРОМ DRESS): ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ, ВЫЗВАННОГО МЕРОПЕНЕМОМ И ВАНКОМИЦИНОМ

[1,2]Пасынкова О.О., [2]Красильников А.В., [2]Пайгачкина И.В., [1,3]Пасынков Д.В.

[1]ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет», Йошкар-Ола, Россия (424000, г. Йошкар-Ола, пл. Ленина, 1)
[2]ГБУ РМЭ «Республиканский клинический госпиталь ветеранов войн», Йошкар-Ола, Россия (424037, г. Йошкар-Ола, ул. Осипенко, 24)
[3]ГБУ «Республиканский онкологический диспансер Республики Марий Эл» Минздрава Республики Марий Эл, Йошкар-Ола, Россия (424037, г. Йошкар-Ола, ул. Осипенко, 22)

Цель: представить описание клинического случая лекарственно-индуцированной эозинофилии с системными симптомами (DRESS-синдрома) у пациентки, получавшей антибактериальную терапию по поводу внебольничной пневмонии, вызванной ассоциацией *Streptococcus pneumoniae, Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*. На 36-й день от начала антибактериальной терапии (цефтриаксоном, левофлоксацином, меропенемом, амоксациллина клавуланатом, гентамицином, ванкомицином) у пациентки 93 лет отмечалось развитие кожной сыпи в сочетании с эозинофилией. Были проведены физикальное обследование, общее и клиническое исследования крови, бактериологический анализ крови и мокроты, анализ крови на пресепсин, рентгенография грудной клетки, компьютерная томография, оценка по шкале Наранжо и Шкале регистра тяжелых кожных нежелательных реакций (RegiSCAR). Ведущим симптомом DRESS-синдрома у данной пациентки являлась лихорадка и рост параметров, отражающих прогрессирование воспаления. При этом против распространения инфекции свидетельствовали данные лучевых методов диагностики и результаты бактериологических исследований. Важным симптомом, позволившим заподозрить DRESS-синдром, являлась эозинофилия, зафиксированная раньше, чем появление высыпаний на коже. Интересным наблюдением стало обнаружение повышения концентрации пресепсина в крови пациентки, не связанное с инфекцией. Диагностика DRESS-синдрома у пациента с инфекцией представляет исключительную сложность. Согласно нашему наблюдению, пресепсин не обладает достаточной чувствительностью для использования в качестве диагностического параметра инфекции у пациентов с синдромом DRESS.

Ключевые слова: DRESS-синдром, нежелательная лекарственная реакция, RegiSCAR, эозинофилия, пресепсин.

DRUG RASH WITH EOSINOPHILIA AND SYSTEMIC SYMPTOMS (DRESS SYNDROME): A REPORT OF THE CASE CAUSED BY MEROPENEM AND VANCOMYCIN

[1,2]Pasynkova O.O., [2]Krasilnikov A.V., [2]Paygachkina I.V., [1,3]Pasynkov D.V.

[1]Mari State University, Yoshkar-Ola, Russia (424000, Yoshkar-Ola, Lenin Sq., 1)
[2]Republican Clinical Veterans Hospital, Ministry of Health of Mari El Republic, Yoshkar-Ola, Russia (424037, Yoshkar-Ola, Osipenko St., 24)
[3]Oncology Dispensary of Mari El Republic, Yoshkar-Ola, Russia (424037, Yoshkar-Ola, Osipenko St., 22)

Purpose: To present a case of the drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome) induced by the antibiotic therapy in patient suffered from community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae, Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* association. On the 36th day of the antibiotic therapy (with ceftriaxone, levofloxacin, meropenem, amoxicillin and clavulanate, gentamycine, vancomycin) the 93 years-old female presented the skin rash associated with eosinophilia. We performed physical examination, complete and biochemistry blood tests, blood and sputum bacteriology assays, blood presepsin test, chest X-ray and computed tomography, as well as Naranjo scale and Registry of Severe Cutaneous Adverse Reaction (RegiSCAR) scale assessment. The main clinical signs of the DRESS-syndrome in this case were fever and progressive elevation of inflammatory markers. However the results of radiology and bacteriology tests contradicted the infection. The important sign that helped to suggest the DRESS-syndrome was eosinophilia that appeared earlier than the skin rash. As an interesting observation the increased blood presepsin level was detected, that was not associated with the infection. The DRESS-syndrome diagnosis in the infectious patient is extremely difficult. According to our data, presepsin level has not enough sensitivity for the discrimination of infection and DRESS syndrome.

Keywords: DRESS, adverse drug reaction, RegiSCAR, eosinophilia, presepsin.

Введение

Побочные эффекты лекарственных средств с поражением кожи широко распространены. Лекарственно-индуцированные кожные высыпания, сопровождающиеся повышением количества эозинофилов и системными симптомами (DRESS-синдром), являются потенциально угрожающим жизни патологическим состоянием. DRESS-синдром относится к реакциям типа B, обусловленным стимуляцией иммунитета, и чаще всего встречается у носителей определенных аллелей HLA. По классификации Кумбса DRESS-синдром относится к реакциям IV типа. Летальность при данном виде осложнений лекарственной терапии составляет 10–20% и чаще всего обусловлена фульминантной печеночной недостаточностью [1]. В связи с этим исключительно важную роль играет своевременная диагностика данного осложнения.

Клиническое наблюдение

Пациентка 93 лет поступила в стационар на 7-й день заболевания в связи с жалобами на приступообразный кашель, повышение температуры тела до 38 ºС, затруднение дыхания. В связи с характерной рентгенологической картиной пациентке был выставлен диагноз внебольничной пневмонии и назначен цефтриаксон. В дальнейшем ввиду отсутствия нормализации температуры цефтриаксон был заменен на левофлоксацин. В анализе мокроты, взятом при поступлении, был обнаружен *Streptococcus pneumoniae*, в ассоциации с *E. coli* в диагностическом количестве. По причине клинической неэффективности терапии, устойчивости к цефтриаксону и фторхинолонам по данным антибиотикограммы, было заподозрено, что *E. coli* является продуцентом бета-лактамаз расширенного спектра действия. В связи с этим антибактериальная терапия была изменена на меропенем, вводившийся внутривенно. При этом эффект не был полным, и меропенем был заменен на комбинацию амоксициллина клавуланата и гентамицина. Несмотря на снижение дозы гентамицина по причине почечной недостаточности, пациентка пожаловалась на звон в ушах на 7-й день лечения, поэтому гентамицин был отменен. Бактериологический анализ крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) был положительным на наличие *Klebsiella/Enterobacter,* поэтому было решено возобновить терапию меропенемом в дозе 1 г (внутривенно капельно, 2 раза в сутки) и ванкомицином в дозе 1 г (1 раз в 2 дня, внутривенно капельно, с коррекцией по функции почек).

Начиная с 8-го дня лечения комбинацией меропенема и ванкомицина, отмечалось ухудшение состояния в виде повышения температуры тела более 38,0 ºС. На 11-й день лечения комбинацией меропенема и ванкомицина у пациентки отмечалось развитие приступа фибрилляции предсердий, на верхних конечностях были отмечены единичные зудящие макуло-папулезные элементы. В последующие 3–4 дня сыпь распространилась на туловище и нижние конечности, приобретя сливной характер.

На 8–11 дни лечения двумя антибиотиками отмечалось синхронное повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), сердечной фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ), лейкоцитов, в том числе палочкоядерных, эозинофилов, С-реактивного белка (СРБ) (см. рис. 1). Результат анализа на пресепсин составил 891 пг/мл. Бактериологический анализ крови методом ПЦР был отрицательным. Компьютерная томография внутренних органов не выявила очагов инфекции, за исключением пневмонического очага средней доли правого легкого размером 35 × 26 мм в стадии разрешения.

В связи с указанными явлениями был установлен диагноз DRESS-синдрома, антибактериальная терапия была отменена. С 4-го дня после отмены антибактериальной терапии пациентке дополнительно был назначен преднизолон в дозе 60 мг в сутки. Температура тела, параметры анализов нормализовались на 4-е сутки после отмены антибиотиков (см. рис. 1). Синусовый ритм был восстановлен с помощью амиодарона. На момент выписки кожная сыпь разрешилась, состояние пациентки было удовлетворительным.

Обсуждение

Несмотря на то, что разработано несколько наборов диагностических критериев DRESS-синдрома [1], его диагностика основана преимущественно на исключении конкурирующих причин.

Первичное назначение меропенема в описанном нами клиническом случае, несмотря на чувствительность выделенных возбудителей, не привело к нормализации температуры тела у пациентки (рис. 1). При этом лихорадка не согласовывалась с результатами общего клинического анализа крови. Тем не менее в отсутствие других диагностических критериев DRESS-синдрома продолжающаяся лихорадка была расценена как признак недостаточного эффекта меропенема.

Отправной точкой в постановке диагноза DRESS-синдрома послужило обнаружение большого количества эозинофилов в общем анализе крови во время вторичного назначения меропенема (рис. 1), что в дальнейшем дополнилось распространенной макулопапулезной сыпью и повышением активности некоторых ферментов биохимического анализа.

Несмотря на явную связь с использованием антибиотиков (по шкале Наранжо – 9 баллов) [2], по диагностической Шкале регистра тяжелых кожных нежелательных реакций (RegiSCAR) [1] было набрано всего 5 баллов, что свидетельствует лишь о вероятном диагнозе DRESS-синдрома.

Что касается лекарственного средства, вызвавшего DRESS-синдром, то наиболее вероятно им был меропенем. Большая часть кожных реакций при лечении ванкомицином не являются иммунными, а относятся к псевдоаллергическому типу. С учетом влияния ванкомицина на тучные клетки можно предположить синергичное действие меропенема и ванкомицина в индукции DRESS-синдрома.

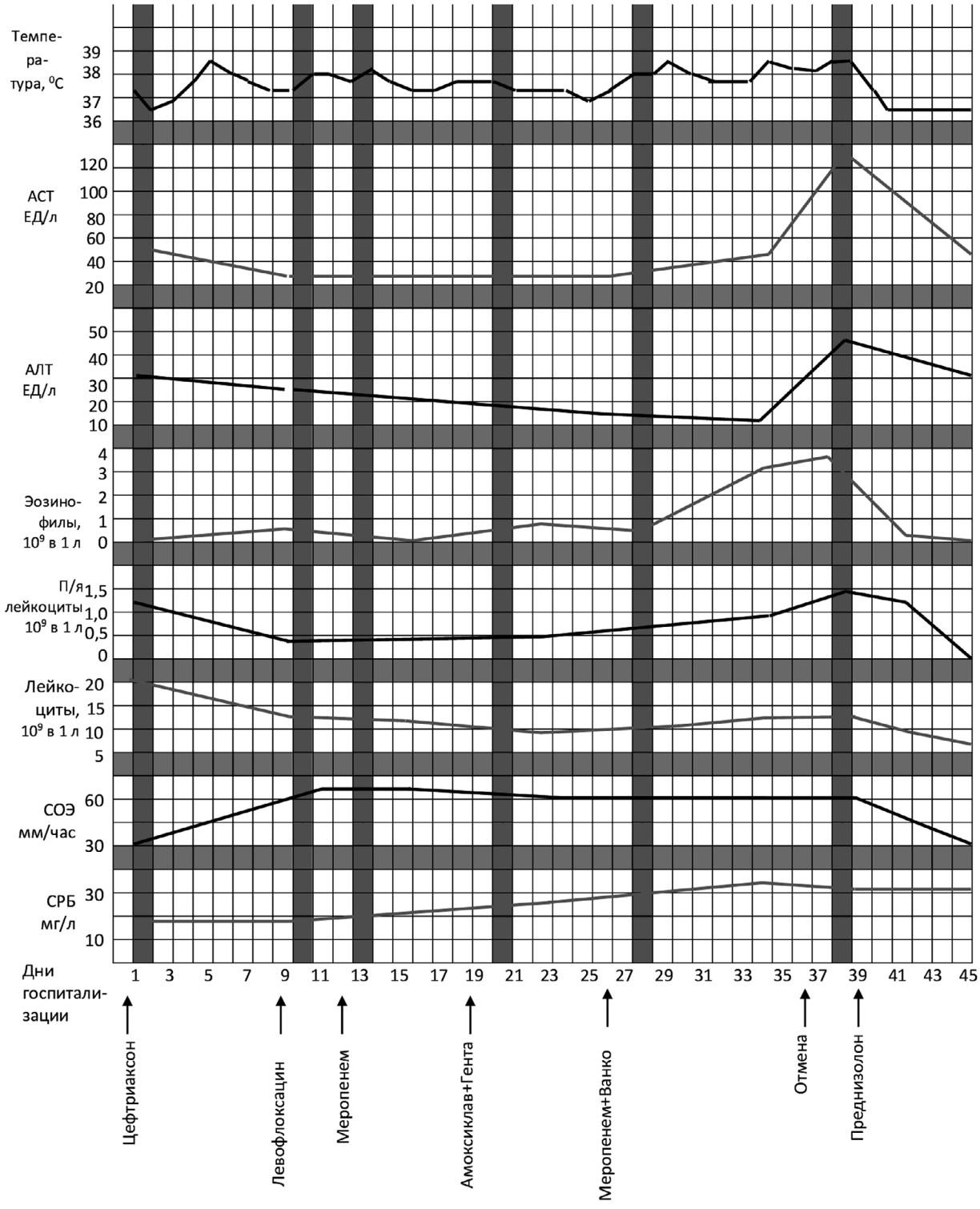


Рис. 1. Динамика показателей клинического и биохимического анализов крови и температуры тела пациентки в течение госпитализации.

Сокращения: АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; СРБ – С-реактивный белок; Гента – гентамицин; Ванко – ванкомицин; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ЕД – единица активности; л – литр; мм – миллиметр; мг – миллиграмм.

В описанном нами случае латентный период составляет не более 11 дней (от 8 до 11 дней), что несколько меньше, чем по литературным данными (2–6 недель) [1]. В целом в нашем случае DRESS-синдром протекал относительно доброкачественно, к 10 дню после отмены антибиотиков признаки системного поражения и кожные проявления нивелировались. Отмена лекарственного средства, вызывавшего осложнение, и дополнительное назначение глюкокортикостероида являются основными принципами лечения DRESS-синдрома [1], и были эффективны у данной пациентки.

Интересным наблюдением в описанном нами случае является обнаружение повышенного уровня пресепсина через 6 дней после назначения комбинации ванкомицина и меропенема. Несмотря на то, что снижение функции почек приводит к повышению уровня пресепсина, точные референтные интервалы в зависимости от СКФ не установлены [3]. Таким образом, согласно современным представлениям повышение пресепсина в нашем клиническом случае должно свидетельствовать об инфекционном характере воспаления и об отсутствии эффекта комбинированной терапии двумя антибиотиками. Это противоречит данным чувствительности возбудителей к антибиотикам, повторному анализу крови на стерильность, который был отрицательным, и положительному исходу после отмены антибактериальной терапии, из чего можно заключить, что пресепсин вероятно не позволяет провести дифференциальную диагностику между DRESS-синдромом и инфекционным процессом. Нами представлено первое описание результата исследования на пресепсин у пациента с DRESS-синдромом.

Несмотря на то, что данный синдром известен, его предполагаемая частота выше, чем регистрируется. Это обусловлено низкой настороженностью практикующих врачей. В частности, в Российской Федерации описано лишь несколько случаев DRESS-синдрома, из них только один был вызван антибактериальными средствами [4, 5].

Заключение

Таким образом, диагностика DRESS-синдрома у пациента с инфекцией представляет исключительную сложность. Согласно нашему наблюдению, пресепсин не обладает достаточной чувствительностью для использования в качестве дифференциально-диагностического параметра инфекции у пациентов с синдромом DRESS, особенно при наличии сочетанной патологии почек со снижением СКФ. Требуется разработка не только алгоритма дифференциальной диагностики у данной категории пациентов, но и также поиск специфических маркеров, с помощью которых можно было бы уверенно подтвердить или исключить DRESS-синдром у пациента, страдающего инфекционной патологией.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Waseem D., Latief M., Sofi N., Dar I., Khan Q., Abbas F. and Sofi P. Dress Syndrome: A Review and Update. *Skin Dis Skin Care.* 2016;1(1): 8.

2. Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M., Sandor P., Ruiz I., Roberts E.A., Janecek E., Domecq C., Greenblatt D.J. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239–245. DOI: 10.1038/clpt.1981.154.

3. Miyoshi M, Inoue Y, Nishioka M, Ikegame A, Nakao T, Kishi S, Doi T, Nagai K. Clinical evaluation of presepsin considering renal function. *PLoS ONE*. 2019: 14(9): e0215791. doi:10.1371/journal.pone.0215791.

4. Демко И.В., Собко Е.А., Ищенко О.П., Соловьева И.А., Крапошина А.Ю., Аристархова Л.В., Чубарова С.В., Гордеева Н.В. DIHS/DRESS синдром, вызванный карбамазепином // Лечение и профилактика. 2016. № 3 (19). С. 56–59. [Demko I.V., Sobko E.A., Ishchenko O.P., Solov'eva I.A., Kraposhina A.YU., Aristarhova L.V., Chubarova S.V., Gordeeva N.V. The case of development of DIHS/DRESS syndrome induced by carbamazepine. *Lechenie i profilaktika*. 2016; 3 (19): 56–59. (In Russ.)]

5. Воржева И.И., Черняк Б.А. Поражения легких при системной реакции лекарственной гиперчувствительности с эозинофилией: обзор литературы и клинические наблюдения // Практическая пульмонология. 2018. № 2. С. 59–68. [Vorzheva I.I., Chernyak B.A. Case of a DRESS syndrome with eosinophilic pneumonia. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2018;2:59–68. (In Russ.)]

УДК 618.11:616.382]-006-091.8 DOI 10.24411/2220-7880-2021-10164

ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МУЦИНОЗНОЙ ПОГРАНИЧНОЙ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКА И БОЛЬШОГО САЛЬНИКА НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Гозман Е.С., Макарова Н.А.

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: kf7@kirovgma.ru

Описан случай муцинозной пограничной опухоли яичника больной после оперативного лечения. Проанализированы медицинская карта пациентки, микропрепарат ткани удаленной муцинозной пограничной опухоли яичника, микропрепарат ткани большого сальника. На примере данного клинического случая описаны патогистологические особенности муцинозной пограничной опухоли яичника и большого сальника. Установлены морфологические особенности муцинозной пограничной опухоли яичника и большого сальника.

Ключевые слова: опухоль яичника, муцинозная пограничная опухоль яичника, большой сальник.

PATHOHISTOLOGICAL FEATURES OF MUCINOUS BORDERLINE OVARIAN TUMOR AND GREATER OMENTUM TUMOR. A CLINICAL CASE

Gozman E.S., Makarova N.A.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610098, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: kf7@kirovgma.ru

A case of mucinous borderline tumor of a patient's ovary is described after a surgical treatment. The patient's medical history, a microscope specimen of removed ovarian tissue with mucinous borderline tumor, micro-preparation of the greater omentum tissue are analyzed. By the example of this clinical case, the pathohistological features of mucinous borderline ovarian tumor and the greater omentum tumor are described. Certain morphological features of mucinous borderline ovarian tumor and the greater omentum tumor have been established.

Keywords: ovarian tumor, mucinous borderline ovarian tumor, greater omentum tumor.

Введение

Пограничные опухоли яичников (ПОЯ) – это новообразования с атипичной пролиферацией эпителия. Они отличаются от злокачественных новообразований тем, что при ПОЯ отсутствует инвазия в строму органа (за исключением случаев микроинвазии). Но у пограничных опухолей имеются общие морфологические признаки с раком яичников. К этим признакам относится атипия ядер клеток, активность митозов клеток, папиллярные разрастания и ветвящиеся железистые комплексы. Так как основное отличие пограничных опухолей яичника от злокачественных образований – это отсутствие инвазии в строму яичника, соответственно, прогноз заболевания благоприятный [1]. Как самостоятельная нозология ПОЯ была включена в Международную гистологическую классификацию ВОЗ (Женева, 1973, 1999). Пограничные опухоли яичников занимают особенное, промежуточное место – между доброкачественными и злокачественными. Для данных новообразований характерен хороший прогноз, но иногда они могут рецидивировать и даже распространяться по серозным оболочкам имплантационно. Таким образом, пограничные опухоли яичников занимают особую нишу среди опухолей органов женской репродуктивной системы [2].

Заболеваемость ПОЯ за последние десятилетия увеличивается. Пограничные опухоли составляют 15–20% всех эпителиальных новообразований яичников. Данные опухоли развиваются из мезотелия. Основным предшественником считаются цистаденомы яичников, в ряде случаев опухоль возникает первично. По данным некоторых исследований, трансформация цистаденомы в ПОЯ возникает при наличии мутации в гене опухолевых клеток KRAS и BRAF.KRAS – это белок, который регулирует рост клеток. При мутации этот белок находится в состоянии постоянной активности, что приводит к неконтролируемой пролиферации и росту клеток. Ген BRAF (цитозольная серин/треониновая протеинкиназа) участвует в делении клеток. В случае мутации этого гена возникает сбой, который провоцирует образование атипичных клеток. Влияние какого-либо конкретного фактора на возникновение и разновидность пограничной опухоли яичника недостаточно изучено. Такие факторы, как ожирение и прием эстрогенов увеличивают вероятность заболеваемости пограничными опухолями яичников. Проанализировав факторы риска возникновения ПОЯ, установлено, что бесплодие любого генеза повышает заболеваемость, в то время как роды и лактация существенно снижают ее [3].

Среди всех новообразований яичников 90% – это эпителиальные опухоли, а ПОЯ составляют 10–15% всех эпителиальных опухолей яичников. К наиболее часто встречающимся разновидностям пограничных опухолей яичников относятся серозные (53,3%) и муцинозные (42,5%) варианты, а пограничные эндометриоидные, светлоклеточные и опухоли Бреннера встречаются достаточно редко [4].

В сравнении со злокачественными новообразованиями яичников пограничные опухоли яичников, как правило, диагностируются на начальных стадиях заболевания и чаще обнаруживаются у женщин до наступления менопаузы. Больные пограничными опухолями яичников в целом молодые женщины, на 10–20 лет моложе больных раком яичников со средним возрастом 45 лет. По данным Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO), 31,8% всех ПО встречается у женщин до 40 лет [5].

Типичных клинических симптомов для пограничных опухолей яичников нет. У 16% больных заболевание не вызывает никаких симптомов, у остальных пациенток наблюдается болезненность внизу живота или пальпируемая опухоль в брюшной полости. Специфических серологических маркеров для пограничных опухолей яичников не описывают. Но если сравнивать уровень онкомаркера CA-125 у здоровых женщин и заболевших пограничными опухолями, то у последних значения превышают норму в два раза.

В настоящее время лечение пограничных опухолей яичников стало менее агрессивным и более консервативным. Основным методом лечения ПОЯ является хирургический. Объемы операции должны рассматриваться в зависимости от возраста пациентки. Установлено, что у трети больных ПОЯ моложе 40 лет возможно выполнение органосохраняющих операций. У больных, не желающих сохранить репродуктивную функцию, а также у женщин менопаузального периода стандартный объем оперативного вмешательства предусматривает экстирпацию матки с придатками, удаление большого сальника, проведение множественной биопсии брюшины. В литературе все чаще встречаются публикации о неэффективности химиотерапии [6].

Большой сальник является производным дорсальной брыжейки желудка. Этот орган имеет большую поверхность (15,2% от всей площади брюшины). Большой сальник состоит из трабекулярной соединительнотканной основы, которая содержит следующие образования: артерии, вены, лимфатические сосуды, также представлена жировая ткань, клетки соединительной ткани, и, что особенно важно, скопления клеток, которые называются млечными пятнами [7].

При потенциально злокачественных опухолях яичников отмечается, что одно из первых мест по частоте обнаружения метастазов занимает большой сальник. Однако исследований по морфологическому обоснованию метастазирования в большой сальник, его роли в прогнозе заболевания практически нет. В то же время известна роль большого сальника как элемента иммунной системы человека, имеющего специфические лимфоидные фолликулы – «млечные пятна». Именно млечные пятна рассматриваются в контексте осуществления иммунной функции большого сальника. Также млечные пятна называют

лимфоидными узелками. Поэтому большой сальник относится к органам иммунной системы, которые обеспечивают иммунную защиту организма в брюшинной полости. Участие большого сальника в иммунных реакциях обеспечивает антителообразовательная функция млечных пятен этого органа. H. Fischer, W. Ax и H. Malchow (1969) рассматривают большой сальник в качестве «иммунной фабрики брюшной полости». Дальнейшие исследования структуры этих пятен позволили выявить в них фагоцитирующие клетки. В составе млечных пятен были обнаружены многочисленные макрофаги, лимфоциты, плазматические, тучные и другие клетки [8].

В настоящей статье приводится описание клинического случая пациентки с муцинозной пограничной опухолью яичника. Проведен анализ медицинской карты стационарного больного пациентки А., проходившей лечение в гинекологическом отделении Кировской областной клинической больницы в 2016 году; результатов гистологических исследований по микропрепаратам ткани удаленной опухоли, ткани большого сальника (архив патогистологической лаборатории).

Клиническое наблюдение

Больная А., 1990 года рождения, поступила в гинекологическое отделение Кировской областной клинической больницы 19.12.2016 в плановом порядке.

Предъявляла жалобы на периодические тянущие боли внизу живота. Данные жалобы беспокоили в течение двух месяцев до поступления.

По проведенному в стационаре ультразвуковому исследованию органов малого таза определяется: правый яичник 49/36/42 мм, объем 29,6 куб. см, расположение типичное, контуры ровные, увеличен за счет анэхогенного образования с перегородками и единичными локусами кровотока, левый яичник 27/26/25 мм.

При поступлении в гинекологическое отделение общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Сопутствующие заболевания отсутствуют. Артериальное давление = 110/70 мм рт. ст., пульс = 76 уд./мин., ритмичный, частота дыхания 17 в минуту. Из анамнеза: Менструации с 12 лет по 5 дн. через 30 дн., регулярные, незначительно болезненные. Беременностей не было.

Местный статус:

Живот мягкий, пальпаторно безболезненный. Наружные половые органы развиты правильно. Оволосение по женскому типу. Выделения слизистые, умеренные. Шейка матки чистая. Матка не увеличена, плотная, подвижная, безболезненная. Придатки справа не определяются, слева не определяются, безболезненны.

Общий анализ крови: эритроциты = 4,54*10 /л, гемоглобин = 128 г/л, лейкоциты = $6,5*10^9$/л (лейкоцитарная формула: палочкоядерные = 5%, сегментоядерные = 73%, эозинофилы = 2%, лимфоциты = 23%, моноциты = 4%), тромбоциты = $276*10^9$/л, СОЭ = 5 мм/ч. Сахар крови = 4,2 ммоль/л, холестерин = 4,02 ммоль/л, билирубин общий = 6,2 ммоль/л, креатинин = 60 мкмоль/л. Реакция Вассермана – отрицательная. Группа крови: B(III) Rh-отрицательная. Общий анализ мочи – без патологии. Электрокардиограмма – ритм синусовый, 76 уд./мин.. Онкомаркеры: CA-125 – 27 ЕД/мл, CA 19-9 – 1 ЕД/мл, РЭА 5 нг/мл, НЕ-4 – 10 пмоль/л..

Учитывая жалобы, данные анамнеза и осмотра, результаты обследования поставлен диагноз: Образование правого яичника (Кистома? Пограничная опухоль яичника? Заболевание правого яичника?). Определены показания к хирургическому лечению опухоли.

Проведено оперативное лечение: средне-срединная лапаротомия.

Удаление правых придатков и резекция левого яичника. Экстирпация сальника. Брюшная полость вскрыта средне-срединным разрезом. Тело матки нормальной величины, правильной формы, физиологической окраски. Правые придатки: яичник 6,0х6,0 – превращен в образование с перегородками, нижний полюс интимно спаян с задним листком широкой связки матки, маточная труба длинная, физиологической окраски, фимбрии свободные. Левые придатки: яичник 2,5х2,5см, белесоватый с выраженным рельефом, маточная труба длинная физиологической окраски, фимбрии свободные. Выпот в брюшной полости отсутствует. Спайки отсутствуют. Париетальная брюшина не изменена.

Сальник при осмотре и пальпаторно без особенностей. Матка выведена в операционную рану. Правые придатки отделены от заднего листка широкой связки матки. Справа на связку, подвешивающую, воронко-тазовую связку, маточный конец трубы и мезосальпинкс наложены зажимы. Связки рассечены и перевязаны. Выполнена субтотальная резекция левого яичника, ткань яичника ушита непрерывным обвивным викриловым швом. Абдоминальным хирургом выполнена экстирпация сальника без осложнений. На гистологическое исследование были взяты следующие макропрепараты: правый яичник с образованием, маточная труба физиологической окраски, фимбрии свободные, ткань левого яичника – на разрезе – желтое тело, большой сальник – пальпаторно и визуально не изменен.

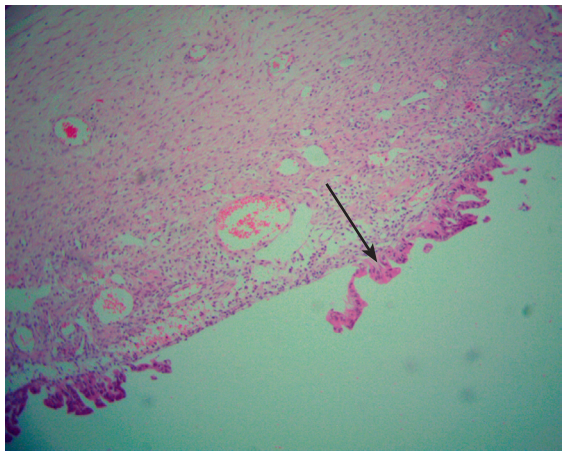
Послеоперационный период протекал без осложнений. Медикаментозное лечение: цефотаксим, фрагмин, кеторол, поляризующая смесь, феназепам.

Больная выписана 28.12.2016 в удовлетворительном состоянии с диагнозом: Муцинозная пограничная опухоль правого яичника.

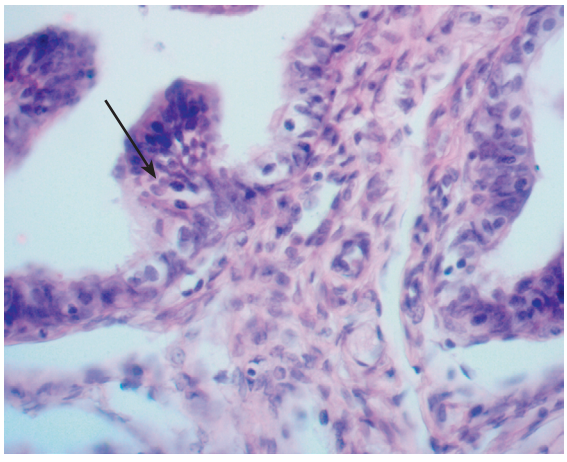
Обсуждение

В микропрепарате опухоли правого яичника (рис. 1) представлены срезы кисты яичника, выстланной пролиферирующим эпителием муцинозного типа, с умеренной атипией и гиперхромазией ядер, с утратой полярности клеток, со светлоклеточными изменениями цитоплазмы, местами с hobnail-морфологией – клетками, похожими на «шляпки гвоздей», характерными для папиллярных разрастаний. Имеются комплексы опухолевых клеток среди некробиотических и геморрагических масс, встречаются участки отложения псаммомных телец. Псаммомные тельца представлены округлыми слоистыми образованиями, которые появляются в результате отложения солей кальция в тканях.

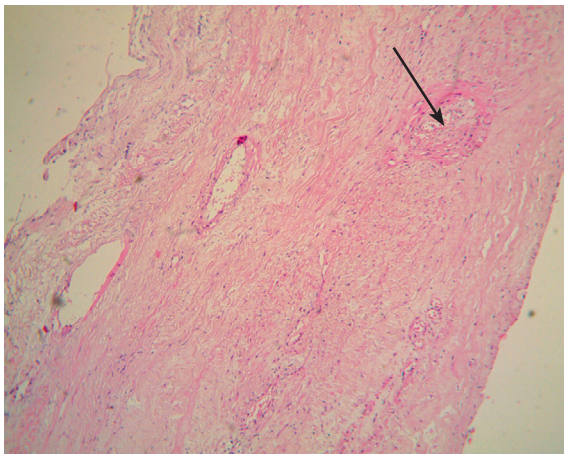
Гистологическое строение соответствует муцинозной пограничной опухоли яичника.



а



б



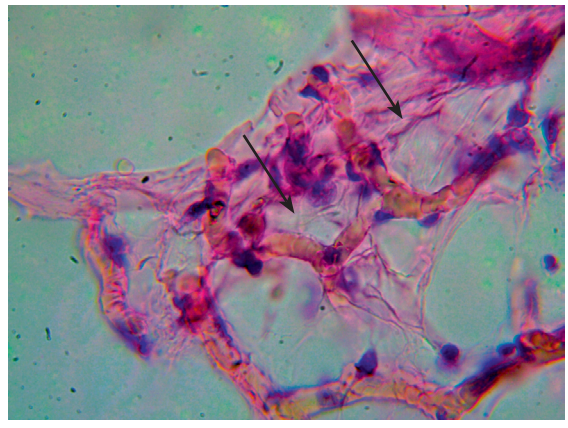
в

Рис. 1. Муцинозная пограничная опухоль яичника. Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение х40 (а), х400 (б), х40 (в).
а – пролиферирующий эпителий муцинозного типа с папиллярными разрастаниями и ветвящимися железистыми комплексами;
б – умеренная ядерная атипия;
в – участки отложения псаммомных телец.

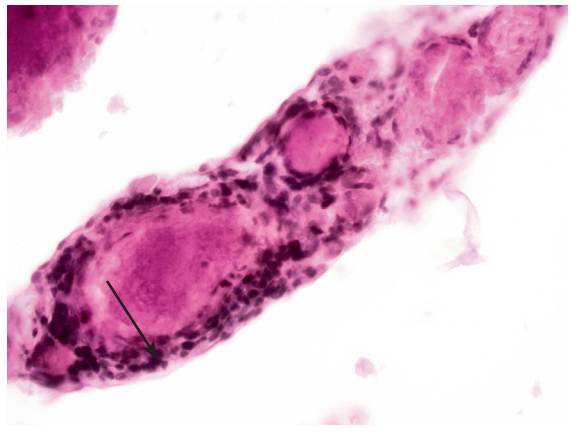
В микропрепарате большого сальника (рис. 2) представлен рыхлый переплет коллагеновых пучков с небольшим количеством эластических волокон. В рыхлой соединительной ткани залегают многочисленные кровеносные сосуды, к которым примыкают обильные скопления клеточных элементов. Их называют млечные пятна или периадвентициальные скопления. Данные клеточные элементы способны к фагоцитозу и аккумуляции. В составе млечных пятен были обнаружены многочисленные макрофаги, лимфоциты, плазматические, тучные клетки.

В местах расположения в большом сальнике млечных пятен или так называемых лимфоидных узелков выявляется обильная сосудистая сеть с извитыми кровеносными капиллярами. К лимфоидным узелкам прилежат посткапиллярные венулы с высоким эндотелием, ядра которых как бы выступают в просвет венул. Вокруг посткапиллярных венул и кровеносных капилляров располагаются многочисленные лимфоциты, присутствие которых может свидетельствовать о миграции этих клеток. Среди клеток в лимфоидных узелках присутствуют лимфоциты, в основном малые и средние, которые располагаются рядом со стенками посткапиллярных венул в виде группировок, примерно по 2–3 клетки. О миграции лимфоцитов из лимфоидных узелков в брюшную полость свидетельствует инфильтрация лимфоцитами мезотелия над лимфоидными узелками.

Гистологическое строение соответствует большому сальнику без патологических изменений.



а



б

Рис. 2. Большой сальник. Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение х40 (а), х400 (б).
а – рыхлая соединительная ткань с эластическими волокнами, кровеносные сосуды;
б – млечные пятна с многочисленными лимфоцитами.

Заключение

Детальное исследование гистологических препаратов муцинозной пограничной опухоли яичника позволило описать морфологическую картину данного вида новообразования: присутствует атипичная пролиферация эпителия, деструктивной стромальной инвазии не было выявлено, характерна атипия ядер клеток, митотическая активность, папиллярные разрастания и ветвящиеся железистые комплексы.

Описанный клинический случай служит примером того, что большой сальник не изменен визуально и пальпаторно при муцинозной пограничной опухоли яичника, помимо этого, большой сальник не имеет патологических особенностей и изменений своей гистологической и морфологической структуры при гистологическом исследовании. Толщина рыхлой соединительной ткани, которая окружает сосуды, сохранена, а лимфоидные элементы представлены в большом количестве. При изучении лимфоидных элементов большого сальника у больной сохранены группировки клеток – лимфоцитов в составе млечных пятен. Большой сальник – один из органов иммунной защиты и может препятствовать распространению атипичных клеток. При этом основным участком взаимодействия между атипичными и нормальными клетками являются млечные пятна.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Сергеев А.В., Морфометрический анализ клеток стромы серозных раков яичников и прогноз заболевания // Вятский медицинский вестник. 2005. № 1. С. 79–80. [SergeevA.V. Morphometric analysis of serous ovarian cancer stroma cells and disease prognosis. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2005;1:79–80. (In Russ.)]

2. Карселадзе А.И., Морфология эпителиальных опухолей яичника (вопросы морфологической семиотики, гисто- и морфогенеза): дис. ... д-ра мед. наук: М. 1989. 376 с. [Karseladze A.I., Morfologiya epitelial'nykh opuholei yaichnika (voprosy morfologicheskoi semiotiki, gisto- i morfogeneza). [dissertation] 14.00.14, 14.00.15. Moscow; 1989. 376 p. (In Russ.)]

3. Rasmussen E.L.K., Hannibal C.G., Dehlendorff C. et al. Parity, infertility, oral contraceptives, and hormone replacement therapy and the risk of ovarian serous borderline tumors: A nationwide case-control study. *Gynecol.Oncol*. 2017; 144 (3): 571–6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.01.002.

4. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. СПб.: Фолиант, 2002. 542 с. [Bokhman Ya.V. Rukovodstvo po onkoginekologii. St. Petersburg: Foliant, 2002. 542 p. (In Russ.)]

5. Давыдова И.Ю. Серозные пограничные опухоли яичников: клинико-морфологические особенности, лечение, прогноз: дис. … д-ра мед. наук. М., 2018. [Davydova I.Yu. Seroznye pogranichnye opukholi yaichnikov: kliniko-morfologicheskie osobennosti, lechenie, prognoz. [dissertation] Moscow; 2018. (In Russ.)]

6. Давыдова И.Ю., Кузнецов В.В., Карселадзе А.И., Мещерякова Л.А. Пограничные опухоли яичников: вопросы химиотерапии и прогноза // Опухоли женской репродуктивной системы. 2015. Т. 11, № 3. С. 72–75. [Davydova I.Yu., Kuznetsov V.V., Karseladze A.I., Meshcheryakova L.A. Borderline ovarian tumors: questions of chemotherapy and prognosis. *Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy.* 2015;11(3):72–75. (In Russ.)]

7. Березовская С.Э. Структурная организация большого сальника как иммунокомпетентного органа (экспериментально-морфологическое исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ярославль, 1990. [BerezovskayaS.E.Strukturnaya organizatsiya bol'shogo sal'nika kak immunokompetentnogo organa (eksperimental'no-morfologicheskoe issledovanie) [dissertation]. Yaroslavl'; 1990. (In Russ.)]

8. Fischer H., Ax W., Freund-Molbert E., Holub M. et al. Studies on phagocytic cells of the omentum. In: Mononuclear phagocytes in immunity, infection and pathology. Ed. Furth R. van. Oxford, London, Edinburgh, Melbourne: Blackwell, 1975. P 528–547.

УДК: 616-08+616.12 DOI 10.24411/2220-7880-2021-10165

ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА, ПЕРЕНЕСЕННОГО В АТИПИЧНОЙ ФОРМЕ, У ПАЦИЕНТА МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Зыков М.С., Григорович М.С., Федорец В.Н.

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: kf25@kirovgma.ru

Сердечно-сосудистая патология, в частности, ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда, остаются ведущими в структуре причин смертности и инвалидизации в мире. Регулярное проведение профилактических осмотров и диспансеризации граждан направлено на ранее выявление, лечение группы хронических неинфекционных заболеваний и коррекцию факторов риска их развития. Своевременность и качество диагностики ишемической болезни сердца на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи во многом определяют исход заболевания и до настоящего времени остается актуальной проблемой. Одной из объективных причин диагностических ошибок инфаркта миокарда является атипичный характер течения заболевания. В данной статье на конкретном клиническом примере рассмотрены трудности диагностики атипичной формы инфаркта миокарда у пациентов молодого возраста в условиях общей врачебной практики.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, молодой возраст, ИБС.

LONG-TERM CONSEQUENCES OF MYOCARDIAL INFARCTION TRANSFERRED IN A ATYPICAL FORM IN A YOUNG PATIENT

Zykov M.S., Grigorovich M.S., Fedorets V.N.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610998, Kirov, K. Marx St., 112), e-mail: kf25@kirovgma.ru

Cardiovascular pathology, in particular ischemic heart disease and myocardial infarction, remain the leading causes of death and disability in the world. The citizens' occupational health examination and periodic physical examination are aimed at early diagnosis and treatment of some chronic non-infectious diseases, as well as modifying risk factors for their development. The promptness and quality of diagnosis of coronary heart disease in outpatient settings largely determine the outcome of the disease and still remain an urgent problem. One of the objective reasons for diagnosis errors of myocardial infarction is atypical nature of the disease course. The article below describes a clinical case of atypical form of myocardial infarction in a young adult patient and considers difficulty diagnosing the disease in primary care settings.

Keywords: myocardial infarction, young adult patients, ischemic heart disease.

Болезни системы кровообращения по-прежнему лидируют в структуре заболеваемости и смертности. При этом ишемическая болезнь сердца (ИБС) является превалирующей причиной ежегодной смертности среди населения России, включая лиц трудоспособного возраста [1]. Существенным фактом следует признать то, что не более половины всех больных ИБС знают о наличии у них данной патологии, еще меньше получают соответствующее лечение. В то время почти у каждого второго пациента дебютом ИБС становится острый инфаркт миокарда (ОИМ). Последнее может быть обусловлено возрастанием роли социальных факторов риска, предрасполагающих к массовому распространению ИБС, наличием атипичных и редких форм болезни в различных возрастных группах. Большинство исследований свидетельствует о том, что атипичные клинические формы ОИМ регистрируются преимущественно у пациентов мужского пола старше 60 лет с выраженной полиморбидностью [2, 3]. В то же время пациенты молодого возраста также относятся к группе высокого риска развития атипичных клинических форм ОИМ как первого проявления ИБС.

Приводим клинический случай.

Пациент М., 41 год, обратился в поликлинику по месту жительства 16.10.2018 года с жалобами на общую слабость, недомогание, продуктивный кашель, приступы удушья и одышку, чувство распирания в грудной клетке.

Анамнез заболевания представлен на рисунке 1. Считает себя больным с начала сентября 2018 года, когда появился незначительный сухой кашель. В течение месяца кашель постепенно нарастал и в начале октября 2018 года пациент отметил присоединение незначительной одышки на фоне длительной физической нагрузки. В дальнейшем в течение недели состояние ухудшилось в связи с нарастанием одышки, возникающей при подъеме по лестнице на один этаж, ходьбе до 30 м, появлением продуктивного кашля с светло-желтой мокротой, приступов удушья, пастозности стоп, выраженной слабости.

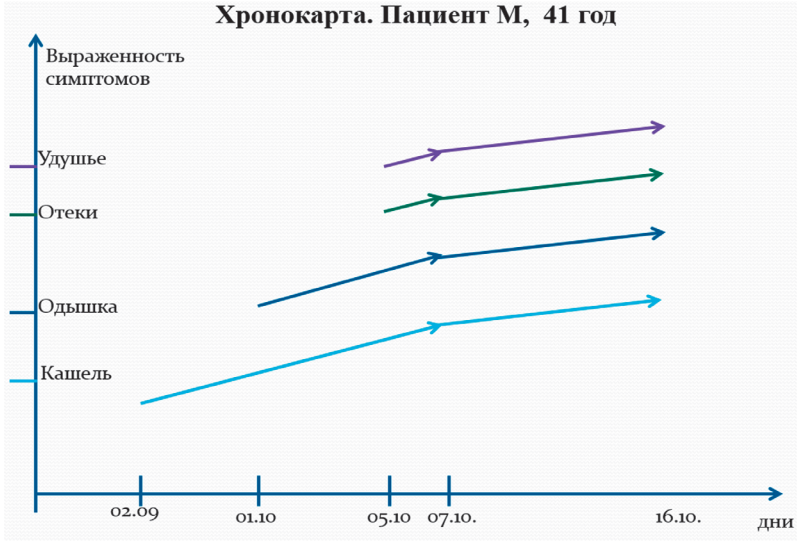


Рис. 1. Динамика развития симптомов заболевания у пациента М.

Из анамнеза жизни: со слов пациента под диспансерным наблюдением по поводу хронической патологии не состоит, хроническими заболеваниями не болеет, обращается за медицинской помощью редко. Курит в течение 20 лет по одной пачке в день, наследственность по заболеваниям сердечно-сосудистой системы не отягощена. Случаи смерти и острые коронарные события у близких родственников в молодом возрасте отрицает. Работает менеджером по продажам в интернете, официально не трудоустроен.

Объективные данные. Состояние относительно удовлетворительное. Рост 167 см, масса тела –

74 кг, ИМТ – 26,5. Температура тела 36,9 ºС. Sat 94%. Нормостенического телосложения. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледные. Дыхание затруднено. ЧДД – 22 в минуту. Грудная клетка асимметричная, сглаженность межреберных промежутков справа до уровня 5 межреберья. Отмечается отсутствие голосового дрожания на уровне нижних отделов правого легкого. Имеет место притупление перкуторного звука справа до 5 межреберного промежутка. Аускультативно – отсутствие проведения дыхания в нижних отделах легкого справа до уровня 5 межреберья. АД 132/84 мм рт. ст. Пульс 86 уд/мин, симметричный, ритмичный, умеренного напряжения и наполнения. Перкуторно – левая граница сердца по левой средне-ключичной линии. Тоны сердца приглушены, ритмичные, патологических шумов нет. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Границы по Курлову – в пределах нормы. Почки не пальпируются, место их проекции при пальпации безболезненно. Симптом поколачивания по поясничной области безболезненный с обеих сторон. Отмечается отечность стоп.

На основании полученных данных объективного обследования пациент с предварительным клиническим диагнозом: «Внебольничная правосторонняя нижнедолевая пневмония, правосторонний плеврит?» направлен по cito на флюорографическое исследование органов грудной клетки, подтвердившее наличие свободного плеврального выпота справа до уровня верхнего края IV ребра. В видимых отделах легких признаков, характеризующих явную инфильтрацию, не обнаружено. Левый купол диафрагмы на уровне VII ребра, латеральный синус свободен. Сердце расширено за счет левого желудочка, несколько смещено влево. Заключение: правосторонний массивный плевральный выпот.

С учетом клинико-анамнестической картины и результатов флюорографического исследования органов грудной клетки пациент экстренно госпитализирован в терапевтическое отделение стационара с диагнозом: «Внебольничная пневмония в нижней доле правого легкого, правосторонний экссудативный плеврит, ДН 1 ст.». Согласно клиническим рекомендациям по ведению пациентов с внебольничной пневмонией назначено дообследование и медикаментозное лечение: цефтриаксон 2,0 гр. в сутки внутривенно, амброксол 1 таблетка (30 мг) 3 раза в день.

Представляем результаты лабораторно-инструментальных исследований в стационаре в хронологической последовательности:

Общий анализ крови, 16.10.2018 г.: лейкоциты – 11,3 х 10^9/л, эритроциты – 5,74 х 10^{12}/л, гемоглобин – 164 г/л, гематокрит – 48,4%, средний объем эритроцитов (MCV) – 84,3 мкм^3, среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) – 28,6 пг/мл, средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) – 33,9 г/дл, тромбоциты – 291*10^9/л , эозинофилы – 0%, палочкоядерные – 2%, сегментоядерные – 70%, лимфоциты – 24%, моноциты – 4%. СОЭ – 9 мм/час.

Общий анализ мочи, 16.10.2018 г.: желтая, прозрачная, относительная плотность – 1025, pH – 5, белок – 0,99 г/л, эритроциты – 3–4 в п/зр, лейкоциты – 1–3 в п/зр.

Биохимический анализ крови, 16.10.2018 г.: общий билирубин – 80,74 мкмоль/л, прямой билирубин – 41,0 мкмоль/л, АЛТ – 321,0 Ед/л, АСТ– 81,8 ед/л, глюкоза 5,82 ммоль/л, общий холестерин – 2,89 ммоль/л, креатинин – 85,0 мкмоль/л, мочевина – 6, 01 ммоль/л, общий белок – 69, 0 г/л , СРБ – 42,3 мг/л. , прокальцитонин – 0,098 нг/мл. Свертывающая система крови, 16.10.2018 г.: ПТИ – 45,9% (70–130%), АЧТВ – 39,2 (25.9–36.6), МНО – 1,53. Электролиты сыворотки крови, 16.10.2018 г.: калий – 4,39 ммоль/л (3.5–5.1), натрий – 137,7 ммоль/л (136–145), хлориды – 108 ммоль/л (98–107), кальций иониз. – 1,056 ммоль/л. Кислотно-щелочной баланс крови, 16.10.2018 г.: BE = –3,3 ; BEecf= – 5,4 ; cHCO3st = 21,6; pCO2 23.8 ; pH = 7.49 ; pO2 – 62,8.

Маркеры гепатита В, С, ВИЧ, RW, 16. 10.2018 г.: отрицательные.

Электрокардиограмма, 16.10.2018 г.: синусовая тахикардия с ЧСС 109 в мин. ЭОС отклонена резко влево. БПВЛНПГ. Очаговые изменения верхушечно-боковой области ЛЖ. В дополнительных отведениях без очаговых изменений.

Пациенту 18.10.2018 г. выполнена плевральная пункция, результаты лабораторного исследования которой представлены в дифференциально-диагностическом плане в таблице.

Таблица

Сравнительная характеристика лабораторного исследования жидкости из плевральной полости у пациента М.

Признак	У пациента	Транссудат	Экссудат
Цвет	Прозрачная, желтая	прозрачная	мутная
Плотность	1015	<1015	>1015
Белок, г/л	24,6	<30	>30
Глюкоза, г/л	6,47	>3,33	<3,33
Проба Ривальта	«-»	« – »	«+»
Эритроциты, п/зр	3	3 – 5	> 5
Лейкоциты, *10^9/л	1	<1	>1

Натрийуретический пептид, 19.10.2018 г.: 53, 08 (0–125) пг/мл.

Рентгенография органов грудной клетки, 19.10.2018 г.: на контрольной рентгенограмме ОГК в прямой проекции уровень плеврального выпота уменьшился на 1 ребро (нижний край п/о IV ребра). Заключение: состояние после плевральной пункции справа от 18.10.2018 г. Правосторонний массивный плевральный выпот.

25.10.2018 г.: незначительная положительная динамика от 18.10.2018 г.

ЭКГ в период с 18.10.2018 г. по 29.10.2018 г.: без динамики.

С учетом отклонений, выявленных при клинико-лабораторном обследовании, их динамики и данных электрокардиографических исследований пациенту проведено эхокардиографическое исследование (ЭХО-КГ) сердца с доплеровским анализом.

Из протокола ЭХО-КГ от 25.10.2018 г.: рост: 167 кг, масса тела: 74 кг ЧСС: 70 уд/мин. Аорта: восходящий отдел аорты 29 мм, стенки уплотнены. Аортальный клапан: створки уплотнены, подвижность нормальная. Митральный клапан: створки уплотнены, подвижность нормальная. В диастолу движутся дискордантно. Трикуспидальный клапан: створки уплотнены, подвижность нормальная.

ЛП в В-режиме 50 мм, КДОЛП94 мл, индекс КДОЛП 48 мл/кв. м; КДР ЛЖ 60 мм; ЗСЛЖ 9 мм, МЖП 7,5 мм; ММЛЖ 199 гр., ИММЛЖ 102 кв. м; ОТС 0,27; ФВ ЛЖ по Симпсону 28%; ПЖ 36 мм, ПП 66*55 мм; Ствол ЛА26 мм, НПВ коллабирует. МПП: перерыва ЭХО-сигнала не выявлено. Сепарация листков перикарда в норме.

Локальные нарушения сократимости: акинезия 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16 сегментов ЛЖ. В области верхушки ЛЖ визуализируется пристеночное изоэхогенное образование полулунной формы 36*7 мм.

Доплеровское исследование:

Аортальный клапан: регургитация 1 ст., систолический поток с градиентом давления 2,5 мм рт.ст.

Митральный клапан: регургитация 2–3 ст., ПИКИ Е/А – 2,7 , ИВРТ 33.

Трикуспидальный клапан: регургитация 2–3 ст., диастолический кровоток не изменен.

Клапан ЛА: регургитация 1–2 ст.

Среднее давление в ЛА – 36 мм рт. ст.

Заключение: нарушение локальной сократимости миокарда левого желудочка, аневризма верхушки левого желудочка с пристеночным тромбом, выраженная систолическая дисфункция левого желудочка, дилатация всех камер сердца, диастолическая дисфункция левого желудочка 2 типа, легочная гипертензия, относительная недостаточность аортального и атриовентрикулярного клапана.

Консультация врача-кардиохирурга: хирургическое лечение противопоказано из-за выраженной сердечной недостаточности, рекомендовано продолжить разгрузочную терапию с последующей контрольной консультацией врача-кардиохирурга через 2–3 недели.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) плевральной полости от 29.10.2018 г. в правой плевральной полости визуализируется свободная жидкость в объеме 380 мл.

УЗИ органов брюшной полости, 31.10.2018 г.: умеренная гепатомегалия. Диффузные изменения печени и поджелудочной железы. Правосторонний гидроторакс.

Исследование сыворотки крови от 17.11.2018 г: Т-тропонин – 0,028 нг/мл, креатинфосфокиназа – 48,9 Ед/л, креатинфосфокиназа МВ фракция – 13,8 Ед/л.

С учетом результатов дополнительного инструментального исследования и на основании тщательного дополнительного расспроса больного ретроспективно было установлено, что в августе 2018 года пациент отмечал эпизоды давящих болей за грудиной, сжимающего характера, покалывание в верхних конечностях. Эпизоды болей были кратковременными (менее 5 минут), купировались спонтанно, после нахождения пациента под кондиционером. За медицинской помощью он не обращался, не обследовался, связал свое состояние с острым респираторным заболеванием (рис. 2).

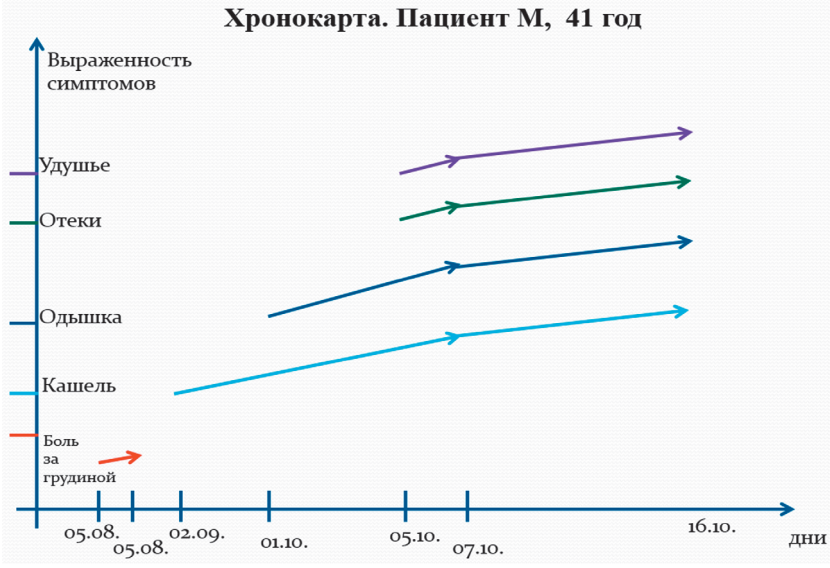


Рис. 2. Динамика развития симптомов заболевания у пациента М.

На основании совокупности клинико-анамнестических данных и результатов лабораторно-инструментального обследования сформулирован заключительный диагноз: «ИБС, Постинфарктный кардиосклероз (ОИМ передне-боковой трансмуральный, вероятно от августа 2018 г.). Аневризма левого желудочка с пристеночным тромбом. Гипертоническая болезнь III ст., 1 ст., Риск ССО – 4. СН с низкой ФВ (28%) 2Б ст., ФК – 3. Правосторонний массивный гидроторакс. Асцит. Кардиомегалия. ХБП 2 ст. (СКФ CKD-EPI 109 мл/мин)».

Пациенту назначено лечение согласно клиническим рекомендациям по ведению больных с хронической сердечной недостаточностью, постинфарктным кардиосклерозом: режим палатный, основная диета без соли, фуросемид 1% р-р 2,0 мл (20 мг) внутривенно 1 раз в день, гепарин 5000 МЕ внутривенно каждые 6 часов, ацетилсалициловая кислота 1 таблетка (75 мг) в день, клопидогрел 1 таблетка (75 мг) в день, спиронолактон 1 капсула (50 мг) в день, гидрохлортиазид 1 таблетка (25 мг) в день, варфарин 3 таблетки (7,5 мг) в день, дигоксин

½ таб (0, 125 мг) в день, карведилол ½ таблетки (12,5 мг) 2 раза в день, адеметионин 400 мг 1 раз в день внутривенно. После стабилизации состояния пациента на 21-й день госпитализации проведена коронароангиография, выявлена окклюзия ПМЖВ в п/3, стеноз ЗМЖВ в п/3 50 %, стеноз ПКА в п/3 50%, левый тип КК, перетоки ЛКА, ПКА – ПМЖВ. На 26-й день пациент был выписан в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение с последующим направлением на оказание высокотехнологичной медицинской помощи в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России для выполнения коронарного шунтирования, резекции аневризмы левого желудочка, где в январе 2019 года было выполнено аутовенозное аорто-коронароное шунтирование ПМЖА, внутрижелудочковая пластика аневризмы левого желудочка, пластика митрального клапана по Батиста, ушивание ушка левого предсердия в условиях экстракорпорального кровообращения (ЭКК) и кровяной кардиоплегии (ККП). Интраоперационно выявлена непригодность к шунтированию ПКА (малого диаметра). Ранний послеоперационный период осложнился явлениями сердечно-сосудистой недостаточности, гемодинамика поддерживалась инотропами. На вторые сутки пациент переведен в общую палату. В процессе реабилитации и титрации доз препаратов пациент достиг I функциональный класс ХСН, IV режим двигательной активности. В удовлетворительном состоянии, со стабильной гемодинамикой был выписан под наблюдение врачей-специалистов по месту жительства.

По результатам проведенного вмешательства в катамнезе 1 год состояние пациента стабильное, жалоб на момент осмотра не предъявлял, качество жизни улучшилось.

Несмотря на то, что инфаркт миокарда (ИМ) у молодых лиц (возраст до 45 лет) составляет 3–10%, в последние годы отмечается неуклонное увеличение частоты его встречаемости [2]. В группе повышенного риска раннего развития ИМ находятся прежде всего молодые мужчины, курильщики, лица с наследственной предрасположенностью к раннему развитию сердечно-сосудистой патологии. Данный клинический случай демонстрирует ситуацию, когда ИМ развился у пациента молодого возраста, который не предъявлял характерных жалоб. В представленной клинической ситуации имеет место поздняя диагностика ИМ, что вероятнее всего связано с атипичным течением заболевания, наличием сезонных эпидемических особенностей (связанных с существенным возрастанием числа случаев острой пневмонии в осенне-зимний период в последние годы), молодой возраст, отсутствие в анамнезе данных о наличии заболеваний сердечно-сосудистой системы у пациента. Совокупность вышеперечисленных фактов могла способствовать затруднению диагностического поиска и позднему установлению причины заболевания. Анализ условий жизни и труда конкретного пациента позволяет отметить, что заболеванию могли предшествовать социальные факторы риска, такие как: длительные стрессы, гиподинамия, свободный характер труда, исключающий проведение медицинских осмотров работающих в коллективах, нежелание проходить диспансеризацию и профилактические медицинские осмотры, а также наличие курительного статуса с продолжительным стажем.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Стабильная ишемическая болезнь сердца». 2020. 115 с. [Klinicheskie rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii «Stabil'naya ishemicheskaya bolezn'». 2020. 115 p. (In Russ.)] Доступно по: http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/133. Ссылка активна на 12.12.2020.

2. Округин С.А., Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Борель К.Н. Возрастно-гендерные и клинико-анамнестические особенности атипичных клинических форм острого инфаркта миокарда // Российский медицинский журнал. 2017. Т. 23. № 2. [Okrugin S.A., Garganeeva A.A., Kuzheleva Ye.A., Borel' K.N. Age-gender and clinical-anamnestic features of atypical clinical forms of acute myocardial infarction. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal.* 2017;23(2). (In Russ.)] DOI http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2017-23-2-79-83

3. Ефремова О.А., Семикопенко И.С., Рыбасова Т.А., Кушнаренко В.Н. Эпидемиологическая характеристика атипичных форм инфаркта миокарда по Белгородской области // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2015. № 22(219). С. 104–106. Выпуск 32. [Efremova O.A., Semikopenko I.S., Rybasova T.A., Kushnarenko V.N. Epidemiological characteristics of atypical forms of myocardial infarction in the Belgorod region. *Nauchnyye vedomosti. Seriya Meditsina. Farmatsiya.* 2015;22(219):104–106. Vypusk 32. (In Russ.)]

4. Лигай З.Н., Матекова А.Е., Атаханова А.М., Танирбергенова А.А. Клинические особенности атипичных форм инфаркта миокарда // Вестник КазНМУ. 2018. № 3. С. 29–30. [Ligay Z.N., Matekova A.E., Atakhanova A.M., Tanirbergenova A.A. Clinical features of atypical forms of myocardial infarction. *Vestnik KazNMU*. 2018;3:29–30. (In Russ.)]

5. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения «Диагностика и лечение ишемической болезни сердца». 2013. 69 с. [Klinicheskie rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniya «Diagnostika i lechenie ishemicheskoi bolezni serdtsa». 2013. 69 p. (In Russ.)]

Формат 60x84 1/8. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman.
Печать офсетная. Усл. п. л. 13,95. Тираж 150 экз. Заказ 0412.
Подписано в печать 10.03.2021. Дата выхода в свет СМИ: 17.03.2021. Свободная цена.
16+
Отпечатано в ООО «Кировская областная типография».
610004, г. Киров, ул. Ленина, 2в.
www.printkirov.ru