

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С. И. ГЕОРГИЕВСКОГО

ТАВРИЧЕСКИЙ МЕДИКО- БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

TAVRICHESKIY MEDIKO-BIOLOGICHESKIY VESTNIK

Том 23	№ 1	Volume 23
--------	-----	-----------

2020

«Таврический медико-биологический вестник» — рецензируемый научно-практический журнал.
Основан в 1998 году Ученым советом Крымского государственного медицинского университета
имени С. И. Георгиевского

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор
Н. В. Иванова

Заместитель главного редактора
И. И. Фомочкина

Ответственный секретарь
М. А. Плотникова

**Л. А. Балыкова, В. А. Белоглазов, В. И. Белоконев, Н. Ф. Боброва, Л. И. Бурячковская, А. Виткус,
А. А. Воробьев, Л. ДуБаске, С. С. Дыдыкин, Е. В. Евстафьева, К. А. Ефетов, С. И. Жадько, К. А. Зыков,
И. И. Иванов, И. И. Каган, А. М. Кацев, И. Л. Кляритская, Е. Ф. Кира, Ю. Л. Криворутченко,
А. В. Кубышкин, В. Ю. Михайличенко, В. Д. Пасечников, О. А. Притуло, В. Е. Радзинский,
А. Г. Резников, А. Ф. Романчишен, Г. М. Тарман, М. А. Топчнев, О. С. Третьякова, А. Б. Хайтович,
Т. А. Чеботарева, Е. Ю. Шаповалова, С. Э. Шибанов**

АДРЕС РЕДАКЦИИ

295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет
имени В. И. Вернадского», Медицинская академия имени С. И. Георгиевского
nauka_3@ma.cfuv.ru

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций Российской Федерации.
Свидетельство ПИ № ФС77-61811 от 18 мая 2015 года.

С 07 декабря 2015 года журнал включен в «Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук».

В соответствии с распоряжением Минобрнауки России от 28 декабря 2018 года № 90-р, журнал считается включенным в Перечень ВАК по следующим научным специальностям и соответствующим им отраслям наук:

14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки); 14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки); 14.01.05 – Кардиология (медицинские науки); 14.01.08 – Педиатрия (медицинские науки); 14.01.09 – Инфекционные болезни (медицинские науки); 14.01.10 – Кожные и венерические болезни (медицинские науки); 14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки); 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки); 14.01.16 – Фтизиатрия (медицинские науки); 14.01.17 – Хирургия (медицинские науки); 14.01.21 – Гематология и переливание крови (медицинские науки); 14.01.22 – Ревматология (медицинские науки); 14.01.25 – Пульмонология (медицинские науки); 14.01.28 – Гастроэнтерология (медицинские науки); 14.02.03 – Общественное здоровье и здравоохранение (медицинские науки); 14.02.06 – Медико-социальная экспертиза и медико-социальная реабилитация (медицинские науки).

Статьи проходят рецензирование в соответствии с требованиями к рецензируемым научным журналам.

Статьи, опубликованные в журнале,
индексируются в базах РИНЦ (e_Library.ru) и Google Scholar.
Подписной индекс издания в каталоге Агентства «Роспечать» —80121

Территория распространения: Российская Федерация.
Периодичность выхода — 4 номера в год.

Рекомендован к печати Ученым советом
Медицинской академии имени С. И. Георгиевского
(протокол № 8 от 28.02.2020)

УЧРЕДИТЕЛЬ

ФГАОУ ВО «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С. И. ГЕОРГИЕВСКОГО

Журнал основан в 1998 году. © ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского»,
Издается 4 раза в год. Медицинская академия имени С. И. Георгиевского, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Бабак М. Л., Каладзе Н. Н., Езерницкая А. И., Потапенков М. А. СОСТОЯНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ	6
Babak M. L., Kaladze N. N., Ezernitskaya A. I., Potapenkov M. A. BONE TISSUE CONDITION IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA.....	6
Бутырская И. Б. ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА МОРФОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗДОРОВЬЯ ЮНОШЕЙ ДОПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА В КРЫМУ	15
Butyrskaya I. B. HYGIENIC EVALUATION OF PRE-CONSCRIPTION AGE YOUNG MEN' MORPHOPHYSIOLOGICAL PARAMETERS IN THE CRIMEA.....	15
Волкодав О. В., Зинченко С. А., Хачатрян В. А. ПОСТГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ГИДРОЦЕФАЛИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ	20
Volkodav O. V., Zinchenko S. A., Khachatryan W. A. POST-HEMORRHAGIC HYDROCEPHALUS IN NEWBORNS ANALYSIS OF TREATMENT RESULTS.....	20
Дурягина Л. Х., Дегтярева Л. А., Колесник В. М., Андрианова И. И., Прийма Н. В. ПРИМЕНЕНИЕ КЕРАТОЛИТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В МЕСТНОМ ЛЕЧЕНИИ БОРОДАВЧАТОЙ ФОРМЫ ВЕРРУКОЗНОЙ ЛЕЙКОПЛАКИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА.....	30
Duryagina L. Kh., Degtyareva L. A., Kolesnik V. M., Andrianova I. I., Priima N. V. THE APPLICATION OF KERATOLYTICS IN THE LOCAL TREATMENT OF WARTY LEUKOPLAKIA OF THE ORAL MUCOSA.....	30
Иванов И. И., Ляшенко Е. Н., Косолапова Н. В., Черипко М. В., Прочан Е. Н., Ляшенко А. С. АНТЕНАТАЛЬНАЯ ГИБЕЛЬ ПЛОДА: НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ	37
Ivanov I. I., Lyashenko E. N., Kosolapova N. V., Cheripko M. V., Prochan E. N., Lyashenko A. S. ANTENATAL FETAL DEATH: UNSOLVED PROBLEMS	37
Колесник К. А., Северинова С. К. ВЛИЯНИЕ РАФИНИРОВАННОГО ВЫСОКОСАХАРОЗНОГО РАЦИОНА НА СОСТОЯНИЕ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБА И ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА КРЫС	42
Kolesnik K. A., Severinova S. K. INFLUENCE OF REFINED HIGH-SUCROSE DIET ON THE STATE OF DENTAL AND PERIODONTAL TISSUES OF RATS	42
Косенко И. М., Орманжи Е. А. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ АНКЕТИРОВАНИЯ СТУДЕНТОВ СТАРШИХ КУРСОВ МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ПО ВОПРОСАМ РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ИНФЕКЦИЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И ЛОР-ОРГАНОВ У ДЕТЕЙ	47
Kosenko I. M., Ormanzhi E. A. ANALYSIS OF THE RESULTS OF A SURVEY OF SENIOR STUDENTS OF THE MEDICAL UNIVERSITY ON RATIONAL ANTIBIOTIC THERAPY OF UPPER RESPIRATORY TRACT AND ENT ORGANS INFECTIONS IN CHILDREN.....	47

Коткас И. Е., Земляной В. П. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ЛЕЧЕНИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)	54
Kotkas I. E., Zemlyanoy V. P. EFFICACY OF STEM CELL USE IN THE TREATMENT OF LIVER CIRRHOSIS (EXPERIMENTAL STUDY)	54
Крючкова О. Н., Григорьев П. Е., Сухарева И. А., Кот Т. О., Быков А. А. АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ МУЖСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КРЫМ.....	62
Kryuchkova O. N., Grigoriev P. E., Sukhareva I. A., Kot T. O., Bykov A. A. ANALYSIS OF CARDIOVASCULAR DISEASES RISK FACTORS DISTRIBUTION AMONG MALE POPULATION OF THE REPUBLIC OF CRIMEA.....	62
Макаров И. В., Сидоров А. Ю., Прокофьева Н. А., Хохлова Д. О., Романов Р. М. ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ	71
Makarov I. V., Sidorov A. Yu., Prokofieva N. A., Khokhlova D. O., Romanov R. M. OPTIMIZATION OF DIAGNOSIS AND SURGICAL CARE OF PATIENTS WITH PRIMARY PARATHYROIDISM.....	71
Махмутов Р. Ф., Каладзе Н. Н., Бобровицкая А. И., Махмутова А. Р. КРИТЕРИИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМ СИНДРОМОМ У ДЕТЕЙ.....	76
Makhmutov R. F., Kaladze N. N., Bobrovitskaya A. I., Makhmutova A. R. CRITERIA FOR PREDICTING THE RISK OF DEVELOPING DISEASES WITH LYMPHOPROLIFERATIVE SYNDROME IN CHILDREN	76
Резниченко Н. А., Адунц А. Г. ПОЛИМОРФИЗМ ВSMI ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА ИБАНДРОНОВОЙ КИСЛОТОЙ.....	82
Reznichenko N. A., Adunts A. G. BSMI POLYMORPHISM OF VITAMIN D RECEPTOR GENE AND EFFICIENCY OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS TREATMENT BY IBANDRONIC ACID.....	82
Рыбалка А. Н., Сулима А. Н., Беглицэ Д. А., Вороня В. В., Аникин С. С., Колесникова И. О. ПУТИ СНИЖЕНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОТЕРЬ У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ	88
Rybalka A. N., Sulima A. N., Beglitse D. A., Voronaya V. V., Anikin S. S., Kolesnikova I. O. THE WAYS OF PERINATAL LOSSES DECREASING AT WOMEN WITH DIABETES.....	88
Севастьянов М. А., Пенина Г. О., Карасаева Л. А., Деденева И. В., Чистякова Н. П., Божков И. А., Лучкевич В. С. ПРОБЛЕМЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ КРИТЕРИЕВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТЕПЕНИ УТРАТЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ТРУДОСПОСОБНОСТИ ПОСТРАДАВШИХ НА ПРОИЗВОДСТВЕ	95
Sevastianov M. A., Penina G. O., Karasaeva L. A., Dedeneva I. V., Chistyakova N. P., Bozhkov I. A., Luchkevich V. S. PROBLEMS OF PRACTICAL APPLICATION OF THE CRITERIA FOR DETERMINING THE DEGREE OF OCCUPATIONAL DISABILITY INJURED AT WORK	95
Еременко А. Н. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ДРОБЛЕНИЯ МОЧЕВЫХ КОНКРЕМЕНТОВ В МОЧЕТОЧНИКЕ ГОЛЬМИЕВЫМ ЛИТОТРИПТЕРОМ	103
Eremenko A. N. MATHEMATICAL MODEL OF FRAGMENTATION OF URINARY CONCREMENTS IN URETER BY HOLMIUM LITHOTRIPTER.....	103

Каладзе Н. Н., Ющенко А. Ю.

ОСОБЕННОСТИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С ДЕФЕКТОМ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ 111

Kaladze N. N., Yushenko A. YU.

PECULIARITIES OF LIFE QUALITY IN KIDS WITH DEFECT OF INTERVENTRICULAR SEPTUM 111

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ**HISTORY OF MEDICINE****Крутиков Е. С., Чернуха С. Н., Куница В. Н., Польская Л. В., Вильцанюк И. А., Шахназаров А. А.**

ИСТОРИЯ КАФЕДРЫ ПРОПЕДЕВТИКИ ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЫ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ ИМЕНИ С.И. ГЕОРГИЕВСКОГО ОТ ОСНОВАНИЯ ДО НАШИХ ДНЕЙ 117

Krutikov E. S., Chernuha S. N., Kunitsa V. N., Polskaya L. V., Viltanyuk I. A., Shakhnazarov A. A.

HISTORY OF THE PROPEDEUTICS OF INTERNAL MEDICINE DEPARTMENT OF THE MEDICAL ACADEMY NAMED AFTER S.I. GEORGIEVSKY FROM THE FOUNDATION TO OUR DAYS 117

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**CLINICAL CASE****Бутырский А. Г., Новодранов В. В., Кужекина Ю. С., Хилько С. С.**

ПЕРИАНАЛЬНЫЙ АБСЦЕСС, ВЫЗВАННЫЙ ИНОРОДНЫМ ТЕЛОМ 124

Butyrskii A. G., Novodranov V. V., Kuzhekina Yu. S., Khilko S. S.

FOREIGN BODY ASSOCIATED ANORECTAL ABSCESS. 124

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ**CLINICAL OBSERVATIONS****Могила В. В.**

АБСЦЕССЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА 128

Mogila V. V.

BRAIN ABSCESSSES 128

ОБЗОРЫ**REVIEWS****Игнатенко Г. А., Майлян Э. А., Немсадзе И. Г., Румянцева З. С., Чурилов А. В., Глазков И. С., Минович Е. Д.**

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ КОСТНОЙ ТКАНИ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ 133

Ignatenko G. A., Maylyan E. A., Nemsadze I. G., Rumyantceva Z. S., Churilov A. V., Glazkov I. S., Mirovich E. D.

ROLE OF CYTOKINES IN BONE TISSUE REMODELING IN NORM AND PATHOLOGY 133

Смуглов Е. П., Глушко А. М., Гордиенко В. В.

ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО КОНТРОЛЯ ДИСЛИПИДЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА 140

Smuglov E. P., Glushko A. M., Gordienko V. V.

THE POSSIBILITIES OF MODERN METHODS OF MEDICINAL CONTROL OF DYSLIPIDEMIA IN PATIENTS WITH DIFFERENT VARIANTS OF CARDIOVASCULAR RISK 140

СОСТОЯНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Бабак М. Л.¹, Каладзе Н. Н.¹, Езерницкая А. И.³, Потапенков М. А.²

¹Кафедра педиатрии, физиотерапии и курортологии, ²кафедра хирургии №1, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

³ГБУЗ РК «Симферопольская городская детская клиническая больница», 295026, ул. Семашко 6, Симферополь, Россия.

Для корреспонденции: Бабак Марина Леонидовна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии, физиотерапии и курортологии, Медицинской академии имени С. И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: babakml1@rambler.ru

For correspondence: Marina L. Babak, PhD, Department of Pediatrics, Physiotherapy and Balneology of Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: babakml1@rambler.ru

Information about authors:

Babak M. L., <http://orcid.org/0000-0003-3900-8176>

Kaladze N. N., <http://orcid.org/0000-0002-4234-8801>

Ezernitskaya A. I., <http://orcid.org/0000-0001-6214-7137>

Potapenkov M. A., <http://orcid.org/0000-0002-9142-5527>

РЕЗЮМЕ

До настоящего времени изучается вопрос о влиянии характера течения бронхиальной астмы на состояние костной ткани у пациентов. 465 детей с бронхиальной астмой 7-16 лет находились под наблюдением. Обследованным проводилась ультразвуковая остеоденситометрия. Нами было выявлено, что 72,3% пациентов с бронхиальной астмой имели низкий индекс массы тела, а у 22,1% обследованных индекс массы тела превышал средние значения. Только у 5,6% больных его величина находилась в пределах нормы. Средний уровень физического развития выявлен у 64,3% пациентов, выше среднего – у 16,5%, ниже среднего – у 12,9%, а высокое и низкое физическое развитие – соответственно у 4,1% и 2,2% пациентов. По данным ультразвуковой остеоденситометрии при наличии БА у пациентов регистрировалось достоверное снижение средних значений индекса плотности костной ткани, широкополосного ослабления ультразвука и скорости распространения ультразвука относительно величин группы сравнения. У пациентов, получавших длительно ингаляционные глюкокортикостероиды, все показатели денситометрии были ниже, чем у больных, не принимавших их или находившихся на коротких курсах этой терапии. При анализе гендерных особенностей показателей ультразвуковой остеоденситометрии нами выявлены факт большего риска развития переломов костей у пациентов женского пола.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, костная ткань, денситометрия.

BONE TISSUE CONDITION IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

Babak M. L., Kaladze N. N., Ezernitskaya A. I., Potapenkov M. A.

Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

To date, the question of the effect of the nature of the course of bronchial asthma on the state of bone tissue in patients is being studied. 465 children with bronchial asthma aged 7 to 16 years were monitored. The examined performed ultrasound osteodensitometry. We found that 72.3% of patients with bronchial asthma had a low body mass index, and in 22.1% of the examined body mass index exceeded the average values. Only in 5.6% of patients its value was within the normal range. The average level of physical development was revealed in 64.3% of patients, above the average - in 16.5%, below the average - in 12.9%, and high and low physical development in 4.1% and 2.2% of patients, respectively. According to ultrasonic osteodensitometry in the presence of asthma in patients, a significant decrease in the mean values of the bone density index, broadband ultrasound attenuation and ultrasound propagation velocity relative to the comparison group values was registered. In patients receiving long-term inhaled glucocorticosteroids, all densitometry indicators were lower than in patients who did not take them or who were on short courses of this therapy. When analyzing the gender characteristics of ultrasound osteodensitometry, we identified the fact of a greater risk of developing bone fractures in female patients.

Key words: bronchial asthma, children, bone tissue, densitometry.

В последнее десятилетие возрос интерес исследователей к такой медицинской и социальной проблеме как остеопороз (ОП). Хорошо известно, что его частота существенно увеличивается у людей с возрастом. В ряде исследований доказано, что изменения костной ткани, начинающиеся в детстве,

когда идет набор костной массы, в последующем могут реализоваться в ОП [1].

При хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта, печени, почек, дыхательной и эндокринной систем у детей может происходить снижение плотности костной ткани (Сн ПКТ) и

развиваться ОП [2]. Характер воспалительных изменений при этих болезнях, одностороннее диетическое питание, снижение физической активности и медикаментозная нагрузка неблагоприятно сказываются на состоянии костной ткани этих пациентов. Именно среди этой категории больных, в молодом и зрелом возрасте, наиболее часто выявляется ОП [3].

При таком хроническом заболевании дыхательной системы как бронхиальная астма (БА) имеет место иммунная агрессия, изменение гуморального и клеточного звеньев иммунитета, поражение внутренних органов, биохимические и гормональные нарушения, местный иммунный конфликт, формирующие плацдарм для нарушений в костной ткани (КТ) [4; 5; 6]. Кроме того, к причинам развития ОП при данной патологии относятся хронический респираторный ацидоз, применение глюкокортикостероидов (ГКС) и воспалительный процесс [7]. На различные стадии кальциевого гомеостаза, а также ремоделирование КТ влияют ГКС. Несомненное воздействие на костные клетки оказывает и сама гипоксия [8]. До настоящего времени вопрос о влиянии характера течения БА на состояние КТ продолжает обсуждаться.

Для оценки прочности кости у детей применяется ультразвуковая остеоденситометрия (УЗ ОДМ). Этот метод исследования нетрудоемкий, достаточно чувствителен, специфичен и безопасен в любом возрасте [9; 10; 11].

Целью нашего исследования явилось изучение параметров плотности костной ткани методом УЗ ОДМ у детей в период ремиссии БА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 465 больных с аллергической БА в возрасте от 7 до 16 лет ($12,34 \pm 1,56$ лет). Из них мальчики составили 268 человек. Остальные 197 детей были девочки. Верификация диагноза БА проводилась в соответствии с рекомендациями «Глобальной стратегии по лечению и профилактики бронхиальной астмы» (Global Initiative for Asthma, GINA, 2016), а также согласно отечественным клиническим рекомендациям «Бронхиальная астма у детей» 2017 года [12]. Интермиттирующее, легкое персистирующее течение БА и персистирующее течение средней степени тяжести при поступлении на санаторно-курортный этап реабилитации регистрировалось примерно с одинаковой частотой (34%, 36% и 30% соответственно). Длительный прием ИГКС (от 9 до 24 месяцев непрерывно) отмечен у 162 человек (35%). У всех обследованных нами больных до включения в исследование ремиссия или контроль БА отмечалась не менее чем в течение 3-х месяцев. Средняя длительность болезни составила $4,94 \pm 2,21$ года. Среди обследованных больных переломы костей

в анамнезе имели 69 (14,8%) пациентов. Нами отмечено, что переломы были получены при легкой травме или при падении с высоты собственного роста. Дети, которые по данным анамнеза принимали кортикостероиды внутрь, антиконвульсанты, гепарин, имели метаболические заболевания костной ткани, болезни почек, печени, сахарный диабет, были исключены из исследования. Оценка физического развития пациентов с БА проводилась в сравнении с данными физического развития 2353 детей школьного возраста (7-16 лет) Республики Крым [20], которые составили группу сравнения (ГС). Данные УЗ ОДМ пациентов с БА сопоставлялись с данными референтной базы (ГС) показателей плотности костной ткани детей и подростков славянской популяции [19].

Кроме общего клинического, функционального, лабораторного обследований было проведено измерение массы тела, роста и окружности грудной клетки (ОГК) пациентов, расчет индекса массы тела (ИМТ) и изучение плотности костной ткани (ПКТ) на пяточной кости УЗ ОДМ при помощи ультразвукового денситометра «Achilles+» (Lunar-General Electric Medical Systems, США).

Нами определялись следующие показатели:

- скорость распространения ультразвука (СРУ; SOS, м/с);
- широкополосное ослабление ультразвука (ШОУ, BUA, дБ/МГц);
- индекс прочности костной ткани (ИП, STI, %).

Для оценки полученных результатов и выявления ОП у детей, согласно рекомендациям ВОЗ, использовали Z-критерий [2,13,14,15]. Его определяли по стандартному отклонению (SD) от возрастного-полового норматива у здоровых детей [16,17,18,19]. При отличии значений индивидуальных показателей плотности костной ткани (КТ) от нормы между (-1SD) и (-2,5 SD), у больных диагностировалась Sn ПКТ [21]. По данным российских специалистов распространенность Sn ПКТ в популяции практически здоровых детей колеблется в пределах 2-5% и достигает 10-12% у лиц, которые имеют хроническую патологию, а около 22% здоровых детей находятся в зоне риска по развитию таких нарушений [21].

Для изучения костного возраста (КВ) использовали методику В.В. Поворознюка [18], согласно которой можно оценить состояние КТ у конкретного индивидуума и сравнить с должными величинами данной возрастной группы. Для вычисления костного возраста (КВ) девочек использовали следующую формулу:

$$КВ = 8 \times P + 0,05 \times M + 0,08 \times СРУ - 13,9,$$

где P - рост, M - масса тела, СРУ - скорость распространения ультразвука через кость.

Для расчета должного костного возраста (ДКВ) девочек использовали следующую формулу:

$$ДКВ = 0,61 \times В + 5,1,$$

где В - календарный возраст девочки.

Для вычисления костного возраста мальчиков использовали следующую формулу:

$$КВ = 9 \times Р + 0,06 \times М + 0,04 \times ШОУ - 7,7,$$

где Р - рост, М - масса тела, ШОУ - широкополосное ослабление ультразвука.

Для расчета должного костного возраста (ДКВ) мальчиков использовали следующую формулу:

$$ДКВ = 0,77 \times В + 2,7$$

где В - календарный возраст мальчика.

Степень развития КТ определяли по разнице между КВ и ДКВ. Ускоренное развитие диагностировали при показателе степени развития КТ выше 1,0, замедленное – ниже (-1,0) возраста. Оценка денситометрических параметров проведена в сравнении с данными 2726 детей славянской популяции [16,17].

Статистический анализ проводили с помощью программ Statistica 5.0”.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели роста, веса и окружности грудной клетки (ОГК) пациентов с БА в среднем по группе не отличались от таковых у здоровых сверстников.

Детальный анализ антропометрических показателей выявил особенности возрастной динамики. Изменения роста у мальчиков и девочек представлены на рис. 1 и рис. 2.

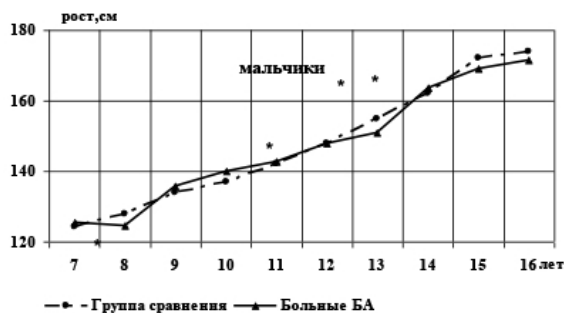


Рис. 1. Возрастная динамика показателей роста у мальчиков с бронхиальной астмой.

Примечание: * - $p < 0,05$ - достоверность различий при сопоставлении полученных результатов с группой сравнения.

У мальчиков, больных БА, средние значения роста были достоверно ($p < 0,05$) ниже показателей в ГС в возрасте 8, 13, 15, 16 лет, а у девочек так же в 12, 13, 15 и 16 лет.

Снижение массы тела ($p < 0,05$) по сравнению с ГС регистрировалось у мальчиков с БА в возрасте 12, 13 и 15 лет (рисунок 3). Тогда как у пациенток

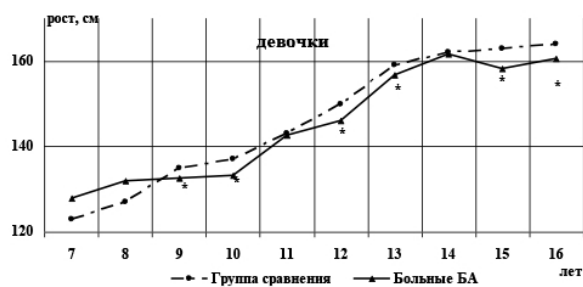


Рис. 2. Возрастная динамика показателей роста у пациенток с бронхиальной астмой

Примечание: * - $p < 0,05$ - достоверность различий при сопоставлении полученных результатов с группой сравнения.

с БА аналогичные изменения выявлены в возрасте 14 лет и 16 лет ($p < 0,05$) (рисунок 4).

Статистически значимых отличий значений ОГК от нормы среди обследованных детей, как мальчиков, так и девочек, отмечено не было.

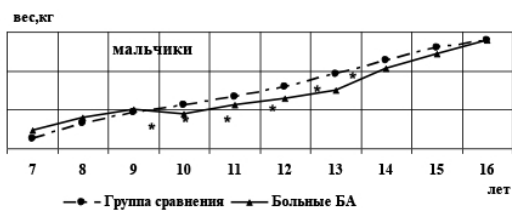


Рис. 3. Возрастная динамика массы тела у мальчиков с бронхиальной астмой.

Примечание: * - $p < 0,05$ - достоверность различий при сопоставлении полученных результатов с группой сравнения.

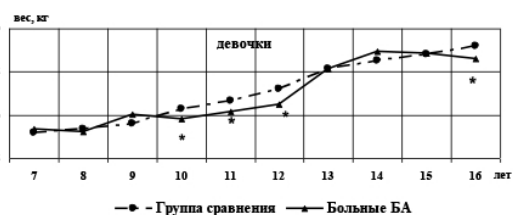


Рис. 4. Возрастная динамика массы тела у пациенток с бронхиальной астмой.

Примечание: * - $p < 0,05$ - достоверность различий при сопоставлении полученных результатов с группой сравнения.

Анализ структуры ИМТ больных детей выявил его снижение у 72,3 % обследованных. Только у 5,6% обследованных больных БА (26 человек) эти величины находились в пределах нормы, а у 22,1 % – превышали средние значения. Наиболее низкая величина ИМТ зарегистрирована у пациентов в возрасте 10-14 лет. Гендерные различия ИМТ представлены на рис. 5.

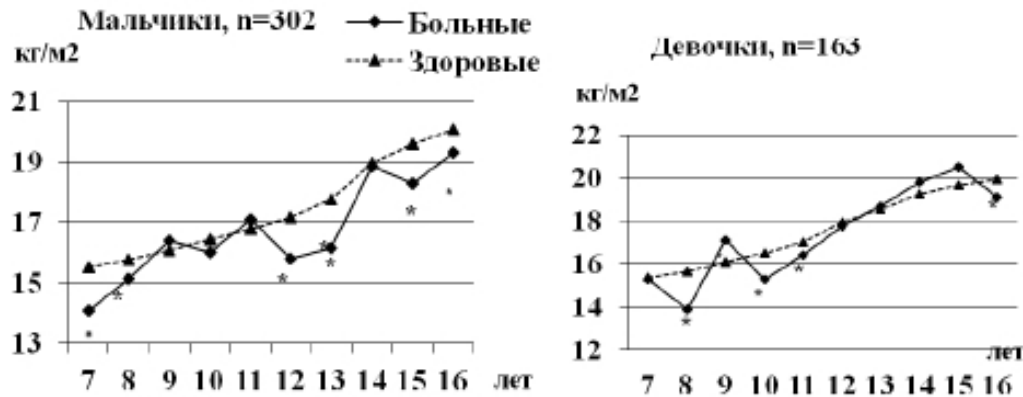


Рис. 5. Возрастная динамика ИМТ у детей, страдающих БА, в зависимости от пола, n=465

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении показателей больных БА с группой сравнения.

Снижение ИМТ отмечено у мальчиков в возрасте 7, 12, 13 лет, с неравномерным нарастанием с 14 до 16 лет. У девочек выявлены низкие показатели ИМТ в возрасте 7-8 лет с равномерным нарастанием этого показателя в возрастной период 10-13 лет.

В общей группе больных детей средний уровень физического развития (ФР) наблюдался у 64,3 % пациентов, выше среднего – у 16,5 %, ниже среднего – у 12,9 %, а высокий и низкий уровень ФР – соответственно у 4,1% и 2,2 % пациентов.

Статистический анализ полученных данных с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена показал, что все параметры антропометрического исследования у наблюдаемых пациентов положительно коррелировали между собой. Рост имел корреляционную связь ($r=0,87$) с возрастом. У лиц мужского пола эта корреля-

ционная связь была более выражена, чем у лиц женского пола. Также была выявлена корреляционная связь возраста с весом ($r=0,77$) и ОГК ($r=0,71$). ИМТ у пациентов с БА не зависел от пола, и имел корреляционную связь с костным возрастом ($r=0,37$). Корреляции ИМТ с ростом пациентов и с длительностью терапии ИГКС выявлено не было.

При изучении параметров плотности КТ методом УЗ ОДМ у 223 (48%) пациентов с БА выявлено снижение значений Z-критерия от (-1SD) и (-2,5 SD), что соответствовало Сн ПКТ у обследованных детей.

Средние значения параметров УЗ ОДМ (ИП КТ, ШОУ, СРУ) были достоверно ниже, чем в ГС (таблица 1). Так среднее значение ИП КТ ниже, чем в группе сравнения на 7,1% ($p < 0,05$), ШОУ – на 3,0% ($p < 0,05$) и СРУ – на 1,3% ($p < 0,01$).

Таблица 1

Показатели плотности КТ у детей, больных БА по данным ультразвуковой остеоденситометрии ($M \pm m$)

Показатель	Группа сравнения, n=2726	Больные БА, n=465	Больные БА без Сн ПКТ, n=242	Больные БА со Сн ПКТ, n=223	p1-2	p1-3	p1-4	p3-4
	1	2	3	4				
ИП КТ, %	87,95 ± 2,99	81,03 ± 1,27	86,88 ± 1,22	78,64 ± 1,3	0,05	-	0,05	0,001
ШОУ, дБ/МГц	105,03 ± 1,27	101,09 ± 1,74	103,00 ± 1,5	98,31 ± 1,28	0,05	-	0,001	0,05
СРУ, м/с	1566,75 ± 4,69	1546,25 ± 2,34	1552,15 ± 2,4	1539,73 ± 1,91	0,01	0,05	0,001	0,001

Анализ показателей УЗ ОДМ в группе пациентов с БА без Сн ПКТ показал незначительное их снижение по сравнению с таковыми в группе сравнения, за исключением величины СРУ ($p < 0,05$). Тогда как при наличии Сн ПКТ средние величины всех показателей были достоверно снижены по

сравнению с группой сравнения, а также с группой пациентов, не имевших Сн ПКТ.

Являясь динамической системой, КТ постоянно подвергается ремоделированию, основу которого составляют резорбция и костеобразование. Учитывая выше сказанное, нами проведен анализ

плотности КТ у пациентов с БА в зависимости от их возраста.

Результаты исследования показали, что параметры УЗ ОДМ были достоверно ниже по срав-

нению с показателями здоровых сверстников ($p < 0,001$). Данный факт свидетельствовал о нарушениях плотности КТ у больных БА (рис. 6).

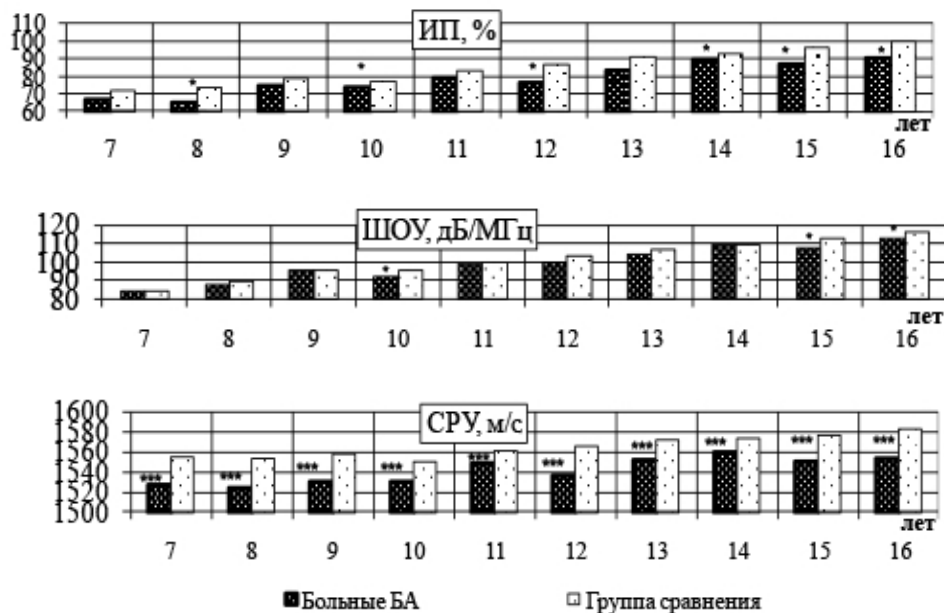


Рис. 6. Показатели ультразвуковой остеоденситометрии больных БА в зависимости от возраста пациентов

Примечание: * - $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ достоверность отличия при сравнении показателей больных БА и группы сравнения.

По результатам исследования средняя величина ИП КТ, была достоверно ($p < 0,05$) снижена у пациентов с БА в младшем школьном возрасте (7-8 лет). У пациентов 9-11 лет отмечалось некоторое увеличение значений данного показателя, но он не достиг величин ГС. В подростковом периоде (12-15 лет) ИП КТ имел минимальные значения, что, возможно, связано с гормональным дисбалансом и интенсивным процессом роста.

Среднее значение ШОУ у больных БА при сопоставлении с ГС характеризовалось неравномерным снижением показателя. У пациентов 7-ми лет его величина соответствовала здоровым сверстникам, в 9 и 14 лет практически также приближалась к норме. А у детей, страдающих БА, в возрасте 10 и 15 лет регистрировались наиболее низкие значения ШОУ.

Уровень СРУ ни в одной из групп пациентов с БА не достиг величин ГС ($p < 0,001$). Его минимальные значения зарегистрированы у пациентов в возрасте 8, 10, 12 и 16 лет. Кроме того у больных детей не было выявлено годового прироста СРУ.

Проведенные исследования показали прямую зависимость рассматриваемых показателей от возраста пациентов. Согласно полученным данным, критическим для формирования костной ткани, является возраст от 10 до 15 лет. До 9-летнего возраста отмечается недостаточный кальциевый ба-

ланс, что косвенно подтверждается данными, полученными в ходе исследования.

Среди больных БА детей снижение всех рассматриваемых показателей встречалось у 112 (57%) девочек и 115 (43%) мальчиков. Средние показатели отмечены у 147 (55%) пациентов мужского пола и у 77 (39%) женского пола.

Возрастные изменения среднеарифметических параметров УЗ ОДМ также зависели от пола пациентов (таблица 2).

У мальчиков с БА ИП КТ при сопоставлении с ГС был сниженным ($p < 0,05$) во все возрастные периоды с максимально низкими значениями в 7, 9 и 13 лет. Также у них регистрировались низкие значения ШОУ ($p < 0,05-0,01$), особенно в 10, 12, 13, 15 и 16 лет. Только у мальчиков 11 и 14 лет средняя величина ШОУ не отличалась от здоровых сверстников. Показатель СРУ во всех группах пациентов достоверно отличался от ГС.

У пациенток с БА по сравнению со здоровыми сверстницами ИП КТ был достоверно ($p < 0,05$) снижен в возрасте 12-13 лет и имел тенденцию к увеличению у более старших девочек. Однако, его уровень оставался ниже ($p < 0,05-0,001$) показателей ГС. В возрасте 7-9 лет уровень ИП КТ достоверно не отличался от уровня у здоровых сверстниц. Средние значения ШОУ, у пациенток не зависимо

от возраста превышали ($p < 0,05-0,01$) аналогичные величины в ГС. Уровни СРУ у девочек, страдающих БА, во все возрастные периоды были ($p < 0,001$) ниже, чем у детей из ГС, наиболее выраженные в периоде от 12 до 16 лет.

Сравнивая возрастные изменения показателей УЗ ОДМ у пациентов, были отмечены отличия в зависимости от пола пациентов. Уровень ИП КТ у лиц женского пола, страдающих БА, превышал уровень у лиц мужского пола ($p < 0,05-0,01$) в возрастной период с 7 до 11 лет, а также в 13 и 15 лет. Его уровень был ниже у девочек в 14-ти ($p > 0,05$) и 16-ти ($p < 0,001$) летнем возрасте. Показатели ШОУ у пациенток превышали таковые у мальчиков ($p < 0,05-0,001$) в 7-8 лет и 13-14 лет. Уровень ШОУ у мальчиков в 9-10, 12 и 15-16 лет был достоверно ($p < 0,05$) выше, чем у девочек с БА. Уровень СРУ у пациентов с БА ниже, чем у мальчиков, регистрировался в возрастные периоды 7-8, 11 и 14-16 лет. Высокий уровень СРУ у пациенток ($p < 0,001$) отмечался в возрасте 9-10 и 12 лет.

Следовательно, зафиксированные нами изменения уровней ИП КТ, ШОУ и СРУ напрямую зависели от пола больных детей. У пациенток с БА во все возрастные периоды были выявлены наибольшие снижения рассматриваемых показателей УЗ ОДМ по сравнению с мальчиками, что указывает на больший риск развития у них переломов костей и ОП в будущем.

Анализ корреляционных связей показателями УЗ ОДМ с весом, ростом, ОГК, ИМТ выявил зависимости ($p < 0,05$) между: ИП КТ и ростом ($r = 0,67$), ИП КТ и массой ($r = 0,41$), ИП и ИМТ ($r = 0,35$), ШОУ и ростом ($r = 0,60$), ШОУ и массой ($r = 0,575$), ШОУ и ИМТ ($r = 0,35$), что свидетельствовало о взаимозависимости состояния КТ и физического развития больного ребенка.

Нами также была выделена группа больных, получавших ИГКС в средних терапевтических дозах в течение 9-24 месяцев. Анализ полученных результатов показал снижение ИП КТ как интегрального суммирующего фактора. Его величина была равна $70,31 \pm 1,24\%$ (162 человека) по сравнению с

показателем пациентов, не получавших в лечении ИГКС или получавших их короткими курсами по 2-3 месяца – $78,62 \pm 1,17\%$ (180 человек). Рассматриваемые нами группы пациентов были сравнимы по хронологическому возрасту.

В своей работе мы проанализировали особенности изменений показателей УЗ ОДМ у 69 из 465 (14,8%) пациентов с БА, которые имели переломы костей в анамнезе. Среди этой группы больных снижение показателей плотности КТ зафиксировано у 58 (84,1%) детей. У больных БА, не имевших в анамнезе переломов, снижение костных характеристик выявлено только в 26,8% (106 человек) случаев. При наличии переломов в анамнезе средняя величина ИП КТ имела тенденцию ($p > 0,05$) к снижению (таблица 3). Тогда как полученные нами значения ШОУ достоверно ($p < 0,05$) отличались от группы больных, не имевших переломов костей. Средние значения СРУ в рассматриваемых подгруппах практически не имели различий.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что больные БА с переломами костей в анамнезе уже имеют начальные проявления нарушений плотности КТ и составляют группу риска по ОП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У пациентов с БА было выявлено выраженное снижение костных характеристик в возрасте 7-8, 10-13 и 15 лет. Возраст, степень физического развития и длительность терапии ИГКС оказывали наиболее значимое влияние на темпы формирования КТ.

2. Метод УЗ ОДМ может быть использован как скрининговый для выявления нарушений формирования КТ у пациентов с БА и отбора детей для терапии препаратами, улучшающих костный метаболизм, а также для оценки влияния ингаляционных и системных глюкокортикостероидов на обменные процессы в КТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

Таблица 3

Показатели ультразвуковой остеоденситометрии детей с бронхиальной астмой в зависимости от наличия костных переломов в анамнезе ($M \pm m$)

Показатель	Больные БА, имевшие переломы костей, n=69	Больные БА, не имевшие переломов костей, n=396
ИП КТ, %	$78,30 \pm 1,12$	$80,49 \pm 2,97$
ШОУ, дБ/МГц	$96,32 \pm 1,10, p < 0,05$	$102,62 \pm 1,55$
СРУ, м/с	$1543,52 \pm 3,96$	$1546,35 \pm 2,48$

Примечание: p – достоверность различий при сопоставлении полученных результатов больных БА, имевших и не имевших, переломы костей в анамнезе.

Таблица 2

Возрастная динамика показателей УЗ ОДМ у пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от пола (M±m), n=465

Возраст, лет	Мальчики с БА, n=268						Девочки с БА, n=197							
	Кол-во, n	ИП КТ, %		ШОУ, дБ/МГц		СРУ, м/с		Кол-во, n	ИП КТ, %		ШОУ, дБ/МГц		СРУ, м/с	
		Больные	ГС	Больные	ГС	Больные	ГС		Больные	ГС	Больные	ГС	Больные	ГС
7	22	64,4±2,7 p<0,001	71,6	82,4±1,4	83,6	1527,8±1,67 p<0,05	1557	68,0±1,2 p<0,05	71,9	91,4±1,8 p<0,05	84,3	1526,1±1,8 p<0,05	1552	
8	16	72,1±1,2	73,8	86,5±1,5	89,9	1532±1,2 p<0,05	1550	74,2±1,4	74,5	87,3±1,7	88	1519,3±1,0 p<0,001	1557	
9	26	73,3±1,5 p<0,05	77,8	94,4±1,2	95,5	1530,1±2,67 p<0,05	1551	77,2±1,4	79,9	88,3±1,9 p<0,01	94,1	1543,6±1,2 p<0,001	1562	
10	29	74,7±1,7 p<0,05	77,6	92,5±1,5 p<0,05	96,2	1514,8±1,0 p<0,001	1549	76,6±1,9	77,3	90,4±2,1 p<0,01	94,7	1547,5±1,9 p<0,01	1551	
11	26	77,5±2,6 p<0,05	83,3	99,8±2,2	100,1	1550,6±1,0 p<0,05	1559	80,4±2,6 p<0,05	83,2	99,0±1,6	99,4	1547,1±1,3 p<0,001	1561	
12	32	76,5±1,5 p<0,05	86,7	100,2±2,0 p<0,05	103,4	1530,2±1,1 p<0,001	1563	76,5±1,3 p<0,001	87	97,5±1,8 p<0,01	102,5	1539,1±2,4 p<0,001	1567	
13	29	76,2±1,0 p<0,05	92,9	97,8±3,61 p<0,01	108,5	1542,1±2,8 p<0,001	1574	83,3±2,06 p<0,05	89,9	105,0±1,08	105,6	1556,3±3,1 p<0,001	1570	
14	35	89,4±1,8 p<0,05	93,3	108,7±1,2	109,1	1563,3±2,6 p<0,05	1574	88,6±1,3 p<0,05	92,8	111,1±2,9 p<0,05	108,6	1553,8±3,5 p<0,001	1573	
15	28	84,1±1,7 p<0,05	96,4	109,6±1,3 p<0,05	113,4	1551,83±3,8 p<0,001	1575	88,7±4,6 p<0,001	95,8	105,3±1,7 p<0,01	111,7	1548,4±1,2 p<0,001	1577	
16	25	92,3±1,7 p<0,05	104,5	114,4±1,6 p<0,05	119,5	1561,0±2,4 p<0,001	1589	81,3±2,1 p<0,001	96,6	107,5±2,2 p<0,01	112,8	1553,1±1,8 p<0,001	1577	

Примечание: ГС – группа сравнения; p – достоверность различий значений показателей при сравнении группы больных мальчиков/девочек с соответствующими мальчиками/девочками из группы сравнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кочеткова Е. А. Функциональное состояние костной ткани у больных бронхиальной астмой, хроническим обструктивным бронхитом и коррекция его нарушений альфакальцидолом: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.27 «Пульмонология». Владивосток; 2000.
2. Остеоденситометрия. Методические рекомендации №10. Москва; 2017.
3. Фролова Т. В., Охупкин О. В., Берус А. В. Остеопороз у детей и подростков: современный взгляд на проблему (Часть 1). Здоровье ребенка. 2006;2(2).
4. Каладзе Н. Н., Морозова Е. Н. Влияние санаторно-курортного лечения на основные показатели ультразвуковой денситометрии у детей, больных бронхиальной астмой. Вестник физиотерапии и курортологии. 2006;(1):24-26.
5. Морозова Е. Н. Особенности метаболизма кальция у детей с остеопеническим синдромом в фазе ремиссии бронхиальной астмы. Вестник физиотерапии и курортологии. 2007;(2):13-15.
6. Морозова Е. Н., Каладзе Н. Н., Юрьева А. В. Остеопенические состояния у детей с бронхиальной астмой и их коррекция на санаторно-курортном этапе реабилитации. Таврический медико-биологический вестник. 2010;13(4(52)):77-82.
7. Лукьянова Е. М., Омельченко Л. И. Вторичный остеопороз у детей. Доктор. 2004;(1):10-13.
8. Рубин М. П., Чечурин Р. Е., Зубова О. М. Остеопороз: диагностика, современные подходы к лечению, профилактика. Терапевтический архив. 2002;(1):32-37.
9. Щеплягина Л. А., Самохина Е. О., Круглова И. В., Чибрина Е. А. Эффективность применения ультразвукового денситометра OMNISENSE – 7000 в педиатрической практике. Лучевая диагностика в поликлинике. 2006;(4):40-41.
10. Поворознюк В. В. Структурно-функциональный стан кісткової тканини у дітей за даними ультразвукової денситометрії. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 1997;6:49-54.
11. Поворознюк В. В. Ультразвукова денситометрія в оцінці структурно-функціонального стану кісткової тканини. Ортопедія, травматологія і протезування. 2001;(1):112-119.
12. Бронхиальна астма у дітей. Методическі рекомендації. Москва; 2017.
13. Чернова Т. О., Дашчян К. А., Сазонова Н. И., Мылов Н. М. Рекомендации международного общества клинической денситометрии (последняя ревизия 2007г) и рекомендуемое применение в клинической и диагностической практике. Медицинская визуализация. 2008;6:83-93.
14. Puolijoki H., Impivaara H. Bone mineral density in asthmatic women on high-dose inhaled beclomethasone dipropionate. Bone. 1994;159(6):621-623.
15. Selroos O., Backman R., Forsen K. O. Local side-effects during 4-year treatment with inhaled corticosteroids a comparison between pressurized metered-dose inhalers and Turbuhaler. Allergy. 1994;49:888.
16. Поворознюк В. В., Климовицький Ф. В., Балацька Н. І., Поворознюк Вас. В. Структурно-функціональний стан кісткової тканини, антропометричні показники та біологічний вік у хлопчиків північного району Донецької області. Травма; 2010;11(1).
17. Поворознюк В. В., Климовицький Ф. В., Балацька Н. І., Поворознюк Вас. В. Структурно-функціональний стан кісткової тканини, антропометричні показники та біологічний вік у дівчаток північного району Донецької області. Травма. 2010;11(2).
18. Поворознюк В. В. Структурно-функціональний стан кісткової тканини у дітей та підлітків за даними ультразвукової денситометрії. Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку (вибрані лекції, огляди, статті). К., 2004;(1):146-152.
19. Поворознюк В. В., Віленський А. Б., Григорєва Н. В. Остеопенічний синдром у дітей та підлітків: фактори ризику, діагностика, профілактика. Методичний посібник. Київ; 2001.
20. Неуймина Г. И., Бутырская И. Б. Стандарты физического развития школьников Автономной республики Крым. Методические рекомендации. Симферополь; 2002.
21. Спивакова А. Ю. Состояние костного метаболизма у детей с различными вариантами течения суставной формы ювенильного идеопатического артрита: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.01.08 «Педиатрия». Саратов; 2017.

REFERENCES

1. Kochetkova E. A. Functional state of bone tissue in patients with bronchial asthma, chronic obstructive bronchitis and correction of its disorders with alfacalcidol: Abstract dis. ...Cand. Med. Sc., Vladivostok; 2000. (in Russ)
2. Osteodensitometry. Methodical guidelines №10. Moscow, 2017. (in Russ)
3. Frolova T. V., Ohapkin O. V., Berus A. V. Osteoporosis in children and adolescents: a modern view of the problem (Part 1). Child health. 2006; 2 (2). (in Russ)
4. Kaladze N. N., Morozova E. N. The influence of spa treatment on the main indicators of ultrasound densitometry in children with bronchial asthma. Physiotherapy and balneology bulletin. 2006; 1: 24-26. (in Russ)

5. Morozova E. N. Features of calcium metabolism in children with osteopenic syndrome in the remission phase of bronchial asthma. *Physiotherapy and balneology bulletin*. 2007; 2: 13-15. (in Russ)
6. Morozova E. N., Kaladze N. N., Jur'eva A. V. Osteopenic conditions in children with bronchial asthma and their correction at the sanatorium-resort stage of rehabilitation. *Tavrishesky medical and biological bulletin*. 2010;1 (4) (52):77-82. (in Russ)
7. Luk'janova E. M., Omel'chenko L. I. Secondary osteoporosis in children. *Doctor*. 2004;10-13. (in Russ)
8. Rubin M. P., Chechurin R. E., Zubova O. M. Osteoporosis: diagnosis, modern approaches to treatment, prevention. *Therapeutic archive*. 2002; 1: 32-37. (in Russ)
9. Shhepljagina L. A., Samohina E. O., Kruglova I. V., Chibrina E.A. The effectiveness of the use of the ultrasonic densitometer OMNISENSE - 7000 in pediatric practice. *Radiation diagnostics in the clinic*. 2006;4: 40-41. (in Russ)
10. Povoroznjuk V. V. Structural and functional mill of cyst fabric for children according to the data of ultrasonic densitometry. *Pediatrics, obstetrics and gynecology*. 1997;6:49-54. (in Russ)
11. Povoroznjuk V. V. Ultrasonic densitometry in assessing the structural and functional state of bone tissue. *Orthopedics, traumatology and prosthetics*. 2001; 1: 112-119. (in Russ)
12. *Bronchial asthma in children. Guidelines*. Moscow; 2017. (in Russ)
13. Chernova T. O., Dashchjan K. A., Sazonova N. I., Mylov N. M. Recommendations of the International Society for Clinical Densitometry (last revision 2007) and recommended use in clinical and diagnostic practice. *Medical imaging*. 2008; 6: 83-93. (in Russ)
14. Puolijoki H., Impivaara N. Bone mineral density in asthmatic women on high-dose inhaled beclomethasone dipropionate. *Bone*. 1994;159(6):621-623.
15. Selroos. O., Backman R., Forsen K. O. Local side-effects during 4-year treatment with inhaled corticosteroids a comparison between pressurized metered-dose inhalers and Turbuhaler. *Allergy*. 1994;49:888.
16. Povoroznjuk V. V., Klimovic'kij F. V., Balac'ka N. I., Povoroznjuk Vas. V. Structural and functional condition of bone tissue, anthropometric indicators and biological age in boys of the northern district of Donetsk region. *Trauma*; 2010; 11 (1). (in Ukrain)
17. Povoroznjuk V. V., Klimovic'kij F. V., Balac'ka N. I., Povoroznjuk Vas. V. Structural and functional condition of bone tissue, anthropometric indicators and biological age in girls of the northern district of Donetsk region. *Trauma*. 2010; 11 (2). (in Ukrain)
18. Povoroznjuk V. V. Structural and functional state of bone tissue in children and adolescents according to ultrasonic densitometry. *Diseases of the musculoskeletal system in people of all ages (selected lectures, reviews, articles)*. K., 2004; 1: 146-152. (in Ukrain)
19. Povoroznjuk V. V., Vilenskij A. B., Grigoreva N. V. Osteopenic syndrome in children and adolescents: risk factors, diagnosis, prevention. *Methodical manual*. Kiev; 2001. (in Ukrain)
20. Neuymina G. I., Butyrskaja I. B. Standards of physical development of schoolchildren of the Autonomous Republic of Crimea. *Guidelines*. Simferopol; 2002. (in Russ)
21. Spivakova A. Ju. The state of bone metabolism in children with different variants of the course of the articular form of juvenile idiopathic arthritis: Abstract dis. ...Cand. Med. Sc., Saratov, 2017. (in Russ)

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА МОРФОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗДОРОВЬЯ ЮНОШЕЙ ДОПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА В КРЫМУ

Бутырская И. Б.

Кафедра общей гигиены с экологией, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Бутырская Ирина Борисовна, кандидат медицинских наук, кафедра общей гигиены, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: irynabutyr@gmail.com

For correspondence: Irina B. Butyrskaya, PhD, Associate professor of the Department of General Hygiene, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: irynabutyr@gmail.com

Information about author:

Butyrskaya I. B., <http://orcid.org/0000-0002-4283-2572>

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена возрастным тенденциям юношей допризывного возраста в Республике Крым (РК). Для определения состояния здоровья мы исследовали 380 юношей 14-16 лет, обучающихся в школах-интернатах различного профиля и располагающихся в различных зонах РК (г. Керчь, Бахчисарайский район и г. Симферополь). Юноши находятся в примерно равных условиях, что минимизирует влияние внешней среды. Антропометрические и функциональные показатели (рост, масса тела, окружность грудной клетки, мышечная сила, частота пульса, жизненная емкость легких) определялись с помощью стандартных методов, среднее артериальное давление вычислялось по формуле Хикема, ударный объем крови – по формуле Старра.

Показано, что в РК наблюдается общероссийский тренд ухудшения состояния здоровья подростков. С возрастом показатели здоровья стабилизируются, и к моменту окончания школы приближаются к стандартным. Высоким по-прежнему остается уровень острой заболеваемости. Среди хронических заболеваний в РК у юношей допризывного возраста доминируют болезни органов дыхания, болезни мочеполовых органов, болезни нервной системы и органов чувств. Следует изыскивать возможности по оздоровлению молодежи, с привлечением государственной администрации, военных комиссариатов, школы и семьи.

Ключевые слова: физическое развитие, функциональная активность, юноши, допризывный возраст, Крым

HYGIENIC EVALUATION OF PRE-CONSCRIPTION AGE YOUNG MEN' MORPHOPHYSIOLOGICAL PARAMETERS IN THE CRIMEA

Butyrskaya I. B.

Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

The paper is dedicated to age trends among young men of pre-draft age in the Republic of Crimea (RC). To define health condition, we examined 380 young men of 14-16 years old, who studied in board-schools in different areas of RC. They live in different conditions minimizing impact of extra-school medium. Physiometric measurements (height, body mass, chest circumference, muscular power, pulse rate, lung capacity) were taken with standard methods, mean arterial pressure was counted by Hickam formula, output volume – by Starr formula.

One showed that in RC they observe common Russian trend of worsening adolescents' health. As age increased health parameters are stabilized, and by the time of graduation from school approach to standards. The level of acute morbidity still remains high. Among chronic diseases in RC in pre-draft age young men diseases of respiratory, urogenital and nervous systems dominate. They have to find possibilities on youth sanitation from all the sides dealing with it: state administration, draft boards, school, and family.

Key words: physical development, functional activity, young men, draft, Crimea

В современных условиях охрана здоровья детей – одна из важнейших государственных задач. Будущее страны, ее благополучие во многом зависит от того, каким будет подрастающее поколение, в первую очередь это касается здоровья. Известно, что на здоровье детей влияет множество факторов: социально-экономические, генетические, экологические. Условия проживания, питание, организация учебного и свободного времени, занятия физкультурой и спортом также важны для сохранения

и укрепления здоровья детей. Состояние физического и психического благополучия взрослого во многом определяется уровнем его здоровья в детском и подростковом возрасте. Выбор будущей профессии также невозможен без учета состояния здоровья.

Стратегические направления развития охраны здоровья принципиально определяются прогнозами здоровья населения и возможностью реализации им социальных функций, важнейшие

из которых – профессиональная деятельность и поддержание обороноспособности. Возможность реализации этих функций, особенно обеспечения обороноспособности, в значительной мере ассоциирована со здоровьем юношей-подростков и граждан призывного возраста [1; 10]. Результаты проведенных в различных регионах России исследований демонстрируют увеличение заболеваемости и изменение структуры патологии [4; 6-12] у юношей. Исследователи отмечают значительный рост сердечно-сосудистой и нервно-психической патологии, заболеваний органов пищеварения, высокую частоту призывников с дефицитом веса.

Становится понятным, почему часть призванных в ряды РА и ВМФ не выдерживают физических и психологических тягот военной службы. Это факт подтверждается информацией Генштаба ВС РФ, показывающей, что медкомиссии военкоматов освобождают от службы по состоянию здоровья до 30% призывников, направляют на дополнительное обследование 10% призывников, а 50% получают различные ограничения годности [1; 12]. Есть и определенные достижения в регионах. Так, анализ качества медицинского обеспечения подготовки призывников к службе в армии показал, что за десять лет в Оренбургской области возврат призывников со сборного пункта снизился в 2 раза (с 7,0 до 3,6%), а частота досрочного увольнения из рядов армии по состоянию здоровья уменьшилась в 6 раз (с 0,6 до 0,1%) [5]. За последние десятилетия в Оренбургской области отмечена положительная динамика показателя годности к военной службе среди лиц призывников – 67,6%. Это максимальный показатель в регионах. Но далеко не везде есть такие достижения, поэтому с проблемами надо бороться. В литературе мы не нашли исследований, посвященных проблеме состояния здоровья юношей допризывного возраста.

Цель работы: проанализировать состояние здоровья юношей допризывного возраста (14-16 лет) в Крымском регионе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для определения состояния здоровья мы исследовали 380 юношей допризывного возраста (14-16 лет), обучающихся в школах-интернатах различного профиля и располагающихся в различных зонах Крыма (г. Керчь, Бахчисарайский район и г. Симферополь). Они находятся в примерно равных условиях, это уменьшает влияние внешкольной среды. Антропометрические показатели (рост, масса тела, окружность грудной клетки - ОГК) и физиометрические данные (мышечная сила, частота пульса, жизненная емкость легких - ЖЕЛ) мы измеряли с помощью стандартных методов, среднее артериальное давление (САД) вычислялось по формуле Хикема

$САД = ПД / 3 + ДД$, ударный объем крови (УОК) – по формуле Старра $УОК = 100 + 0,5 ПД - 0,6 ДД - 0,6 В$, где ПД – пульсовое давление, ДД – диастолическое давление, В – возраст [2].

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики с вычислением средних величин (М), оценкой вероятности расхождений (m), оценкой достоверности изменений с использованием t-критерия Стьюдента. За достоверную принималась разность средних значений при $p < 0,05$.

Значения на диаграммах выражались в относительных показателях как отношение М стандартных показателей, взятые за единицу, к М полученных показателей. За неблагоприятное отклонение принимали 10%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования приведены на диаграммах (рисунок 1). Полученные данные говорят о том, что в возрасте 14 лет наибольшие отклонения имеются в показателях частоты сердечных сокращений (до 21%), что говорит о физиологической детренированности (физическая, характеризующаяся показателями мышечной силы, соответствует возрастной норме) допризывников и нестабильности вегетативной регуляции, что может объясняться активным процессом полового созревания. В некоторых регионах значительно выше нормы показатели САД. Это может быть связано с отсутствием навыков здорового образа жизни (курение, недосыпание, слабая физическая подготовка) и неадекватной вегетативной регуляцией.

В 15 лет сохраняется нестабильность показателей частоты пульса и САД на фоне резко снижающегося УОК, что говорит о высоком риске развития функциональной и/или органической патологии сердечно-сосудистой системы, что требует тщательной оценки врачей призывных комиссий. Кроме того, намечается тенденция к повышению массы тела, что может быть напрямую связано с патологией сердца и эндокринными заболеваниями.

В 16 лет гемодинамические показатели несколько выравниваются, что говорит об их переходящем, функциональном характере. Но проблемы, ассоциированные с превышением массы тела, остаются значимыми. Круг страдающих от повышенного веса расширяется. В этом возрасте сложно объяснить это развивающимися эндокринными расстройствами. Скорее всего, это результат школьной гиподинамии (особенно у учащихся в школах с повышенной интеллектуальной нагрузкой) и недостаточной работой школ и общественных организаций по вовлечению школьников в регулярные занятия физической культурой, спортом и военно-прикладные программы.

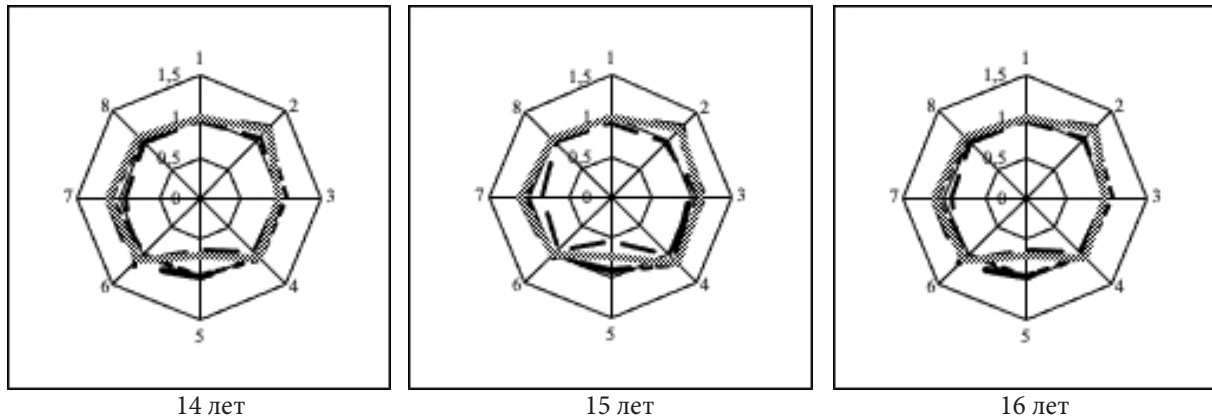


Рис. 1. Морфо-функциональный профиль старших школьников школ, расположенных в Керчи (----- и - - - -), Бахчисарайском районе (-----) и Симферополе (): 1 – рост, 2 – мышечная сила, 3 – частота пульса, 4 – САД, 5 – УОК, 6 – ЖЕЛ, 7 – масса тела, 8 – ОГК (относительные показатели по отношению к возрастным стандартам, принятым за единицу)

На низком уровне находится выработка у допризывников навыков здорового образа жизни. Так, ночной сон составляет 6,5-7,2 ч, при норме 8-8,5 ч, 73-77% старшеклассников находятся на свежем воздухе менее 1 часа в день, утреннюю гимнастику делают регулярно 26-48% допризывников, в спортивных секциях активно занимаются от 12,5 до 62% учащихся, курят от 29 до 49% учащихся допризывного возраста (разница в цифрах отражает ситуацию в разных учебных заведениях). Вредные привычки и несбалансированный режим дня не могут не отражаться на здоровье юношей, особенно если они носят привычный характер.

И такая ситуация характерна не только для Крыма. Анализируя этот вопрос, можно сослаться на данные Д. Князькиной [3], которая провела опрос среди волгоградских школьников и выяснила, что 52% юношей имеют массу тела ниже нормы, но при этом 62% посещают различные секции и имеют весьма неплохие результаты. Здорового образа жизни придерживаются около 43% опрошенных, считают себя здоровыми 69,3%, и всего 1% респондентов считает состояние своего здоровья плохим. Курильщиками являются 45%, а выпивают в компании около 20% юношей. При этом 68% опрошенных планируют поступать в ВУЗы и всего 15% собираются служить в ВС.

По данным С. А. Кузьмина [5], среди опрошенных юношей допризывного возраста 43,1% имеют различные вредные привычки, в т.ч. 36,4% - курят, 45,2% - пьют пиво и 18,6% - употребляют крепкий алкоголь. А среди юношей-призывников эти показатели еще выше: 66,5% отметили наличие вредных привычек (63,6% - курят, 74,1% - пьют пиво, 50,0% - употребляют крепкий алкоголь). Такие же данные получены и Савченко А.П. с соавторами [13].

Как отмечает С. А. Кузьмин [5], физическое развитие у 64,5% призывников было средним. Но с

учетом выполнения норм ГТО, значительная доля лиц в возрасте от 18 до 27 лет (48%) имела недостаточную физическую подготовку.

Нами проанализированы данные медицинских карт учащихся и установлено следующее: «индекс здоровья» в среднем составил 10,1-13,8%, коэффициент часто болеющих в среднем – 32,3-33,0%. Полученные нами данные свидетельствуют, что по мере взросления «индекс здоровья» увеличивается, а коэффициент часто болеющих детей падает, что говорит о совершенствовании адаптационных механизмов с возрастом.

Среди хронических заболеваний в РК у юношей допризывного возраста доминируют болезни органов дыхания (в среднем 171 на 1000 подростков), болезни мочеполовых органов (в среднем 103 на 1000 подростков), болезни кожи и подкожной клетчатки (в среднем 100 на 1000 подростков).

Это несколько отличается от других регионов. С. А. Кузьмин и соавторы [7] указывают, что в Оренбуржье при изучении структуры патологии, послужившей основой для решений о годности к срочной военной службе, лидирующие позиции занимают заболевания эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ, второе место – психические расстройства, третье место – болезни органов кровообращения. Далее болезни нервной системы, болезни глаз и придаточного аппарата, болезни органов пищеварения.

Складывающаяся неблагоприятная ситуация диктует необходимость усиления оздоровительной и психологической работы среди старшеклассников, как со стороны школ, родителей, так и со стороны военных комиссариатов.

Проводимые мероприятия, безусловно, имеют определенную эффективность. Так, в Оренбургской области эффективность лечебно-оздоровительных и реабилитационных мероприятий, проводимых

среди юношей допризывного возраста, характеризовалась увеличением доли лиц, повысивших группу здоровья (с 12,8 до 18,7% среди 16-летних и с 13,3 до 17,2% среди 17-летних), и доли лиц, снятых с диспансерного учета (с 3,9 до 5,4% среди 16-летних и с 4,3 до 5,0% среди 17-летних) [5].

Там, где связи между семьей, школой и военными комиссариатами слабы, вырисовываются другие тенденции. С. Н. Линченко и соавторы [8] на примере Кубани демонстрируют такую ситуацию: имеют место две тенденции – с одной стороны, с возрастом снижается доля призывников и допризывников, отнесенных к I группе здоровья (здоровые): с 31,3% в 15 лет до 23,0% у призывников 18–26 лет; с другой, отчетливо проявляется тенденция увеличения доли юношей, имеющих хроническую патологию – с 17,2% в 15 лет до 30,3% в возрастной категории 18–26 лет. Эти авторы констатируют, что полученные результаты подтверждают в целом негативную динамику показателей здоровья призывников.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Крыму, как и в других регионах, имеет место тренд ухудшения популяционного здоровья молодежи допризывного возраста. Но следует заметить, что чем ближе ко времени призыва, показатели здоровья улучшаются. Мы далеки от мысли, что это результат осознанного стремления к самосовершенствованию. Полагаем, что это результат общебиологических закономерностей, связанный со стабилизацией гормонального фона и заботой о школьниках в семье и школе.

Одной из основных составляющих работы с юношами допризывного и призывного возраста является военно-патриотическое воспитание. В его основу помимо прочих элементов должна быть заложена целевая деятельность по формированию у допризывной молодежи здорового образа жизни, содействию активному участию юношей в спортивно-массовых мероприятиях. И здесь не следует избегать помощи и руководства военных комиссариатов

Негативные тренды в состоянии здоровья граждан допризывного возраста требуют реализации мероприятий по совершенствованию системы медицинского обеспечения подготовки граждан к военной службе в поликлиниках и школах. Эту проблему надо рассматривать как проблему будущего развития регионов, поскольку сегодняшние призывники – это их трудовой резерв, который в ближайшее время станет самой активной частью населения.

Следует изыскивать возможности по оздоровлению молодежи со всех сторон, причастных к этому: государственной администрации, военных комиссариатов, школы и семьи. И заниматься этим

необходимо постоянно и всерьез. Только так мы можем добиться социально и биологически значимых результатов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабенко А. И., Шведов Е. Г., Бабенко Е. А. Комплексная оценка заболеваемости юношей-подростков и лиц, призываемых на военную службу. Медицина в Кузбассе. 2017;16(4):74-80.
2. Марков Р. А., Амлаев К. Р. Состояние здоровья юношей призывного и допризывного возраста в России. Астраханский медицинский журнал. 2016;3:44-52.
3. Косолапов В. П., Сыч Г. В., Летникова Л. И., Фролов М. В., Гладнев А. В. Организация медицинского обеспечения подготовки юношей 15-16 лет до их первоначальной постановки на воинский учет на примере Воронежского региона. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2015;14(2):350-357.
4. Кузьмин С. А., Смирнов С. В. Региональные особенности состояния здоровья граждан призывного возраста (на примере Оренбургской области). Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2013;15(3-6):1820-1822.
5. Кузьмин С. А., Солодовников В. В., Вахитов Э. М., Галин А. П. Анализ показателей здоровья допризывной и призывной молодежи Оренбургской области. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2015; 17(5):490-494.
6. Линченко С. Н., Арутюнов А. В., Пухняк Д. В., Хмелик В. И. Особенности динамики показателей здоровья и их связь с организацией медицинского обеспечения молодежи допризывного и призывного контингентов на Юге России. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015;3-4:634-638.
7. Линченко С.Н., Пухняк Д. В., Хмелик В.И. Современные тенденции динамики состояния здоровья подростков и юношей допризывного и призывного возрастов в Краснодарском крае. Кубанский научный медицинский вестник. 2014;5:76-80.
8. Меньшикова Л. И., Игнатова О. А., Пастбина И. М., Белоусова И. Г., Дьячкова М. Г. Основные тенденции в состоянии здоровья детей и подростков, проживающих на территории Архангельской области, в критические возрастные периоды. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2014;2:81-83.
9. Рищук С. В., Мирский В. Е. Ухудшение состояния здоровья молодого населения России – опасная тенденция, основные причины и пути

выхода из кризиса. Национальная безопасность и стратегическое планирование. 2013;4:100-112.

10. Кузьмин С. А. Концепция модернизации системы медицинского обеспечения подготовки граждан к военной службе (на примере Оренбургской области): Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва, 2011.

11. Еренков В. А. Клиническое обследование ребенка. Киев: Здоровье, 1984.

12. Князькина Д. Факторы, влияющие на состояние здоровья юношей допризывного возраста. Доступно по ссылке <http://festival-present.ru/?idstructure=1072> (дата обращения 15.10.2019)

13. Савченко А. П., Косолапов В. П., Стеньшинская Е. В., Сыч Г. В. К вопросу о влиянии медико-социальных факторов риска на состояние здоровья юношей допризывного возраста. Врач-аспирант. 2019;2:17-24.

REFERENCES

1. Babenko A. I., Shvedov E. G., Babenko E. A. Comprehensive assessment of morbidity among adolescent boys and persons conscripted for military service. *Medicine in Kuzbass*. 2017;16(4):74-80. (In Russ).

2. Markov P. A., Amlaev K. P. The state of health of young men of draft and pre-draft age in Russia. *Astrakhan Medical Journal*. 2016;3:44-52. (In Russ).

3. Kosolapov V. P., Sych G. V., Letnikova L. I., Frolov M. V., Gladnev A. V. Organization of medical support for training of young men of 15-16 years old before their initial military registration on example of Voronezh region. *System analysis and management in biomedical systems*. 2015;14(2):350-357. (In Russ).

4. Kuz'min S. A., Smirnov S. V. Regional features of health status in citizens of draft age (on the example of the Orenburg region). *Bulletin of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2013;15(3-6):1820-1822. (In Russ).

5. Kuz'min S. A., Solodovnikov V. V., Vahitov Je. M., Galin A. P. Analysis of health parameters of pre-conscription and conscription youth of Orenburg

region. *Bulletin of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2015; 17(5):490-494. (In Russ).

6. Linchenko S. N., Arutjunov A. V., Puhnjak D. V., Khmelik V. I. Features of the dynamics of health parameters and their relationship with the organization of medical maintenance for youth of pre-conscription and conscription contingents in the South of Russia. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2015;3-4:634-638. (In Russ).

7. Linchenko S.N., Puhnjak D.V., Khmelik V.I. Modern trends in the dynamics of the health status in adolescents and youths of pre-conscription and conscription ages in the Krasnodar Region. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2014;5:76-80. (In Russ).

8. Men'shikova L. I., Ignatova O. A., Pastbina I. M., Belousova I. G., D'jachkova M. G. The main trends in the health state in children and adolescents living in the Arkhangelsk region at critical age periods. *Bulletin of the Ural Medical Academic Science*. 2014;2:81-83. (In Russ).

9. Rishhuk S. V., Mirskij V. E. The deterioration in the health status in young population of Russia – a dangerous trend, the main reasons and ways out of the crisis. *National security and strategic planning*. 2013;4:100-112. (In Russ).

10. Kuz'min S.A. The concept of modernizing the system of medical maintenance for preparing citizens for military service (on the example of Orenburg region): Abstract of a dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences. Moscow, 2011. (In Russ).

11. Erenkov V.A. Clinical examination of a child. Kiev: Zdorov'e, 1984. (In Russ).

12. Knjaz'kina D. Factors influencing the state of health of young men of pre-conscription age. Available at <http://festival-present.ru/?idstructure=1072> (link active on 15.10.2019) (In Russ).

13. Savchenko A. P., Kosolapov V. P., Sten'shinskaja E. V., Sych G. V. On the question of the influence of medical and social risk factors on the health status of young men of pre-conscription age. *Post-graduate doctor*. 2019;2:17-24. (In Russ).

ПОСТГЕМОМОРРАГИЧЕСКАЯ ГИДРОЦЕФАЛИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ

Волкодав О. В.¹, Зинченко С. А.¹, Хачатрян В. А.²

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

²Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова (РНХИ им. проф. А.Л. Поленова), филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», ул. Маяковского, 12, Санкт-Петербург, Россия

Для корреспонденции: Волкодав Олег Владимирович, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: oleg_vlad.volk@mail.ru

For correspondence: Volkodav O.V., PhD, Associate professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: oleg_vlad.volk@mail.ru

Information about authors:3

Volkodav O. V., <http://orcid.org/0000-0001-9662-5731>

Zinchenko S. A., <http://orcid.org/0000-0002-5222-2110>

Khachatryan W. A., <https://orcid.org/0000-0002-1635-662>

РЕЗЮМЕ

Проведен ретроспективный анализ 480 новорожденных с постгеморрагической гидроцефалией за период 2000–2018 гг. Декомпенсация ликвородинамики отмечалась у 189 детей. Отмечено, что динамика количественных показателей вторичного снижения перивентрикулярной плотности мозга при декомпенсации ликвородинамики может служить критерием объективной оценки в дифференциальном анализе гипертензионного и постгипоксического (ишемического) генеза поражения мозга. Предложенный алгоритм коррекции постгеморрагической гидроцефалии у новорожденных с использованием методик коронаро-транслямбодной субарахно-вентрикулостомии и вентрикуло-субарахноидального стентирования расширяет потенциал раннего патогенетического лечения с повышением хирургического индекса стабилизации ликвородинамики, восстановлением интракраниальной циркуляции и всасывания ликвора.

Ключевые слова: новорожденные, гидроцефалия, нейрохирургическое лечение

POST-HEMORRHAGIC HYDROCEPHALUS IN NEWBORNS. ANALYSIS OF TREATMENT RESULTS

Volkodav O. V.¹, Zinchenko S. A.¹, Khachatryan W. A.²

¹Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of the Crimean Federal University

²Scientific Research Neurosurgical Institute named after prof. A.L. Polenov, branch of Almazov NMRC

SUMMARY

A retrospective analysis of 480 newborns with post-hemorrhagic hydrocephalus was carried out for the period 2000–2018 years. Decompensation of cerebrospinal fluid dynamics (CSFD) was observed in 189 children. It is noted that quantitative indicators of dynamic of secondary reduction of periventricular brain density (PBD) in CSFD can serve as criteria for objective evaluation in the differential analysis of hypertensive and posthypoxic (ischemic) genesis of brain damage. The proposed algorithm correction of post-hemorrhagic hydrocephalus using methods of coronary-lambdoid subarachno-ventriculostomy and ventriculo-subarachnoid stenting expands the potential of early pathogenesis treatment with an increase in the surgical index of stabilization of CSFD, restoration of intracranial circulation and absorption of liquor.

Key words: newborns, hydrocephalus, neurosurgical treatment

Патофизиологической основой нарушений ликвородинамики (НЛД) при постгеморрагической гидроцефалии является диспропорция продукции, оттока, всасывания и дренирования ликвора из полости черепа с избыточным увеличением ликворосодержащих полостей и пространств, повышением внутричерепного давления (ВЧД) и ликворно-краниального индекса (ЛКИ) [1–8]. Органическая или динамическая окклюзия ликворных путей, при прогрессирующем увеличении желудочков, приводят к изменению объёмно-пространственных взаимоотношений

со сдавливанием – «блокированием» субарахноидального пространства (САП) и декомпенсацией процесса, вентрикулярным застоем ликвора со снижением перивентрикулярной плотности мозга (ППМ) и риском вторичного поражения мозга [9; 10; 11; 12]. Снижение радикальности санации и позднее восстановление циркуляции ликвора приводят к увеличению процента вентрикуло-перитонеального шунтирования с шунт-зависимым течением и высоким риском дисфункции шунта, особенно первых месяцев [1–8, 10–17].

При этом отмечается, что до настоящего времени нет общепринятого мнения относительно тактики лечения постгеморрагической гидроцефалии [7; 8].

Актуальность поставленной задачи в том, что до 75% случаев отмечаются неудовлетворительные результаты и отсутствует единый метод, отвечающий всем критериям эффективности и безопасности лечения с необходимостью разработки тактики, основанной на анализе возможных преимуществ и недостатков каждого метода [3].

Цель исследования: оптимизация лечения новорожденных с постгеморрагической гидроцефалией при декомпенсации ликвородинамики.

Задачи исследования: изучение критериев объективной диагностики и повышения эффективно-

сти лечебной тактики при постгеморрагической гидроцефалии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ 480 случаев НЛД у новорожденных с постгеморрагической гидроцефалией, находившихся на лечении в Крымской республиканской детской клинической больнице и Перинатальном Центре за период 2000-2018 гг. С учетом выявленных факторов патогенеза НЛД были выделены 3 группы: 200 недоношенных детей после первичных ПИВК; 127 недоношенных детей с НЛД смешанного генеза и 153 доношенных детей с гидроцефалией (табл.1).

Таблица 1

Выделенные группы новорожденных с постгеморрагической гидроцефалией

Факторы патогенеза нарушений ликвородинамики	Количество детей		
	1 группа	2 группа	3 группа
ПИВК (с плеоцитозом до 100 клеток)	200		
ПИВК 3-4 (с плеоцитозом больше 100 клеток)		54	
САК с нарушением системных факторов гемостаза: тромбоцитопения, коагулопатия, др.		18	31
Неонатальный геморрагический инсульт: геморрагическая трансформация артериальных инфарктов, идиопатические фокальные кровоизлияния, венозные тромбозы, др.		27	38
ВЧК/САК при TORCH инфекции (данные ИФА, ПЦР)		28	19
ВЧК/САК (родовая травма)			65
Всего больных	200	127	153

Масса тела детей на момент лечения составляла от 560 до 2500 г (Me 1246±578г).

Декомпенсация ликвородинамики отмечалась у 189 новорожденных.

Критериями НЛД являлись показатели ЛКИ на фоне 3-5 кратного повышения ВЧД от возрастного физиологического при сообщающейся гидроцефалии и 5-10 кратного при окклюзии ликворных путей (с тестами инфузионно-гидродинамической нагрузки).

Для НЛД с компенсацией ЛКИ было характерно расширение САП до 5-8 мм с компенсирующим диастазом по швам. НЛД с субкомпенсацией ЛКИ сопровождалось увеличением желудочков и САП, снижением резервного объема, нарастающим диастазом. При декомпенсации ЛКИ отмечался блок САП с вентрикулярным застоем ликвора и вторичным снижением показателей ППМ, вследствие напряжения трансэпендимарного пути всасывания ликвора в так называемой watershed-области, на расстоянии 3-10 мм от стенок боковых желудочков, характерного для ребенка первого года.

Критериями объективной оценки степени декомпенсации ликвородинамики являлись количественные показатели вторичного снижения ППМ (едН), что позволило нам выделить 4 степени декомпенсации процесса с учетом срока гестации новорожденных и возрастных переходных периодов, что отражено в таблице 2.

При лечении субкомпенсированных НЛД использовался «ЛВВ-протокол» [2], что составило в 1 группе 43%, во второй группе 77%, в 3 группе 70% (табл. 3).

В остальных случаях, с учетом декомпенсации ликвородинамики у 189 новорожденных, на дооперационном этапе использовался способ лечения постгеморрагической гидроцефалии методом коронаро-транслямбдовидной субарахно-вентрикулостомии – КТСВ [18] (рис.1).

При прогрессировании гидроцефалии на хирургическом этапе выполнялся способ лечения с прямым и непрямым дренированием желудочков в САП с использованием силиконового трубчатого

Таблица 2

Прогностическое значение снижения ППМ у детей с гидроцефалией

Показатели ППМ (едН) при декомпенсации ликвородинамики	Гестационный возраст (недели)				
	до 33	34-35	36-37	38-39	40-41
Плотность белого вещества в норме	>16 едН			26,3 едН	
Снижение ППМ 1 степени (52% детей)	16	16	16	17-18	17-18
				Единичные перивентрикулярные кисты	
Снижение ППМ 2 степени (24% детей)	15	15	15	15-16	15-16
	Кистозная трансформация перивентрикулярных структур				
Снижение ППМ 3 степени (18% детей)	13-14	13-14	13-14	13-14	13-14
	Множественные перивентрикулярные кисты			Единичные субкортикальные кисты	
Снижение ППМ 4 степени (6% детей)	10-12	10-12	10-12	10-12	10-12
	Лейкомаляция с множественными перивентрикулярно-субкортикальными кистами (судорожная готовность)				

Таблица 3

Этапы коррекции гидроцефалии по «ЛВВ – протоколу»

Этапы коррекции гидроцефалии по «ЛВВ – протоколу» (по Е.Ю. Крюкову и соавт., 2017)	Количество детей		
	1 группа	2 группа	3 группа
Люмбальные пункции (из них в сочетании с вентрикулярными пункциями)	86 (45)	98 (56)	107 (39)
Наружное вентрикулярное дренирование		16	56
Резервуар Оммайя		5	
Вентрикуло-субгалеальное дренирование	61	69	34
Вентрикуло-перитонеальное шунтирование	58	73	85
Всего больных	86	98	107

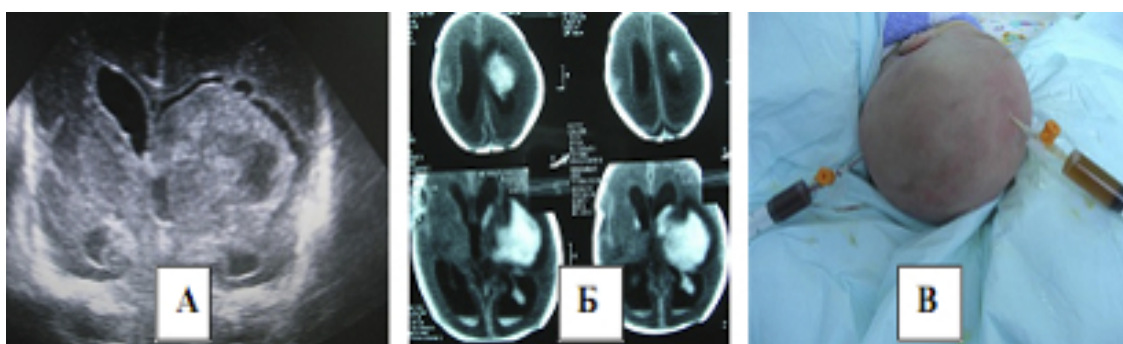


Рис.1. (А-Б-В) КТСВ на предоперационном этапе коррекции декомпенсации НЛД

стента и системы вентрикуло-субарахноидального стентирования – ВСС [19].

Объем выполненной хирургической помощи отражен в таблице 4.

КТСВ выполняется пункционно из двух точек через коронарный и лямбовидный швы иглами диаметром 14G передних и затылочных рогов боковых желудочков с их разгрузкой от крови и лик-

Патогенетическая коррекция гидроцефалии по предложенному алгоритму

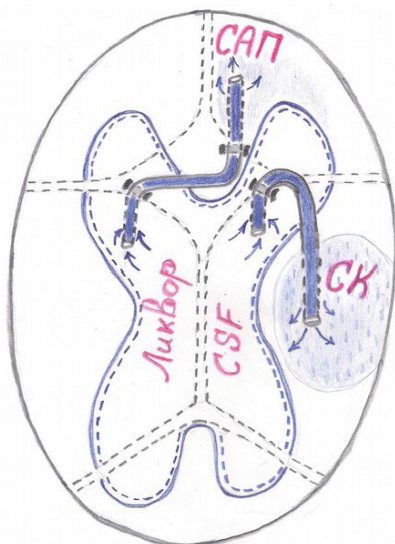
Комплексная патогенетическая коррекция гидроцефалии при декомпенсации ликвородинамики (по предложенному алгоритму)	Количество детей		
	1 группа	2 группа	3 группа
Коронаро-транслямбовидная субарахно-вентрикулостомия иглой 14 G 3-хкратно с арахноэнцефалолизом в чередовании с люмбальными пункциями, тестами Rcsf и Rout	114	29	46
Вентрикуло-субарахноидальное стентирование с 5-9 кратным арахноэнцефалолизом в чередовании с люмбальными пункциями, тестами Rcsf и Rout	74	20	22
Резервная интеграция стента с перитонеальным шунтом (у детей с ПКВ после 37 недели)	23	12	9
Всего больных	114	29	46

Примечание: Осложнения и летальность, связанные с операционной травмой отсутствовали.

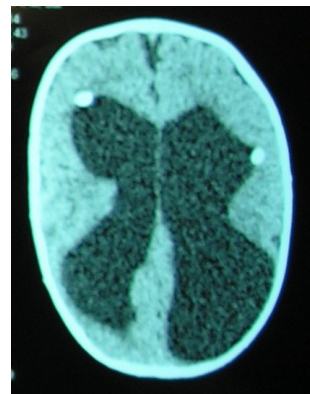
вора и декомпрессией САП. Проводится санация физиологическим раствором желудочков с арахноэнцефалолизом при выведении игл в открытое САП. Формируются между желудочками и САП дренирующие каналы с коллатеральным оттоком ликвора и устранением окклюзии. Повторяют процедуру 3-хкратно с интервалом в 4 дня, чередуя с санацией краниоспинальных ликворных путей повторными люмбальными пункциями, до стабилизации ликвородинамики с восстановлением отто-

ка и всасывания ликвора клинически и по данным нейровизуализации: нейросонография с контролем компьютерной томографии (рис.1).

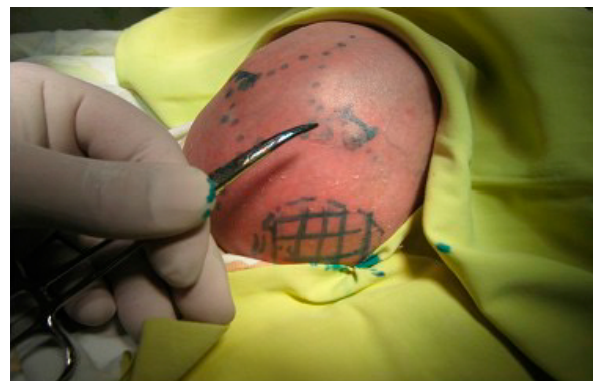
К преимуществам способа можно отнести простоту технического выполнения (ребенок в кювете), безопасность и эффективность санации ликворных путей от крови. При сохранении НЛД после КТСВ для прямого дренирования желудочков в САП у 34 глубоко недоношенных детей использовался силиконовый трубчатый стент (рис. 2).



Б



В



А

Рис.2. Ребенок Б. с постгеморрагической гидроцефалией, ПКВ 26 нед., масса 890 грамм. (А) Разметка перед операцией. (Б) Схема прямого стентирования силиконовым трубчатым дренажом в комплексе с ВСГД. (В) Компьютерная томография после операции (положение дренажей в желудочках указано стрелками).

Система ВСС, изготовленная на базе Детского Нейрохирургического Центра, Киев, обеспечивала возможность непрямого дренирования ликвора из желудочков в САП путем оттока через вентрикулярный дренаж в помпу и затем через перфорации основания помпы в САП (рис. 3-А). Для этого помпа с перфорированным основанием устанавливалась во фрезевом отверстии с направлением фиксирующей манжеты в САП и ее фиксации подшиванием по краям трепанации. Далее вводится физ.раствор через купол помпы с контролем его оттока в САП и желудочки по данным интраоперационной нейросонографии. Дополнительно осуществлялся временный отток ликвора из помпы через фрагмент дистального дренажа в субгалеальный карман. Повторное введение физиологического раствора через помпу с активной санацией САП и желудочков и пассивным выведением ликвора через субгалеальный карман в комплексе с люмбальными пункциями проводилось на 3-5, 7, 10, 14 сутки и в конце 3, 4, 5 и 6 недель после операции.

При сохранении диспропорции между нарастающим возрастным объемом продукции ликвора и его всасыванием после 6 недели выполнялась интеграция системы ВСС с перитонеальным шунтом через дистальный дренаж. Эффективность функционирования системы, в этом случае, достигается за счет двух уровней регуляции – физиологического отведения ликвора из желудочков в САП через вентрикулярный дренаж и перфорированное ос-

нование помпы и дозированного сброса избыточного ликвора в брюшную полость через перитонеальный шунт. Это обеспечивало мягкую поддержку ликвора в САП для стимуляции формирования арахноидальных ворсин и грануляций с адаптацией резорбтивной емкости к нарастающему объему продукции ликвора первого года, без дальнейшей замены и переустановки системы.

Статистический анализ проводился с использованием прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., USA). Для обработки изображений НСГ, КТ и МРТ применялась программа Adobe®, Photoshop® 5.0, Adobe Systems Incorporated.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Структура неонатальных НЛД определяла динамику процесса с выделением 3 вариантов клинического течения: мягко-прогрессирующего при компенсированном ЛКИ, средне-прогрессирующего при субкомпенсированном ЛКИ и быстро-прогрессирующего или стремительного при декомпенсированном ЛКИ с окклюзией ликворных путей, что определило поиск путей повышения эффективности лечебной тактики для снижения риска вторичного повреждения мозга.

Эффективность нейрохирургической коррекции постгеморрагической гидроцефалии на раннем и операционном этапах по «ЛВВ-протоколу» [2] и предложенному алгоритму КТСВ и ВСС (при декомпенсации ликвородинамики) отражена в таблице 5.

Таблица 5

Эффективность нейрохирургической коррекции гидроцефалии

Этапная хирургическая коррекция при прогрессирующей постгеморрагической гидроцефалии	Процентные показатели		
	1 группа	2 группа	3 группа
Выход по «ЛВВ - протоколу» в дренирование	70,9	91,8	84,1
Выход по «ЛВВ - протоколу» в перитонеальный шунт	95,1	93,6	94,4
Выход после КТСВ в ВСС (с учетом начальной декомпенсации ликвородинамики)	64,9	68,9	47,8
Выход из ВСС в интеграцию с перитонеальным шунтом	31,1	60,0	40,9

Процент стабилизации ликвородинамики на этапах коррекции гидроцефалии мы обозначали как хирургический индекс стабилизации ликвородинамики (ХИСЛ).

Восстановление оттока ликвора с прямым дренированием желудочков в САП обеспечивалось выполнением КТСВ и установкой силиконового трубчатого стента.

При КТСВ формировался первичный пункционный дренирующий канал с коллатеральным оттоком ликвора из желудочков в САП и устранением окклюзии, что расширяло показания для санирующих люмбальных пункций в комплексе с

активным промыванием желудочков и САП физиологическим раствором. ХИСЛ после КТСВ составил в 1 группе 35,1%, во второй группе 31,1%, в третьей группе 52,2%.

Прямое дренирование желудочков в САП с установкой силиконового трубчатого стента было выполнено у 34 глубоко недоношенных детей, одновременно с субгалеальным дренированием. При этом активная санация желудочков и САП через стент физиологическим раствором была затруднена, что приводило в ряде случаев к дисфункции с окклюзией дренажа кровью и фибриновыми сгустками и ограничивало лечебный объем только

пассивной разгрузкой желудочков через субгалеальный карман с санирующими люмбальными пункциями. Несмотря на это, отмечалось повышение показателей ХИСЛ по сравнению с ВСГД, что составило в 1 группе 15,6% (4,9% после ВСГД), во 2 группе 11,2% (6,4% после ВСГД), в 3 группе 13,7% (5,6% после ВСГД).

При непрямом дренировании желудочков в САП через систему ВСС обеспечивается возможность их санации физ.раствором с пролонгирован-

ным арахноэнцефалолизом через помпу стента, что дополнительно уменьшало риск дисфункции системы и позволяло повысить ХИСЛ в 1 группе до 68,9%, во 2 группе до 40% и в 3 группе до 59,1%.

При этом, выход в перитонеальное шунтирование после ВСС был заметно ниже по сравнению с ВСГД, что составило в 1 группе 31,1% против 95,1%, во 2 группе 60% против 93,6% и в 3 группе 40,9% против 94,4%. Динамика после непрямого дренирования системой ВСС представлена на рис. 3.

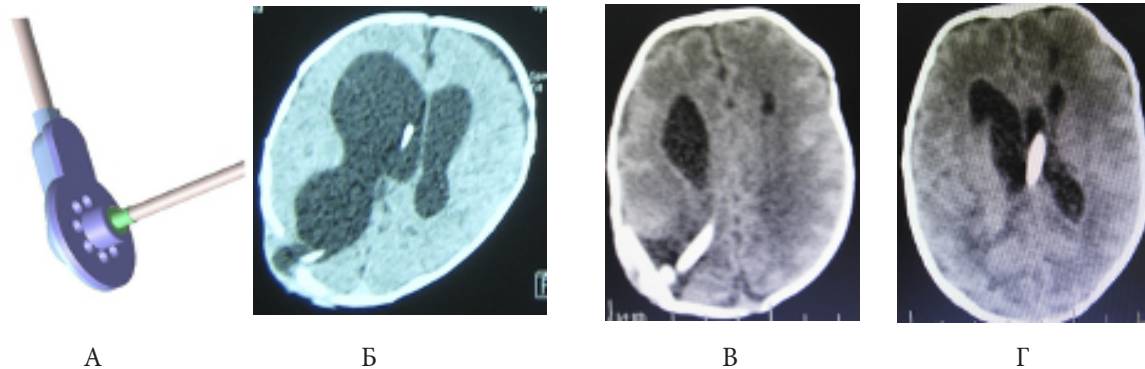


Рис.3. Ребенок С. с постгеморрагической гидроцефалией, ПКВ 30 недель, масса 1350 грамм. (А) Система ВСС. (Б) КТ в 38 недель после непрямого дренирования желудочков в САП системой ВСС. (В-Г) КТ контроль через 3 месяца после ВСС.

Для повышения эффективности функционирования системы ВСС, с исключением ее провисания с формированием ликворной подушки над помпой (отмечалось в 15% случаев), была предложена перспективная модель с непрямым дренированием желудочков в САП – герметизирующий самораскрывающийся вентрикуло-субарахноидальный стент (Patent application publication № US 2018/0071501 A1) с дополнительной герметизирующей манжетой, что позволяет надежно устанавливать стент во фрезевом отверстии без подшивания и исключает угрозу подтекания ликвора.

Отмечено, что динамика восстановления показателей ППМ и неврологического статуса при коррекции декомпенсированных НЛД зависела от сопутствующей церебральной ишемии и морфофункциональной зрелости ребенка.

Так, у 75 детей до 37 недели гестации с показателями ППМ 16 едН отмечалась хорошая динамика восстановления мышечного тонуса, рефлексов и двигательной активности ребенка. При ППМ 17-18 едН у 23 детей после 37 недели нами отмечались единичные перивентрикулярные кисты.

При снижении ППМ до 15 едН (у 34 детей до 37 недели гестации) и 15-16 едН (11 детей после 37 недели гестации) мы отмечали неполную обратимость процесса с кистозной трансформацией перивентрикулярных структур. После стабилизации ликвородинамики наблюдался регресс гиперкине-

зов и миоклоний с медленным восстановлением сегментарных и позотонических рефлексов.

Снижение ППМ до 13-14 едН сопровождалось кистозной трансформацией перивентрикулярных структур. Раннее восстановление ликвородинамики с устранением вентрикулярного застоя первые 2 недели обеспечивало улучшение показателей ППМ до 15-16 едН, без распространения процесса на субкортикальные отделы (рис.4).

Отмечено, что снижение ППМ при постгеморрагической гидроцефалии протекало в сочетании с церебральной ишемией у 54,7% недоношенных и 48,4% доношенных детей, что ухудшало прогноз и не позволяло улучшить показатели ППМ после стабилизации ликвородинамики выше 1-2 едН, а в остальных случаях зависело, во многом, от своевременности и адекватности коррекции гидроцефалии, сроков гестации ребенка.

Полной декомпенсации с критическим снижением ППМ до 10 – 12 едН (у 11 детей), как правило, сопутствовала церебральная ишемия 2-3 степени с перивентрикулярно-субкортикальными ликворными кистами, судорожной готовностью. В течение 2-3 месяцев у них отмечались атрофические изменения с компенсаторной вентрикуломегалией.

ОБСУЖДЕНИЕ

Декомпенсация НЛД со снижением ППМ при постгеморрагической гидроцефалии у новорожденных определяет необходимость совершенство-

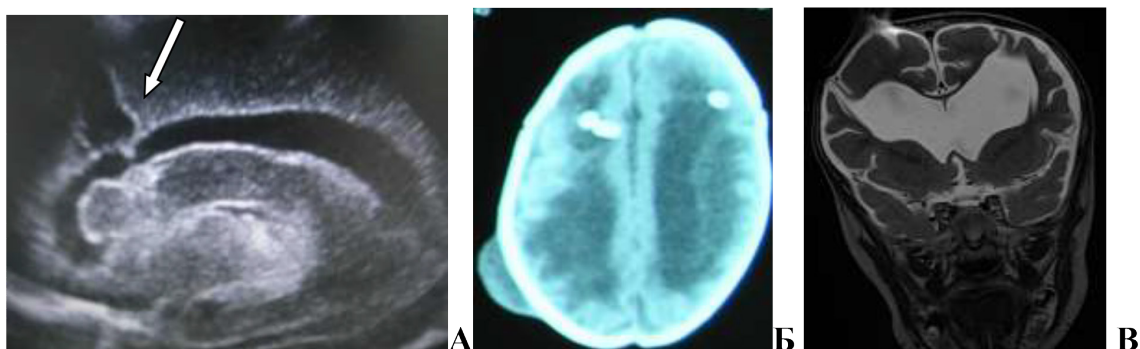


Рис.4. Ребенок Д. с постгеморрагической гидроцефалией, ПКВ 28 нед., масса 940 грамм. (А) Нейросонография после КТСВ (первичный дренирующий канал указан стрелкой). (Б) Компьютерная томография в 37 недель (после прямого стентирования в комплексе с ВСГД, ППМ 13-14 едН). (В) МРТ контроль через 3 месяца после операции.

вания лечебной тактики, направленной на снижение риска вторичного поражения мозга, что обеспечивается интеграцией предложенных методик в современный лечебный алгоритм.

Повышение эффективности раннего патогенетического лечения постгеморрагической гидроцефалии на дооперационном этапе при КТСВ достигается за счет использования большего диаметра мозговых игл и зон пункционных доступов с формированием между желудочками и САП дренирующих каналов с коллатеральным оттоком ликвора, устранением окклюзии, расширением показаний для люмбальных пункций. Обеспечивается активная санация физиологическим раствором желудочков от сгустков крови, а краниоспинальных ликворных пространств от продуктов ее распада. Тем самым, уменьшается риск спаечного процесса с восстановлением всасывания ликвора и повышением процента стабилизации ликвородинамики без операции.

При прогрессировании гидроцефалии, повышение радикальности хирургического лечения постгеморрагической гидроцефалии достигается за счет восстановления интракраниальной циркуляции и всасывания ликвора после стентирования системой ВСС на этапе пролонгированной санации краниоспинальных ликворных пространств с активным промыванием физиологическим раствором желудочков и САП в комплексе с субгалеальным дренированием и санирующими люмбальными пункциями.

Улучшение показателей ППМ рассматривалось нами как дополнительный объективный критерий восстановления ликвородинамики в комплексе с открытием САП после уменьшения размеров желудочков по данным нейровизуализации и клиническими признаками стабилизации ВЧД (отсутствие напряжения большого родничка и прогрессирующего диастаза с увеличением окружности головы более 4 мм за двое суток).

Отмечено, что сопутствующая церебральная ишемия с критическим снижением ППМ до 10–12 едН не позволяла улучшить показатели ППМ после стабилизации ликвородинамики выше 1-2 едН с кистозной трансформацией перивентрикулярных структур первые 2 недели после критического снижения ППМ. В последующем отмечалось спадение ликворных псевдокист с формированием глиальных рубцов и атрофией мозговой ткани (до 2-5 месяцев), что отражено в современных работах [9-14].

Основной причиной сохранения НЛД после стентирования была диспропорция между продукцией и всасыванием ликвора, связанная с патофизиологическими и физиологическими факторами. Патофизиологическим фактором является снижение резорбтивной емкости САП на фоне спаечного процесса. Физиологические факторы включают кроссинг вектора ликвородинамики к 6-12 месяцу жизни ребенка с формированием арахноидальных ворсин в проекции верхнего сагиттального синуса на фоне закрытия большого родничка, физиологический прирост размеров головы, объема продукции ликвора, возрастного внутричерепного давления [4; 5].

Для устранения диспропорции между нарастающим возрастным объемом продукции ликвора и его всасыванием предложена резервная интеграция системы ВСС с перитонеальным шунтом. После интеграции системы ВСС в перитонеальный шунт повторное введение физиологического раствора через помпу ВСС с активной санацией САП и желудочков обеспечивало надежное функционирование системы с устранением дисфункции вентрикулярного сегмента и помпы, без замены и переустановки системы.

Предпосылкой восстановлению ликвородинамики в этом случае является активное формирование арахноидальных ворсин и грануляций первого года жизни ребенка. В этот период отмечается переключение нисходящего вектора ликвородина-

мики (80-90% объема всасывания ликвора первых месяцев в спинном САП) на восходящий вектор (нарастающая резорбция ликвора в конвекситальном САП к 6-12 месяцу). Это определяет необходимость минимизации риска спаечного процесса с сохранением и восстановлением резорбтивной емкости краниоспинальных ликворных пространств.

В наших наблюдениях при прямом дренировании желудочков в САП силиконовым трубчатым стентом средний показатель ХИСЛ по трем группам составил 13,5%, а при непрямом системой ВСС в комплексе с ПА, люмбальными пункциями и ВСГД уже 62,1%, с резервным перитонеальным шунтированием только в 37,9%, что расширяет потенциал хирургического лечения постгеморрагической гидроцефалии. Использование активной и пассивной санации ликворных пространств через систему ВСС позволяет устранить риск дисфункции, без дальнейшей замены и переустановки системы. Это подчеркивает, на наш взгляд, актуальность повышения радикальности санации краниоспинальных ликворных пространств, особенно при выполнении восстановительных дренирующих операций.

ВЫВОДЫ

1. Количественные показатели вторичного снижения ППМ при декомпенсации ликвородинамики и их восстановление первые недели после устранения НЛД могут служить критериями объективной оценки в дифференциальном анализе гипертензионного и постгипоксического (ишемического) снижения ППМ.

2. Предложенный алгоритм коррекции декомпенсированных НЛД у новорожденных с использованием методик КТСВ и ВСС расширяет потенциал раннего патогенетического лечения с повышением хирургического индекса стабилизации ликвородинамики.

3. Повышение радикальности хирургического лечения НЛД после стентирования предложенной системой ВСС достигается за счет восстановления интракраниальной циркуляции и всасывания ликвора. Резервная интеграция системы ВСС с перитонеальным шунтом снижает риск дисфункции и расширяет потенциал использования шунтирующих систем для лечения постгеморрагической гидроцефалии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Внутривентрикулярные кровоизлияния, постгеморрагическая гидроцефалия у новорожденных детей, принципы оказания медицинской

помощи. Метод. рекомендации. Под ред. Володина Н. Н., Горельшева С. К., Попова В. Е. М.; 2014.

2. Крюков Е. Ю., Иова А. С., Андрущенко Н. В., Крюкова И. А., Усенко И. Н. Персонализация лечения постгеморрагической гидроцефалии у новорожденных. Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2017;3(17):58-62.

3. Хачатрян В. А., Самочерных К. А., Ким А. В., Николаенко М. С., Сысоев К. В., Дон О. А., Шаповалов А. С., Абрамов К. Б., Иванов В. П., Кобозев В. В. Вентрикуло-синустрансверзостомия в лечении декомпенсированной гидроцефалии у детей (результаты клинической апробации метода). Трансляционная медицина. 2017;4(1):20-28. doi:10.18705/2311-4495-2017-4-1-20-28

4. Miyajima M., Arai H. Evaluation of the Production and Absorption of Cerebrospinal Fluid. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2015;55(8):647-56. doi:10.2176/nmc.ra.2015-0003

5. Melo J.R.T., Passos R.K., Carvalho M.L.C.M. Cerebrospinal fluid drainage options for posthemorrhagic hydrocephalus in premature neonates. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017;75(7): 433-438. doi:10.1590/0004-282X20170060

6. Whitelaw A., Lee-Kelland R. Repeated lumbar or ventricular punctures in newborns with intraventricular haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 6; 4: CD000216. doi: 10.1002/14651858.CD000216.pub2

7. Wellons J. C. 3rd, Shannon C. N., Holubkov R. Hydrocephalus Clinical Research Network. Shunting outcomes in posthemorrhagic hydrocephalus: results of a Hydrocephalus Clinical Research Network prospective cohort study. *J Neurosurg Pediatr*. 2017; 20(1): 19-29. doi: 10.3171/2017.1.PEDS16496

8. Kulkarni A.V., Sgouros S., Leitner Y. International Infant Hydrocephalus Study (IIHS): 5-year health outcome results of a prospective, multicenter comparison of endoscopic third ventriculostomy (ETV) and shunt for infant hydrocephalus. *Childs Nerv. Syst*. 2018; 34 (12): 2391-2397. doi:10.1007/s00381-018-3896-5

9. Власюк В. В. Перивентрикулярная лейкомаляция у детей. СПб, «Гликон Плюс». 2009: 218. [https:// ISBN 978-5-93682-540-8](https://ISBN978-5-93682-540-8).

10. Ahya K. P., Suryawanshi P. Neonatal periventricular leukomalacia: current perspectives. *Research and Reports in Neonatology* 2018; 8: 1-8. doi: 10.2147/RRN.S125575

11. Robinson S. Neonatal posthemorrhagic hydrocephalus from prematurity: pathophysiology and current treatment concepts. *J Neurosurg Pediatr*. 2012;9(3):242-58. doi:10.3171/2011.12.PEDS11136

12. Tan A. P., Svrckova P., Cowan F. Intracranial hemorrhage in neonates: A review of etiologies, patterns and predicted clinical outcomes. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22(4):690-717. doi:10.1016/j.ejpn.2018.04.008

13. Kim H. M., Kim K. H. Clinical Experience of Infantile Posthemorrhagic Hydrocephalus Treated with Ventriculo-Peritoneal Shunt. *Korean J Neurotrauma*. 2015; 11(2): 106-11. doi: 10.13004/kjnt.2015.11.2.106
14. Zaben M., Finnigan A., Bhatti M.I., Leach P. The initial neurosurgical interventions for the treatment of posthaemorrhagic hydrocephalus in preterm infants: A focused review. *Br J Neurosurg*. 2016;30(1):7-10. doi:10.3109/02688697.2015.1096911
15. Christian E.A., Melamed E.F., Peck E. Surgical management of hydrocephalus secondary to intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *J Neurosurg Pediatr*. 2016; 17(3): 278-84. DOI:10.3171/2015.6.PEDS15132
16. Wright Z., Larrew T.W., Eskandari R. Pediatric Hydrocephalus: Current State of Diagnosis and Treatment. *Pediatr Rev*. 2016;37(11):478-490. doi:10.1542/pir.2015-0134
17. Di Rocco C., Turgut M., Jallo G., Martínez-Lage J. (eds) *Complications of CSF Shunting in Hydrocephalus: Prevention, Identification, and Management*. Springer IP. 2015:322.
18. Патент № 2715535. RU. Способ лечения постгеморрагической окклюзионной гидроцефалии у новорожденных / Волкодав О.В. - Оpubл. 26.02.2020. - Бюл №7.
19. Патент № 2721455. RU. Способ лечения прогрессирующей гидроцефалии у детей // Волкодав О.В. - Оpubл. 19.05.2020. - Бюл. №14.
- neonates. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017; 75(7): 433-438. doi:10.1590/0004-282X20170060
6. Whitelaw A., Lee-Kelland R. Repeated lumbar or ventricular punctures in newborns with intraventricular haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 6; 4: CD000216. doi: 10.1002/14651858.CD000216.pub2
7. Wellons J.C. 3rd, Shannon C.N., Holubkov R. Hydrocephalus Clinical Research Network. Shunting outcomes in posthemorrhagic hydrocephalus: results of a Hydrocephalus Clinical Research Network prospective cohort study. *J Neurosurg Pediatr*. 2017; 20(1): 19-29. doi: 10.3171/2017.1.PEDS16496
8. Kulkarni A.V., Sgouros S., Leitner Y. International Infant Hydrocephalus Study (IIHS): 5-year health outcome results of a prospective, multicenter comparison of endoscopic third ventriculostomy (ETV) and shunt for infant hydrocephalus. *Childs Nerv. Syst*. 2018; 34 (12): 2391-2397. doi: 10.1007/s00381-018-3896-5
9. Власюк В. В. Перивентрикулярная лейкомаляция у детей. СПб, «Гликон Плюс». 2009: 218. [https:// ISBN 978-5-93682-540-8](https://ISBN978-5-93682-540-8).
10. Ahya K.P., Suryawanshi P. Neonatal periventricular leukomalacia: current perspectives. *Research and Reports in Neonatology* 2018; 8: 1-8. <https://doi.org/10.2147/RRN.S125575>
11. Robinson S. Neonatal posthemorrhagic hydrocephalus from prematurity: pathophysiology and current treatment concepts. *J Neurosurg Pediatr*. 2012; 9(3): 242-58. doi: 10.3171/2011.12.PEDS11136
12. Tan A.P., Svrckova P., Cowan F. Intracranial hemorrhage in neonates: A review of etiologies, patterns and predicted clinical outcomes. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018; 22(4): 690-717. doi: 10.1016/j.ejpn.2018.04.008
13. Kim H.M., Kim K.H. Clinical Experience of Infantile Posthemorrhagic Hydrocephalus Treated with Ventriculo-Peritoneal Shunt. *Korean J Neurotrauma*. 2015; 11(2): 106-11. doi: 10.13004/kjnt.2015.11.2.106
14. Zaben M., Finnigan A., Bhatti M.I., Leach P. The initial neurosurgical interventions for the treatment of posthaemorrhagic hydrocephalus in preterm infants: A focused review. *Br J Neurosurg*. 2016; 30(1):7-10. doi: 10.3109/02688697.2015.1096911
15. Christian E.A., Melamed E.F., Peck E. Surgical management of hydrocephalus secondary to intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *J Neurosurg Pediatr*. 2016; 17(3): 278-84. DOI:10.3171/2015.6.PEDS15132
16. Wright Z., Larrew T.W., Eskandari R. Pediatric Hydrocephalus: Current State of Diagnosis and Treatment. *Pediatr Rev*. 2016; 37(11): 478-490. doi: 10.1542/pir.2015-0134
17. Di Rocco C., Turgut M., Jallo G., Martínez-Lage J. (eds) *Complications of CSF Shunting in Hydrocephalus: Prevention, Identification, and Management*. Springer IP. 2015: 322.

REFERENCES

1. Intraventricular hemorrhage, posthemorrhagic hydrocephalus in newborns, principles of medical care. Methodical recommendations. Under the edit of N. Volodina.N., Gorelyshev S. K., Popov V. E. M., 2014: 28. (In Russ).
2. Kryukov E. Yu., Iova A. S., Andrushchenko N. V., Kryukova I. A., Usenko I. N. Personalization of treatment of posthemorrhagic hydrocephalus in newborns. *Neurosurgery and neurology of children*. 2017; 3(17):58-62. (In Russ).
3. Khachatryan W.A., Samochernyh K.A., Kim A.V., Nikolaenko M.S., Sysoev K.V., Don O.A., Shapovalov A.S., Abramov K.B., Ivanov V.P., Kobozev V.V. Ventriculo-sinus transversal shunt in the treatment of decompensated hydrocephalus in children (the results of clinical testing of the method). *Translational Medicine*. 2017; 4(1): 20-28. (In Russ.). doi: 10.18705/2311-4495-2017-4-1-20-28.
4. Miyajima M., Arai H. Evaluation of the Production and Absorption of Cerebrospinal Fluid. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2015; 55(8): 647-56. doi:10.2176/nmc.ra.2015-0003
5. Melo J.R.T., Passos R.K., Carvalho M.L.C.M. Cerebrospinal fluid drainage options for posthemorrhagic hydrocephalus in premature

18. Patent № 2715535. RU. Method for the treatment of post-hemorrhagic occlusive hydrocephalus in newborns / Volkodav O.V. - Publ. 26.02.2020. - Bul. №7.

19. Patent № 2721455. RU. Method for the treatment of progressive hydrocephalus in children / Volkodav O.V. - Publ. 19.05.2020. - Bul. №14.

ПРИМЕНЕНИЕ КЕРАТОЛИТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В МЕСТНОМ ЛЕЧЕНИИ БОРОДАВЧАТОЙ ФОРМЫ ВЕРРУКОЗНОЙ ЛЕЙКОПЛАКИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Дурягина Л. Х., Дегтярева Л. А., Колесник В. М., Андрианова И. И., Прийма Н. В.

Кафедра терапевтической стоматологии, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Дурягина Лариса Хамидуловна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой терапевтической стоматологии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «КФУ им.В. И. Вернадского», e-mail: terstom-ua@mail.ru

For correspondence: Duryagina L. Kh., MD, Head of the Department of Therapeutic Dentistry, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: annacrimea@mail.ru

Information about authors:

Duryagina L. Kh., <http://orcid.org/0000-0003-2110-1321>

Degtyareva L. A., <https://orcid.org/0000-0001-9463-0465>

Kolesnik V. M., <https://orcid.org/0000-0003-2121-6831>

Andrianova I. I., <https://orcid.org/0000-0001-9899-7782>

Priima N. V., <https://orcid.org/0000-0002-7380-4291>

РЕЗЮМЕ

Предраковые и воспалительные заболевания слизистой оболочки полости рта представляют собой актуальную проблему современной стоматологии, в связи со сложностью и многофакторностью патогенеза, трудностями диагностики и устойчивостью к традиционным методам лечения. Среди ряда заболеваний особый интерес представляют болезни слизистой оболочки полости рта, которые сопровождаются специфическими изменениями в эпителии вследствие хронического воспаления, характеризуются нарушением процессов ороговения, включая гипер- и паракератоз. Среди имеющегося арсенала лекарственных средств и немедикаментозных методов воздействия, включая физиотерапевтические, в настоящее время нет препарата или комбинации, которая приводила бы к хорошим клиническим результатам в короткие сроки, поэтому поиск «идеального» лекарственного средства продолжается.

В этой связи нами выполнена клинико-цитологическая оценка эффективности применения препаратов, содержащих растворы кислот, проявляющих кератолитическое и противовоспалительное действие (Солковагин и Солкодерм), в местном лечении веррукозной лейкоплакии слизистой оболочки полости рта. Клиническими исследованиями установлено, что применение указанных препаратов способствует не только быстрейшему (сокращение сроков лечения на 3 дня) клиническому выздоровлению, но и обеспечивает нормализацию цитологических показателей.

Полученные результаты позволяют рекомендовать препараты, содержащие растворы кислот Солковагин и Солкодерм, для широкого применения в стоматологической практике в качестве продуктов для местной терапии веррукозной лейкоплакии слизистой оболочки полости рта.

Ключевые слова: лейкоплакия, хроническое воспаление, предраковые состояния, лечение, кератолитическая терапия.

THE APPLICATION OF KERATOLYTICS IN THE LOCAL TREATMENT OF WARTY LEUKOPLAKIA OF THE ORAL MUCOSA

Duryagina L. Kh., Degtyareva L. A., Kolesnik V. M., Andrianova I. I., Priima N. V.

Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Precancerous and inflammatory diseases of the oral mucosa are an urgent problem of modern dentistry, due to the complexity and multifactorial pathogenesis, difficulties in diagnosis and resistance to traditional methods of treatment. Among a number of diseases particular interest is to diseases of the oral mucosa, which are accompanied by specific changes in the epithelium due to chronic inflammation, characterized by impaired keratinization processes, including hyper- and parakeratosis. Among the available arsenal of drugs and non-drug methods of exposure, including physiotherapy, there is currently no drug or combination that would lead to good clinical results in a short time, so the search for an «ideal» drug continues.

In this regard, we performed a clinical and cytological assessment of the effectiveness of the use of drugs containing acid solutions with keratolytic and anti-inflammatory effects (Solkovagin and Solkoderm) in the local treatment of verrucous leukoplakia of the oral mucosa. Clinical studies have found that the use of these drugs contributes not only to the fastest (reduction of the duration of treatment time by 3 days) clinical recovery, but also ensures the normalization of cytological parameters.

The results obtained allow us to recommend Solkovagin and Solkoderm for widespread use in dental practice as products for local therapy of verrucous leukoplakia of the oral mucosa.

Key words: leukoplakia, chronic inflammation, precancerous conditions, treatment, keratolytic therapy

Предраковые состояния полости рта представляют собой патологические изменения в клетках слизистой оболочки, которые повышают вероятность канцерогенеза и требуют своевременных диагностических и, особенно, терапевтических мероприятий. Как правило, предраковые состояния развиваются на фоне хронического воспаления, формирования специфического микроокружения: выделяются медиаторы воспаления и сигнальные молекулы, с одной стороны выполняющие саногенетическую функцию, с другой – поддерживающие вторичную альтерацию в течение длительного времени, что в конечном итоге приводит к нарушению течения пролиферации, сдвигам в процессах апоптоза и аутофагии. Данный аспект в стоматологической практике зачастую осложняется присоединением вторичной инфекции, которая усугубляет клинические проявления и способствует нарастанию цитологических нарушений и атипических проявлений.

Наиболее распространенными предраковыми состояниями полости рта являются лейкоплакия и эритроплакия. Лейкоплакия слизистой оболочки (ЛСО) полости рта относится к хроническим дистрофическим заболеваниям с нарушением ороговения эпителия в ответ на действие различных травмирующих факторов. Всемирная организация здравоохранения определяет лейкоплакию как повреждение слизистой оболочки полости рта, характеризующееся ее гиперкератозом (повышенным ороговением), появлением очагов уплотнения на слизистой оболочке щек, уголков рта, языка, чувством легкого жжения, стягивания и зуда, при том, что оно не может быть отнесено к другому определяемому повреждению. В общей структуре оказания медицинской помощи пациентам в стоматологических медицинских организациях лейкоплакия встречается в возрастной группе пациентов от 35 до 75 лет, преимущественно у мужчин (4 % по сравнению с 2 % у женщин), распространенность заболевания нарастает с возрастом, потенциальная злокачественность составляет от 15 до 75%) [1; 2; 3].

Бородавчатая форма веррукозной лейкоплакии слизистой оболочки полости рта встречается в 27-45% среди других форм заболевания [4; 5]. При веррукозной лейкоплакии бородавчатые наросты молочно-белого цвета поднимаются на 2-3 мм выше уровня слизистой оболочки; данная форма часто возникает на фоне плоской и может в конечном итоге малигнизироваться. Бородавчатая форма веррукозной лейкоплакии слизистой оболочки полости рта подлежит хирургическому лечению, однако имеются сложности при иссечении очага, связанные с его локализацией [6; 7]. При использовании для лечения криодеструкции практикующий врач сталкивается с определенными

трудностями в подборе времени процедуры. Для пациента этот метод лечения может негативно сказаться на качестве жизни (появление отека, образование и отторжение некротизированной ткани на 9-12 сутки после проведенной криодеструкции) [8; 9]. Поэтому поиск эффективных и, одновременно, более щадящих методов лечения веррукозной формы лейкоплакии слизистой оболочки полости рта актуален в настоящее время.

Интерес, с точки зрения расширения панели препаратов, которые могут использоваться в стоматологической практике для лечения бородавчатой формы веррукозной лейкоплакии, представляют препараты, обладающие протео- и кератолитическим действием, оказывающие противовоспалительный эффект благодаря «очищающему» воздействию на поврежденную ткань. В этой связи обращают на себя внимание препараты Солковагин и Солкодерм, состоящие из смеси органических и неорганических кислот, обладающие кератолитическим действием и широко используемые в клинической медицине при лечении поражения кожи и слизистых оболочек. При использовании указанных препаратов в очаге поражения девитализации подвергается только участок патологически измененного эпителия, сохраняя неповрежденный участок слизистой оболочки интактным. Следует отметить, что локальная обработка очага поражения способствует отслоению некротизированного эпителия через 3-5 дней. В связи с вышеуказанным, целью нашего исследования стало проведение клинико-цитологической оценки эффективности лечения веррукозной ЛСО полости рта с местным использованием препаратов кератолитического действия.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в период с 2017 по 2019 гг. Всего обследовано 62 человека в возрасте от 39 до 59 лет с лейкоплакией. Для проведения лечения было отобрано 48 пациентов без соматической патологии с бородавчатой формой веррукозной ЛСО полости рта. Из них 42 (87,5%) составляли мужчины и 6 (12,5%) – женщины. При постановке диагноза пользовались классификацией А.Л. Машкиллейсона (1984). Всем пациентам проведено углубленное стоматологическое обследование по общепринятой методике. Обследование включало сбор анамнеза, осмотр, зондирование, перкуссию, пальпацию, определение заболеваний твердых тканей зубов, пародонта и слизистой оболочки полости рта. Выясняли гигиенические навыки, оценивали качество ухода за полостью рта, наличие вредных привычек, характер питания, аллергологический анамнез, перенесенные и сопутствующие заболевания, наличие соматической коморбидной патологии. В соответствии со статьей 20 Федераль-

ного закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» пациенты дали письменное добровольное согласие и были информированы о проводимом исследовании. Протокол клинического исследования получил одобрение Этического комитета Медицинской академии имени С. И. Георгиевского.

Для полноты обследования у пациентов с веррукозной формой ЛСО полости рта определяли цитологические показатели очага поражения, такие как индексы созревания эпителия и кератинизации. Взятие материала для цитологического исследования осуществляли путем соскоба с поверхности очага поражения. Полученный материал наносили на предметное стекло и фиксировали по Никифорову. Подсчет индекса созревания эпителия производили по соотношению: парабазальные клетки/ промежуточные клетки/ поверхностные клетки/ роговые чешуйки. Окраску препарата проводили по Паланиколау. Для определения индекса кератинизации полученный материал окрашивали по Романовскому-Гимзе; после чего подсчитывали соотношение числа ороговетших эпителиоцитов к общему числу эпителиоцитов, умноженное на 100.

Для определения эффективности местного лечения из 48 пациентов были рандомизированы на три группы. Первая группа (n=16 – основная) – лечение с использованием препарата Солкодерм (ЛЕГАСИ ФАРМАСЬЮТИКАЛ ГМБХ, Швейцария) вторая группа (n=16 – сравнения) – лечение с использованием препарата Солковагин (ЛЕГАСИ ФАРМАСЬЮТИКАЛ ГМБХ, Швейцария), третья группа (n=16 – контрольная) – лечение проводилось по общепринятой методике – криовоздействию на очаг поражения.

Для уточнения ЛСО полости рта во всех группах использовали люминесцентное исследование (голубое свечение участка поражения) и окрашивание 2% раствором Люголя (так как гликоген в зоне лейкоплакии отсутствует, очаг поражения выглядел йоднегативным). Пациентам первой и второй групп препараты на участок поражения наносили в виде аппликации с помощью микробрашей. Солкодерм – однократно, Солковагин – двукратно с интервалом 2-3 минуты (согласно инструкции к препарату). При нанесении препаратов в виде аппликации образовывался белый или желтый струп. Повторная аппликация Солковагина увеличивала глубину проникновения препарата в очаг поражения [10]. Терапевтическую эффективность препаратов оценивали по результатам динамического наблюдения за клинической картиной заболевания и данным цитологических исследований (до лечения; а затем на третий, шестой, девятый и двенадцатый дни лечения). Пациентам третьей группы проводили криовоздействие с помощью криораспылителя стоматологического КАС-01 по

общепринятой методике. Время криовоздействия составляло от 25 до 40 секунд на очаг поражения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-цитологическая оценка эффективности лечения веррукозной ЛСО полости рта с местным использованием препаратов кератолитического действия по сравнению с традиционным подходом в виде криодеструкции показала значительные отличия. Так, на 3 день после применения кератолитической терапии контрольный осмотр выявил отсутствие боли и воспалительной реакции вокруг струпов у всех больных 1-й и 2-й групп и у лишь у части пациентов (18,75%) 3-й группы. В 3-й группе у 9 пациентов (56,25%) определялся выраженный отек слизистой, болезненность в области криовоздействия, у 4 пациентов (25%) – некроз очага поражения. На 6 день в основной группе и группе сравнения отмечено отторжение струпа у всех больных, в контрольной группе – у 3 больных (18,75%); у 13 пациентов данной группы (81,25%) констатировали частичное отторжение некротических тканей в области выполненной ранее криодеструкции. На 9 день в 1-й группе с применением препаратов с кератолитическими свойствами наблюдалась полная эпителизация очага поражения без признаков гиперкератоза у 15 пациентов (93,75%). 1 пациент (6,25%) – с частичной эпителизацией – был направлен на хирургическое лечение. Во 2-й группе с применением препаратов с кератолитическими свойствами у 13 пациентов (81,25%) отмечена полная эпителизация, а у 3 пациентов (18,75%) – частичная эпителизация с сохранением гиперкератоза. Они были направлены на хирургическое лечение. В 3-й группе у 13 пациентов (81,25%) выявлена частичная эпителизация пораженных участков с очагами некроза. Полное восстановление эпителия наблюдалось на 12 сутки у 12 пациентов (75%); у 4 пациентов (25%) очаги гиперкератоза сохранились.

Таким образом, применение препаратов кератолитического действия, Солкодерма и Солковагина, при лечении бородавчатой формы веррукозной лейкоплакии слизистой оболочки полости рта позволило устранить очаг гиперкератоза на 3 дня раньше, чем при криодеструкции. Действие указанных препаратов характеризовалось отсутствием болевого синдрома, отека окружающей слизистой, образования очага некроза.

Следует отметить незначительную разницу в клинической эффективности изучаемых препаратов. Так, положительный результат при щадящем лечении бородавчатой формы веррукозной ЛСО полости рта аппликациями Солкодерма был достигнут у 93,75% пациентов, а при использовании Солковагина – у 81,25% пациентов. Несмотря на указанные отличия, проведенные исследования и

Динамика клинических признаков в процессе лечения

Сутки от начала лечения	Клинические признаки	Группы					
		1		2		3	
		абс	%	абс	%	абс	%
3	отсутствие боли и воспаления	16	100	16	100	3	18,75
	выраженный отек слизистой оболочки, воспаление	0	0	0	0	9	56,25
	некроз очага поражения	0	0	0	0	4	25
6	отторжение струпа	16	100	16	100	3	18,75
9	полная эпителизация	15	93,75	13	81,25	0	0
	частичная эпителизация	1	6,25	3	18,75	13	81,25
12	полная эпителизация	0	0	0	0	12	75

полученные результаты, по нашему мнению, свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности предлагаемых препаратов, состоящих из смеси органических и неорганических кислот, благодаря их кератолитическому действию, которое делает их перспективными с точки зрения широкого применения в стоматологической практике при ЛСО полости рта.

Наряду с клиническим исследованием, пациентам всех трех групп была выполнена оценка цитологических показателей, которая также продемонстрировала некоторые отличия традиционного метода лечения, посредством криодеструкции, и предлагаемых подходов с применением аппликаций кислотосодержащих препаратов. Следует отметить, что до лечения во всех трех группах индекс созревания эпителия существенно не отличался, составляя в 1-й группе 13,5/19,5/25/42, во 2-й – 13,5/18,5/23/45 и в 3-й – 13,5/19/23,5/44 (Рис.1).

В динамике лечения цитологическое исследование показало «левый сдвиг» – выраженное на-

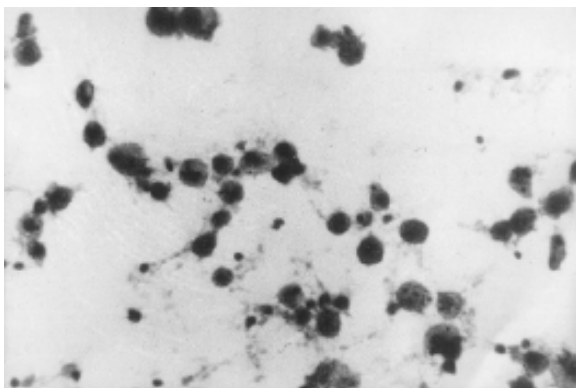


Рис. 1. Цитограмма больного Т., 42 г., основная группа, до лечения. Окраска по Папаниколау. Ув.160.

рушение созревания эпителия (увеличение пара-базальных клеток и уменьшение промежуточных) (табл.2).

В абсолютном отношении на 3 сутки лечения у пациентов основной группы индекс созревания эпителия составил 7,5/35/34/23,5, во 2-й группе – 8,5/31,5/33/27. В то же время в 3-й группе показатель был наиболее неблагоприятным с прогностической точки зрения – 10,0/28,5/31,5/30,0.

С течением времени, на 6 сутки, у пациентов основной группы и группы сравнения, которым наносили аппликации препаратов кератолитического действия, наметившаяся тенденция восстановления баланса эпителиоцитов продолжилась: значения индекса созревания эпителия составили 3,5/77/12/7,5 и 4,5/75/12,5/8,5 соответственно. У пациентов контрольной группы индекс созревания эпителия составил 8,5/69/317/5,5. Таким образом, в контрольной группе, пациенты которой подвергались криодеструкции с целью лечения ЛСО полости рта, процессы восстановления баланса эпителиальных клеток были замедлены по сравнению с предыдущими группами.

После проведенной терапии баланс эпителиоцитов восстановился на 9 сутки у пациентов основной группы (индекс созревания эпителия составил 0/96/2,5/1,5, индекс кератинизации 47,4±12,9%) и группы сравнения (индекс созревания эпителия – 0,5/94,5/3/2, индекс кератинизации – 48,3±12,9%). Эти показатели позволяют констатировать полное восстановление эпителия слизистой оболочки полости рта.

Статистическая анализ полученных результатов выявил достоверное уменьшение количества парабазальных клеток в процессе лечения. Так, в основной группе, пациенты которой получали аппликации кислотосодержащего препарата Солкодерм, на 3 сутки их численность снизилась в

Динамика баланса эпителиоцитов в процессе лечения

Группы пациентов	Сроки лечения	Эпителиоциты			
		парабазальные	промежуточные	поверхностные	роговые чешуйки
Основная 1 n=16	До леч	13,5±0,6	19,5±0,9	25,0±1,1	42,0±1,2
	3 сут	7,5±0,4	35,0±0,7	34,0±0,9	23,5±0,3
	6 сут	3,5±1,2	77,0±0,6	12,0±0,8	7,5±0,1
	9 сут	0	96,0±0,7	2,5±0,9	1,5±0,1
Сравнения 2 n=16	До леч	13,5±0,2	18,5±0,6	23,0±0,4	45,0±1,1
	3 сут	8,5±0,5	31,5±0,4	33,0±0,7	27,0±0,5
	6 сут	4,5±1,9	75,0±0,8	12,5±0,7	8,5±0,1
	9 сут	0,5±0,1	94,5±0,9	3,0±0,8	2,0±0,1
Контрольная 3 n=16	До леч	13,5±0,1	19,0±0,7	23,5±0,6	44,0±0,7
	3 сут	10,0±0,4	28,5±0,2	31,5±0,8	30,0±0,9
	6 сут	8,5±1,3	69,0±0,3	17,0±0,7	5,5±0,1
	9 сут	1,0±0,1	89,0±0,7	5,5±0,8	4,5±0,1
	12 сут	0,5±0,1	95,5±0,4	2,5±0,6	1,5±0,1

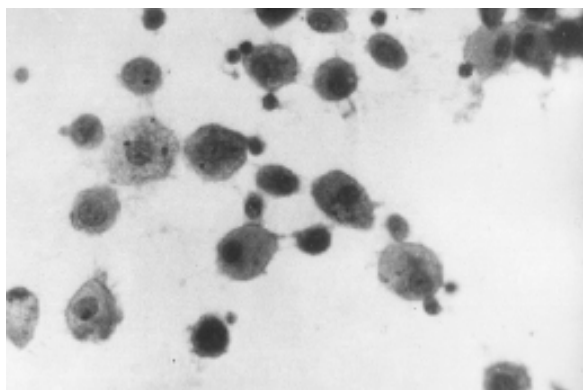


Рис. 2. Цитограмма больного Т., 42 г., основная группа, после лечения. Окраска по Папаниколау. Ув.160

1,8 раз, на 6 сутки – в 3,9 раза, на 9 сутки парабазальные клетки отсутствовали в мазках ($p < 0,001$). Аналогичная динамика просматривалась в группах сравнения и контрольной, однако по сравнению с основной группой скорость изменений была несколько более замедленной. Так, на 3 сутки лечения в группе сравнения количество парабазальных клеток уменьшилось в 1,6 раз, а в контрольной группе – в 1,35 раз, на 6 сутки от начала лечения – в 3 и в 1,6 раза соответственно, на 9 сутки – в 27 и в 13,5 раза соответственно ($p < 0,001$). В группе криодеструкции лишь на 12 сутки количество парабазальных клеток уменьшилось до уровня 9 суток в группе сравнения. Тем не менее, во всех группах было выявлено статистически достоверное умень-

шение поверхностных клеток и роговых чешуек, а также статистически достоверное увеличение промежуточных клеток в процессе лечения, однако достоверных различий данных показателей между группами не выявлено.

Индекс кератинизации также соответствовал клинической картине. Так, до лечения значения индекса были примерно одинаковыми во всех группах и составили в 1-й ($80,9 \pm 10,1\%$), 2-й ($78,7 \pm 10,6\%$) и в 3-й ($81,1 \pm 10,1\%$) группах.

В основной группе, пациенты которой получали аппликации кислотосодержащего препарата Солкодерм, была выявлена статистически достоверная разница индекса кератинизации до лечения и на 9 сутки лечения: до лечения индекс составил $80,9 \pm 10,1\%$, что в 1,71 раза больше, чем на 9 сутки ($47,4 \pm 12,9\%$) ($p = 0,05$; $p < 0,05$).

При сравнении индекса кератинизации до лечения и на 6 сутки лечения отмечена тенденция к улучшению: до лечения индекс кератинизации ($80,9 \pm 10,1\%$), был в 1,53 раза больше, чем на 6 сутки после начала лечения ($52,8 \pm 12,9\%$) ($p = 0,097$; $0,05 < p < 0,1$).

В то же время не обнаружено достоверных отличий индекса кератинизации до лечения и на 3 сутки лечения: до лечения значения индекса кератинизации были зафиксированы на уровне $80,9 \pm 10,1\%$, что в 1,11 раза больше, чем на 3 сутки после лечения $72,6 \pm 11,5\%$ ($p = 0,592$; $p < 0,1$).

Во 2 группе при сравнении индекса кератинизации до лечения и на 9 сутки после начала лечения была выявлена тенденция к улучшению: ИК до ле-

чения составил $78,7 \pm 10,6\%$, что в 1,63 раза больше, чем на 9 сутки лечения $48,3 \pm 12,9\%$ ($p=0,078$; $0,05 < p < 0,1$).

В этой же группе не обнаружено статистически достоверных отличий при сравнении индекса кератинизации до лечения и на 3 и 6 сутки после начала лечения. Так, индекс кератинизации до лечения составил $78,7 \pm 10,6\%$, что в 1,47 раза больше, чем на 6 сутки лечения $53,6 \pm 12,9\%$ ($p=0,142$; $p > 0,1$), и в 1,08 раза больше, чем на 3 сутки лечения $73,0 \pm 11,5\%$ ($p=0,717$; $p > 0,1$).

В группе с применением криодеструкции не обнаружено достоверных отличий показателей индекса кератинизации до лечения и на 12, 9, 6 и 3 сутки от начала лечения. Так, индекс кератинизации до лечения составил $81,1 \pm 10,1\%$, что в 1,4 раза больше, чем на 12 сутки лечения $58,1 \pm 12,7\%$ ($p=0,168$; $p > 0,1$), в 1,24 раза больше, чем на 9 сутки лечения $65,3 \pm 12,3\%$ ($p=0,329$; $p > 0,1$), в 1,1 раза больше, чем на 6 сутки после начала лечения $73,5 \pm 11,4\%$ ($p=0,621$; $p > 0,1$) и в 1,02 раза больше, чем на 3 сутки лечения $79,2 \pm 10,5\%$ ($p=0,897$; $p > 0,1$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Актуальность поиска оптимального способа коррекции бородавчатой формы веррукозной лейкоплакии слизистой оболочки полости рта представляет значительный научный и практический интерес в связи с ростом частоты распространенности данной патологии, высоким риском малигнизации и увеличением числа пожилых пациентов, которые являются группой риска в отношении прогрессирования атипических изменений слизистой оболочки полости рта. Клиническая картина лейкоплакии зависит как от формы заболевания и вызывающего ее фактора, так и от локализации, и гистологически может характеризоваться различными нозологическими процессами – от доброкачественного гиперкератоза до инвазивной плоскоклеточной карциномы, поэтому своевременное лечение данной формы поражения слизистой полости рта – вопрос чрезвычайной важности [4; 5].

Бородавчатая разновидность веррукозной лейкоплакии обладает большим потенциалом к озлокачествлению, чем бляшечная. И хотя доброкачественные, реактивные веррукозные и папиллярные поражения слизистой оболочки полости рта обычно представляют относительно небольшую диагностическую трудность, следует тщательно подходить к их исследованию, выбирая в ряде случаев исключительно хирургическую тактику с последующим обязательным гистологическим исследованием и ИГХ контролем.

Говоря о традиционных криоподходах к лечению данной формы ЛСО полости рта, они требуют соблюдения определенных условий, а также характеризуются осложнениями для пациентов, что

диктует необходимость поиска альтернативных подходов в ряде ситуаций. В этой связи в нашем исследовании применен подход к терапии с назначением аппликаций и использованием препаратов кератолитического действия. Выполненные исследования и приведенные данные свидетельствуют о нормализации цитологических показателей, наступающих параллельно с клиническим выздоровлением, что является объективным критерием эффективности предлагаемого метода лечения бородавчатой формы веррукозной лейкоплакии слизистой оболочки полости рта препаратами на основе органических и неорганических кислот, обладающими кератолитическим действием.

ВЫВОДЫ

Таким образом, предлагаемые нами кератолитические средства для лечения бородавчатой формы лейкоплакии слизистой оболочки полости рта позволяют сократить сроки лечения в среднем на 3 дня. Оптимизация процесса регенерации и заживления происходит за счет целенаправленного, избирательного воздействия препаратов на основе органических и неорганических кислот Солкодерм и Солковагин. Применение предлагаемых препаратов, обладающих кератолитическим действием, приводит к нормализации процессов ороговения слизистой оболочки полости рта, устранению клинических признаков предракового процесса и сводят к минимуму побочные эффекты от лечения, характерные для криовоздействия (контрольная группа).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Данилевский Н. Ф., Леонтьев В. К., Несин А. Ф., Рахний Ж. И. Заболевания слизистой оболочки полости рта. Москва: ОАО «Стоматология»; 2001.
2. Андрианова И. И., Колесник В. М., Дурягина Л. Х. Перспективы консервативной терапии бородавчатой формы лейкоплакии слизистой оболочки полости рта с использованием «Солковагина» и «Солкодерма». Український стоматологічний альманах. 2013;6:10-14.
3. Семкин В. А., Рабинович О. Ф., Бабиченко И. И., Безруков А. А. Лейкоплакия: клинический и патоморфологический диагноз. Стоматология. 2017;1:72-76. doi: 10.17116/stomat201796172-76
4. Гончарик П. В., Супруновский Р. Н., Панасюк Г. Д. Лейкоплакия слизистой оболочки полости рта. ПГомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ»; 2019.
5. Arduino P. G. Urban legends series: oral leukoplakia. Oral Diseases. 2013;19(7):642-659.

6. Gillenwater A. M., Vigneswaran N., Fatani H., Saintigny P., El-Naggar A. K. Proliferative Verrucous Leukoplakia (PVL): A Review of an Elusive Pathologic Entity. *Advances in Anatomic Pathology*. 2013;20(6):416-423. doi: 10.1097/pap.0b013e3182a92df1

7. Starzyńska A. Oral premalignant lesions: epidemiological and clinical analysis in the northern Polish population. *Postpy Dermatologii i Alergologii*. 2014;31(6):341-350.

8. Gandolfo S., Castellani R., Pentenero M. Proliferative verrucous leukoplakia: a potentially malignant disorder involving periodontal sites. *J Periodontol*. 2009;80(2):274-281. doi: 10.1902/jop.2009.080329

9. Позднякова Т., Зуйков Ю. Альтернативные методы лечения веррукозной лейкоплакии слизистой оболочки полости рта. *Cathedra-Кафедра. Стоматологическое образование*. 2007;6(1):24-27.

10. Патент на корисну модель №36750. UA. Спосіб лікування лейкоплакії слизової оболонки порожнини рота / Журочко О. І., Колесник В. М., Андріанова І. І. - Опубл.10.11.2008.

3. Syomkin V. A., Rabinovich O. F., Babichenko I. I., Bezrukov A. A. Leukoplakia: clinical and pathological diagnosis *Stomatologiya*. 2017;1:72-76 (In Russ). doi:10.17116/stomat201796172-76

4. Goncharic P. V., Suprunovsky R. N., Panasiyk G. D. Leukoplakia of the oral mucous. Gomel: GU «RNPCRMiECH». 2019:27. (In Russ).

5. Arduino P. G. Urban legends series: oral leukoplakia. *Oral Diseases*. 2013;19(7):642-659.

6. Gillenwater A. M., Vigneswaran N., Fatani H., Saintigny P., El-Naggar A. K. Proliferative Verrucous Leukoplakia (PVL): A Review of an Elusive Pathologic Entity. *Advances in Anatomic Pathology*. 2013;20(6):416-423. doi:10.1097/pap.0b013e3182a92df1

7. Starzyńska A. Oral premalignant lesions: epidemiological and clinical analysis in the northern Polish population. *Postpy Dermatologii i Alergologii*. 2014;31(6):341-350.

8. Gandolfo S., Castellani R., Pentenero M. Proliferative verrucous leukoplakia: a potentially malignant disorder involving periodontal sites. *J Periodontol*. 2009;80(2):274-281. doi: 10.1902/jop.2009.080329

9. Pozdnyakova T., Zujkov Yu. Alternative methods of management of oral warty leukoplakia. *Cathedra-Kafedra. Stomatologicheskoe obrazovanie*. 2007;6(1):24-27. (In Russ).

10. Patent №36750. UA. Method for the treatment of mucosal leukoplakia mouth porosity shell / Zhurochko O.I., Kolesnik V.M., Andrianova I.I. - Publ. 10.11.2008. (In Ukrain).

REFERENCES

1. Danilevskij N. F., Leont`ev V. K., Nesin A. F., Raxnij Zh. I. Diseases of oral mucosa. Moskva: OAO «Stomatologiya», 2001. (In Russ).

2. Andrianova I. I., Kolesnik V. M., Duryagina L. X. Prospects for conservative therapy of warty form of oral mucosal leukoplakia using «Solkovagin» and «Solkoderma». *Ukrain's`kij stomatologichnij al`manax*. 2013;6:10-14. (In Russ).

АНТЕНАТАЛЬНАЯ ГИБЕЛЬ ПЛОДА: НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ

Иванов И. И.¹, Ляшенко Е. Н.¹, Косолапова Н. В.¹, Черипко М. В.¹, Прочан Е. Н.¹, Ляшенко А. С.²¹Кафедра акушерства и гинекологии №2, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия²ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, ул. Кирочная, 41, Санкт-Петербург, Россия**Для корреспонденции:** Косолапова Наталья Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: gerikae@mail.ru**For correspondence:** Natalia V. Kosolapova, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology №2, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: gerikae@mail.ru**Information about authors:**Ivanov I. I., <http://orcid.org/0000-0002-5261-4851>Lyashenko E. N., <http://orcid.org/0000-0002-4350-5020>Kosolapova N. V., <http://orcid.org/0000-0001-7140-8271>Cheripko M. V., <http://orcid.org/0000-0003-4601-0194>Prochan E. N., <http://orcid.org/0000-0003-0590-2233>Lyashenko A. S., <http://orcid.org/0000-0002-0284-7649>

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты ретроспективного анализа данных обменных карт и историй родов 953 беременных с антенатальной гибелью плода за 2010-2016 гг. в Республике Крым. Целью исследования было изучить данные паритета, гинекологического и соматического анамнеза, особенности течения беременности и родов у женщин с антенатальной гибелью плода для выявления значимых факторов риска данной патологии.

По результатам проведенного нами исследования, у женщин, имевших антенатальные потери, не выявлено значимых клинико-анамнестических факторов риска неблагоприятных перинатальных исходов. Это в очередной раз подтверждает отсутствие достоверных методов прогнозирования антенатальной гибели плода в современном практическом акушерстве. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в антенатальной охране плода, мертворождение остается важной, недостаточно изученной проблемой в акушерстве. Высокая частота случаев антенатальной гибели плода с невыясненной причиной требует дальнейшего углубленного анализа и изучения данной проблемы, поиска возможности расширения диагностического потенциала используемых методик.

Ключевые слова: мертворождение, антенатальная гибель плода, причины, профилактика.

ANTENATAL FETAL DEATH: UNSOLVED PROBLEMS

Ivanov I. I.¹, Lyashenko E. N.¹, Kosolapova N. V.¹, Cheripko M. V.¹, Prochan E. N.¹, Lyashenko A. S.²¹Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

SUMMARY

The paper presents the results of the retrospective analysis of data cards and histories of 953 women with an antenatal fetal death during 2010-2016 in the Crimea Republic. The aim of the research was to study the data of parity, gynecological and somatic history, features of pregnancy and childbirth in women with antenatal fetal death to identify significant risk factors for this pathology.

According to the results of our study, women with antenatal losses did not reveal significant clinical and anamnestic risk factors for adverse perinatal outcomes. This once again confirms the lack of reliable methods for predicting antenatal fetal death in modern practical obstetrics. In spite of the significant progress made in the emergency protection of the child, the stillbirth is an important, insufficiently studied problem in the obstetrics. The high frequency of cases of antenatal fetal death with an unexplained cause requires further in-depth analysis and study of this problem, searching for the possibility of expanding the diagnostic potential of the methods used.

Key words: stillbirth, antenatal fetal death, causes, prophylaxis.

Во многих странах мира демографическая ситуация в настоящий момент приближается к катастрофической. Современным трендом на сегодняшний день становится наличие в семье одного ребенка. Во многих странах показатель уровня смертности превышает уровень рождаемости [1].

В сложившейся ситуации весьма значимую роль играет перинатальная смертность. В пре-

делах 3,2 миллионов случаев мертворождений фиксируется в мире ежегодно, примерно в 8 раз эта цифра превышает количество материнских смертей. В различных странах коэффициенты мертворождаемости значительно варьируются. Самые низкие показатели – 2 случая мертворождения на 1000 всех случаев рождения – в Финляндии и Сингапуре и 2,2 случая – в Дании и

Норвегии, самые высокие – 46 – в Пакистане, 42 – в Нигерии, 36 – в Бангладеш и 34 – в Джибути и Сенегале.

Соответственно, антенатальная смерть плода является актуальной проблемой современного акушерства, поскольку продолжает вносить существенный вклад в структуру перинатальной смертности, не имея тенденции к снижению частоты [2].

При изучении причин антенатальной гибели плода отмечена значительная роль заболеваний беременных инфекционной природы, пороки сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, анемия и другие экстрагенитальные патологии, а также воспалительные заболевания половых органов. Причиной смерти плода также бывают поздний токсикоз беременных (преэклампсия), патология плаценты (предлежание, преждевременная отслойка, пороки развития) и пуповины (истинный узел, аномалии строения или расположения), многоплодие, маловодие, иммунологическая несовместимость крови матери и плода [3; 4; 5]. К факторам, способствующим смерти плода, относят хроническую интоксикацию беременной (ртутью, свинцом, мышьяком, окислом углерода, фосфором, алкоголем, никотином, наркотиками и др.), неправильное применение (например, передозировка) лекарств, гипо- и авитаминоз, травмы, а также неблагоприятные социально-экономические условия. Ряд авторов связывают повышенный риск потери плода с повышением возраста матери и ее индекса массы тела, этнической принадлежностью родителей, способом зачатия и гинекологическим анамнезом матери [6]. Патологии плаценты представляют собой самую большую категорию причин внутриутробной смерти [7; 8].

Среди всех случаев антенатальной гибели плода выделяют две различные группы: первая – с пиком в 24 недели гестации, вторая – с пиком в сроки, близкие к доношенной беременности. Среди причин смерти плодов первой группы наиболее часто встречались пороки развития, хромосомные аномалии, инфекции. Вторую группу составили антенатальные потери в поздние сроки

беременности, установить этиологический фактор которых крайне сложно [9; 10].

Многие случаи антенатальной гибели плода на протяжении всего периода беременности остаются необъясненными, несмотря на проводимое вскрытие. Уровень необъяснимой смертности варьируется от 30% до 60% [11].

В настоящее время нет ни международной стандартной классификационной системы причин внутриутробной смерти, ни единых стандартов нижних границ массы плода и гестационного возраста, позволяющих сравнивать уровни и причины мертворождений. Общепринятым является лишь то, что мертворождением считается внутриутробная смерть плода после 22 недели гестации.

Целью нашего исследования было изучить данные паритета, гинекологического и соматического анамнеза, особенности течения беременности и родов у женщин с антенатальной гибелью плода для выявления значимых факторов риска данной патологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Ретроспективно изучены данные обменных карт и историй родов у 953 беременных с антенатальной гибелью плода за 2010-2016 гг в Республике Крым. Статистическую обработку полученных данных производили с помощью общепринятых методов вариационно-статистического анализа с использованием стандартного пакета программ Microsoft Excel и Statistica V.6.0. (StatSoft, Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно данным изученных обменных карт и историй родов, основная доля женщин с антенатальными потерями находилась в оптимальном репродуктивном возрасте (21-35 лет). Первородящие составили 396 (41,6%), повторнородящие – 557 (58,4%) случаев.

Распределение частоты встречаемости антенатальной гибели плода по возрастным группам беременных представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение частоты встречаемости антенатальной гибели плода по возрасту беременной

Возраст беременных	Частота встречаемости антенатальной гибели плода
до 20 лет	58 (6,1%)
21-25 лет	241 (25,2%)
26-30 лет	277 (29,1%)
31-35 лет	217 (22,8%)
36-40 лет	136 (14,3%)
Старше 40 лет	24 (2,5%)

Структура осложнений беременности с антенатальной гибелью плода, выявленная в результате изучения обменных карт и историй родов, представлена в таблице 2.

Из общего количества антенатальных потерь число доношенных (сроком 37-41 неделя) составляет 364 (38,2%), недоношенных – 589 (61,8%). Распределение количества случаев анте-

натальной гибели плода по срокам гестации представлены на рис. 1. Среди всех плодов, погибших антенатально, массу тела менее 2500 грамм имели 624 (65,5%) плода, массу тела 2500 грамм и более – 329 (34,5%), из них 36 плодов (3,8%) имели массу тела более 4000 грамм.

Распределение случаев антенатальной гибели плода по массе тела представлены на рис. 2.

Таблица 2

Структура осложнений беременностей с антенатальной гибелью плода

Осложнение беременности	Частота встречаемости
Угрожающий аборт	81 (8,5%)
Преэклампсия средней тяжести	40 (4,22%)
Преэклампсия тяжёлой степени	10 (1,02%)
Гипертензия у матери неуточненная	13 (1,4%)
Анемия	271 (28,4%)
Многоводие	58 (6,1%)
Маловодие	49 (5,1%)
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	40 (4,22%)
Преждевременный разрыв плодных оболочек	19 (2,04%)
Патология мочевыделительной системы	90 (9,4%)

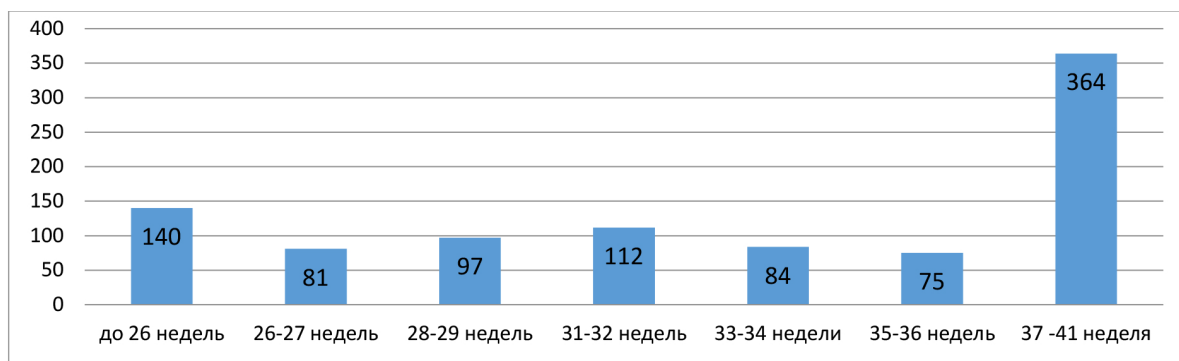


Рис. 1. Распределение количества случаев антенатальной гибели плода по срокам гестации.

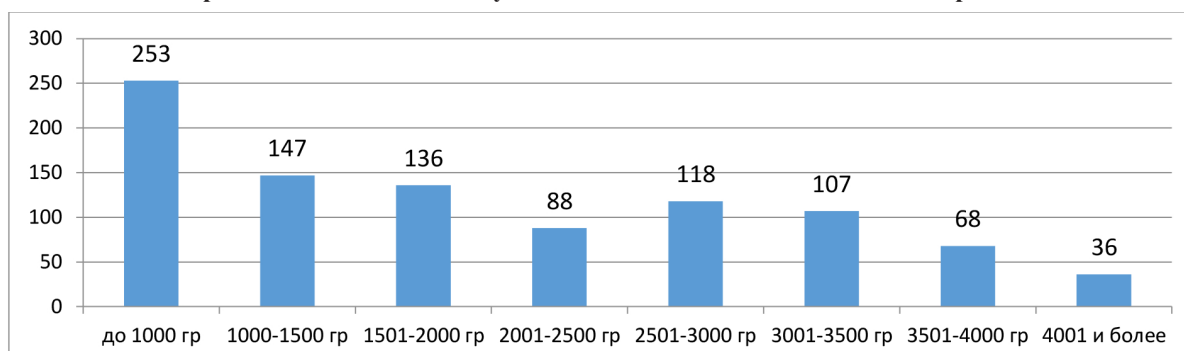


Рис. 2. Распределение случаев антенатальной гибели плода по массе тела.

Причинами антенатальной гибели плода признаны: внутриутробная гипоксия плода, впервые отмеченная до начала родов – 823 (86,4%), внутриутробная гипоксия неуточненная – 42 (4,4%), острая плацентарная недостаточность при отслой-

ке плаценты – 40 (4,2%). При гистологическом исследовании плацент выявлено: плацентарная недостаточность, воспалительные и дегенеративные изменения плаценты – в 44,4% случаев, в остальных случаях патологических изменений в плаценте не

выявлено. 487 (51,2%) антенатально погибших плодов были мужского пола, 466 (48,8%) – женского.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным изученных обменных карт и историй родов, основная доля женщин с антенатальными потерями находилась в оптимальном репродуктивном возрасте (21-35 лет), что позволяет исключить возраст беременной из значимых факторов риска.

Из представленных данных видно, что большое количество плодов (38,2%) погибают внутриутробно с пиковым периодом риска 37-41 неделя, когда установить этиологический фактор крайне сложно, являясь доношенными. При этом из всех плодов, погибших антенатально, 329 (34,5%) имели массу тела 2500 грамм и более, 624 плода (65,5%) имели массу тела менее 2500 грамм.

Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о том, что, во-первых, в настоящее время наличие предшествующих беременностей может рассматриваться в качестве фактора риска, что подтверждается более высоким процентом повторнородящих женщин, выявленным в нашем исследовании: 58,4% против 41,6%. Во-вторых, большое количество (38,2%) плодов погибают внутриутробно с пиковым периодом риска 37-41 неделя, то есть являясь при этом доношенными. Среди осложнений беременности в первую очередь необходимо выделить анемию, патологию мочевыделительной системы и угрожающий аборт, как наиболее часто встречаемые. Что касается половой принадлежности мертворожденных, то в ее структуре не выявлено статистически значимых различий между количеством плодов мужского и женского пола.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в антенатальной охране плода, мертворождение остается важной, недостаточно изученной проблемой в акушерстве. По результатам проведенного нами исследования, у женщин, имевших антенатальные потери, не выявлено значимых клинико-анамнестических факторов риска неблагоприятных перинатальных исходов. Это в очередной раз подтверждает отсутствие достоверных методов прогнозирования антенатальной гибели плода в современном практическом акушерстве. Высокая частота случаев антенатальной гибели плода с невыясненной причиной требует дальнейшего углубленного анализа и изучения данной проблемы, поиска возможности расширения диагностического потенциала используемых методик.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хоменко В. А., Безуглая О. А., Могилевкина И. А. Антенатальная гибель плода: чем отличаются такие беременности? Таврический медико-биологический вестник. 2012;15(2-2):201-203.
2. Silver R. M., Varner M. W., Reddy U., Goldenberg R., Pinar H., Conway D., Bukowski R., Carpenter M., Hogue C., Willinger M., Dudley D., Saade G., Stoll B. Work-up of stillbirth: a review of the evidence. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007;196(5):433-444. doi: 10.1016/j.ajog.2006.11.041.
3. Павлова Т. В., Петрухин В. А., Жилиева О. Д., Надеждин С. В. Морфология плаценты при беременности на фоне железодефицитной анемии. *Архив патологии*. 2007;69(2):31-32.
4. Simpson L. L. Maternal medical disease: risk of antepartum fetal death. *Seminars in Perinatology*. 2002;26(1):42-50. doi:10.1053/sper.2002.29838.
5. Chu S. Y., Kim S. Y., Lau J., Schmid C. H., Dietz P. M., Callaghan W. M., Curtis K. M. Maternal obesity and risk of stillbirth: a metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007;197(3):223-228. doi: 10.1016/j.ajog.2007.03.027.
6. Singer D. B., Macpherson T. A. Fetal death and the macerated stillborn fetus: textbook of fetal and perinatal pathology. Ed by Wigglesworth J. S., Singer D. B. 2 ed. Blackwell Science; 1998:233-250.
7. Fox H., Sebire N. Pathology of the Placenta. 3 ed. Saunders Elsevier; 2007.
8. Man J., Hutchinson J. C., Heazell A. E., Ashworth M., Jeffrey I., Sebire N. J. Stillbirth and intrauterine fetal death: role of routine histopathological placental findings to determine cause of death. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2016;48(5):579-584. doi:10.1002/uog.16019.
9. Man J., Hutchinson J. C., Ashworth M., Heazell A. E., Jeffrey I., Sebire N. J. Stillbirth and intrauterine fetal death: contemporary demographic features of >1000 cases from an urban population. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2016;48(5):591-595. doi:10.1002/uog.16021.
10. Pacora P., Romero R., Jaiman S., Erez O., Bhatti G., Panaitescu B., Benschalom-Tirosh N., Jung E. J., Hsu C. D., Hassan S. S., Yeo L., Kadar N. Mechanisms of death in structurally normal stillbirths. *Journal of Perinatal Medicine*. 2019;47(2):222-240. doi:10.1515/jpm-2018-0216.
11. Man J., Hutchinson J. C., Heazell A. E., Ashworth M., Levine S., Sebire N. J. Stillbirth and intrauterine fetal death: factors affecting determination of cause of death at autopsy. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2016;48(5):566-573. doi:10.1002/uog.16016.

REFERENCES

1. Khomenko V. A., Bezuglaya O. A., Mogilevkina I. A. Antenatal death: what the peculiarities of such pregnancies are? *Tavricheskiy Mediko-Biologicheskiy Vestnik*. 2012;15(2-2):201-203. (In Russ).
2. Silver R. M., Varner M. W., Reddy U., Goldenberg R., Pinar H., Conway D., Bukowski R., Carpenter M., Hogue C., Willinger M., Dudley D., Saade G., Stoll B. Work-up of stillbirth: a review of the evidence. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007;196(5):433-444. doi: 10.1016/j.ajog.2006.11.041.
3. Pavlova T. V., Petrukhin V. A., Zhilyaeva O. D., Nadezhdin S. V. Placental morphology in pregnancy in the presence of iron-deficiency anemia. *Archive of pathology*. 2007;69(2):31-32. (In Russ).
4. Simpson L. L. Maternal medical disease: risk of antepartum fetal death. *Seminars in Perinatology*. 2002;26(1):42-50. doi:10.1053/sper.2002.29838.
5. Chu S. Y., Kim S. Y., Lau J., Schmid C. H., Dietz P. M., Callaghan W. M., Curtis K. M. Maternal obesity and risk of stillbirth: a metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007;197(3):223-228. doi: 10.1016/j.ajog.2007.03.027.
6. Singer D. B., Macpherson T. A. Fetal death and the macerated stillborn fetus: textbook of fetal and perinatal pathology. Ed by Wigglesworth J. S., Singer D. B. 2 ed. Blackwell Science; 1998:233-250.
7. Fox H., Sebire N. *Pathology of the Placenta*. 3 ed. Saunders Elsevier; 2007.
8. Man J., Hutchinson J. C., Heazell A. E., Ashworth M., Jeffrey I., Sebire N. J. Stillbirth and intrauterine fetal death: role of routine histopathological placental findings to determine cause of death. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2016;48(5):579-584. doi:10.1002/uog.16019.
9. Man J., Hutchinson J. C., Ashworth M., Heazell A. E., Jeffrey I., Sebire N. J. Stillbirth and intrauterine fetal death: contemporary demographic features of >1000 cases from an urban population. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2016;48(5):591-595. doi:10.1002/uog.16021.
10. Pacora P., Romero R., Jaiman S., Erez O., Bhatti G., Panaitescu B., Benshalom-Tirosh N., Jung E. J., Hsu C. D., Hassan S. S., Yeo L., Kadar N. Mechanisms of death in structurally normal stillbirths. *Journal of Perinatal Medicine*. 2019;47(2):222-240. doi:10.1515/jpm-2018-0216.
11. Man J., Hutchinson J. C., Heazell A. E., Ashworth M., Levine S., Sebire N. J. Stillbirth and intrauterine fetal death: factors affecting determination of cause of death at autopsy. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2016;48(5):566-573. doi:10.1002/uog.16016.

ВЛИЯНИЕ РАФИНИРОВАННОГО ВЫСОКОСАХАРОЗНОГО РАЦИОНА НА СОСТОЯНИЕ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБА И ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА КРЫС

Колесник К. А.¹, Северинова С. К.²

¹Кафедра детской стоматологии, ²кафедра ортопедической стоматологии, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Колесник Камилла Александровна, заведующая кафедрой детской стоматологии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», профессор, доктор медицинских наук, e-mail: nalivkina2009@mail.ru

For correspondence: Kolesnik Kamila Aleksandrovna, Department of Pediatric Dentistry, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: nalivkina2009@mail.ru

Information about authors:

Kolesnik K. A., <https://orcid.org/0000-0003-4691-1857>

Severinova S. K., <http://orcid.org/0000-0002-3907-0386>

РЕЗЮМЕ

Цель работы – изучить влияние углеводного диспергированного питания на состояние твердых тканей зуба, ткани десны, костную ткань альвеолярного отростка челюстей, слизистой оболочки желудка крыс. Материал и методы. Исследования были выполнены на 15 белых крысах линии Wistar. Оценивали состояние зубов (количество и глубину кариозных полостей), степень атрофии альвеолярного отростка челюстей. Использовали биохимические методы для определения в гомогенатах альвеолярной кости активности эластазы и общей протеолитической активности, щелочной и кислой фосфатазы, концентрацию кальция и фосфора с вычислением коэффициента соотношения концентрации кальция к фосфатам, в гомогенатах десны определяли содержание малонового диальдегида и активность каталазы, маркеры воспаления (активность эластазы, общей протеолитической активности). Результаты. Высокосахарозный рафинированный рацион формировал морфологические изменения основных структурных компонентов слизистой оболочки желудка крыс, способствовал повышению интенсивности кариеса и степени тяжести кариозного процесса, увеличению степени атрофии альвеолярного отростка челюстей. В костной ткани челюстей определялось достоверное снижение общей протеолитической активности, отмечался рост активности кислой и щелочной фосфатазы. В тканях десны выявлялась резкая интенсификация перекисного окисления липидов (увеличение содержания малонового диальдегида) на фоне подавления антиоксидантной защиты по показателям активности каталазы.

Ключевые слова: диета, костный метаболизм, маркеры воспаления, ткани пародонта.

INFLUENCE OF REFINED HIGH-SUCROSE DIET ON THE STATE OF DENTAL AND PERIODONTAL TISSUES OF RATS

Kolesnik K. A., Severinova S. K.

Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

The aim of this work is to study the effect of dispersed carbohydrate nutrition on the state of hard tooth tissues, gum tissue, bone tissue of the alveolar process of the jaws, and the gastric mucosa of rats. Material and methods. The studies were performed on 15 white Wistar rats. The condition of the teeth (the number and depth of carious cavities), the degree of atrophy of the alveolar process of the jaws were assessed. Biochemical methods were used to determine elastase activity and total proteolytic activity, alkaline and acid phosphatase, calcium and phosphorus concentration in alveolar bone homogenates, calculating the ratio of calcium to phosphate concentration; in gingival homogenates, malondialdehyde content and catalase activity, inflammation markers (elastase activity, general proteolytic activity). Results. Highly sucrose refined diet formed morphological changes in the main structural components of the gastric mucosa of rats, increased the intensity of caries and the severity of the carious process, increased the degree of atrophy of the alveolar process of the jaws. In the bone tissue of the jaws, a significant decrease in the total proteolytic activity was determined; an increase in the activity of acid and alkaline phosphatase was noted. In the gingival tissues, a sharp intensification of lipid peroxidation (an increase in the content of malondialdehyde) was detected against the background of suppression of antioxidant protection in terms of catalase activity.

Key words: diet, bone metabolism, markers of inflammation, periodontal tissues

В последнее десятилетие наблюдается тенденция к снижению уровня как стоматологического, так и соматического здоровья в детской популяции [1]. В практическом здравоохранении оказание

стоматологической помощи пациентам с коморбидной патологией является серьезной медицинской и социальной проблемой в силу значительной частоты осложнений, недостаточной эффективности

ности проводимых лечебно-профилактических мероприятий. Наше внимание привлекли данные официальной статистики, которые демонстрируют, что в структуре соматической патологии у детей и подростков болезни органов пищеварения по первичной и общей заболеваемости занимают второе-третье место. Такие показатели обусловлены действием многих факторов на организм ребенка - нерациональное питание, увеличение в рационе доли некачественных и генно-модифицированных продуктов, гиподинамия, стрессы, вредные привычки, экологические триггеры, которые истощают компенсаторно- адаптационные системы.

Анализ данных литературы свидетельствует о повышении распространенности и интенсивности кариеса зубов, частоты воспалительных заболеваний тканей пародонта, слизистой оболочки рта у детей и подростков с гастродуоденальной патологией [2,3]. У пациентов с зубочелюстными аномалиями на фоне патологии пищеварительного тракта выявлена дисфункция костного ремоделирования, которая проявлялась снижением маркера формирования и повышением маркеров костной резорбции [4]. Установлено, что у крыс при употреблении высокосахарозных рафинированных продуктов формируется паттерн морфологических изменений слизистой оболочки желудка [5].

Цель нашего исследования – изучить влияние углеводного диспергированного питания на состояние твердых тканей зуба, ткани десны, костную ткань альвеолярного отростка челюстей, слизистой оболочки желудка крыс

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование выполнили на 15 белых крысах линии Вистар (самцы и самки) стадного разведения, которые с 21-дневного возраста находились на диете Стефана - рафинированном высокосахарозном рационе с избыточным содержанием рафинированного сахара и жиров и дефицитом по содержанию кальция, фосфора и белка. Изучали морфоструктуру фундального отдела желудка в динамике онтогенеза: поздний молочный (21 сутки), поздний пубертат (60 суток), ранний половозрелый возраст (90 суток).

Контрольную группу (n=6) составили интактные животные, находящиеся на стандартном рационе вивария.

Животных выводили из эксперимента под тиопенталовым наркозом путём вскрытия сосудов сердца. При осуществлении экспериментального исследования руководствовались требованиями «Европейской конвенции защиты позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях», принятой в г. Страсбург, 1986.

Для гистологического исследования слизистой оболочки фундального отдела желудка материал фиксировали в 10% нейтральном формалине и заливали в парафин. Поперечные срезы стенки желудка толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Морфометрические исследования объектов проводили на компьютерном комплексе, в состав которого входят: микроскоп Olympus BX-41, цифровой фотоаппарат Olympus C 5050Z с пятимегапиксельной матрицей, персональный компьютер Athlon XP 2200+ Mh, DDR RAM 512 m, HDD 128 Gb, video: GeForce FX5200 128Mb, оборудованный платой видеозахвата, соединенный с цифровой камерой с помощью USB интерфейса и видеосигнала. Для получения параметров объектов полученные цифровые изображения загружали в оригинальную компьютерную программу «Morpholog». В процессе изучения гистологических препаратов определяли среднее количество эпителиальных клеток в главной железе, среднее количество клеток ямочного эпителия в одной желудочной ямке; железисто-ямочный эпителиально-клеточный индекс главных желез, эпителиальную формулу главной железы (долю главных, париетальных, луночных экзокриноцитов и мукоцитов от общего количества эпителиальных клеток железы), площадь сечения ядер и цитоплазмы главных, париетальных, луночных экзокриноцитов и мукоцитов; плотность расположения желез на 1 мм²; длину железы (расстояние от основания железы до дна ямки) толщину мышечной пластинки; площадь сечения ядер гладких миоцитов (ГМ) мышечной пластинки; количество ядер ГМ мышечной пластинки на стандартной площади среза (400 мкм²).

У крыс экспериментальных групп оценивали состояние зубов (количество и глубину кариозных полостей), степень атрофии альвеолярного отростка нижней челюсти [6] в гомогенатах кости определяли активность протеаз – эластазы и общей протеолитической активности (ОПА); активность костных фосфатаз – щелочной (ЩФ) и кислой фосфатазы (КФ) [7]; концентрацию кальция и фосфора с вычислением коэффициента соотношения концентрации кальция к фосфатам (Ca/P). В гомогенатах десны определяли содержание малонового диальдегида (МДА) и активность каталазы, а также маркеры воспаления (активность эластазы и ОПА) [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствовали о том, что нивелирование механической стимуляции при употреблении диспергированной пищи и высокосахарозные рафинированные продукты уже до 90-го дня онтогенеза формировали морфологические изменения основных структурных компонентов слизистой оболочки желудка (СОЖ), а именно, сокращение длины собственных желез, истончение

мышечной пластинки СОЖ, уменьшение объема ядер и цитоплазмы экзокриноцитов у экспериментальных животных.

Результаты исследования продемонстрировали активизацию кариозного процесса у животных, находящихся на диете Стефана. Наблюдалось увеличение количества кариозных полостей в среднем в 2 раза ($p < 0,05$) и глубины поражения кариесом в среднем в 2,4 раза ($p < 0,001$) по сравнению с интактными животными. У крыс, которые употребляли высокосахарозный рафинированный рацион, отмечалось достоверное увеличение степени атрофии альвеолярного отростка челюсти до $16,4 \pm 0,3\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля ($14,3 \pm 0,9\%$). Зарегистрированные атрофические изменения в тканях альве-

олярного отростка челюстей у крыс экспериментальной группы побудило нас к исследованию состояния белкового и минерального обмена в данной структуре. В научных исследованиях А.П. Левицкого с соавторами доказано, что активность протеиназ, участвующих в переваривании проколлагена в коллаген, коррелирует с уровнем общей протеолитической активности (ОПА), а активность коллагенолитических ферментов коррелирует с уровнем активности эластазы костной ткани [9].

В нашем исследовании для оценки состояния альвеолярного отростка челюстных костей крыс изучали динамику изменений активности этих групп протеаз. Результаты исследования обобщены в таблице 1.

Таблица 1

Влияние высокосахарозного рафинированного рациона на активность протеаз и фосфатаз альвеолярной кости крыс

Группы	ОПА, нкат/г	Активность эластазы, мкат/кг	Активность ЩФ, мкат/г	Активность КФ, мкат/г
Контроль	$496,03 \pm 26,19$	$5,59 \pm 0,57$	$84,07 \pm 2,95$	$3,53 \pm 0,21$
Крысы на диете Стефана	$407,06 \pm 18,21$ $p < 0,02$	$8,24 \pm 0,61$ $p < 0,01$	$112,37 \pm 4,7$ $p < 0,001$	$5,9 \pm 0,49$ $p < 0,001$

Примечания: p – достоверность отличий от показателей интактных крыс

Было определено, что у крыс под влиянием углеводного диспергированного питания формировалось достоверное снижение ОПА в костной ткани челюстей ($p < 0,05$), что свидетельствовало о торможении синтеза органического матрикса костной ткани животных. Моделирование алиментарного гастрита сопровождалось усилением гидролиза белковой основы костной ткани, о чем говорило достоверное ($p < 0,01$) повышение активности костной эластазы в 1,5 раза по сравнению с группой контроля.

Кроме выявленных нарушений в белковом метаболизме отмечались и нарушения процессов минерализации костей, о чем можно было судить по активности фосфатаз в костной ткани челюстей (таблица 1). Костная ткань выступает как депо минеральных компонентов, их недостаточное поступление с пищей обеспечивает высвобождение этих элементов из гидроксиапатита костной ткани [10,11].

Разрушение гидроксиапатита происходит под действием КФ остеокластов. У крыс, которые находились на диете Стефана, отмечался рост активности КФ на 25,2% ($p < 0,001$), что свидетельствовало об интенсификации резорбции костной ткани.

Параллельно с увеличением активности КФ в костной ткани альвеолярного отростка челюстей у крыс, которым моделировали алиментарный

гастрит в среднем в 1,7 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой животных повышалась активность ЩФ, которая является маркером функциональной активности остеобластов. Так как активизация костной ЩФ наблюдается при интенсификации процессов минерализации, в нашем исследовании повышение активности этого фермента можно трактовать как результат компенсаторной реакции на действие патологических факторов.

Углеводное диспергированное питание приводило к резкому снижению концентрации кальция в костной ткани альвеолярного отростка челюстей с $5,18 \pm 0,43$ до $3,21 \pm 0,41$ ммоль/кг ($p < 0,01$). Диета не оказала существенного влияния на содержание неорганических фосфатов в костной ткани челюстей. Была определена лишь тенденция к снижению этого показателя, но неподтвержденная статистически. Абсолютные значения уровня кальция и неорганических фосфатов в костной ткани не всегда отражают качество гидроксиапатита. Более четко характеризует это свойство основного минерала костной ткани коэффициент соотношения концентрации кальция к фосфатам (Ca/P). У интактных крыс этот коэффициент был равен 1,41. Диета Стефана сводила это соотношение до 1,01, что свидетельствует об уменьшении доли кальция в кристаллах гидроксиапатита и является негативным фактором, так как снижается резистентность

кристаллов гидроксиапатита и костной ткани в целом к неблагоприятным воздействиям. Таблица 2 демонстрирует влияние углеводного дисперги-

рованного питания на состояние антиоксидантно-прооксидантной системы и активность маркеров воспаления в гомогенатах десны.

Таблица 2

Влияние высокосахарозного рафинированного рациона на показатели антиоксидантно-прооксидантной системы и маркеров воспаления в десне крыс

Группы	ОПА, нкат/г	Активность КФ, нкат/кг	Содержание МДА, ммоль/кг	Активность каталазы, мкат/кг
Контроль	205,4± 15,7	27,24 ± 2,05	22,31± 0,96	13,11± 0,87
Крысы на диете Стефана	267,8± 17,9 р <0,05	32,27 ± 1,63 р >0,05	32,28± 0,89 р <0,001	11,34± 1,05 р >0,05

Примечания: р – достоверность отличий от показателей интактных крыс

Данные таблицы показывают, что в тканях десны крыс, которые находились на высокосахарозной рафинированной диете, определялось достоверное повышение ОПА на 23,3% ($p < 0,05$) и незначительное увеличение активности КФ на 15,6% ($p > 0,05$). Высокосахарозный рафинированный рацион провоцировал усиление процессов липопероксидации в тканях десны крыс, о чем свидетельствовало повышение содержания МДА в 1,45 раза ($p < 0,001$). При этом отмечалось снижение активности основного антиоксидантного фермента – каталазы на 13,4%, однако этот показатель достоверно не отличался от аналогичного у интактных животных.

ВЫВОДЫ

1. У крыс, находящихся с позднего молочного до раннего половозрелого возраста на высокосахарозном рафинированном рационе наблюдается значительное повышение интенсивности кариеса и степени тяжести кариозного процесса, а также увеличение степени атрофии альвеолярного отростка челюсти. Развитие остео дистрофических изменений в тканях альвеолярного отростка челюстей у крыс связано с нарушениями в белковом и минеральном обмене.

2. Под влиянием углеводного диспергированного питания у крыс происходят изменения в тканях десны: развитие воспалительной реакции и интенсификация липопероксидации на фоне снижения антиоксидантной защиты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Полунина Н. В. Состояние здоровья детей в современной России и пути его улучшения. Вестник Росздравнадзора. 2013;5:17-24.

2. Гонтарев С. Н., Рыжова И. П., Гонтарева И. С. Особенности сочетанной патологии орга-

нов полости рта и органов пищеварения при отсутствии информационного обеспечения системы обследования подростков Вестник новых медицинских технологий. 2017;24(4):122-126.

3. Штомпель А. В. Роль дефензинов в патогенезе основных стоматологических заболеваний у детей с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Современная стоматология. 2018;1(90):50.

4. Колесник К. А., Калиниченко Т. А., Сиротченко Т. А. Метаболические аспекты остеопении у подростков с зубочелюстными аномалиями на фоне хронической патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Таврический медико-биологический вестник. 2017;20 (1):16-20.

5. Калініченко Ю. А., Сиротченко Т. А., Бобришева А. О. Вплив м'якого рафінованого високосахарозного раціону на морфогенез слизової оболонки шлунку щурів. Морфологія. 2012;6(4):46-50.

6. Николаева А. В., Розовская Е. С. Экспериментальные дистрофии тканей пародонта. БЭ-БИМ. 1965;60(7):46-49.

7. Левицкий А. П., Макаренко О. А., Деньга О. В. и др. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза. Киев, ГФЦ МЗУ;2005.

8. Левицкий А. П., Деньга О. В., Макаренко О. А. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости. Одесса; 2010.

9. Левицкий А. П., Макаренко О. А., Ходаков І. В., Зеленіна Ю. В. Ферментативний метод оцінки стану кісткової тканини. Одеський медичний журнал. 2006;3:17-21.

10. Волкова Л. Ю. Алиментарные факторы формирования костной ткани у детей и подростков. пути профилактики возможных нарушений. Вопросы современной педиатрии. 2015;14(1):124-131.

11. Merrilees M. J., Smart E. J. Effects of diary food supplements on bone mineral density in teenage girls. European Journal of Nutrition. 2000;39(6):256-262.

REFERENCES

1. Polunina N.V. The state of children's health in modern Russia and ways to improve it. *Roszdraznador Bulletin*. 2013;5:17-24.
2. Gontarev SN, Ryzhova IP, Gontareva IS, et al. Features of combined pathology of the oral cavity and digestive organs in the absence of information support for the adolescent examination system *Bulletin of new medical technologies*. 2017;24(4):122-126.
3. Shtompel A.V. The role of defensins in the pathogenesis of major dental diseases in children with chronic diseases of the gastrointestinal tract. *Modern dentistry*. 2018;1(90):50.
4. Kolesnik K.A., Kalinichenko T.A., Sirotchenko T.A. Metabolic aspects of osteopenia in adolescents with dentoalveolar anomalies against the background of chronic pathology of the upper gastrointestinal tract. *Tavrishesky medical and biological bulletin*. 2017;20(1):16-20.
5. Kalinichenko, Yu.A., Sirotchenko T.A., Bobrisheva A.O. Infusion of a mild refined high-sucrose race on the morphogenesis of the mucous membrane of the shlunov. *Morphology*. 2012;6(4):46-50.
6. Nikolaeva A.V., Rozovskaya E.S. Experimental dystrophies of periodontal tissues. *BABIM*. 1965;60(7):46-49.
7. Levitskiy A.P., Makarenko O.A., Denga O.V. Experimental methods of research of stimulants of osteogenesis. Kiev, State Pharmaceutical Center MZU; 2005.
8. Levitsky AP, Denga OV, Makarenko OA et al. Biochemical markers of inflammation of the tissues of the oral cavity. Odessa;2010.
9. Levitskiy A.P., Makarenko O.A., Khodakov I.V., Zelenina Yu.V. Enzymatic method of assessment of the stonework. *Odesky medical journal*. 2006;3:17-21.
10. Volkova L.Yu. Alimentary factors of bone tissue formation in children and adolescents. ways to prevent possible violations. *Questions of modern pediatrics*. 2015;14(1):124-131.
11. Merrilees M. J., Smart E. J. Effects of diary food supplements on bone mineral density in teenage girls. *European Journal of Nutrition*. 2000;39(6): 256–262.

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ АНКЕТИРОВАНИЯ СТУДЕНТОВ СТАРШИХ КУРСОВ МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ПО ВОПРОСАМ РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ИНФЕКЦИЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И ЛОР-ОРГАНОВ У ДЕТЕЙ

Косенко И. М., Орманжи Е. А.

Кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, 194100, ул. Литовская, д.2, Санкт-Петербург, Россия

Для корреспонденции: Косенко Ирина Максимовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», e-mail: ikos2511@yandex.ru

For correspondence: Irina M. Kosenko, PhD, Assistant Professor of the Department of Pharmacology with a course in Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: ikos2511@yandex.ru

Information about authors:

Kosenko I. M., <http://orcid.org/0000-0003-4353-7273>

Ormanzhi E. A., <https://orcid.org/0000-0002-9858-810X>

РЕЗЮМЕ

Несмотря на наличие стандартов лечения и клинических рекомендаций, вопросы выбора рациональной антибиотикотерапии первой линии в лечении инфекций верхних дыхательных путей и ЛОР-органов у детей остаются актуальными. Знания об этиологии инфекций и стратегии рационального применения системных антибиотиков формируются у студентов медицинских вузов на старших курсах. Поэтому целью настоящего исследования является проведение анализа знаний студентов 6 курса медицинского университета по вопросам этиологии и антибиотикотерапии инфекций верхних дыхательных путей и ЛОР-органов у детей, а также сопоставление полученных результатов со знаниями по указанным вопросам участковых врачей-педиатров. В статье приведены результаты анкетирования 350 студентов-добровольцев 6 курса педиатрического факультета медицинского университета по вопросам этиологии и антибактериальной терапии инфекций верхних дыхательных путей и ЛОР-органов у детей, а также их сравнение с результатами многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования «ПАТРИОТ» (2011-2013 гг.), в котором участвовали врачи-педиатры из 18 городов России. Выявлено, что большинство студентов переоценивают роль золотистого стафилококка как основного возбудителя при остром среднем отите и остром тонзиллите (ангине) у детей. Основными средствами эмпирической антибактериальной терапии названы аминопенициллины, чаще ингибиторозащищенные, в то же время роль естественных пенициллинов при стрептококковом тонзиллите и амоксицилина при остром среднем отите и остром синусите недооценена. Среди участковых педиатров частота правильных ответов на вопросы, касающиеся этиологии и антибиотикотерапии этих заболеваний, была статистически значимо больше, чем у студентов. Установлено, что лишь 9,4% студентов и 6,1% врачей назначили бы антибиотики при неосложненном течении ОРВИ, однако в реальной клинической практике они были назначены в 59,6% случаев. Полученные данные свидетельствуют о различном уровне знаний среди студентов и врачей, а также о различии в подходах к рациональной антибиотикотерапии в теории и в реальной клинической практике.

Ключевые слова: респираторные инфекции у детей; рациональная антибактериальная терапия; анкетирование студентов и врачей-педиатров.

ANALYSIS OF THE RESULTS OF A SURVEY OF SENIOR STUDENTS OF THE MEDICAL UNIVERSITY ON RATIONAL ANTIBIOTIC THERAPY OF UPPER RESPIRATORY TRACT AND ENT ORGANS INFECTIONS IN CHILDREN

Kosenko I. M., Ormanzhi E. A.

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Despite the availability of clinical guidelines, the issues of choosing the optimal first-line antibiotic therapy in the treatment of infections of the upper respiratory tract and ENT organs in children still remain relevant. Knowledge of the etiology of infections and the rational apply of systemic antibiotics are formed in senior medical students. Therefore, the purpose of this study is to analyze the knowledge of 6th year students of a medical university on the etiology and antibiotic therapy of upper respiratory tract infections and ENT organs in children, as well as comparing the results with knowledge on these issues of pediatricians. The article presents the results of a survey among the 350 volunteer students of the 6th year of the pediatric faculty on the etiology and antibacterial treatment of upper respiratory tract infections and ENT organs in children. These data have been compared with the results of the large-scale multicenter study «PATRIOT» (2011-2013) among the pediatricians from 18 cities of Russia. It was revealed that most students overestimate the role of *Staphylococcus aureus* as the main pathogen in acute otitis media and acute tonsillopharyngitis (tonsillitis) in children. The main group

of empirical antibiotic therapy were called aminopenicillins, often inhibitor-protected, whereas the role of natural penicillins in streptococcal tonsillopharyngitis and amoxicillin in acute otitis media and acute sinusitis was underestimated. Among district pediatricians, the frequency of correct answers to questions regarding the etiology and antibiotic therapy of these diseases was significantly higher than among students. It was found that only 9.4% of students and 6.1% of doctors would prescribe antibiotics for uncomplicated acute respiratory infection (ARI), but in real clinical practice they were prescribed in 59.6% of cases. These data indicate a different level of knowledge between students and doctors, as well as the difference in approaches to rational antibiotic therapy in theory and in real practice.

Key words: children respiratory tract infections, rational antibacterial therapy, survey of students and pediatricians.

Антибиотикотерапия – неотъемлемая часть лечения большинства инфекционных заболеваний. Но параллельно с широким использованием антибактериальных средств формируется и распространяется устойчивость микроорганизмов к этим препаратам. В результате снижается эффективность профилактики и лечения инфекционных болезней человека, увеличивается тяжесть и длительность течения этих заболеваний, что способствует повышению летальности и ухудшению показателей здоровья населения [1; 2]. При этом со временем стало очевидно, что рост количества зарегистрированных антибиотиков не способствует снижению антибиотикорезистентности [3; 4; 5]. Ключевыми моментами, определяющими высокую актуальность отмеченной проблемы, являются нерациональное использование препаратов, самолечение, недостаточный контроль над реализацией антибиотиков среди населения, а также неосведомленность многих специалистов о механизме и спектре действия этих лекарств [6]. Учитывая сложившуюся ситуацию, главной составляющей сдерживания антибиотикорезистентности является разумное ограничение потребления антибиотиков в амбулаторной практике и рационализация их использования [2].

Наибольшее количество антибактериальных препаратов назначается врачами первичного звена для лечения наиболее частой патологии у детей: инфекций дыхательных путей, прежде всего верхних, и ЛОР-органов [7]. Безусловно, главный принцип антибактериальной терапии – использование антибиотиков только при бактериальной инфекции (доказанной или высоко вероятной), требующей обязательного проведения этиотропной терапии, так как в противном случае велика возможность развития осложнений и неблагоприятных исходов [8]. Поскольку антибиотики – этиотропные препараты специфического действия, назначать их надо в соответствии с чувствительностью возбудителя (или возбудителей) заболевания [9]. Наиболее распространенный возбудитель респираторных бактериальных инфекций у детей (внебольничных пневмоний, острых средних отитов, острых синуситов) – *Streptococcus pneumoniae* (пневмококк). Менее частый, но также значимый возбудитель – *Haemophilus influenzae* (гемофиль-

ная палочка). В комбинации с пневмококком и гемофильной палочкой в развитии бактериальных респираторных инфекций может участвовать еще один возбудитель – *Moraxella catarrhalis* (моракселла). Возбудитель бактериального тонзиллофарингита – *Streptococcus pyogenes* (пиогенный стрептококк, бета-гемолитический стрептококк группы А). Необходимо учитывать уровень вторичной резистентности ведущих возбудителей и наличие индивидуальных факторов риска инфицирования лекарственно устойчивыми возбудителями [8; 10; 11; 12].

Частое неоправданное использование системных антибактериальных препаратов при респираторных инфекциях у детей остается чрезвычайно актуальным в России. Как показало многоцентровое исследование «ПАТРИОТ», около 70% детей с неосложненной острой респираторной вирусной инфекцией получают антибиотики в амбулаторных условиях (причем, в 8 из 18 городов антибиотики назначали в 100% случаев). Системные антибиотики получали 95% пациентов с острым бронхитом, 95% – с острым синуситом, 81,9% – с острым средним отитом [11; 12]. Остается актуальной и проблема выбора оптимальной антибиотикотерапии первой линии в лечении инфекций верхних дыхательных путей и ЛОР-органов [7; 8; 11-15].

Знания об этиологии инфекций, о стратегии рационального применения системных антибиотиков формируются у студентов медицинских вузов на старших курсах. В образовательных программах должно уделяться особое внимание вопросам рационального применения антибиотиков, особенно при респираторных инфекциях [2; 10; 16; 17].

Цель исследования: провести анализ знаний студентов 6 курса медицинского университета по вопросам этиологии и антибиотикотерапии инфекций верхних дыхательных путей и ЛОР-органов у детей, а также сопоставить полученные результаты со знаниями по указанным вопросам участковых врачей-педиатров.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было проведено анкетирование 350 студентов-добровольцев 6 курса педиатрического факультета Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

(СПбГПМУ). Анкета касалась этиологии и антибактериальной терапии заболеваний верхних дыхательных путей и ЛОР-органов у детей. В каждом вопросе предлагались готовые варианты ответов и давалась возможность привести собственный вариант. В большинстве вопросов предполагалось более одного правильного ответа. Ответы заносили в общую базу данных и анализировали путем подсчета суммарного количества ответов по каждому предлагаемому варианту, расчета процента правильных и неправильных ответов.

В ходе проведенного ранее масштабного многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования «ПАТРИОТ» (2011-2013 гг.), в котором приняли участие 701 участковый педиатр из 18 городов России (большинство врачей работало по специальности более 15 лет) с помощью специально разработанного опросника было выполнено добровольное анонимное анкетирование участковых педиатров по вопросам рациональной антибиотикотерапии. Аналогичные вопросы использовались и для анкетирования студентов. В публикациях по результатам исследования «ПАТРИОТ» приведены ответы педиатров, которые мы сравнили с

ответами студентов на соответствующие вопросы [11; 12]. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2010 и Statistica 12 с применением статистических функций для категориальных переменных. Межгрупповые различия показателей у студентов и участковых педиатров оценивали с помощью Хи²-теста Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Большинство респондентов-студентов полагают, что основной этиологический фактор при остром среднем отите – золотистый стафилококк (рис. 1а). Около половины (52,6%) дали правильный ответ на вопрос о преимущественном возбудителе острого тонзиллита (ангины) у детей – пиогенном стрептококке (рис. 1б). При этом сходное количество студентов выбрали ответ «золотистый стафилококк». Часть испытуемых не была осведомлена о том, что «пиогенный стрептококк» и «бета-гемолитический стрептококк группы А» – синонимы, о чем свидетельствуют ответы в графе «другое», где в большинстве случаев указывался последний (11,4% от общего числа ответов).



Рис. 1. Результаты анкетирования респондентов по вопросам этиологии острого среднего отита (а) и острого тонзиллита (ангины) (б) у детей. *ВЭБ – вирус Эпштейна–Барр. Красным цветом отмечены правильные ответы; цифрами указано абсолютное количество выбранных респондентами ответов и их доля от общего числа ответов (чел./%)

Большая часть студентов, принимавших участие в исследовании, считали предпочтительными при лечении основных инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей у детей препараты амоксициллин и амоксициллин/клавуланат (преимущественно амоксициллин/клавуланат) (рис. 2). При лечении острого тонзиллита только в 111

(31,7%) случаях были выбраны естественные пенициллины (в 23 – феноксиметилпенициллин, в 88 – бензилпенициллин), в то время как амоксициллин/клавуланат – в 261 (74,6%) случаев.

В ходе исследования оценивалось соответствие знаний студентов о возбудителях респираторных инфекций знаниям об антибактериальных пре-

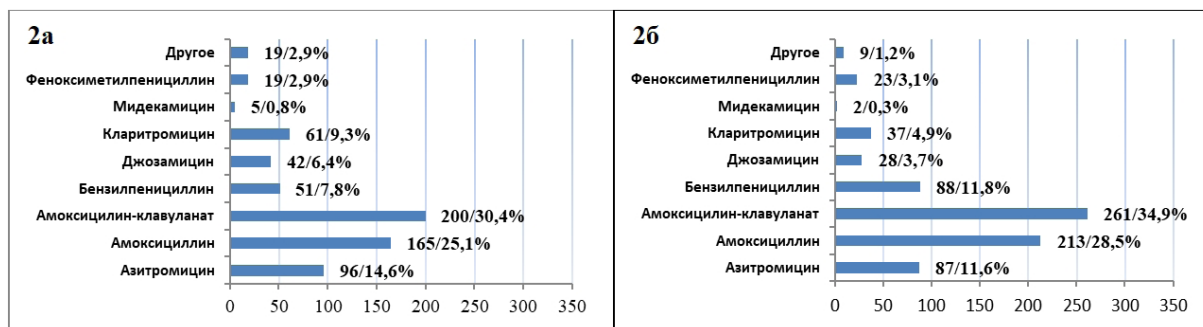


Рисунок 2. Результаты анкетирования респондентов по вопросам выбора антибиотика для лечения острого среднего отита (а) и острого тонзиллита (б) у детей. Цифрами указано абсолютное количество выбранных респондентами ответов и их доля от общего числа ответов (чел./%)

паратах, используемых для их лечения. При сравнении ответов отмечено следующее (рис. 3): в вопросах об остром тонзиллите распределение правильных и неправильных ответов о возбудителе и о лечении имело сходный характер; в ответах на вопросы об остром среднем отите выявлена противоположная картина.

Ответы о критериях выбора антибиотиков различались. Большинство студентов при выборе препаратов опирались на высокую эффективность, минимальную частоту (тяжесть) нежелательных реакций и хорошую переносимость (таблица).

В большинстве случаев представления участковых педиатров и студентов 6 курса об этиологии и лечении основных острых респираторных инфекций у детей различаются, при этом во всех вопросах врачи давали больше верных ответов по сравнению со студентами (таблица). В то же время было выявлено статистически значимое сходство в вопросе лечения острого тонзиллита – согласно

Национальным клиническим рекомендациям [18] и врачи, и студенты назначили бы «правильные» (рекомендуемые для эмпирической терапии) антибиотики менее чем в половине случаев (46,4% и 44,0% соответственно) (таблица). Также важно отметить, что в вопросах выбора антибактериального средства участковые педиатры по сравнению со студентами уделяют большее внимание доказательной базе, но меньшее – тяжести и частоте побочных эффектов [11].

В рамках исследования «ПАТРИОТ» сопоставлены результаты анкетирования участковых педиатров и реальная клиническая практика (проанализировано лечение 4952 пациентов в возрасте от 1 до 17 лет) [12]. Основными причинами обращения детей были ОРВИ (70,1%), острый бронхит (9,5%) и острый тонзиллофарингит (6,9%). В общей структуре назначаемых препаратов преобладали антибактериальные средства (74,7%), при этом педиатры преимущественно назначали амоксициллин и

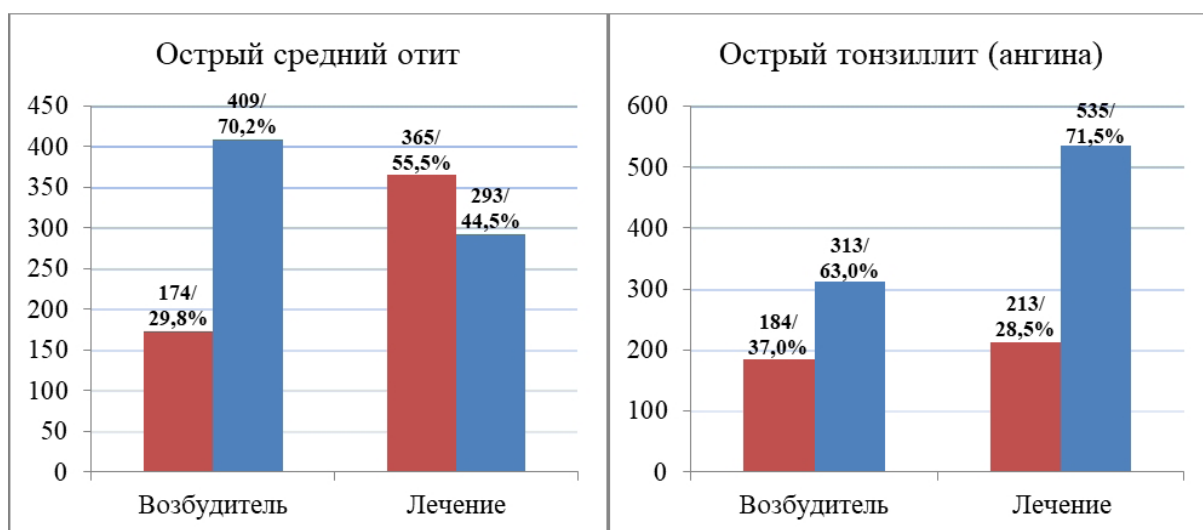


Рисунок 3. Результаты опроса по выбору препарата и знанию этиологии острых респираторных инфекций у детей. Красным цветом отмечены правильные ответы. Цифрами указано абсолютное количество выбранных респондентами ответов и их доля от общего числа ответов (чел./%)

Сравнение количества правильных ответов участковых педиатров (по данным исследования «ПАТРИОТ») и студентов 6 курса педиатрического факультета СПбГПУ

Вопрос анкеты	Респонденты		Chi2
	Студенты (n=350)	Педиатры (n=701)	
	чел./%	чел./%	
Возбудитель острого среднего отита	104/29,7%	341/48,6%	47,13 (p<0,001)
Лечение острого тонзиллита	154/44,0%	325/46,4%	0,71 (p>0,05)
Возбудитель острого тонзиллита	130/37,1%	357/50,9%	22,71 (p<0,001)
Лечение острого среднего отита	194/55,4%	540/77,0%	70,93 (p<0,001)
Лечение острого риносинусита	201/57,4%	510/72,8%	35,81 (p<0,001)
При выборе антибактериального средства следует руководствоваться: - эффективностью препарата - возможностью перорального приема препарата - побочными эффектами - доказательной базой	315/90,0%	613/87,4%	515,4 (p<0,001)
	175/50,0%	453/64,6%	
	313/89,4%	439/62,6%	
	155/44,3%	416/59,3%	
Общее количество респондентов	350/100%	701/100%	

амоксциллин/клавуланат (32,6 и 26,7% соответственно), что совпадает с данными, полученными при анкетировании студентов (рис. 2). Однако, назначение антибактериальной терапии часто было не обосновано: в 59,6% случаев она назначалась при неосложненном течении ОРВИ (рис. 4) [12].

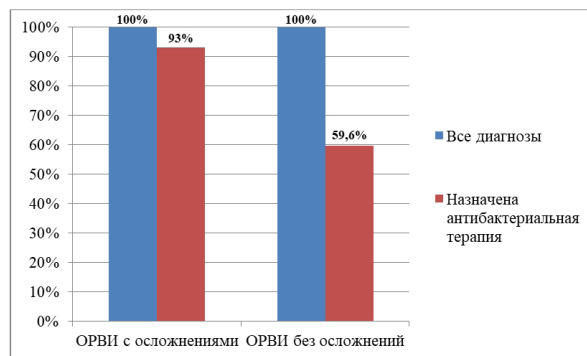


Рисунок 4. Частота назначения антибактериальной терапии при ОРВИ в реальной клинической практике (по данным исследования «ПАТРИОТ») [12]

Эти данные противоречат результатам анкетирования как врачей-педиатров, так и студентов: установлено, что лишь 6,1% врачей и 9,4% студентов назначили бы антибиотики при неосложненном течении ОРВИ (p>0,05).

ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе ответов студентов отмечено преувеличение роли золотистого стафилококка в эти-

ологии инфекций верхних дыхательных путей и ЛОР-органов у детей. В то же время известно, что, например, при остром среднем отите этот возбудитель является причиной заболевания менее чем в 10% случаев [19; 20]. Выбор подобного ответа, вероятно, связан с тем, что золотистый стафилококк наиболее часто колонизирует слизистые верхних дыхательных путей и полость среднего уха.

Анализ практики выбора антимикробных препаратов при лечении респираторных инфекций свидетельствует в целом о его соответствии существующим Национальным клиническим рекомендациям, согласно которым амоксициллин является препаратом выбора при лечении острого среднего отита, острого синусита и внебольничной пневмонии. Только при остром тонзиллите препараты выбора – естественные пенициллины (бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин), а амоксициллин – альтернативный препарат с меньшей кратностью приема [18; 19; 21]. Выявлен необоснованно высокий интерес студентов к ингибиторозащищенным аминопенициллинам при одномоментной недооценке значимости естественных пенициллинов при остром тонзиллите, амоксициллина при остром среднем отите и остром синусите.

При сравнении ответов студентов и участковых педиатров отмечен сходный характер ошибок, однако у врачей правильных ответов было значительно больше.

Результаты анкетирования продемонстрировали приверженность большинства студентов и врачей-педиатров назначению антибактериальной

терапии только при наличии осложнений. Однако в реальной клинической практике выявлена высокая частота необоснованного назначения системных антибиотиков при лечении острых респираторных инфекций у детей.

ВЫВОДЫ

Неоправданно частое использование системных антибактериальных препаратов при респираторных инфекциях у детей остается чрезвычайно актуальной проблемой, способствующей росту антибиотикорезистентности. Полученные в результате исследования данные свидетельствуют о недостаточном уровне знаний студентов 6 курса педиатрического факультета медицинского университета по сравнению с участковыми врачами-педиатрами по вопросам этиологии и антибиотикотерапии инфекций верхних дыхательных путей и ЛОР-органов у детей.

Необходимы активные образовательные меры, направленные на формирование у будущих и действующих врачей рациональной стратегии применения системных антибиотиков и сокращение их необоснованного использования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2a. Geneva: The Organization; 2001
2. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Российские практические рекомендации. Под ред. С. В. Яковлева, С. В. Сидоренко, В. В. Рафальского, Т. В. Спичак. М.: Престо; 2014.
3. Козлов Р. С. Резистентность к антимикробным препаратам как реальная угроза национальной безопасности. РМЖ. 2014;4:321-4.
4. Levy S. B., Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nat Med Rev.* 2004;10(12 Suppl):122-9. doi:10.1038/nm1145
5. Brussow H. Infection therapy: the problem of drug resistance - and possible solutions. *Microb Biotechnol.* 2017;10(5):1041-6. doi:10.1111/1751-7915.12777
6. Costelloe C., Metcalfe C., Lovering A., Mant D., Hay A. D. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal: journal.* 2010;340:c2096. doi:10.1136/bmj.c2096. — PMID 20483949
7. Заплатников А. Л., Гирина А. А., Леписева И. В. К вопросу о рациональной терапии острых респираторных инфекций у детей в условиях растущей антибиотикорезистентности. *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium medicum).* 2018;4:37-41.
8. Баранов А. А., Богомильский М. Р., Волков И. К., Геппе Н. А. Практические рекомендации по применению антибиотиков у детей в амбулаторной практике / Современные клинические рекомендации по антимикробной терапии. Выпуск 2. Под ред. Р. С. Козлова, А. В. Дехнича. Смоленск: МАКМАХ; 2007.
9. Hessen M. T., Kaye D. Principles of use of antibacterial agents. *Infect Dis Clin North Am.* 2004;18(3):435-50. doi: 10.1016/j.idc.2004.04.002
10. Лобзин Ю. В., Брико Н. И., Козлов Р. С. Резолюция Экспертного совета «Принципы рациональной антибиотикотерапии респираторных инфекций у детей. Сохраним антибиотики для будущих поколений». 31 марта 2018 г., Москва. *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium medicum).* 2018;(3):10-15.
11. Рачина С. А., Козлов Р. С., Таточенко В. К. и др. Анализ подходов к применению антибиотиков при инфекциях верхних дыхательных путей и ЛОР-органов у детей: результаты опроса участковых педиатров. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2016;18(1):20-32.
12. Рачина С. А., Козлов Р. С., Таточенко В. К. Практика лечения острых респираторных инфекций у детей в амбулаторно-поликлинических учреждениях РФ: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *Клиническая фармакология и терапия.* 2016;25(2):20-7.
13. Крамарев С. А. Рациональная антибиотикотерапия заболеваний респираторного тракта у детей. *Здоровье ребенка.* 2016;69(1):114-8.
14. Sanz E., Hernandez M. A., Kumari M., Ratchina S. Drug utilization in outpatient children. A comparison among Tenerife, Valencia, and Barcelona (Spain), Toulouse (France), Sofia (Bulgaria), Bratislava (Slovakia) and Smolensk (Russia). *Eur J Clin Pharmacol.* 2004; 60:127-134. doi: 10.1007/s00228-004-0739-y
15. Kourlaba G., Kourkouni E., Spyridis N. Antibiotic prescribing and expenditures in outpatient paediatrics in Greece, 2010-13. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(8):2405-2408. doi:10.1093/jac/dkv091
16. Яковлев С. В., Рафальский В. В., Сидоренко С. В. Рациональная антибактериальная терапия инфекций респираторного тракта у детей в амбулаторной практике (клинические рекомендации). *РМЖ.* 2015;23(3):115-117.
17. Заплатников А. Л., Гирина А. А., Леписева И. В. Алгоритмы стартовой этиотропной терапии при бактериальных инфекциях верхних дыхательных путей у детей. *Мед. совет.* 2016;(1):44-9.
18. Клинические рекомендации. Острый тонзиллофарингит. Министерство здравоохранения

Российской Федерации. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов; 2016.

19. Клинические рекомендации. Острый средний отит. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов; 2016.

20. Поляков Д. П. Затяжное течение острых средних отитов у детей раннего возраста (клинико-аудиологические аспекты). Автореф. дисс. канд. мед.наук. Москва; 2008.

21. Клинические рекомендации. Острый синусит. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов; 2016.

REFERENCES

1. World Health Organization WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2. Geneva: The Organization; 2001.
2. Strategy and tactics for the rational use of antimicrobial agents in outpatient practice: Russian practical recommendations. Edited by S. V. Yakovlev, S. V. Sidorenko, V. V. Rafal'skij, T. V. Spichak. Moscow: Presto, 2014:121(In Russ.).
3. Kozlov R. S. Antimicrobial resistance as a real threat to national security. *Russ Med J.* 2014;4:321-324 (In Russ.).
4. Levy S. B., Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nat Med Rev.* 2004;10(12 Suppl):122-129. doi:10.1038/nm1145
5. Brussow H. Infection therapy: the problem of drug resistance - and possible solutions. *Microb Biotechnol.* 2017;10(5):1041- 1046. doi:10.1111/1751-7915.12777
6. Costelloe C., Metcalfe C., Lovering A., Mant D., Hay A. D. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010;340:c2096. doi: 10.1136/bmj.c2096
7. Zaplatnikov A. L., Girina A. A., Lepiseva I. V. et al. On the rational treatment of acute respiratory infections in children in the context of increasing antibiotic resistance. *Pediatrics (Suppl. to Consilium medicum).* 2018;4:37-41 (In Russ.).
8. Baranov A. A., Bogomilsky M. R., Volkov I. K., Geppel N. A. Practical recommendations for the use of antibiotics in children in outpatient practice / Modern clinical guidelines for antimicrobial therapy. Vol. 2. Edited by R. S. Kozlov, A. V. Dekhnich. Smolensk: МАКМАН; 2007. (In Russ.).
9. Hessen M. T., Kaye D. Principles of use of antibacterial agents. *Infect Dis Clin North Am.* 2004; 18(3):435-450. doi: 10.1016/j.idc.2004.04.002
10. Lobzin Yu. V., Briko N. I., Kozlov R. S. Resolution of the Expert Council "Principles of rational antibiotic therapy of respiratory infections in children. Preserving antibiotics for future generations." March 31, 2018, Moscow. *Pediatrics (Suppl. to Consilium medicum).* 2018;3:10-5 (In Russ.).
11. Rachina S. A., Kozlov R. S., Tatochenko V. K., et al. Analysis of antibiotic approaches with upper respiratory tract infections and ENT organs in children: survey results district pediatricians. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2016;18(1): 20-32 (In Russ.).
12. Rachina S. A., Kozlov R. S., Tatochenko V. K. The practice of treating acute respiratory infections in children in outpatient facilities of the Russian Federation: results of a multicenter pharmacoepidemiological study. *Clinical pharmacology and therapy.* 2016;25(2): 20-7 (In Russ.).
13. Kramarev S. A. Rational antibiotic therapy of upper respiratory organs diseases. *Child's health.* 2016; 69(1):114-8 (In Russ.).
14. Sanz E., Hernandez M. A., Kumari M., Ratchina S. Drug utilization in outpatient children. A comparison among Tenerife, Valencia, and Barcelona (Spain), Toulouse (France), Sofia (Bulgaria), Bratislava (Slovakia) and Smolensk (Russia). *Eur J Clin Pharmacol.* 2004;60:127-134. doi: 10.1007/s00228-004-0739-y
15. Kourlaba G., Kourkouni E., Spyridis N. Antibiotic prescribing and expenditures in outpatient paediatrics in Greece, 2010-13. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(8):2405-2408. doi:10.1093/jac/dkv091
16. Yakovlev S. V., Rafalsky V. V., Sidorenko S. V. Rational antibacterial therapy of respiratory tract infections in children in outpatient practice (clinical recommendations). *Russ Med J.* 2015;23(3):115-7 (In Russ.).
17. Zaplatnikov A. L., Girina A. A., Lepiseva I.V. Algorithms for starting etiotropic therapy for bacterial infections of the upper respiratory tract in children. *Medical Council.* 2016;1:44-9 (In Russ.).
18. Acute otitis media. Clinical recommendations of the National Medical Association of Otorhinolaryngologist; 2016. (In Russ.).
19. Polyakov D. P. The prolonged course of acute otitis media in young children (clinical and audiological aspects). Abstract of dissertation for the degree of PhD. Moscow; 2008. (In Russ.).
20. Acute tonsillopharyngitis. Clinical recommendations of the National Medical Association of Otorhinolaryngologist; 2016. (In Russ.).
21. Acute sinusitis. Clinical recommendations of the National Medical Association of Otorhinolaryngologist; 2016. (In Russ.).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ЛЕЧЕНИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Коткас И. Е., Земляной В. П.

Кафедра факультетской хирургии имени И.И. Грекова, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, ул. Кирочная, д. 41, Россия, г. Санкт-Петербург

Для корреспонденции: Коткас Инна Евгеньевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии им. И.И. Грекова, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», e-mail: inna.kotkas@yandex.ru

For correspondence: Kotkas I. Evgen'evna, Phd, Associate Professor of Faculty Surgery named after I. I. Grekov, North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, e-mail: inna.kotkas@yandex.ru

Information about authors:

Kotkas I. E., <http://orcid.org/0000-0003-4605-9887>

Zemlyanoy V. P., <http://orcid.org/0000-0003-2329-0023>.

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Необходимость поиска наиболее эффективных способов восстановления функции печени при циррозе.

Цель. Оценка эффективности использования клеточных технологий при циррозе печени в эксперименте.

Материалы и методы. В эксперимент включено 132 особи мышей линии C57black в возрасте от 12 до 18 недель. Все особи разделены на 5 групп (по 30 особей в группах №1–№3, №5 и 12 особей в группе №4). Особи группы №5 выведены из эксперимента до его начала с целью определения нормальной массы печени и селезенки. Особям групп №1–№4 была создана модель цирроза печени. Особи 4 группы через 30 дней после начала формирования модели, были выведены из эксперимента с целью подтверждения наличия цирроза печени. Особям группы №1 внутривенно вводились стволовые клетки. Особям группы №2 внутрипортально вводились стволовые клетки. Особям группы №3 введение стволовых клеток не проводилось. Через 30 дней после проведения клеточной терапии оценивались изменения у особей всех трех групп.

Результаты. На фоне применения клеточной терапии наибольшее снижение массы печени отмечается в группе №2 (внутрипортальное введение стволовых клеток), где масса печени превышает нормальные показатели на 7%. На втором месте находится группа №1 (внутривенное введение стволовых клеток), где масса печени выше нормальной на 17%. В 3-й группе масса печени превышает нормальные показатели на 25,3%. Масса селезенки через 30 суток после применения клеточных технологий во второй группе отличалась от нормальных показателей на 0,01г; в группе №1 - на 0,06г; в группе №3 - на 0,1г. Уровень общего белка через 30 суток после введения стволовых клеток в группе №1 увеличился на 5,9%; в группе №2 на 28,8%; в группе №3 на 1,1%. Уровень альбумина увеличился на 11% в группе №1, на 33,8% в группе №2 и остался без изменений в группе №3. Уровень АЛТ в группе №1 снизился на 32,3%, в группе №2 на 48,1%, в группе №3 остался без изменений. Уровень АСТ снизился на 7% в группе №1, на 25,9% в группе №2 и остался без изменений в группе №3. Показатели щелочной фосфатазы снизились на 3,9% в группе №1, на 14,3% в группе №2 и не улучшились в группе №3.

Заключение. Использование клеточных технологий при циррозе печени способствует более быстрому восстановлению функции печени при внутрипортальном введении клеточных структур.

Ключевые слова: цирроз печени; стволовые клетки; клеточные технологии; репаративная регенерация печеночной ткани.

EFFICACY OF STEM CELL USE IN THE TREATMENT OF LIVER CIRRHOSIS (EXPERIMENTAL STUDY)

Kotkas I. E., Zemlyanoy V. P.

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Rationale. The need to find the most effective ways to restore liver function in cirrhosis. Goal. To evaluate the effectiveness of using cellular technologies in liver cirrhosis in an experiment.

Materials and methods. The experiment included 132 individuals of c57black mice aged 12 to 18 weeks. All individuals are divided into 5 groups (30 individuals in groups №1–№3, №5 and 12 individuals in group №4). Individuals of group 5 were removed from the experiment before it began in order to determine the normal weight of the liver and spleen. A model of liver cirrhosis was created for individuals of groups 1–4. Group 4 individuals were removed from the experiment 30 days after the model was formed to confirm the presence of liver cirrhosis. Individuals of group 1 were given intravenous stem cells. Individuals of group 2 were intraportally injected with stem cells. Individuals of group 3 were not injected with stem cells. Changes in all three groups were evaluated 30 days after cell therapy.

Results. Against the background of cell therapy, the greatest decrease in liver mass is observed in group 2 (intraportal administration of stem cells), where the liver mass exceeds normal values by 7%. In second place is group 1 (intravenous administration of stem cells), where the liver mass is higher than normal by 17%. In group 3, the liver mass exceeds normal values by 25.3%. The spleen mass 30 days after the application of cell technologies in the second group differed from normal values by 0.01 g; in group 1-by 0.06 g; in group 3-by 0.1 g. The level of total protein 30 days after the introduction of stem cells in group 1 increased by 5.9%; in group 2 by 28.8%; in group 3 by 1.1%. Albumin levels increased by 11% in group 1, 33.8% in group 2, and remained unchanged in group 3. The ALT level in group 1 decreased by 32.3%, in group 2 by 48.1%, and in group 3 remained unchanged. The AST level decreased by 7% in group 1, by 25.9% in group 2, and remained unchanged in group 3. Indicators of alkaline phosphatase decreased by 3.9% in group 1, by 14.3% in group 2, and did not improve in group 3.

Conclusion. The use of cellular technologies in liver cirrhosis contributes to a faster recovery of liver function when intraportal introduction of cellular structures.

Key words: cirrhosis; stem cells; cellular technologies; repair regeneration of hepatic tissue.

Цель исследования: оценка эффективности использования клеточных технологий при циррозе печени в эксперименте.

Цирроз печени относится к завершающему этапу развития хронических заболеваний печени, возникших на фоне различных этиологических факторов (вирусных гепатитов, неалкогольной жировой болезни печени, токсических воздействий алкоголя, лекарственных препаратов, химических агентов и т.д.) [1; 2; 3]. Ежегодное увеличение количества пациентов с подобной патологией, отсутствие других радикальных способов лечения кроме трансплантации печени, способствует поиску альтернативных методик лечения. Одной из подобных методик является использование клеточных технологий. Внедрение клеточной терапии в лечение диффузных заболеваний печени может способствовать решению множества проблем, связанных с аллогенной трансплантацией печеночной ткани [4]. Достаточно важна предварительная оценка эффективности предлагаемого метода лечения на доклиническом этапе. В связи с этим необходимым этапом с целью оценки эффективности предлагаемого метода лечения до сих пор остается экспериментальное моделирование патологии печени с последующим применением предлагаемого способа лечения [5]. Экспериментальные исследования влияния стволовых клеток на регресс цирроза и/или фиброза печени чаще всего проводятся на модели цирроза, индуцированной четыреххлористым углеродом. Однако, при использовании данной модели, у особей, находившихся в одной линии эксперимента, достаточно часто отмечались отличающиеся друг от друга изменения печеночной ткани с точки зрения морфологической картины. Кроме того, появившийся на фоне использования четыреххлористого углерода фиброз/цирроз печени зачастую носит обратимый характер [6]. В качестве более стабильной модели формирования цирроза печени представлен способ, запатентованный Мышкиным В.А., в результате которого отмечают необратимые функциональные и структурные изменения в гепатоцитах [7]. В нашем экспериментальном исследовании представлены результаты использования стволовых клеток, в лечении цир-

роза печени смоделированного путем применения способа, предложенного Мышкиным В. А.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В эксперименте принимало участие 132 особи мышей линии C57black в возрасте от 12 до 18 недель. При проведении экспериментального исследования руководствовались правилами «Европейской конвенции защиты животных, используемых в эксперименте и других научных целях». Животные содержались в виварии со свободным доступом к воде и питанию. Все оперативные вмешательства проводились под общим обезболиванием. Умерщвление животных выполнялось путем декапитации под общим обезболиванием. Все особи разделены на 5 групп (по 30 особей в группах №1–№3, №5 и 12 особей в группе №4). До начала исследования 30 особей было выведено из эксперимента с целью оценки средней нормальной массы печени и селезенки, а также для получения стволовых клеток (группа №5). Стволовые клетки получали из аспирата, который был выделен из большеберцовых и бедренных костей животных. Оставшиеся 102 особи, в случайном порядке, были разделены на группы по 34 особи в каждой. Для оценки влияния использования стволовых клеток при лечении цирроза печени, животным проводилось моделирование цирроза. Модель цирроза печени создавалась при помощи метода, предложенного В.А. Мышкиным (патент РФ 2197018) с использованием 50% совтола-1, разведенного в оливковом масле в расчете 0,25 мл раствора на 100г массы тела лабораторного животного. Также у животного была заменена вода на 10% C₂H₅ОН. Спустя 30 дней от начала эксперимента из 102 особей, которым была создана модель цирроза печени, случайным образом было выбрано 12 особей (по 4 особи из каждой группы), которые были выведены из эксперимента с целью подтверждения формирования цирроза печени (группа №4). Оставшиеся 90 особей, входили в состав следующих 3-х групп:

- Группа №1 (n=30 особей) – в качестве терапии использовалось внутривенное введение стволовых клеток

- Группа №2 (n=30 особей) – в качестве терапии использовалось внутрипортальное введение стволовых клеток
- Группа №3 (n=30 особей) – терапия не проводилась. Группа использована для сравнения с целью исключения регрессии изменений печеночной ткани на фоне прекращения внешних токсических воздействий.

С целью оценки эффективности использования стволовых клеток, через 30 дней после проведения терапии определялись масса печени и селезенки, показатели биохимического анализа крови (общий белок, альбумин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, мочевины). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 и Microsoft Excel 2010. Статистиче-

ская обработка полученных данных проведена с применением методов вариационной статистики с вычислением средних величин (M), оценкой вероятности расхождений (m), оценкой достоверности изменений с использованием критерия Стьюдента. За достоверную принималась разница средних значений при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

До начала эксперимента у представителей всех трех групп была определена масса тела и взяты биохимические показатели крови. Средние значения массы тела в группе №1 составляли $23,79 \pm 0,8$ г; в группе №2 – $25,1 \pm 1,0$ г; в группе №3 – $24,7 \pm 1,1$ г. Показатели биохимических анализов крови до начала эксперимента представлены в таблице 1.

Таблица 1

Средние значения биохимических показателей крови в группе № 1, 2 и 3 до начала эксперимента (n=34 в каждой группе)

Показатель	Группа №1	Группа №2	Группа №3
Общий белок (г/л)	$6,4 \pm 0,9$	$5,8 \pm 1,1$	$6,2 \pm 1,0$
Альбумин (г/л)	$3,9 \pm 0,9$	$3,9 \pm 0,8$	$3,7 \pm 0,7$
АЛТ (Ед/л)	$49,0 \pm 1,7$	$50,0 \pm 1,2$	$49,0 \pm 1,4$
АСТ (Ед/л)	$78,2 \pm 2,4$	$78,2 \pm 2,2$	$77,9 \pm 1,9$
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	$87,5 \pm 1,8$	$86,9 \pm 1,7$	$86,7 \pm 2,1$
Мочевина (ммоль/л)	$6,1 \pm 0,9$	$6,1 \pm 1,2$	$6,3 \pm 0,8$

Проведен статистический анализ показателей трех групп, по результатам которого, до начала эксперимента, достоверных различий между группами по массе тела и биохимическим показателям крови не выявлено ($p > 0,05$).

Также перед началом эксперимента, 30 особей, не входивших ни в одну из трех групп, были выведены из эксперимента с целью определения нормальных показателей массы печени и селезенки, которые составили $1,42 \pm 0,21$ г и $0,08 \pm 0,01$ соответственно.

Спустя 30 суток после реализации моделирования цирроза печени, с целью подтверждения формирования цирроза, в случайном порядке были выбраны по 4 особи из каждой группы. На фоне сформированной модели цирроза печени было зафиксировано повышение массы печени и селезенки, которая составила $1,81 \pm 0,02$ и $0,18 \pm 0,01$ соответственно. Увеличение данных показателей является одним из признаков формирования цирроза печени.

На рис.1 представлено увеличение массы тела особей трех групп на фоне формирования цирроза печени, что также является признаком, подтверждающим удачное формирование модели. Достоверное различие показателей подтверждено статисти-

чески ($p < 0,05$). Помимо изменения массы тела, печени и селезенки, через 30 суток от начала формирования цирроза печени, отмечались значимые отклонения от нормы биохимических показателей крови, что представлено в таблице 2.

По результатам данных таблицы 2 видно, что на фоне формирования цирроза отмечается угнетение белковой функции печени с уменьшением уровня общего белка и альбумина в среднем на 50% и более ($p < 0,05$). Также отмечается достоверно значимое увеличение уровня печеночных ферментов в три и более раз во всех трех группах ($p < 0,05$). Кроме того, достоверно значимых различий биохимических показателей между группами, как до эксперимента, так и на момент получения сформированного цирроза печени, не выявлено ($p > 0,05$).

После того, как цирроз печени был сформирован, особям группы №1 в качестве терапии внутривенно вводились стволовые клетки, особям 2-й группы стволовые клетки вводились внутрипортально, особям 3-й группы какой-либо терапии не проводилось. Спустя 30 суток от момента проведения терапии, особи всех трех групп были выведены из эксперимента с определением биохимических показателей крови, массы тела, печени и селезенки. В таблице 3 представлено изменение



Рис.1. Средние значения массы тела (г) особей трех групп до эксперимента и через 30 суток после начала формирования модели цирроза печени.

Таблица 2

Средние значения биохимических показателей крови в группе № 1, 2 и 3 до начала эксперимента и через 30 суток после формирования модели цирроза печени

Показатель	Группа №1		Группа №2		Группа №3	
	До эксперимента	На фоне модели цирроза печени	До эксперимента	На фоне модели цирроза печени	До эксперимента	На фоне модели цирроза печени
Общий белок (г/л)	6,4±0,9	2,7±0,9	5,8±1,1	2,8±0,2	6,2±1,0	2,6±0,2
Альбумин (г/л)	3,9±0,9	1,89±0,1	3,9±0,8	1,92±0,09	3,7±0,7	1,88±0,1
АЛТ (Ед/л)	49,0±1,7	144,7±2,3	50,0±1,2	144,9±2,1	49,0±1,4	145±1,8
АСТ (Ед/л)	78,2±2,4	270,2±2,4	78,2±2,2	270±3,1	77,9±1,9	270,3±2,4
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	87,5±1,8	87,5±1,8	86,9±1,7	230±2,2	86,7±2,1	230,4±1,7

показателей массы тела особей всех трех групп исследования. На фоне формирования цирроза печени отмечается увеличение массы тела во всех группах. До начала эксперимента и через 30 суток после формирования цирроза печени достоверных различий между группами не выявлено ($p > 0,05$). На 30 сутки после проведения терапии, отмечается снижение массы тела с приближением к до экспериментальным значениям во второй группе, незначительное снижение массы тела в 1-й группе и остающиеся без значимых изменений показатели у представителей 3-й группы ($p < 0,05$).

На рис. 2 продемонстрирована динамика массы печени в группах исследования на фоне терапии. При сравнении с нормальными показателями массы печени можно отметить, что на фоне терапии наибольшее снижение массы печени отмечается в группе №2 (внутрипортальное введение стволовых

клеток), где масса печени превышает нормальные показатели на 7%. На втором месте находится группа №1 (внутривенное введение стволовых клеток), где масса печени выше нормальной на 17%. В 3-й группе масса печени превышает нормальные показатели на 25,3%. Все представленные различия имеют статистическую достоверность ($p < 0,05$).

На рис. 3 представлены изменения массы селезенки в группах исследования. Так, на фоне используемой терапии, наилучшие результаты получены в группе №2. Небольшое снижение массы селезенки было зафиксировано в группе №2, а показатели группы №3 оставались практически без динамики.

На рис. 4 отражены изменения уровня общего белка и альбумина в трех группах исследования после проведения терапии в сравнении с исходными показателями, которые были на фоне формирования цирроза печени. Так, исходный уровень

Таблица 3

Динамика средних значений массы тела (г) в группе № 1, 2 и 3 в ходе эксперимента

Масса тела (г)	Группа №1	Группа №2	Группа №3
До начала эксперимента	23,79±0,8	25,1±1,0	24,7±1,1
На фоне сформированной модели цирроза печени	27,4±0,8	28,7±1,0	28,4±1,0
Через 30 суток после проведения терапии	26,9±0,9	25,5±0,9	28,2±0,8

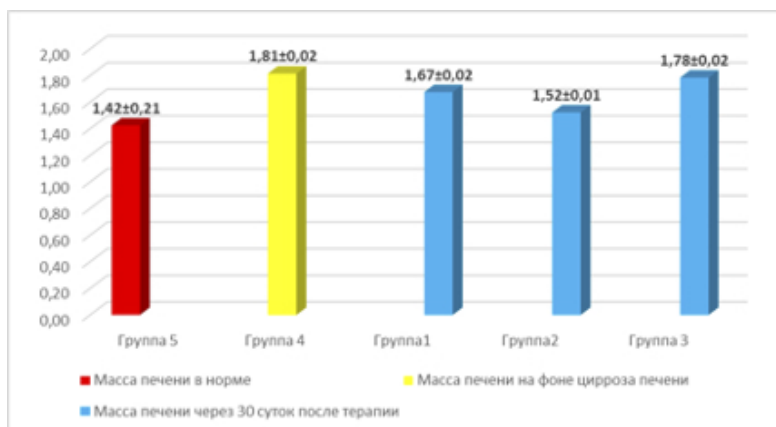


Рис. 2. Средние значения массы печени (г) трех групп исследования через 30 суток после проведения терапии в сравнении с нормальными показателями массы печени (группа 5) и с массой печени на фоне сформированного цирроза (группа 4).

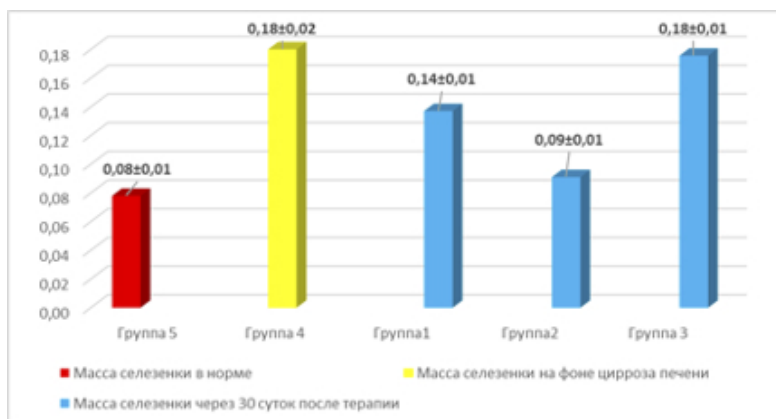


Рис. 3. Средние значения массы селезенки (г) трех групп исследования через 30 суток после проведения терапии в сравнении с нормальными показателями массы селезенки (группа 5) и с массой селезенки на фоне сформированного цирроза (группа 4).

общего белка при сформированной модели цирроза печени в группе №1 составил - $2,7 \pm 0,22$ (г/л); в группе №2 - $2,77 \pm 0,2$ (г/л); в группе №3 - $2,62 \pm 2,19$ (г/л). Через 30 дней после проведения клеточной терапии, показатели группы №1 составили $2,86 \pm 0,69$ (г/л); группы №2 - $3,57 \pm 0,26$ (г/л); группы №3 - $2,65 \pm 0,31$ (г/л). Уровень альбумина до проведения терапии составил в группе №1 - $1,9 \pm 0,09$ (г/л); в группе №2 - $1,92 \pm 0,09$ (г/л); в группе №3 - $1,89 \pm 0,11$ (г/л). Через 30 дней после введения стволовых клеток показатели альбумина в группе №1 составили - $2,11 \pm 0,02$ (г/л); в группе №2 - $2,57 \pm 0,01$

(г/л); в группе №3 - $1,8 \pm 0,02$ (г/л). Таким образом, наилучшее восстановление белковой функции печени отмечается в группе №2 (при внутривенном введении стволовых клеток). Достоверные различия в группах подтверждены статистически ($p < 0,05$).

На рис.5 представлена динамика уровня печеночных ферментов. На фоне сформированной модели цирроза печени во всех трех группах отмечается повышение уровня печеночных ферментов. Достоверных различий между группами на данном этапе не выявлено ($p > 0,05$). Средние значения уров-

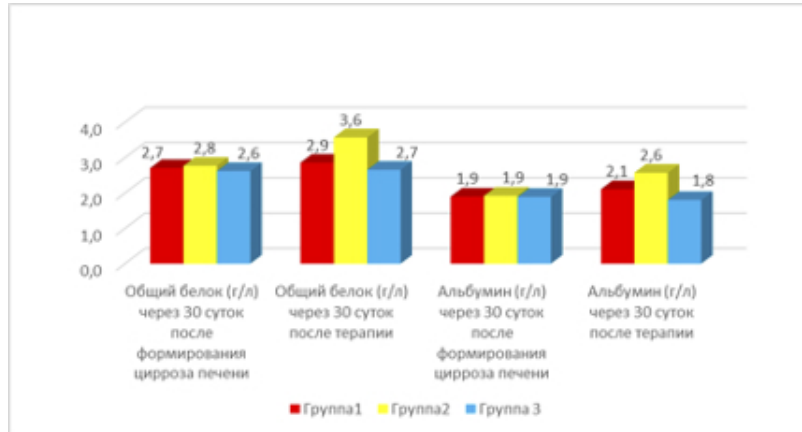


Рис. 4. Средние значения уровня общего белка (г/л) и альбумина (г/л) трех групп на фоне сформированного цирроза печени и через 30 суток после проведения терапии.

ня АЛТ во всех трех группах до лечения составил $144,9 \pm 2,05$ (Е/л); уровня АСТ - $270,2 \pm 2,6$ (Е/л); уровня щелочной фосфатазы - $230,05 \pm 2,02$ (Е/л). Через 30 дней после введения стволовых клеток уровень АЛТ в группе №1 - $110,04 \pm 1,27$ (Е/л); в группе №2 - $74,8 \pm 1,25$ (Е/л); в группе №3 - $148,3 \pm 1,49$ (Е/л). Уровень АСТ в группе №1 составил - $251,29 \pm 1,6$ (Е/л); в группе №2 - $200,31 \pm 2,21$ (Е/л); в группе №3 - $273,8 \pm 1,52$ (Е/л). Уровень щелочной фосфатазы в груп-

пе №1 составил - $221,02 \pm 2,48$ (Е/л); в группе №2 - $197 \pm 2,37$ (Е/л); в группе №3 - $240,9 \pm 1,95$ (Е/л). Все различия между группами подтверждены статистически ($p < 0,05$). Таким образом, видно, что у особой второй группы отмечаются наилучшие изменения в виде наибольшего снижения уровня печеночных ферментов. На втором месте по улучшению показателей находятся особи группы №1. Улучшения в группе №3 не отмечались.

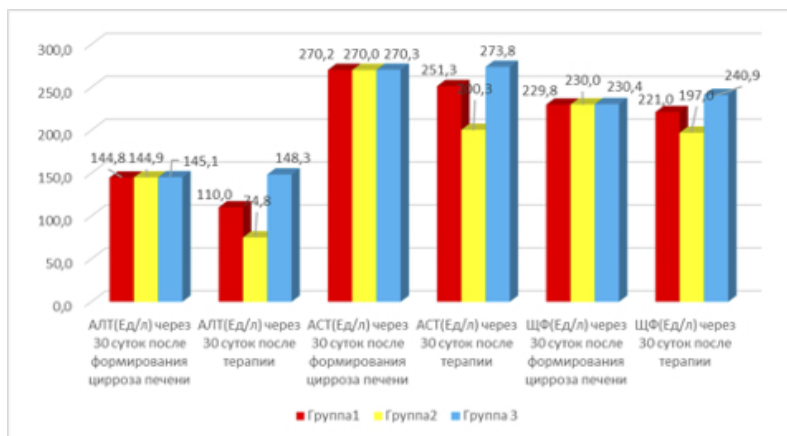


Рис.5. Средние значения уровня печеночных ферментов (Е/л) трех групп на фоне сформированного цирроза печени и через 30 суток после проведения терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Отсутствие препаратов, влияющих на развитие фиброзной ткани при диффузных заболеваниях печени и значительно улучшающих функцию печеночной ткани, способствует изучению альтернативных способов лечения, одним из которых является использование клеточных технологий. Исследование подобных методик имеет большое значение для группы пациентов, которым планируется выполнение оперативных вмешательств на фоне цирроза печени. На сегодняшний день нет четкого понимания того, за счет какого механиз-

ма происходят изменения в печеночной ткани при использовании стволовых клеток. Существуют различные мнения по данному вопросу. Одни ученые считают, что при введении стволовых клеток происходит их слияние с уже имеющимися гепатоцитами [8], другие, что происходит трансдифференцировка вводимых клеточных структур [9]. Кроме того, некоторые исследователи склоняются к одновременному осуществлению двух этих механизмов [10]. Предлагаются различные способы введения стволовых клеток в организм реципиента: непосредственно в печеночную ткань, в периферические вены, в сосудистое русло печени, в

селезенку [11; 12; 13]. Для получения наилучшего результата от использования клеточной терапии необходимо выявить наиболее эффективный метод введения стволовых клеток. Так существуют исследования, которые говорят о том, что при введении стволовых клеток в периферические вены было зафиксировано их приживание не только в органе-мишени, но и в других органах [14]. Однако даже при такой ситуации клеточная терапия давала положительные результаты, что вероятнее всего было связано с активацией резервов поврежденного органа и стимуляцией имеющихся внутриорганных стволовых клеток [15].

На основании проведенного нами экспериментального исследования можно отметить, что введение стволовых клеток при лечении цирроза печени оказывает влияние на улучшение функции печеночной ткани, что проявляется в виде увеличения уровня общего белка и альбумина и снижения уровня печеночных ферментов.

Также при сравнении внутривенного и внутривенного способа введения стволовых клеток с целью улучшения репаративной регенерации печеночной ткани наиболее эффективным оказался способ введения, обеспечивающий непосредственную доставку стволовых клеток в орган.

ВЫВОДЫ

Использование клеточной терапии при лечении цирроза печени является безопасной и эффективной процедурой, которая позволяет улучшить функцию печени и может в дальнейшем рассматриваться для применения у пациентов, которым планируется выполнение резекции печени на фоне цирроза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Iwamoto T. Bone-marrow-derived cells cultured in serum-free medium reduce liver fibrosis and improve liver function in carbon-tetrachloride-treated cirrhotic mice. *Cell Tissue Res.* 2013 Mar;351(3):487-95. doi:10.1007/s00441-012-1528-z
2. Seki A. Adipose tissue-derived stem cells as a regenerative therapy for a murine steatohepatitis-induced cirrhosis model. *Hepatology.* 2013 Sep;58(3):1133-42. doi: 10.1002/hep.26470
3. Zhang, Z. Stem cell therapies for liver failure and cirrhosis. *J Hepatology.* 2013 Jul;59(1):183-5. doi: 10.1016/j.jhep.2013.01.018.
4. Russo F. P. Stem cells in liver failure. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012 Feb;26(1):35-45. doi:10.1016/j.bpg.2012.01.001.
5. Hayashi H. Animal models for the study of liver fibrosis: new insights from knockout mouse models. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011 May;300(5):G729-38. doi: 10.1152/ajpgi.00013.2011
6. Скуратов А. Г. Тетрахлорметановая модель гепатита и цирроза печени у крыс. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2012;9:37-40. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tetrahlormetanovaya-model-gepatita-i-tsirroza-pecheni-u-krys>. Ссылка активна на 06.03.2020.
7. Патент на изобретение № 2197018 С2. RU. Способ моделирования цирроза печени / Мышкин В. А., Ибатуллина Р. Б., Савлуков А. И., Симонова Н. И., Бакиров А. Б. Оpubл. 16.02.2016. Доступно по: https://yandex.ru/patents/doc/RU2197018C2_20030120. Ссылка активна на 05.03.2020.
8. Урываева И. В. Стволовые клетки в регенерации печени // В кн.: Биология стволовых клеток и клеточные технологии. (под редакцией М.А. Пальцева), Т. 2. Изд-во Медицина и изд-во Шико; 2009:211–253.
9. Долгих М. С. Перспективы терапии печеночной недостаточности с помощью стволовых клеток. *Биомед Химия.* 2008;54(4):376-91.
10. Петракова О. С., Черниогло Е. С, Терских В. В, Калистратова А. В. Использование клеточных технологий в лечении патологий печени. *Acta Naturae.* 2012;4(3):18-33.
11. Wang Y, Yu X, Chen E, Li L. Liver-derived human mesenchymal stem cells: a novel therapeutic source for liver diseases. *Stem Cell Res Ther.* 2016 May;7(1):71. doi: 10.1186/s13287-016-0330-3.
12. Terai S, Tsuchiya A. Status of and candidates for cell therapy in liver cirrhosis: overcoming the «point of no return» in advanced liver cirrhosis. *J Gastroenterol.* 2017;52(2):129-40. doi:10.1007/s00535-016-1258-1.
13. Mubbacha F, Settmacherb U, Dirschc O, Xiea C, Dahmena U. Bioengineered livers: a new tool for drug testing and a promising solution to meet the growing demand for donor organs. *Eur Surg Res.* 2016 Jul;57(3-4):224-39. doi:10.1159/000446211.
14. Nagamoto Y, Takayama K, Ohashi K, Okamoto R, Sakurai F, Tachibana M. Transplantation of a human iPSC-derived hepatocyte sheet increases survival in mice with acute liver failure. *J Hepatol* 2016 May 14;64(5):1068-1075. Epub 2016 Jan 14. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.01.004>. Ссылка активна на 07.06.2020г.
15. Chang N, Ge J, Xiu L, Zhao Z, Duan X, Tian L. HuR mediates motility of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells triggered by sphingosine 1-phosphate in liver fibrosis. *J Mol Med (Berl).* 2017 Jan;95(1):69-82. doi: 10.1007/s00109-016-1460-x.

REFERENCES

1. Iwamoto T. Bone-marrow-derived cells cultured in serum-free medium reduce liver fibrosis and improve liver function in carbon-tetrachloride-treated cirrhotic mice. *Cell Tissue Res.* 2013 Mar;351(3):487-95. doi:10.1007/s00441-012-1528-z
2. Seki A. Adipose tissue-derived stem cells as a regenerative therapy for a murine steatohepatitis-induced cirrhosis model. *Hepatology.* 2013 Sep;58(3):1133-42. doi: 10.1002/hep.26470
3. Zhang, Z. Stem cell therapies for liver failure and cirrhosis. *J Hepatology.* 2013 Jul;59(1):183-5. doi: 10.1016/j.jhep.2013.01.018.
4. Russo F. P. Stem cells in liver failure. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012 Feb;26(1):35-45. doi:10.1016/j.bpg.2012.01.001.
5. Hayashi H. Animal models for the study of liver fibrosis: new insights from knockout mouse models. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011 May;300(5):G729-38. doi:10.1152/ajpgi.00013.2011
6. Skuratov A. G. Tetrahormetanovaya model' gepatitacirrozapecheni u krys. *Ekspierimental'nayai klinicheskayagastroenterologiya.* 2012;9:37-40. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tetrahormetanovaya-model-gepatita-i-tsirroza-pecheni-u-krys>. Ssylka aktivna na 06.03.2020. (In Russ).
7. Patent № 2197018 C2. RU. Method for modeling liver cirrhosis / Myshkin V. A., Ibatullina R. B., Savlukov A. I., Simonova N. I., Bakirov A. B. Publ.16.02.2016. Available at: https://yandex.ru/patents/doc/RU2197018C2_20030120. Accessed 05.03.2020. (In Russ).
8. Uryvaeva I. V. Stem cell biology and cell technologies. V kn: Pal'cev MA, red. *Biologiya stvolovyh kletok i kletochnye tekhnologii.* Moscow, RU; 2009;2:211-53. (In Russ).
9. Dolgih M.S. Perspektivy terapii pechenochnoj nedostatochnosti s pomoshch'yu stvolovyh kletok. *Biomed Himiya.* 2008;54(4):376-91. (In Russ).
10. Petrakova O.S, Chernioglo E.S, Terskih V.V, Kalistratova A.V. Ispol'zovanie kletochnyh tekhnologij v lechenii patologij pecheni. *Acta Naturae.* 2012;4(3):18-33. (In Russ).
11. Wang Y, Yu X, Chen E, Li L. Liver-derived human mesenchymal stem cells: a novel therapeutic source for liver diseases. *Stem Cell Res Ther.* 2016 May;7(1):71. doi: 10.1186/s13287-016-0330-3.
12. Terai S., Tsuchiya A. Status of and candidates for cell therapy in liver cirrhosis: overcoming the «point of no return» in advanced liver cirrhosis. *J Gastroenterol.* 2017;52(2):129-40. doi:10.1007/s00535-016-1258-1.
13. Mubbacha F., Settmacherb U., Dirschc O., Xiea C., Dahmena U. Bioengineered livers: a new tool for drug testing and a promising solution to meet the growing demand for donor organs. *Eur Surg Res.* 2016 Jul;57(3-4):224-39. doi: 10.1159/000446211.
14. Nagamoto Y, Takayama K, Ohashi K, Okamoto R, Sakurai F, Tachibana M. Transplantation of a human iPSC-derived hepatocyte sheet increases survival in mice with acute liver failure. *J Hepatol* 2016 May 14;64(5):1068-1075. Epub 2016 Jan 14. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.01.004> Ssylka aktivna na 07.06.2020.
15. Chang N., Ge J, Xiu L, Zhao Z, Duan X, Tian L. HuR mediates motility of human bone marrowderived mesenchymal stem cells triggered by sphingosine 1-phosphate in liver fibrosis. *J Mol Med (Berl).* 2017 Jan;95(1):69-82. doi: 10.1007/s00109-016-1460-x. Ssylka aktivna na 07.06.2020.

АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ МУЖСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КРЫМ

Крючкова О. Н.¹, Григорьев П. Е.², Сухарева И. А.³, Кот Т. О.¹, Быков А. А.⁴

¹Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), ³кафедра общественного здоровья, организации и экономики здравоохранения, ⁴кафедра физиологии нормальной, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

²Физико-технический институт, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295007, проспект Вернадского, 4, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Кот Татьяна Олеговна, аспирант кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии имени С. И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», e-mail: petr_ugadaev@mail.ru

For correspondence: Kot T. O., postgraduate student of the Department of Therapy, Gastroenterology, Cardiology and General Practice (Family Medicine), Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: petr_ugadaev@mail.ru

Information about authors:

Kryuchkova O. N., <http://orcid.org/0000-0003-0350-6843>

Grigoriev P. E., <http://orcid.org/0000-0001-7390-9109>

Sukhareva I. A., <http://orcid.org/0000-0002-4266-3297>

Kot T. O., <https://orcid.org/0000-0002-8888-8168>

Bykov A. A., <https://orcid.org/0000-0002-8926-7099>

РЕЗЮМЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения сердечно-сосудистые заболевания играют ведущую роль в структуре заболеваемости и смертности населения экономически развитых стран, а 80% смертей населения трудоспособного возраста приходится на мужской пол. При этом гендерные различия в возникновении сердечно-сосудистой патологии начали изучаться сравнительно недавно. Нужно отметить, что крупнейшее популяционное исследование по выявлению факторов риска сердечно-сосудистой патологии среди российских граждан «ЭССЕ-РФ» (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых Заболеваний в регионах Российской Федерации, 2012-2013 год) не оценивало распространенность кардиоваскулярных факторов риска в Республике Крым.

Целью исследования стало изучение распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди мужского населения Республики Крым.

Проведено онлайн-анкетирование с использованием специально разработанного опросника по выявлению факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. В ходе исследования опрошено 491 мужчина, проживающий в Республике Крым, в возрасте 30-59 лет в период с ноября по декабрь 2018 года.

Выявлено, что среди мужской популяции Республики Крым широко распространены как модифицируемые, так и немодифицируемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее частыми кардиоваскулярными факторами риска являлись избыточная масса тела и ожирение (60,5%; 95% ДИ: 56,1; 64,8), гиподинамия (59,5%; 95% ДИ: 55,1; 63,8), курение (53,2%; 95% ДИ: 48,7; 57,6) и нездоровое питание. Установлено, что новые кардиоваскулярные факторы риска, наряду с «традиционными», также часто встречались среди опрошенных.

Проведенное исследование свидетельствует о высокой распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди мужской популяции Республики Крым.

Ключевые слова: факторы риска; сердечно-сосудистые заболевания; мужчины; Республика Крым.

ANALYSIS OF CARDIOVASCULAR DISEASES RISK FACTORS DISTRIBUTION AMONG MALE POPULATION OF THE REPUBLIC OF CRIMEA

Kryuchkova O. N.¹, Grigoriev P. E.², Sukhareva I. A.¹, Kot T. O.¹, Bykov A. A.¹

¹Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

²Institute of Physics and Technology of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

According to the World Health Organization, cardiovascular diseases play a leading role in the structure of morbidity and mortality in the economically developed countries. It is known that 80% of the deaths of the working-age population are male. At the same time, gender differences in the occurrence of cardiovascular pathology began to be studied relatively recently. It should be noted that the largest population-based study on the identification of risk factors for cardiovascular disease among Russian citizens ESSE-RF (Epidemiology of Cardiovascular Diseases in the regions of the Russian Federation, 2012-2013) did not assess the prevalence of cardiovascular risk factors in Crimea.

The aim of the study was to analyze the prevalence of cardiovascular risk factors among the male population of the Republic of Crimea.

An online survey was conducted using a specially designed questionnaire to identify cardiovascular risk factors. The study interviewed 491 men living in the Republic of Crimea, aged 30-59 years, from November to December 2018.

It was found that among the male population of the Republic of Crimea, both modifiable and non-modifiable risk factors for cardiovascular diseases are widespread. The most common cardiovascular risk factors were overweight and obesity (60.5%; 95% CI: 56.1; 64.8), physical inactivity (59.5%; 95% CI: 55.1; 63.8), smoking (53.2%; 95% CI: 48.7; 57.6) and unhealthy diet. In addition to traditional factors, it was found that new cardiovascular risk factors are also common among respondents.

The study indicates that cardiovascular risk factors are widespread among the Crimean male population.

Key words: risk factors; cardiovascular diseases; men; Republic of Crimea.

В настоящее время сердечно-сосудистая патология занимает лидирующую позицию в структуре заболеваемости и смертности населения экономически развитых стран [1; 2; 3; 4]. Так, в Российской Федерации на долю кардиоваскулярных заболеваний в структуре общей смертности приходится около 55% [1; 5]. Несмотря на то, что с каждым годом расширяются знания об их патогенезе и пополняется арсенал эффективных лекарственных препаратов, мнения ведущих экспертов сводятся к тому, что распространенность как самих сердечно-сосудистых заболеваний, так и их факторов риска будет неуклонно возрастать [2; 3].

В литературе неоднократно упоминалось, что существуют гендерные особенности в распространении важнейших сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска [3; 6]. Мужчины часто попадают в категорию риска развития указанной патологии, а 80% смертей населения трудоспособного возраста приходится именно на сильный пол [5; 7]. Это объясняется наличием немодифицируемых факторов, таких как мужской пол [2; 3], склонностью к вредным привычкам, подверженностью психоэмоциональному стрессу и сидячему образу жизни [2; 3; 6].

Крупнейшим популяционным исследованием по выявлению факторов риска сердечно-сосудистой патологии среди российских граждан за последние десятилетия стало проведенное в 2012-2013 году многоцентровое наблюдательное исследование «ЭССЕ-РФ» (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых Заболеваний в регионах Российской Федерации). Данное исследование охватило более 20 000 участников в возрасте 25-64 лет из 13 регионов [7] и оценивало распространённость кардиоваскулярных факторов риска (ожирение, курение, гиподинамия, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия и др.). Второе исследование (ЭССЕ-РФ2) стартовало в 2017 году в 4 регионах. Однако ни одно из них не включало население Республики Крым.

Малое количество исследований относительно распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди населения Республики Крым, а также наличие гендерных особенностей в распространении важнейших сердечно-сосудистых заболеваний диктуют необходимость из-

учения данной проблемы. Требуется тщательный анализ распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди мужского населения, что позволит разработать гендерно-ориентированные подходы в лечении [5; 7], и, что более важно, – в профилактике сердечно-сосудистой патологии. На сегодняшний день это особенно актуально, поскольку медицина ориентирована на поиск индивидуализированных алгоритмов подбора терапии [8; 9].

Цель исследования: изучить распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди мужского населения Республики Крым.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено онлайн-анкетирование 491 мужчины в возрасте 30-59 лет, проживающих в Республике Крым. В ходе опроса использована специально разработанная анкета из 35 вопросов, ориентированных на выявление кардиоваскулярных факторов риска. Исследование проводилось на территории Республики Крым в течение двух месяцев в ноябре-декабре 2018 года. Анализ полученных данных проводился с использованием вариационных методов статистики и был обработан с помощью лицензионных пакетов прикладных программ MedStat, Microsoft Excel на кафедре физики конденсированных сред, физических методов и информационных технологий в медицине ФТИ КФУ им. В.И. Вернадского. Статистическая обработка материала проводилась непараметрическими методами (на основании несоответствия распределения признаков нормальному распределению согласно критерию хи-квадрат), описательной статистики (медиана, ошибка медианы, левый и правый 95% доверительный интервал (ДИ) медианы, доверительный интервал для доли признака с помощью критерия «Угловое преобразование Фишера»).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Медиана возраста участников опроса составила $34 \pm 0,42$ года (95% ДИ: 33; 35). В ходе анализа рассчитан индекс массы тела (ИМТ), медиана которого составила $26 \pm 0,24$ кг/м² (95% ДИ: 25,7; 26,4). Нужно отметить, что нормальный ИМТ имел толь-

ко каждый третий участник исследования. Распределение опрошенных мужчин согласно росту-весовым параметрам представлено в таблице 1.

Курение является общепризнанной причиной развития сердечно-сосудистых заболеваний и 50,0% потенциально предотвратимых смертей [3,10]. В проведенном исследовании за курящих принимались мужчины, выкуривающие 1 и более

сигарет в день, к бросившим курить относились респонденты, отказавшиеся от курения не менее 1 года назад. Проведенный опрос показал, что менее трети крымских мужчин никогда в жизни не курили. Среди курящих более четверти (25,3%; 95% ДИ: 20,2; 30,7) сообщили о привычке выкуривать более 20 сигарет в день. Более подробные данные приведены в таблице 2.

Таблица 1

Распределение участников исследования согласно индексу массы тела

Характеристика согласно ИМТ	Показатель ИМТ (кг/м ²)	%	Левый (95% ДИ)	Правый (95% ДИ)
Дефицит массы тела	Менее 18,5	0,8	0,2	1,8
Нормальный вес	18,5—25	38,7	34,4	43,0
Избыточная масса тела	25—30	41,1	36,8	45,5
Ожирение I степени	30—35	16,7	13,5	20,1
Ожирение II степени	35—40	1,4	0,6	2,7
Ожирение III степени	40 и более	1,2	0,4	2,4

Примечание: на уровне значимости $p=0,05$.

Таблица 2

Распределение участников исследования согласно статусу курения

Статус курения	%	Левый (95% ДИ)	Правый (95% ДИ)
Курящий в настоящее время	53,2	48,7	57,6
Отказавшийся от курения	18,5	15,2	22,1
Никогда не курил	28,3	24,4	32,4

Примечание: на уровне значимости $p=0,05$.

Таблица 3

Распределение участников исследования согласно употреблению алкогольных напитков

Статус употребления алкоголя	Систематичность и доза употребления алкоголя	%	Левый (95% ДИ)	Правый (95% ДИ)
Непьющие	-	11,4	8,7	14,4
Умеренно пьющие	в среднем 100-150 мл в течение месяца	68,6	64,5	72,7
Систематически пьющие	200-300 мл алкоголя в неделю	20,0	16,5	23,6

Примечание: на уровне значимости $p=0,05$.

Таким образом, только один из десяти опрошенных мужчин отрицал употребление алкоголя. Более того, около половины респондентов предпочитали крепкие спиртные напитки (46,4%; 95% ДИ: 41,8; 51,1). В настоящее время дискуссионным остается вопрос относительно профилактического

воздействия на организм малых доз алкоголя [3; 11]. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний также неоднозначно формулируют рекомендации по поводу данного вопроса [2], ссылаясь на данные недавних исследований. В проведенном опросе 2,9% (95%

2020, том 23, № 1

ДИ: 1,6; 4,5) респондентов заявили о привычке употребления 20 грамм красного сухого вина в день.

Согласно отчету ВОЗ, в 2016 году от причин, связанных с нездоровым питанием, в Европе умерло около 2,6 млн. человек, из которых 49,5% являлись мужчинами [3; 12]. Мета-анализ проспективных когортных исследований

показал, что соблюдение Средиземноморской диеты связано со снижением риска развития сердечно-сосудистой патологии и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 10,0% [13; 14; 15]. Результаты опроса о приверженности мужчин Средиземноморской диете приведены в таблице 4.

Таблица 4

Соблюдение Средиземноморской диеты мужчинами Республики Крым

Критерий употребления продуктов питания	%	Левый (95% ДИ)	Правый (95% ДИ)
Твердые сорта пшеницы и крупы ежедневно	53,6	49,1	58,0
Морепродукты 1 раз в неделю и чаще	51,3	46,9	55,7
400 грамм свежих овощей и фруктов в сутки	25,9	22,1	29,8
Красное мясо реже 1 раза в неделю	24,0	20,4	27,9
Куриные яйца менее 4 штук в неделю	21,1	18,3	25,5
Сухофрукты, семечки и орехи ежедневно	12,2	9,5	15,3
Оливковое масло ежедневно	8,8	6,4	11,4

Примечание: на уровне значимости $p=0,05$.

Кроме этого, о привычке «досаливать пищу» и употреблении 5 и более грамм соли в сутки сообщили более половины опрошенных (51,7%; 95% ДИ: 59,2; 67,7%). О ежедневном употреблении более 5 чайных ложек сахара и кондитерских изделий заявили 50,1% (95% ДИ: 45,7; 54,5) мужчин.

Что касается двигательной активности, то 59,5% (95% ДИ: 55,1; 63,8) респондентов сообщили о сидячем образе жизни.

В последние годы особое внимание уделяется изучению психосоциальных факторов, таких как стресс, тревожные расстройства, эпизоды депрессии и социальной депривации, что приводит мировое сообщество к уравниванию их с традици-

онными, давно известными кардиоваскулярными факторами риска [16; 17]. К примеру, исследование INTERHEART (2005) показало важность психосоциальных факторов (стресса на рабочем месте, финансовых сложностей, депрессии) в повышении популяционного атрибутивного риска инфаркта миокарда на 32,5% [18]. А хронический посменный труд и недосыпание, наряду с социоэкономическим неблагополучием, как факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний фигурируют в публикациях последних лет [17; 19]. Результаты анкетирования по выявлению психосоциальных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний приведены в таблице 5.

Таблица 5

Частота встречаемости психосоциальных факторов риска в мужской популяции

Факторы риска	%	Левый (95% ДИ)	Правый (95% ДИ)
Хронический стресс	36,9	27,7	36,0
Работа в ночную смену	35,6	31,5	39,9
Эпизоды психоэмоционального угнетения	34,6	30,5	38,9
Хроническое недосыпание (сон менее 7-8 часов в сутки)	31,8	27,7	36,0
Безработица	18,7	15,4	22,3
Низкий уровень дохода	11,4	8,7	14,4

Примечание: на уровне значимости $p=0,05$.

Известно, что артериальная гипертензия является основным модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [2; 3; 4; 20].

Согласно полученным данным, осведомленность мужчин об уровне своего артериального давления (АД) составила 79,4% (95% ДИ: 75,7; 82,9). О на-

личии диагноза артериальной гипертензии сообщили 38,3% (95% ДИ: 34,0; 42,6) опрошенных, из них – только 28,2% (95% ДИ: 17,0; 27,4) получали медикаментозное лечение.

О наличии установленного диагноза сахарного диабета и гипергликемии натощак заявили 5,5% (95% ДИ: 3,7; 7,7) респондентов, из них – 12,9% (95% ДИ: 3,3; 27,4) получали лечение. 11,2% (95% ДИ: 8,6; 14,1) мужчин в проведенном исследовании имели установленный диагноз дислипидемии, и лишь 15,4% (95% ДИ: 7,6; 25,3) из них лечились медикаментозно. Что касается отягощенного семейного анамнеза, то он имелся у 32,0% (95% ДИ: 27,9; 36,2) респондентов.

Блок вопросов относительно доверия системе здравоохранения показал, что только 11,0% (95% ДИ: 8,4; 13,9) мужчин всегда обращаются за медицинской помощью при возникновении проблем со здоровьем.

Полученные данные подтверждают результаты предыдущих работ, свидетельствующих о высокой распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди мужской популяции. Так, в исследовании Е. В. Болотовой 87,5 % мужчин имели хотя бы один из традиционных сердечно-сосудистых факторов риска [21], А. Н. Лисюкова – 97,0% [22].

Необходимо обозначить, что наиболее частыми факторами риска мужского населения являлись избыточная масса тела и ожирение, гиподинамия, курение и нездоровое питание. Это согласуется с результатами ряда исследований, опубликованных ранее [20; 21; 22; 23; 24].

Обсудим подробнее полученные результаты. Более половины респондентов имели повышенный вес или ожирение, что согласуется с данными ВОЗ, согласно которым распространенность ожирения и избыточной массы тела среди взрослого населения Восточной Европы является стабильно повышенной и составляет около 62,5% [3]. Сходные цифры получены в эпидемиологическом исследовании В. Г. Березиной – 60,5% [20], Е. В. Болотовой – 62,5 % [21]. Согласно данным ЭССЕ-РФ, среднее значение ИМТ среди обследованных составило 27,6 кг/м², что выше, чем в нашем исследовании. Однако данная величина иллюстрирует росто-весовые параметры населения без гендерных различий, и разница может объясняться тем, что в исследовании ЭССЕ-РФ «распространенность ожирения была выше среди женщин в сравнении с мужчинами: при оценке по ИМТ — 30,8% против 26,9%» [25].

Данные опроса относительно статуса курения согласуются с исследованием И. А. Сухаревой, в котором 67,4% мужчин Республики Крым имели отношение к данной проблеме [23], и В. Г. Березиной (53,4% участников были курильщиками на момент опроса) [20]. Стоит отметить также, что наши

данные несколько превышают усредненную частоту курения среди мужского населения в целом по Российской Федерации по данным ЭССЕ-РФ, в котором этот показатель равнялся 43,5±0,6% [7].

Полученные данные относительно употребления алкоголя соответствуют средним по стране (ЭССЕ-РФ – 73,2%) [7; 26].

Анализ рациона питания выявил различия с опубликованными ранее данными: так, привычка употреблять в пищу около 400 грамм свежих овощей и фруктов в сутки характеризовала 25,9% мужчин против 41,9% участников ЭССЕ-РФ [26]. О соблюдении рекомендуемого потребления красного мяса в рамках здорового питания сообщил каждый четвертый участник опроса, что намного ниже, чем в исследовании ЭССЕ-РФ (40,2%), что является негативным фактором для крымской мужской популяции. Также крымские мужчины реже употребляли в пищу рыбу (51,3% против 65,1% в исследовании ЭССЕ-РФ), и чаще подсаливали пищу (51,7% против 40,5% соответственно) [7; 26].

По данным ВОЗ, 22,0% мужчин трудоспособного возраста в Европе имеют низкую физическую активность [3]. В исследовании А. Н. Лисюкова самым распространенным фактором риска среди мужчин трудоспособного возраста являлась гиподинамия (71%) [22], превышая полученные нами данные.

Распространенность повышенного артериального давления среди мужского населения коррелировала с таковой в исследовании ЭССЕ-РФ (41,1±0,6%) [7], однако оказалась ниже, чем в эпидемиологическом исследовании А. Г. Березиной (33,7%) [20]. При этом по данным С. А. Шальной, лишь 37,1% мужчин в России знают о наличии у них повышенного АД [27]. Нужно также обозначить тот факт, что в среднем уровень эффективного контроля над артериальной гипертензией остается недостаточно высоким и составляет в среднем менее 50%: по данным исследования SHEP он достигался у 45% пациентов [28], в исследовании ALLHAT – у 62% [2], а по данным исследования NHANES (2003-2010) в США 53,5% гипертоников не достигают целевых уровней АД [29].

Частота гипергликемии по данным опроса соответствовала данным ВОЗ, согласно которым распространенность последней среди мужского населения Европы по состоянию на 2015 год, колебалась в пределах от 5,2 до 13,3% среди разных стран [3]. В среднем, в регионах-участниках исследования ЭССЕ-РФ гипергликемия встречалась у 5,4±0,3% мужчин [7]. А по данным А. Г. Березиной повышенный уровень гликемии наблюдался у 4,1% мужчин, что несколько ниже, чем в Крыму [20].

Однако надо учитывать тот факт, что анкетирование является субъективным методом оценки частоты дислипидемии в популяции. Так, скорее всего дислипидемия встречается намного чаще

среди мужского населения Республики Крым, что косвенно подтверждается литературными данными распространенности данного патологического состояния в мужской популяции (в России 58,4±0,6% по данным ЭССЕ-РФ [7], в Германии 72,2%, во Франции 64,9%, в Японии 57,0%, в США 53,3%) [30].

Кроме этого, выявленный низкий уровень доверия системе здравоохранения согласуется с отчетом ВОЗ, согласно которому одной из причин высокой распространенности факторов риска неинфекционных заболеваний среди мужского населения является именно нежелание по различным причинам обращаться за медицинской помощью [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний широко распространены среди мужской популяции Республики Крым. Наиболее частыми факторами являлись избыточная масса тела и ожирение, гиподинамия, курение и нездоровое питание. В целом, распространенность традиционных факторов риска соответствует имеющимся тенденциям по Российской Федерации. У мужчин выявлен низкий уровень обращения за медицинской помощью при возникновении проблем со здоровьем.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Донирова О. С., Тугутов Р. В. Гендерные особенности факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных с аортокоронарным шунтированием. *Лечебное дело*. 2016;4:36–38.
2. ESC/EAN Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 2016;37:2315–2381. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037
3. World Health Organization. The health and well-being of men in the WHO European Region: better health through a gender approach; 2018.
4. Сухарева И. А., Садовой С. В., Кислицына Н. Д. Динамика заболеваемости и смертности мужчин от сердечно-сосудистой патологии в Республике Крым. *Таврический медико-биологический вестник*. 2014;17(4):108–111.
5. Чазова И. Е., Ощепкова Е. В. Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями: проблемы и пути их решения на современном этапе. *Вестник Росздравнадзора*. 2015;5:7–10.
6. Sarika Chaudhari, Spencer C. Cushen, Oluwatobiloba Osikoya, Paresh A. Jaini, Rachel Posey, Keisa W. Mathis, Styliani Goulopoulou. Mechanisms of Sex Disparities in Cardiovascular Function and

Remodeling. *Comprehensive Physiology*. 2019;9:375–411. doi:10.1002/cphy.c180003

7. Кочергина А. М., Каретникова В. Н., Барбараш О. Л. Гендерные различия факторов кардиоваскулярного риска у пациентов разных возрастных групп (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Медицина в Кузбассе*. 2016;15(1):75–82.

8. Katherine Bradbury, Katherine Morton, Rebecca Band, Anne van Woezik, Rebecca Grist, Richard J. McManus, Paul Little, Lucy Yardley. Using the Person-Based Approach to optimize a digital intervention for the management of hypertension. *PLoS ONE*. 2017; 13(5):1–18. doi:10.1371/journal.pone.0196868

9. Maryam Tayefi, Habibollah Esmaeili, Maryam Saberi Karimian, Alireza Amirabadi Zadeh, Mahmoud Ebrahimi, Mohammad Safarian, Mohsen Nematy, Seyed Mohammad Reza Parizadeh, Gordon A. Ferns, Majid Ghayour-Mobarhan. The Application of a Decision Tree to Establish the Parameters Associated with Hypertension, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2016:1–28. doi:10.1016/j.cmpb.2016.10.020

10. Kambiz Abachizadeh, Yalda Soleiman Ekhtiari, Ali Asghar Kolahi. Smoking Pattern and Associated Sociodemographic Factors: Findings from a Nationwide STEPS Survey in Iran. *International Journal of Preventive Medicine*. 2018;9:105. doi:10.4103/ijpvm.IJPVM_488_17

11. Буеверов А. О., Богомолов П. О. Враг, способный стать другом (К вопросу о пользе алкоголя). *Медицинский совет*. 2018;6:104–112. doi:10.21518/2079-701X-2018-6-104-112

12. Fariba Samadian, Nooshin Dalili, Ali Jamalian. Lifestyle Modifications to Prevent and Control Hypertension. *Iranian Journal of Kidney Diseases*. 2016;10(5):237–263.

13. Цыганкова Д. П., Кривошапова К. Е., Барбараш О. Л. Средиземноморская диета: кардиопротективные эффекты в различных странах. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(6):207–211. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-207-211

14. Bernhard Haringa, Wenyu Wangb, Amanda Fretts, Daichi Shimbod, Elisa T. Leeb, Barbara V. Howarde, Mary J. Romanf, Richard B. Devereux. Red meat consumption and cardiovascular target organ damage (from the Strong Heart Study). *Journal Hypertension*. 2017; 35(9):1794–1800. doi:10.1097/HJH.0000000000001385

15. Yao B, Fang H, Xu W, Yan Y, Xu H, Liu Y, Mo M, Zhang H, Zhao Y. Dietary fiber intake and risk of type 2 diabetes: a dose-response analysis of prospective studies. *European Journal of Epidemiology* 2014; 29:79. doi:10.1007/s10654-013-9876-x

16. ESC/EAN Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy686

17. Осипова И. В., Антропова О. Н., Пырикова Н. В., Комиссарова И. Н., Курбатова И. И., Аверьянова Е. С. Психосоциальные факторы и профессиональный стресс у мужчин трудоспособного возраста. *Сибирский медицинский журнал*. 2011; 26(4):162–166.
18. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F., McQueen M., Budaj A., Pais P., Varigos J., Lisheng L., on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364(9438):937–52. doi:10.1016/S0140-6736(04)17018-9
19. Christopher J. Morris, Taylor E. Purvis, Joseph Mistretta, Kun Hu1, Frank A. J. L. Scheer. Circadian misalignment increases C-reactive protein and blood pressure in chronic shift workers. *Journal of Biological Rhythms*. 2017;32(2):154–164. doi:10.1177/0748730417697537
20. Березина В. Г., Алманова Л. И., Шутова И. Факторы сердечно-сосудистого риска у мужчин 35–55 лет (по данным профилактических осмотров). *Медицинская наука и образование Урала*. 2009;4:7–9.
21. Болотова Е. В., Комиссарова И. М. Особенности распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в сельской популяции Краснодарского края. *Фундаментальные исследования*. 2013;7:514–517.
22. Лисюков А. Н. Особенности распределения факторов риска болезней системы кровообращения у мужчин трудоспособного возраста. *Бюллетень медицинских Интернет-конференций*. 2015;5(5):521–521.
23. Сухарева И. А., Третьякова О. С. Распространенность контролируемых факторов риска развития социально значимых неэпидемических заболеваний у мужчин республики Крым. *Таврический медико-биологический вестник*. 2016; 19(3):105–108.
24. Максимов С. А., Данильченко Я. В., Табакаев М. В., Мулерова Т. А., Индукаева Е. В., Артамонова Г. В. Связь потребления алкоголя с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их факторами риска (Исследование ЭССЕ-РФ в Кемеровской области). *Российский кардиологический журнал*. 2017;9(149):65–70. doi: 10.15829/1560-4071-2017-9-65-70
25. Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д., Имаева А. Э., Концевая А. В., Муромцева Г. А., Капустина А. В., Евстифеева С. Е., Драпкина О. М. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Ожирение в российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(6):123–130. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130
26. Карамнова Н. С., Шальнова С. А., Деев А. Д., Тарасов В. И., Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Муромцева Г. А., Капустина А. В., Евстифеева С. Е., Драпкина О. М. Характер питания взрослого населения по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(4):61–66. doi: 10.15829/1728-8800-2018-4-61-66
27. Шальнова С. А., Деев А. Д., Оганов Р. Г., Шестов Д. Б. Роль систолического и диастолического артериального давления для прогноза смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2002; 1:10–15.
28. Дюжева Е. В. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди населения разных стран. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;5.
29. The SHEP Research Group. *JAMA* 1991;265(24):3255–64.
30. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288:2981–2997.

REFERENCES

1. Donirova O. S., Tugutov R. V. Cardiovascular risk factors in patients underwent coronary artery bypass grafting depending on gender differences. *Lechebnoe delo*. 2016;4:36–38. (In Russ).
2. ESC/EAN Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 2016;37:2315–2381. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037
3. World Health Organization. The health and well-being of men in the WHO European Region: better health through a gender approach; 2018.
4. Sukhareva I. A., Sadovoy S. V., Kislitsyna N. D. Dynamics of morbidity and mortality from cardiovascular pathology among the male population in Republic of Crimea. *Tavrisheskiy Mediko-Biologicheskiy Vestnik*. 2014;17(4):108–111. (In Russ).
5. Chazova I. E., Oschepkova E. V. Cardiovascular diseases: problems and ways their solutions at the present stage. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2015;5:7–10. (In Russ).
6. Sarika Chaudhari, Spencer C. Cushen, Oluwatobiloba Osikoya, Paresh A. Jaini, Rachel Posey, Keisa W. Mathis, Styliani Goulopoulou. Mechanisms of Sex Disparities in Cardiovascular Function and Remodeling. *Comprehensive Physiology*. 2019;9:375–411. doi:10.1002/cphy.c180003
7. Kochergina A., Barbarash O., Karetnikova V. Gender-specific differences of cardiovascular risk

factors in different age groups. *Meditcina v Kuzbasse*. 2016;15(1):75–82. (In Russ).

8. Katherine Bradbury, Katherine Morton, Rebecca Band, Anne van Woezik, Rebecca Grist, Richard J. McManus, Paul Little, Lucy Yardley. Using the Person-Based Approach to optimize a digital intervention for the management of hypertension. *PLoS ONE*. 2017;13(5):1–18. doi:10.1371/journal.pone.0196868

9. Maryam Tayefi, Habibollah Esmaeili, Maryam Saberi Karimian, Alireza Amirabadi Zadeh, Mahmoud Ebrahimi, Mohammad Safarian, Mohsen Nematy, Seyed Mohammad Reza Parizadeh, Gordon A. Ferns, Majid Ghayour-Mobarhan. The Application of a Decision Tree to Establish the Parameters Associated with Hypertension, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2016:1–28. doi:10.1016/j.cmpb.2016.10.020

10. Kambiz Abachizadeh, Yalda Soleiman Ekhtiari, Ali Asghar Kolahi. Smoking Pattern and Associated Sociodemographic Factors: Findings from a Nationwide STEPS Survey in Iran. *International Journal of Preventive Medicine*. 2018;9:105.

11. Bueverov A. O., Bogomolov P. O. When an enemy becomes a friend. On the benefits of alcohol consumption. *Meditinskij sovet*. 2018;6:104–112. (In Russ) doi:10.21518/2079-701X-2018-6-104-112

12. Fariba Samadian, Nooshin Dalili, Ali Jamalian. Lifestyle Modifications to Prevent and Control Hypertension. *Iranian Journal of Kidney Diseases*. 2016;10(5):237–263.

13. Tsygankova D. P., Krivoschapova K. E., Barbarash O. L. The Mediterranean diet: cardioprotective effects in different countries. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2018; 23 (6):207–211. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-207-211. (In Russ)

14. Bernhard Haringa, Wenyu Wangb, Amanda Fretts, Daichi Shimbod, Elisa T. Leeb, Barbara V. Howarde, Mary J. Romanf, Richard B. Devereux. Red meat consumption and cardiovascular target organ damage (from the Strong Heart Study). *Journal Hypertension*. 2017;35(9):1794–1800. doi:10.1097/HJH.0000000000001385

15. Yao B, Fang H, Xu W, Yan Y, Xu H, Liu Y, Mo M, Zhang H, Zhao Y. Dietary fiber intake and risk of type 2 diabetes: a dose-response analysis of prospective studies. *European Journal of Epidemiology*. 2014;29:79. doi:10.1007/s10654-013-9876-x

16. ESC/EAH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy686

17. Osipova I. V., Antropova O. N., Pyrikova N. V., Komissarova I. N., Kurbatova I. I., Averyanova E. S. Psychosocial factors and professional stress among men of employable age. *Sibirskij meditsinskij zhurnal*. 2011;26(4):162–166. (In Russ).

18. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F., McQueen M., Budaj A., Pais P., Varigos J., Lisheng L., on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364(9438):937–52. doi:10.1016/S0140-6736(04)17018-9

19. Christopher J. Morris, Taylor E. Purvis, Joseph Mistretta, Kun Hu1, Frank A. J. L. Scheer. Circadian misalignment increases C-reactive protein and blood pressure in chronic shift workers. *Journal of Biological Rhythms*. 2017;32(2):154–164. doi: 10.1177/0748730417697537

20. Berezina V. G., Almanova L. I., Shutova I. The factors of cardiovascular risk in the men of 35–55 years (according to the data of the preventive inspections). *Meditinskaja nauka i obrazovanie Urala*. 2009;4:7–9. (In Russ).

21. Bolotova E. V., Komissarova I. M. Features of the risk factors for cardiovascular diseases prevalence in the rural population of the Krasnodar Territory. *Fundamental'nye issledovanija*. 2013;7: 514–517. (In Russ).

22. Lisjukov A. N. Features of circulatory system diseases risk factors distribution in men of working age. *Bjulleten' meditsinskih Internet-konferentsij*. 2015;5(5):521. (In Russ)

23. Sukhareva I. A., Tretiakova O. S. Prevalence of controlled risk factors for social important non-epidemic diseases for men in Republic of Crimea. *Tavricheskiy Mediko-Biologicheskij Vestnik*. 2016;19(3):105–108. (In Russ).

24. Maksimov S. A., Danilchenko Ya. V., Tabakaev M. V., Mulerova T. A., Indukaeva E. V., Artamonova G. V. The relation of alcohol consumption with cardiovascular diseases and risk factors (ESSE-RF trial in Kemerovskaya oblast). *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2017;9(149):65–70. (In Russ). doi:10.15829/1560-4071-2017-9-65-70

25. Balanova Yu. A., Shalnova S. A., Deev A. D., Imaeva A. E., Kontsevaya A. V., Muromtseva G. A., Kapustina A. V., Evstifeeva S. E., Drapkina O. M. on behalf of the ESSE-RF study workteam. Obesity in Russian population – prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2018; 23(6):123–130. (In Russ). doi:10.15829/1560-4071-2018-6-123-130

26. Karamnova N. S., Shalnova S. A., Deev A. D., Tarasov V. I., Balanova Y. A., Imaeva A. E., Muromtseva G. A., Kapustina A. V., Evstifeeva S. E., Drapkina O. M. Nutrition characteristics of adult inhabitants by ESSE-RF study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(4):61–66. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2018-4-61-66

27. Djuzheva E. V. Cardiovascular risk factors prevalence among the population of different countries.

Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2017;5.
(In Russ)

28. Shalnova S. A., Deev A. D., Oganov R. G., Shestov D. B. Contribution of systolic and diastolic blood pressure to cardiovascular disease mortality prognosis. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2002;1:10-15. (In Russ)

29. The SHEP Research Group. *JAMA* 1991;265(24):3255-64.

30. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288:2981–2997.

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ

Макаров И. В., Сидоров А. Ю., Прокофьева Н. А., Хохлова Д. О., Романов Р. М.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099, ул. Чапаевская, 89, Самара, Россия

Для корреспонденции: Макаров Игорь Валерьевич, д.м.н., заведующий кафедрой хирургических болезней №1, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, e-mail: makarov-amgmu@yandex.ru

For correspondence: Makarov Igor Valerievich, MD, Head of the department of Surgical Diseases №1, Samara State Medical University, e-mail: makarov-amgmu@yandex.ru

Information about author:

Makarov I. V., <http://orcid.org/0000-0002-1068-3330>.

Sidorov A. Yu., <http://orcid.org/0000-0003-3613-4863>

Prokofieva N. A., <http://orcid.org/0000-0001-7620-6724>

Khokhlova D. O., <http://orcid.org/0000-0003-2913-5876>

Romanov R. M., <http://orcid.org/0000-0001-7799-4865>

РЕЗЮМЕ

Проведено про- и ретроспективное исследование результатов диагностики и хирургического лечения 52 пациентов с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ), оперированных в хирургическом отделении Негосударственного учреждения здравоохранения «Дорожная клиническая больница на ст. Самара» ОАО «РЖД», являющейся клинической базой кафедры хирургических болезней №1 Самарского государственного медицинского университета, за период с 2012 по 2019 гг.

Число женщин превышало число мужчин и составило 83% (43 человека). Возраст больных колебался от 23 до 85 лет (средний возраст составил 56±14 лет).

Мягкая форма ПГПТ была выявлена у 9 пациентов, что составило 17,3% от общего числа наблюдений, манифестная форма диагностирована у 43 пациентов (82,6%).

Для улучшения топической диагностики и визуализации аденом ОЩЖ 11 пациентам выполнено предоперационное 3D-моделирование на основе МРТ-исследования зоны интереса (патент РФ на изобретение №2688804 от 22.05.2019). Это облегчало обнаружение и удаление аденом ОЩЖ, что, в итоге, позволило оптимизировать диагностику и хирургическое лечение ПГПТ.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз; диагностика; хирургическое лечение; 3D-моделирование.

OPTIMIZATION OF DIAGNOSIS AND SURGICAL CARE OF PATIENTS WITH PRIMARY PARATHYROIDISM

Makarov I. V., Sidorov A. Yu., Prokofieva N. A., Khokhlova D. O., Romanov R. M.

Samara State Medical University, Samara, Russia, Chapayevskaya street, 89, 443099

SUMMARY

There were conducted a prospective and retrospective study of surgery and methods of diagnostic of primary parathyroidism of patients who had been operating during 2012–2019 at Samara Railway Clinical Hospital that is a clinical base for the Department of surgical diseases №1 of Samara State Medical University. The number of women exceeded a number of men and was 83% (43 people). Patients' mean age was 56±14 years old.

The mild type of primary parathyroidism was identified in 17.3% (total 9 patients out of common cases) whereas the manifest form was diagnosed in 82.6% (total 43 patients).

In order to improve topical diagnostics and visualization of parathyroid adenomas there were applied 3D modeling on the basis on MRI of the local field (Patent RU № 2688804 dated 22.05.2019.) This method could facilitate detection and exploration of adenomas that finally made optimization of examination and surgery of patients with primary parathyroidism.

Key words: primary parathyroidism, surgery, diagnostic, 3D modeling.

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) при повышенном или верхне-нормальном уровне кальция крови, вследствие первичной патологии одной или нескольких околощитовидных желез (ОЩЖ) [1; 2]. ПГПТ проявляется многосимптомной клинической картиной, вовлекающей в пато-

логический процесс различные органы и системы, что приводит к существенному снижению качества жизни, инвалидизации пациентов. ПГПТ является одной из наиболее сложных нозологий в хирургической эндокринологии и требует особого подхода в диагностике и лечении [3; 4; 5].

На современном этапе развития медицины основным радикальным способом лечения больных

с ПГПТ является хирургический. Хирургическое лечение ПГПТ рекомендуется всем пациентам с симптоматическим течением заболевания [6-8]. С точки зрения хирургической тактики важное место в диагностическом алгоритме ПГПТ принадлежит топической диагностике с первичной визуализацией измененных ОЩЖ. Все известные способы исследования аденом ОЩЖ (УЗИ, КТ, МРТ, сцинтиграфия) не позволяют со 100% точностью голотопически и синтопически диагностировать местоположение пораженных ОЩЖ [9; 10]. Нами предложено предоперационное 3D-моделирование

и виртуальная визуализация пораженных ОЩЖ, основанная на МР-исследовании.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В хирургическом отделении НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Самара» ОАО «РЖД», которая является клинической базой кафедры, были оперированы 52 пациента с верифицированными ПГПТ. Число женщин 83% – 43 человека, количество мужчин составило 17% – 9 пациентов (табл.1). Возраст больных колебался от 23 до 85 лет. Средний возраст составил 56 ± 14 .

Таблица 1

Распределение больных по возрасту и полу

Возрастная категория	Всего	Мужчины	Женщины
20 – 29	3	1	2
30 – 39	5	-	5
40 - 49	9	1	8
50 – 59	12	1	11
60 – 69	16	3	13
70 – 79	4	-	4
80-89*	1 (2)	1 (2)	-
Итого	52	9	43

Примечание: * Пациент с персистирующей формой ПГПТ был прооперирован в возрасте 81, 82 и 85 лет.

Манифестная форма диагностирована у 43 пациентов (82,6%). Мягкая форма ПГПТ была выявлена у 9 пациентов, что составило от общего числа наблюдений. При этом к мягкой форме были отнесены пациенты, у которых аденома ОЩЖ была «случайной» находкой при оперативном лечении заболеваний щитовидной железы (ЩЖ). Пациенты с манифестной формой ПГПТ были разделены на 2 группы: первая группа – 32 человека (74,4%) которым было выполнено стандартное предоперационное обследование, и вторая группа – 11 человек (25,6%), которым помимо стандартных исследований выполняли 3D-моделирование органов шеи с помощью системы аппаратно-программного комплекса «Автоплан» на основе МРТ. Способ визуализации аденом ОЩЖ при ПГПТ, включает анализ результатов МРТ, которые обрабатывают в системе аппаратно-программного комплекса «Автоплан». При этом полученный результат в формате DICOM загружают в программное обеспечение «Автоплан», приводят отдельные серии изображений в составе исследования к единой системе координат. На изображениях выделяют границы анатомических образований шеи: пищевода, трахеи, щитовидного хряща, щитовидной железы, аденом ОЩЖ и строят трехмерную модель области интереса (рис.1).

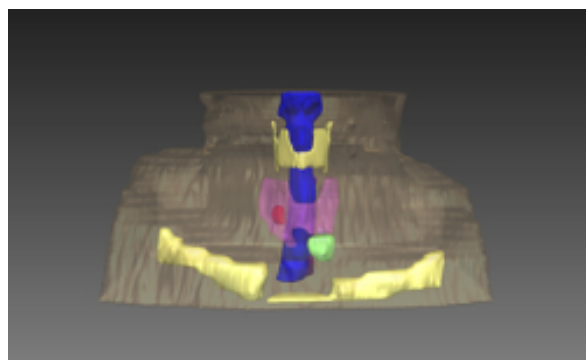


Рис. 1. 3-D модель анатомических образований шеи: сиреневым цветом обозначена ЩЖ, синим - трахея, зеленым - аденома ОЩЖ, красным - коллоидный узел в ЩЖ.

На этапе предоперационной диагностики пациентам выполнялось исследование уровня ПТГ, общего и ионизированного кальция. Для топической диагностики аденом ОЩЖ выполняли не менее 2-х инструментальных исследований: УЗИ органов шеи было выполнено 51 пациенту, МРТ/КТ – 37 больным, сцинтиграфия – 37 пациентам.

Для обследуемых групп условие нормальности распределения не выполнялось, поэтому применялись непараметрические статистические методы исследования. Данные представляли в виде меди-

2020, том 23, № 1

аны и процентилей (25-го и 75-го). Для сравнения данных до и после лечения использовали расчет критерия Вилкоксона. Анализ необходимого числа наблюдений в основном исследовании проводился с учетом 95% уровня достоверности. Значимыми считались результаты, если вероятность случайности «р» была меньше 5%, то есть меньше 0,05, что

при малых выборках является критерием вполне достаточной надежности результатов статистического исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные о чувствительности инструментальных методов представлены в таблице 2).

Таблица 2

Оценка чувствительности инструментальных методик

	УЗИ		МРТ/КТ		Сцинтиграфия	
	Справа	Слева	Справа	Слева	Справа	Слева
Выявлено аденом	20	27	23	37	14	14
	47	60	28			
Удалено и подтверждено гистологически	36	49	26	41	29	37
	85		67		66	
Чувствительность метода	55,3%		89,5%		42,4%	

До операции у пациентов 1 группы значение медианы уровня ПТГ составило 229,4 пг/мл, ионизированного кальция 1,47 ммоль/л, общего кальция – 2,7 ммоль/л, значение фосфора – 1,02 ммоль/л. Медиана уровня ПТГ на

1 сутки после операции в 1 группе пациентов уменьшилась на 62% (до 87,4 пг/мл от исходного 229,4 пг/мл). Так же отмечали и уменьшение значения медианы ионизированного и общего кальция (табл. 3).

Таблица 3

Исследуемые лабораторные показатели у пациентов 1 группы (Ме)

Показатель	До операции	После операции	Статистическая значимость отличий
ПТГ (пг/мл)	229,389 (37,9–1142)	87,399 (4,2–847,5)	p=0,00001
Кальций ионизированный (ммоль/л)	1,47 (1,12-1,87)	1,17 (1,03-1,35)	p=0,00001
Кальций общий (ммоль/л)	2,76 (2,07-4,6)	2,29 (2,08–2,5)	p=0,00001

Примечание: Ме – медиана, p – различия между показателями до и после лечения.

У пациентов 2 группы значение медианы уровня паратгормона до операции составило 646,7 ммоль/л, ионизированного кальция – 1,3 ммоль/л, общего кальция – 2,7 ммоль/л. В послеоперационном периоде, на 1 сутки после операции, медиана уровня паратгормона значимо уменьшилась на 94,4% (до 36,0 пг/мл от исходного значения 646,7 пг/мл), ионизированного кальция на 22,4% (от 1,3 ммоль/л до 1,01 ммоль/л), показатель медианы общего кальция снизился на 28,6% (от 2,7 ммоль/л до 1,9 ммоль/л) (табл.4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, у пациентов которым было выполнено предоперационное 3D – моделирование,

значение медианы ПТГ, ионизированного и общего кальция после операции снизилось более значительно, чем у пациентов без применения данного метода, что мы связываем с адекватным объемом оперативного вмешательства и удалением всех выявленных аденом ОЩЖ (таблица 5). Сократилось время оперативного вмешательства с $79,2 \pm 18,7$ минут у пациентов без предоперационного 3D моделирования до $63,5 \pm 13,9$ минут у пациентов с моделированием ($p > 0,05$). Послеоперационный период протекал без осложнений, все пациенты выписаны на 7-8 сутки после операции.

Эффективность лечения ПГПТ зависит от своевременной диагностики и адекватно выполненного хирургического вмешательства. Доступ-

Таблица 4

Исследуемые лабораторные показатели у пациентов 2 группы

Показатель	До операции	После операции	Статистическая значимость отличий
ПТГ (пг/мл)	646,7182 (135,6 – 4402)	36,0 (10,7 – 86,7)	p=0,00001
Кальций ионизированный (ммоль/л)	1,301 (1,16-1,47)	1,01 (0,95-1,13)	p=0,00001
Кальций общий (ммоль/л)	2,695 (2,43 -2,87)	1,925 (1,72 – 2,13)	p=0,00001

Примечание: Me – медиана, p – различия между показателями до и после лечения.

Таблица 5

Сравнительные данные лабораторных показателей на 1 сутки после операции (%)

Пациенты 1 группы		Пациенты 2 группы, которым было выполнено предоперационное 3D – моделирование	
ПТГ	62%	ПТГ	4,4 %
Са ионизированный	20,7 %	Са ионизированный	22,4 %
Са общий	17%	Са общий	28,6 %

ные современные методы инструментальной диагностики не позволяют с абсолютной точностью определить локализацию патологически измененных ОЩЖ на дооперационном этапе. По нашим данным, наибольшей чувствительностью обладает МРТ. На базе МРТ-исследования 11 пациентам с диагнозом ПППТ было выполнено предоперационное 3D-моделирование с использованием аппаратно-программного комплекса «Автоплан» по разработанному способу. Данная методика применяется впервые на базе Самарского государственного университета. Усовершенствование хирургического лечения состоит в том, что помимо точного обнаружения аденом на дооперационном этапе при использовании предоперационного 3D моделирования интраоперационно удалось избежать излишней диагностической эксплорации органов шеи в поисках ОЩЖ. Всем больным удалены патологически измененные ОЩЖ. Во время хирургического лечения не возникло каких-либо осложнений, технических трудностей, не было повреждения возвратных нервов, кровотечений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование предоперационного 3D-моделирования позволяет значительно повысить эффективность предоперационной диагностики, топически и синтопически диагностировать точное местоположение пораженных ОЩЖ, что значительно облегчает их обнаружение и удаление во время хирургического вмешательства и, в итоге, позволяет улучшить диагностику и тактику лечения ПППТ в целом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Мокрышева Н. Г., Рожинская Л. Я., Кузнецов Н. С., Пигарова Е. А., Еремкина А. К., Егшатын Л. В., Мамедова Е. О., Крупинова Ю. А. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Проблемы эндокринологии. 2016;6:40-77. doi: 10.14341/probl201662640-77
2. Михайличенко В. Ю., Каракурсаков Н. Э., Самарин С. А. Первичный гиперпаратиреоз – проблемы диагностики и лечения. Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2017;4:429-436.
3. Величко А. В., Дундаров З. А., Похожай В. В., Зыблев С. Л. Изучение диагностических критериев в топической диагностике первичного гиперпаратиреоза. В сборнике: Актуальные проблемы медицины сборник научных статей Республиканской научно-практической конференции и 26-й итоговой научной сессии Гомельского государственного медицинского университета. Гомельский государственный медицинский университет. 2017:149-150.
4. Мамедова Е. О., Мокрышева Н. Г., Рожинская Л. Я. Особенности первичного гиперпаратиреоза у пациентов молодого возраста. Проблемы эндокринологии. 2018;64(3): 163-169. doi:10.14341/probl9399

5. Cavalier E., Plebani M., Delanaye P., Souberbielle J. C. Considerations in parathyroid hormone testing. *Clin Chem Lab Med.* 2015 Nov;53(12):1913-9. doi:10.1515/cclm-2015-0314
6. Романчишен А. Ф. Неотложные состояния в тиреоидной и паратиреоидной хирургии. Издательство «Типография Феникс», 2014.
7. Мамедова Е. О., Мокрышева Н. Г., Рожинская Л. Я. Наследственные формы первичного гиперпаратиреоза. *Остеопороз и остеопатии.* 2018; 2:23-29.
8. Walsh J, Gittoes N, Selby P. Society for Endocrinology endocrine emergency guidance: emergency management of acute hypercalcaemia in adult patients. *Endocrine Connections.* 2016. Sep; 5(5): G9–G11. doi:10.1530/EC-16-0055
9. Макаров И. В., Жиров В. В., Колсанов А. В. 3D-моделирование как метод топической диагностики в хирургическом лечении гиперпаратиреоза. *Вестник российской военно-медицинской академии.* 2019; S1:81-84.
10. Bilezikian J. P, Brandi M. L, Eastell R. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Oct;99(10):3561-9. doi:10.1210/jc.2014-1413
3. Velichko A. V., Dundarov Z. A., Pohozhaj V. V., Zyblev S. L. Izuchenie diagnosticheskikh kriteriev v topicheskoy diagnostike pervichnogo giperparatireoza. V sbornike: Aktual'nye problemy mediciny sbornik nauchnyh statej Respublikanskoj nauchno-prakticheskoy konferencii i 26-j itogovoj nauchnoj sessii Gomel'skogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. *Gomel'skij gosudarstvennyj medicinskij universitet.* 2017:149-50. (In Russ).
4. Mamedova E. O., Mokrysheva N. G., Rozhinskaya L. YA. Osobennosti pervichnogo giperparatireoza u pacientov mladogo vozrasta. *Problemy endokrinologii.* 2018;64(3):163-169. doi:10.14341/probl9399 (In Russ).
5. Cavalier E., Plebani M., Delanaye P., Souberbielle J. C. Considerations in parathyroid hormone testing. *Clin Chem Lab Med.* 2015 Nov;53(12):1913-9. doi:10.1515/cclm-2015-0314
6. Romanchishen A. F. Neotlozhnye sostoyaniya v tireoidnoj i paratireoidnoj hirurgii. *Izdatel'stvo «Tipografiya Feniks»*, 2014. (In Russ).
7. Mamedova E. O., Mokrysheva N. G., Rozhinskaya L. YA. Nasledstvennye formy pervichnogo iperparatireoza. *Osteoporoz i osteopatii.* 2018;2:23-29. (In Russ).
8. Walsh J, Gittoes N, Selby P. Society for Endocrinology endocrine emergency guidance: emergency management of acute hypercalcaemia in adult patients. *Endocrine Connections.* 2016. Sep; 5(5): G9–G11. doi:10.1530/EC-16-0055.
9. Makarov I. V., Zhiron V. V., Kolsanov A. V. 3D-modelirovanie kak metod topicheskoy diagnostiki v hirurgicheskom lechenii giperparatireoza. *Vestnik rossijskoj voenno-medicinskoj akademii.* 2019; S1:81-84. (In Russ).
10. Bilezikian J. P, Brandi M. L, Eastell R. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Oct;99(10):3561-9. doi:10.1210/jc.2014-1413

REFERENCES

1. Dedov I. I., Mel'nichenko G. A., Mokrysheva N. G., Rozhinskaya L. YA., Kuznecov N. S., Pigarova E. A., Eremkina A. K., Egshatyan L. V., Mamedova E. O., Krupinova YU. A. Pervichnyj giperparatireoz: klinika, diagnostika, differencial'naya diagnostika, metody lecheniya. *Problemy endokrinologii.* 2016;6:40-77. doi:10.14341/probl201662640-77 (In Russ)
2. Mihajlichenko V. YU., Karakursakov N. E., Samarin S. A. Pervichnyj giperparatireoz – problemy diagnostiki i lecheniya. *Vestnik neotlozhnoj i vosstanovitel'noj hirurgii.* 2017;4:429-36. (In Russ).

КРИТЕРИИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМ СИНДРОМОМ У ДЕТЕЙ

Махмутов Р. Ф.¹, Каладзе Н. Н.², Бобровицкая А. И.¹, Махмутова А. Р.¹

¹ГОО ВПО Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, 283003, пр. Ильича, 16, г. Донецк.

²ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», Медицинская академия имени С. И. Георгиевского, 295051, бульвар Ленина, 5/7, г. Симферополь, Россия.

Для корреспонденции: Махмутов Равил Фаткулислямович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и детских инфекций, ГОО ВПО Донецкий Национальный медицинский университет им. М. Горького, e-mail: ravil@dkt.dn.ua

For correspondence: Makhmutov Ravil Fatkulislyamovich, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics and Children's Infections, State Educational Organization Higher Education Donetsk National Medical University name M. Gorky, e-mail: ravil@dkt.dn.ua

Information about authors:

Makhmutov R. F., <https://orcid.org/0000-0002-4562-7515>

Kaladze N. N., <https://orcid.org/0000-0002-4234-8801>

Bobrovitskaya A. I., <https://orcid.org/0000-0001-9041-7165>

Makhmutova A. R., <https://orcid.org/0000-0002-4993-2728>

РЕЗЮМЕ

Обследовано 336 детей с лимфопролиферативным синдромом для определения и разработки критериев прогнозирования риска развития первичной формы Эпштейна–Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваний, аденовирусной инфекции.

На основании полученных результатов были разработаны критерии прогнозирования индивидуального риска развития заболеваний с лимфопролиферативным синдромом, основными параметрами которых стали выявленные в ходе исследования значимые факторы риска. Предложена методика прогнозирования риска и ранней диагностики заболеваний с лимфопролиферативным синдромом удобная в использовании врачам–педиатрам, детским инфекционистам и специалистам лечебно–профилактических медицинских учреждений, позволяющая выделить детей с высоким риском развития лимфопролиферативного синдрома и своевременно диагностировать первичную форму Эпштейна–Барр вирусную инфекцию, рекуррентные респираторные заболевания, аденовирусную инфекцию тонзиллярную форму.

Ключевые слова: прогноз риска развития, лимфопролиферативный синдромом, дети.

CRITERIA FOR PREDICTING THE RISK OF DEVELOPING DISEASES WITH LYMPHO-PROLIFERATIVE SYNDROME IN CHILDREN

Makhmutov R. F.¹, Kaladze N. N.², Bobrovitskaya A. I.¹, Makhmutova A. R.¹

¹State educational institution of higher professional education Donetsk national medical university named after M. Gorky

²V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Medical Academy named after S. I. Georgievsky

SUMMARY

336 children with lymphoproliferative syndrome were examined to determine and develop criteria for predicting the risk of developing the primary form of Epstein-Barr viral infection, recurrent respiratory diseases, adenovirus infection.

On the basis of the obtained results, criteria were developed for predicting individual risk of developing diseases with lymphoproliferative syndrome, the main parameters of which were significant risk factors revealed during the study. The method of prediction of risk and early diagnostics of diseases with lymphoproliferative syndrome convenient in use to pediatricians, infectologists and specialists of medical institutions, which allows to isolate children with high risk of developing lymphoproliferative syndrome and to diagnose in a timely manner the primary form of Epstein-Barr viral infection, recurrent respiratory diseases, adenovirus infection tonsillar form.

Key words: prognosis of risk of development, lymphoproliferative syndrome, children.

В структуре общей заболеваемости детей и подростков – дети, подверженные частым и рецидивирующим респираторным заболеваниям с лимфопролиферативным синдромом любой этиологии, являются основным контингентом по формированию хронических очагов инфекции. Поэтому повторные эпизоды инфекционных процессов респираторного тракта с лимфопролиферативным синдромом у детей являются значимой проблемой

здравоохранения, так как ухудшают здоровье и качество жизни детей [1-7; 9; 10].

Цель работы: разработать критерии прогнозирования риска развития заболеваний с лимфопролиферативным синдромом у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для разработки критериев прогнозирования риска развития заболеваний с лимфопролифера-

тивным синдромом у 336 детей, имеющих заболевания с лимфопролиферативным синдромом применен байесовский метод и последовательный анализ Вальда с расчетом меры Кульбака $I(X_i)$: $I(X_i) = \text{ПК}(x_i) \times 1/2 \times (P(x_i/A) - P(x_i/B))$, где $I(X_i)$ – мера информативности признака, $P(x_i/A)$ и $P(x_i/B)$ – вероятность признаков А и В, каждая из которых в полной группе событий равна 1. Информативность всего признака x_j равна сумме информативностей его диапазонов: $I(x_j) = \sum I(x_{ij})$ [8].

По каждому фактору был рассчитан коэффициент относительного правдоподобия (К) и прогностический коэффициент (ПК).

Коэффициент относительного правдоподобия (К) рассчитывался по отношению к группе здоровых детей как относительный риск. Рассчитанные $I(x_i)$ и ПК, как в случае наличия факторов риска развития заболеваний с лимфопролиферативным синдромом у детей, так и в случае их отсутствия, подвергались математическому ранжированию.

Выбор прогностического ответа основывался на сравнении суммы значений ПК, имеющих у больного факторов риска (интегральный ПК) с прогностическими границами.

Для удобства вычислений использовались не сами отношения, а их десятичные логарифмы, умноженные на число 10, далее округленные до 0,5 и выраженные в баллах: $\text{ПК}(x_i) = 10 \lg P(x_i/A) / P(x_i/B)$

Пороговые значения для принятия решения устанавливались по формуле: порог $A = 10 \lg(1 - \alpha) / \beta$; порог $B = 10 \lg(\alpha / 1 - \beta)$, где α – ошибка 1-го рода или ложная диагностика состояния В, когда в действительности у больного состояние А; β – ошибка 2-го рода – просмотр состояния В и ошибочное установление состояния А, когда в действительности у больного состояние В; $P(A)$ и $P(B)$ – априорные вероятности (частоты) состояний А и В среди больных. Тогда алгоритм прогнозирования риска развития заболеваний с лимфопролиферативным синдромом имеет следующий вид:

$$10 \lg \alpha / (1 - \beta) < 10 \lg P(A) / P(B) + \text{ПК}(x_1) + \text{ПК}(x_2) + \text{ПК}(x_i) < 10 \lg(1 - \alpha) / \beta.$$

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Объединение в единую систему факторов, достоверно влияющих на развитие заболеваний с лимфопролиферативным синдромом у детей, позволило их ранжировать и определить как критерии прогнозирования риска развития первичной формы Эпштейна–Барр вирусной инфекции (ЭБВИ), рекуррентных респираторных заболеваний (РРЗ), аденовирусной инфекции (АДВИ). Значимость каждого фактора для прогноза определяется количеством баллов. Факторы риска представлены в порядке убывания их прогностической значимости (табл. 1).

После завершения анализа информативности и прогностической значимости факторов риска разрабатывались прогностическая шкала и критерии степени риска РР и ПР риска развития заболевания с лимфопролиферативным синдромом – высокого (вероятность >75 %), среднего (50–75 %) и низкого (<50 %). С этой целью необходимо суммировать количество баллов (табл. 2).

Сумма баллов соотносится с вероятностью риска развития у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ для каждого ребенка: высокой (>75 %) 70–93 баллов, средней (50–75 %) – 45–69 баллов и низкой (<50 %) – менее 45 баллов. Высокий риск (неблагоприятный прогноз) определяется у детей с интегральным ПК 8–15 (9 и более баллов); средний – от 7 до 4 (5–8 баллов); низкий – менее 4 (менее 3 баллов).

Таким образом, формированию у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ способствовали различные факторы: соматические заболевания матери, перенесенные ОРВИ матерями во время беременности, ранние и поздние гестозы, анемии беременных, возраст беременных (менее 18 лет и более 30 лет), внутриутробная гипоксия плода, вес ребенка ≤ 2500 г и ≥ 4000 г, неонатальная желтуха, менее 4–6 баллов по шкале APGAR, наличие лимфоузлов $\geq 1,0$ см ($p < 0,05$).

Исходя из данных таблицы 1, у большинства детей, имеющих заболевания с лимфопролиферативным синдромом (276 детей, 82,1 %), ($p < 0,05$) наблюдается сочетание перинатальных и неонатальных факторов, что можно рассматривать их в качестве факторов риска развития заболевания с лимфопролиферативным синдромом.

Для выявления дополнительных критериев прогнозирования риска развития заболеваний с лимфопролиферативным синдромом у детей было проанализировано значение показателей общего реактивного потенциала (КФП, ИЛП, НЭК, ЛИИ).

С целью определения адекватности моделей прогнозирования использовали ROC–анализ (ROC – Receiver Operating Characteristic) с построением соответствующих кривых и расчётом показателя площади под кривыми (AUROC, area under the ROC–curve). ROC–кривые представляют собою график зависимости истинно положительных от ложноположительных решений, получаемых при оценке результатов исследования.

При анализе ROC–кривых придерживались следующего принципа: чем ближе к левому верхнему углу координатной сетки расположена кривая, тем выше информативность исследуемого метода диагностики или лучше качество системы отображения данных. Если кривая прилежит к диагонали (или совпадает с ней), то информативность метода ничтожна. Необходимо отметить, в качестве

Таблица 1

Ранжирование факторов риска развития заболеваний с лимфопролиферативным синдромом у детей

№ п/п	Факторы риска	Наличие	К	ПК	Количество баллов
1	Возраст до 18 лет	да	15,0879	11,78	12,0
		нет	0,5380	-2,59	-2,5
2	Анемия беременных	да	14,8947	11,19	12,0
		нет	0,5792	-2,91	-2,0
3	Ранние и поздние гестозы	да	13,3126	11,24	11,0
		нет	0,6048	-2,17	-2,0
4	Возраст старше 30 лет	да	10,7529	10,33	10,0
		нет	0,6972	-1,57	-2,0
5	Внутриутробная гипоксия	да	10,7398	10,29	10,0
		нет	0,3651	-4,39	-4,5
6	Заболевания матери во время беременности	да	7,9457	8,89	9,0
		нет	0,7859	-2,19	-1,0
7	Недоношенность I-II степени	да	7,0509	8,48	8,5
		нет	0,6012	-1,19	-2,0
8	Беременность повторная	да	6,2753	7,99	8,0
		нет	0,3489	-3,48	-4,0
9	Беременность первая	да	4,6238	6,54	7,0
		нет	0,8954	-0,52	-0,5
10	ОРВИ во время беременности	да	4,2859	6,38	6,5
		нет	0,3921	-4,17	-4,0
11	Кесарево сечение	да	3,6807	5,71	6,0
		нет	0,7918	-0,79	-1,0
12	Вес ≤2500 г	да	3,7199	5,68	6,0
		нет	0,6281	-2,19	-2,0
13	Вес ≥4000 г	да	2,9371	4,56	5,0
		нет	0,8627	-0,59	-1,0
14	Лимфоузлы ≥1,0 см	да	3,0547	4,85	5,0
		нет	0,9219	-0,31	-0,5
15	Шкала APGAR ≤4-6 баллов	да	1,8252	3,0	2,53
		нет	0,6821	-2,0	-1,81
16	Неонатальная желтуха	да	2,0793	3,28	3,0
		нет	0,7889	-0,98	-1,0

истинно положительных решений может выступать критерий «чувствительность», а в качестве ложноположительного – критерий «1 – специфичность. В качестве оптимальных порогов отсечения были выбраны значения ROC-кривой, обладающие максимальной суммой чувствительности (Se) и специфичности (Sp). Качество построенных моделей оценивали по их чувствительности и специфичности, рассчитывали 95 % ДИ показателей.

Средняя концентрация КФП $337,1 \pm 2,3$ снижена на 27,6 % у детей при ЭБВИ статистически значимо по сравнению с показателями условно здоровых

детей ($471,9 \pm 12,5$). По результатам проведенного ROC-анализа установлено, что уже при уровне КФП – $337,1 \pm 2,3$ у.ед. в 71,4 % случаев существует риск развития первичной формы ЭБВИ с лимфо-пролиферативным синдромом. (Se=67 %, Sr=69 %).

У детей при РРЗ и АДВИ КФП превышал уровень условно здоровых детей на 38,4 % и 55,2 % и составил $653,5 \pm 3,4$ и $732,7 \pm 5,1$ ($p < 0,05$). По результатам проведенного ROC-анализа установлено, что уже при уровне КФП – $653,5$ у.ед. в 82,3 % случаев существует риск развития РРЗ (Se=74,9 %, Sp=78,4 %) и при уровне КФП – $732,7$

Таблица 2

Прогностическая шкала риска развития заболеваний с лимфопролиферативным синдромом у детей

№ п/п	Факторы риска	Наличие	Количество. баллов
1	Возраст до 18 лет	да нет	12,0 -2,5
2	Анемия беременных	да нет	12,0 -2,0
3	Ранние и поздние гестозы	да нет	11,0 -2,0
4	Возраст старше 30 лет	да нет	10,0 -2,0
5	Внутриутробная гипоксия	да нет	10,0 -4,5
6	Заболевания матери во время беременности	да нет	9,5 -1,0
7	Недоношенность I-II степени	да нет	8,5 -2,0
8	Беременность повторная	да нет	8,0 -4,0
9	Беременность первая	да нет	7,0 -0,5
10	ОРВИ во время беременности	да нет	6,5 -4,0
11	Кесарево сечение	да нет	6,0 -1,0
12	Вес ≤ 2500 г	да нет	6,0 -2,0
13	Вес ≥ 4000 г	да нет	5,5 -1,0
14	Лимфоузлы $\geq 1,0$ см	да нет	5,0 -0,5
15	Шкала APGAR $\leq 4-6$ баллов	да нет	2,53 -1,81
16	Неонатальная желтуха	да нет	3,0 -1,0
	СУММА БАЛЛОВ	да нет	122,0 -32,0

у.ед. в 92,2 % – АДВИ с лимфопролиферативным синдромом (Se=84 %, Sp=88 %).

Средняя концентрация ИЛП $237,0 \pm 8,2$ при ЭБВИ снижено на 61,1% статистически значимо по сравнению с показателями условно здоровых детей ($618,0 \pm 17,8$) ($p < 0,05$), что также отражает наличие риск развития заболевания с лимфопролиферативным синдромом. (Se=59 %, Sr=61 %).

У детей при РРЗ и АДВИ ИЛП был снижен по сравнению с показателями у здоровых детей на 10,1 % и 44,2 % и составил $556,8 \pm 4,7$ и $344,8 \pm 9,1$ ($p < 0,05$).

(Se=77 %, Sp=84 %). По результатам проведенного ROC-анализа установлено, что уже при уровне ИЛП – $237,0 \pm 8,2$ и $344,8 \pm 9,1$ в 89 % и 83 % случаев существует риск развития заболевания с лимфопролиферативным синдромом (Se=48 %, Sp=65 %).

Средняя концентрация НЭК в периферической крови при ЭБВИ у детей составила $2,07 \pm 0,07$ и превышала физиологический уровень на 314 % при $p < 0,05$ (Se=97 %, Sr=83 %); при РРЗ – на 34 % при $p < 0,05$ ($0,67 \pm 0,03$), (Se=77 %, Sp=82 %); при АДВИ – на 92 % ($0,96 \pm 0,04$) при $p < 0,05$ (Se=97 %, Sr=88 %).

По результатам проведенного ROC-анализа установлено, что уже при уровне НЭК $0,67 \pm 0,03$ в 83 % случаев существует риск развития заболевания с лимфопролиферативным синдромом.

Средняя концентрация ЛИИ у детей 1–17 лет при ЭБВИ $0,52 \pm 0,03$ в контрольной группе – от $0,62 \pm 0,09$ до $1,6 \pm 0,5$; при РРЗ – $0,40 \pm 0,05$; при АДВИ – $1,49 \pm 0,07$.

По результатам проведенного ROC-анализа выявлено, что при уровне ЛИИ $0,52 \pm 0,03$ в 64 %; 49 % и 98 % существует риск развития заболевания с лимфопролиферативным синдромом ($Se=37\%$, $Sp=53\%$); ($Se=52\%$, $Sp=76\%$) и ($Se=97\%$, $Sp=96\%$) соответственно.

Таким образом, у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ и АДВИ уровень КФП $337,1 \pm 2,3$ у.ед.; ИЛП – $237,0 \pm 8,2$; НЭК – $0,67 \pm 0,03$; ЛИИ – $0,40 \pm 0,05$, можно считать дополнительными критериями прогнозирования риска развития заболевания с лимфопролиферативным синдромом.

Индивидуальный риск развития заболевания также определялся показателем отношения шансов представлен в виде отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала (ДИ); при ОШ более 1,0 шансы возрастают, при ОШ менее 1,0 – убывают). При первичной форме ЭБВИ у детей по сравнению с детьми, которые имеют РРЗ шансы развития пролиферативного синдрома возрастают (ОШ=3,87 против 2,53 и 2,47 соответственно).

На основании полученных результатов были разработаны критерии прогнозирования индивидуального риска развития заболеваний с лимфопролиферативным синдромом, основными параметрами которых стали выявленные в ходе исследования значимые факторы риска. Предложена методика прогнозирования риска и ранней диагностики заболеваний с лимфопролиферативным синдромом удобная в использовании врачам-педиатрам, детским инфекционистам и специалистам общей лечебно-профилактической сети, позволяющая выделить детей с высоким риском развития лимфопролиферативного синдрома и своевременно диагностировать первичную форму ЭБВИ, РРЗ и АДВИ тонзиллярную форму.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Левчин А. М. Оптимизация реабилитации детей с рекуррентными респираторными заболеваниями с учетом их иммунобиологической резистентности. Автореф. дис.... канд. мед. наук. Симферополь; 2018. Доступно по: <https://www.docme.ru/doc/4222580/optimizaciya-reabilitacii->

[detey-s-rekurrentnymi-respirator](https://www.docme.ru/doc/4222580/optimizaciya-reabilitacii-detey-s-rekurrentnymi-respirator). Ссылка активна на 01.06.2020.

2. Махмутов Р. Ф., Мальцева Л. О., Заяц С. П., Пошехонова Ю. В. Информативність гемограми у дітей при вірусних інфекціях з мононуклеозним синдромом. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2017;11(3):36–37.

3. Махмутов Р. Ф. Оптимізація дифереційної діагностики захворювань, які викликані герпесвірусами. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;12(3):46–47.

4. Махмутов Р. Ф., Золото Е. В., Воробьева В. Г., Бусурин М. Ю., Бобровицкая А. И., Захарова Л. А. Клинико-гематологические особенности при частых и рецидивирующих заболеваниях у детей. Университетская клиника. 2019;1(30):58–61. doi:10.26435/UC.V0I1(30).160

5. Махмутов Р. Ф., Голубова Т. Ф., Бобровицкая А. И., Махмутова А. Р. Некоторые клинико-лабораторные особенности у детей, имеющих частые и длительные заболевания с мононуклеозоподобным синдромом. Таврический медико – биологический вестник. 2019; 22(2): 40–44.

6. Махмутов Р. Ф., Бобровицкая А. И. Клинико-патогенетические аспекты инфекционного мононуклеоза и ошибки диагностики на современном этапе у детей. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2019;23(2):163–171.

7. Makhmutov R. F. Disturbances of the immunological reactivity of the organism in reducing bronchopulmonary diseases in children. Paper presented at: Dynamics of the development of world science. Abstracts of IV International Scientific and Practical Conference; December 18-20, 2019; Vancouver, Canada. Available at: http://sci-conf.com.ua/wp-content/uploads/2019/12/dynamics-of-the-development-of-world-science_18-20.12.2019.pdf

8. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине / пер. с англ. М.: ГЭОТАРМЕД; 2009.

9. Полунина Н. В., Черкасов С. Н. Особенности состояния здоровья детей Российской Федерации и пути его улучшения. Сборник материалов IV-го конгресса с международным участием «Экология и здоровье человека на севере»; Декабрь, 04-07, 2013; Якутск. Киров. Доступно по: https://elibrary.ru/download/elibrary_20825921_11353738.pdf. Ссылка активна на 01.06.2020.

10. Полунина Н. В. Состояние здоровья детей в современной России и пути его улучшения. Вестник Росздравнадзора. 2013; 5: 17–24.

REFERENCES

1. Levchin A. M. Optimization of rehabilitation children with recurrent respiratory diseases levia taking into account their immunobiological resistance. Abstract dis. ...Cand. Med. Sc., Simferopol; 2018. Available at:

<https://www.docme.ru/doc/4222580/optimizaciya-reabilitacii-detej-s-rekurrentnymirespirator>. Accessed 01.06.2020. (In Russ)

2. Mahmutov R. F., Mal'ceva L. O., Zayac S. P., Poshekhonova Yu. V. Informational content of a gemogramma at children at viral infections with a mononucleosis syndrome. *Mizhnarodnij zhurnal pediatrii, akusherstva ta ginekologii*. 2017;11(3):36–37. (In Russ)

3. Mahmutov R. F. Optimisation of dipheretical diagnosis of diseases caused by herpesviramia. *Mizhnarodnij zhurnal pediatrii, akusherstva ta ginekologii*. 2018; 12 (3): 46–47. (In Russ)

4. Mahmutov R. F., Zoloto E. V., Vorob'eva V. G., Busurin M. YU., Bobrovickaya A. I., Zaharova L. A. Clinical and hematological peculiarities of children with frequent and recurrent diseases. *Universitetskaya klinika*. 2019;1(30):58–61. (In Russ). doi:10.26435/UC.V0I1(30).160.

5. Mahmutov R. F., Golubova T. F., Bobrovickaya A. I., Mahmutova A. R. Some Clinical and lab peculiarities in children with frequent and durable diseases with mononucleose-like syndrome. *Tavrisheskij mediko – biologicheskij vestnik*. 2019;22(2): 40–44. (In Russ)

6. Mahmutov R. F., Bobrovickaya A. I. Clinical and pathogenetic aspects of infectious mononucleosis

and diagnostic errors at the present stage in children. *Vestnik gigieny i epidemiologii*. 2019;23(2):163–171. (In Russ)

7. Makhmutov R. F. Disturbances of the immunological reactivity of the organism in reducing bronchopulmonary diseases in children. Paper presented at: Dynamics of the development of world science. Abstracts of IV International Scientific and Practical Conference; December 18–20, 2019; Vancouver, Canada. Available at: http://sci-conf.com.ua/wp-content/uploads/2019/12/dynamics-of-the-development-of-world-science_18-20.12.2019.pdf

8. Aviva Petrie, Caroline Sabin. *Medical Statistics at a Glance*. London : Blackwell Publishing; 2005.

9. Polunina N. V., Cherkasov S. N. Peculiarities of children health condition in Russian Federation and ways of its improvement. *Sbornik materialov IV-go kongressa s mezhdunarodnym uchastiem «Ekologiya i zdorov'e cheloveka na severe»*; Dekabr', 04-07, 2013; Yakutsk. Kirov. Dostupno po: https://elibrary.ru/download/elibrary_20825921_11353738.pdf. Ssylka aktivna na 01.06.2020. (In Russ)

10. Polunina N. V. Children's health in Russia: current state and ways for improvement. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2013;5:17–24. (In Russ)

ПОЛИМОРФИЗМ BSM1 ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА ИБАНДРОНОВОЙ КИСЛОТОЙ

Резниченко Н. А.¹, Адунц А. Г.²

¹Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

²«Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение» Минздрава ДНР, 28300 г. Донецк, проспект Ильича, 14

Для корреспонденции: Резниченко Наталья Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №1 Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: professorreznichenko@mail.ru

For correspondence: Reznichenko Natalya Anatolyevna, Doctor of Medical Sciences, Professor of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department No. 1 of Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia, e-mail: professorreznichenko@mail.ru

Information about authors:

Reznichenko N. A., <http://orcid.org/0000-0003-3396-1046>

Adunts A. G., <https://orcid.org/0000-0002-1352-5098>

РЕЗЮМЕ

Исследование влияния генетических факторов на эффективность лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом препаратами ибандроновой кислоты может существенно приблизить к практическому использованию результатов в прогностической генетике и персонализированной медицине. Целью исследования было изучение ассоциации генотипов полиморфизма 283 A>G (BsmI, rs1544410) гена рецептора витамина D (VDR) с эффективностью лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом препаратом ибандроновой кислоты.

В динамике лечения было обследовано 117 женщин с постменопаузальным остеопорозом. 12 месячный курс терапии включал прием препарата ибандроновой кислоты по стандартной схеме. Оценка эффективности лечения производилась по приросту (%) минеральной плотности кости (МПК) отдельно по каждой зоне выполнения денситометрии методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Для определения генетического полиморфизма rs1544410 гена VDR использовался метод ПЦР в режиме реального времени.

Установлено, что прием женщинами ибандроната в течение 12 месяцев обуславливал существенное увеличение ($p < 0,001$) минеральной плотности кости. Прирост МПК составил от $2,71 \pm 0,53\%$ в зоне шейки левого бедра до $4,55 \pm 0,51\%$ в поясничных позвонках L1-L4. Результат лечения не зависел ($p > 0,05$) от возраста женщин, роста, веса, индекса массы тела, длительности постменопаузы. Генотип GG полиморфизма rs1544410 имел ассоциацию с низким показателем прироста МПК в зоне поясничных позвонков L1-L4 ($p = 0,036$).

Скрининг женщин с постменопаузальным остеопорозом на полиморфные варианты гена VDR (rs1544410) перед проведением антирезорбтивной терапии ибандроновой кислотой может быть целесообразным для предсказания эффекта и индивидуализации лечебно-профилактических мероприятий. Полученные результаты могут способствовать более полному пониманию фармакогенетики остеопороза.

Ключевые слова: ген рецептора витамина D; полиморфизм BsmI; постменопаузальный остеопороз; лечение.

BSMI POLYMORPHISM OF VITAMIN D RECEPTOR GENE AND EFFICIENCY OF POST-MENOPAUSAL OSTEOPOROSIS TREATMENT BY IBANDRONIC ACID

Reznichenko N. A.¹, Adunts A. G.²

¹Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

²Donetsk Clinical Territorial Medical Association, Donetsk People's Republic

SUMMARY

An assessment of genetic factors influence on ibandronic acid effect in postmenopausal osteoporosis treatment can significantly bring us closer to the practical use of this results in prognostic genetics and personalized medicine. The aim was the study of associations between 283 A>G (BsmI, rs1544410) polymorphisms of vitamin D receptor gene (VDR) and ibandronic acid efficacy in postmenopausal osteoporosis treatment.

117 women with postmenopausal osteoporosis were examined through treatment dynamics. A 12-month therapy course included the use of ibandronic acid according to standard regimen. Evaluation of treatment effectiveness was carried out by changes (%) in bone mineral density (BMD) separately for each area by dual-energy X-ray absorptiometry. Real-time PCR was used to determine VDR gene rs1544410 polymorphism.

It was found that for 12 months ibandronate use caused significant ($p < 0.001$) BMD increase. BMD increase ranged from $2.71 \pm 0.53\%$ in left femoral neck zone to $4.63 \pm 0.53\%$ in the L1-L4 lumbar vertebrae. The treatment outcome did not depend ($p > 0.05$) on age, height, weight, body mass index, and postmenopause duration. GG

genotype of rs1544410 polymorphism was associated with lower BMD growth rate in L1-L4 lumbar vertebrae ($p=0.036$).

Screening of women with postmenopausal osteoporosis for polymorphic variants of VDR gene (rs1544410) before antiresorptive therapy with ibandronic acid may be appropriate to predict the effect and individualize treatment and prophylactic measures. The obtained results can contribute to more complete understanding of osteoporosis pharmacogenetics.

Key words: Vitamin D receptor gene; BsmI polymorphism; postmenopausal osteoporosis; treatment.

Повсеместная и чрезвычайно высокая распространённость постменопаузального остеопороза (ОП) и тяжелые его последствия в виде низкоэнергетических переломов, нередко приводящие к летальным исходам, свидетельствуют о необходимости совершенствования лечебно-профилактических мероприятий, разработки и внедрения инновационных методов лечения заболевания. Патогенетическое лечение постменопаузального ОП достигается назначением средств, замедляющих резорбцию костной ткани, или препаратами с анаболическим действием, стимулирующими работу остеобластов [1]. Согласно современным рекомендациям, препаратами первой линии для лечения постменопаузального ОП являются бисфосфонаты, которые ингибируют функциональную активность остеокластов и уменьшают тем самым резорбцию костной ткани [2; 3]. Среди них одним из наиболее востребованных является ибандронат, который относится к аминокислотным бисфосфонатам третьего поколения.

Несмотря на достижения в терапии постменопаузального ОП, реальная клиническая практика свидетельствует о вариативности результатов одной и той же схемы лечения с применением одних и тех же препаратов у различных пациентов. Низкий прирост минеральной плотности кости или даже отрицательная динамика показателей остеоденситометрии после 12 месячного курса терапии ОП бисфосфонатами может отмечаться в 26-53% случаев [3; 4]. По всей видимости, в основе индивидуального ответа на лечение лежат генетические особенности пациента. Считается, что генетическими факторами можно объяснить до 95% различий в ответе костной ткани больных с ОП на антиостеопоротические средства.

Фармакогенетика постменопаузального ОП предполагает изучение, в первую очередь, влияния на эффективность лечения заболевания генов кандидатов ОП, которые детерминируют процессы ремоделирования костной ткани, рецепции, иммунного ответа и т.д. [5; 6]. Одним из таких генов является ген рецептора витамина D (VDR), роль полиморфизмов которого в процессах ремоделирования кости подтверждена в ряде исследований [7; 8; 9].

Цель данной работы – изучить ассоциации генотипов полиморфизма 283 A>G (BsmI, rs1544410) гена рецептора витамина D с эффективностью ле-

чения женщин с постменопаузальным ОП препаратом ибандроновой кислоты.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Всего при выполнении работы было обследовано 117 женщин в возрасте от 45 до 72 лет ($58,5 \pm 0,60$ лет). Длительность постменопаузы составила от 1 года до 26 лет ($10,1 \pm 0,60$ лет). Критериями включения являлись женский пол, отсутствие менструаций минимум в течение 1 года, наличие инструментально подтвержденного ОП и письменного добровольного информированного согласия. В исследование не отбирались женщины, принимавшие в период постменопаузы антиостеопоротические препараты или гормональную заместительную терапию. Кроме того, исключались пациенты со вторичным ОП, который обусловлен хирургической или медикаментозной менопаузой, длительной иммобилизацией, приемом глюкокортикостероидных препаратов, хроническими заболеваниями почек и печени, аутоиммунной патологией, системными заболеваниями соединительной ткани, хроническими воспалительными заболеваниями, эндокринными заболеваниями (гипертиреоз, гиперпаратиреоз, сахарный диабет и др.), гематологическими и неопластическими состояниями и т.д.

Диагноз постменопаузального ОП подтверждался данными остеоденситометрии, выполняемой методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в зонах поясничных позвонков L1-L4, проксимальных отделов и шейек левой и правой бедренных костей. Для этого использовался денситометр «Discovery W QDR Series X-Ray Bone Densitometer» (HOLOGIC Inc., США). Результаты денситометрии выражались в виде показателей минеральной плотности кости (МПК) и T-критерия. В соответствии с диагностическим алгоритмом ВОЗ, значения T-критерия, равные $-2,5$ стандартных отклонений и ниже, свидетельствовали о наличии у женщины ОП.

Курс терапии продолжительностью 12 месяцев был стандартным и включал прием двух препаратов: ибандроновой кислоты по 1 таблетке (150,0 мг) 1 раз в месяц, а также кальция и холекальциферола в суточных дозах 1000 мг и 800 МЕ соответственно. До начала и после завершения курса лечения женщинам выполнялась остеоденситометрия. Оценка эффективности лечения производилась по приросту МПК, выраженному в процентах, отдельно по

каждой зоне выполнения остеоденситометрии как в общей группе обследованных лиц, так и среди женщин с различными генотипами полиморфизма rs1544410. Прирост МПК (Δ МПК) в % рассчитывался по формуле:

$$\Delta\text{МПК} = [(\text{МПК2} - \text{МПК1}) / \text{МПК1}] \times 100,$$

где МПК1 и МПК2 – значения минеральной плотности кости до и по окончании курса терапии.

Тестирование полиморфизма 283 A>G (BsmI, rs1544410) гена VDR осуществляли методом полимеразной цепной реакции с использованием соответствующих наборов и амплификатора ДТ-96 производства «ДНК-Технология» (Москва, РФ).

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась при помощи пакета статистических программ «MedStat». Рассчитывали среднее значение (M), ошибку среднего (m), коэффициент парной корреляции Пирсона (r). Для проверки гипотезы о равенстве средних значений двух связанных выборок использовался парный t-критерий Стьюдента, а при множественных сравнениях применялся метод Шеффе.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выполненные исследования продемонстрировали существенное увеличение ($p < 0,001$) МПК во всех изученных участках скелета женщин в результате 12-месячного курса терапии препаратами

ибандроновой кислоты, витамина D и кальция. Минимальный показатель прироста МПК в течение 12 месяцев наблюдения составил $2,71 \pm 0,53\%$ в зоне шейки левого бедра, а максимальный эффект от лечения наблюдался в зоне поясничных позвонков L1-L4 ($4,55 \pm 0,51\%$).

На первом этапе математической обработки полученных данных был проведен анализ возможного влияния на эффект лечения основных характеристик женщин. Выявленное отсутствие корреляционных связей ($p > 0,05$) между показателями Δ МПК во всех зонах денситометрии и возрастом женщин, ростом, весом, индексом массы тела, длительностью постменопаузы позволило исключить влияние вышеуказанных характеристик пациентов на эффективность лечения постменопаузального ОП.

На втором этапе анализа результатов для оценки ассоциаций изученного полиморфизма с показателем Δ МПК все женщины были распределены в 3 группы в зависимости от полиморфных вариантов гена VDR. Первую группу составили 14 пациентов с ОП, которые имели генотип AA полиморфизма rs1544410. Во вторую и третью вошли обладатели генотипов соответственно AG ($n=51$) и GG ($n=52$) вышеуказанного полиморфизма. Значения прироста МПК в различных участках скелета женщин трех выделенных групп представлены в таблице 1.

Таблица 1

Прирост минеральной плотности костной ткани в различных участках скелета у женщин с постменопаузальным остеопорозом через 1 год лечения препаратом ибандроновой кислоты в зависимости от полиморфизма rs1544410 (283 A>G, BsmI) гена VDR

Участок денситометрии	Δ МПК (M \pm m, %) в динамике лечения у женщин с генотипами полиморфизма rs1544410 гена VDR:			p	P между группами
	AA (группа 1)	AG (группа 2)	GG (группа 3)		
Позвонки L1-L4	7,94 \pm 1,83	4,81 \pm 0,84	3,41 \pm 0,60	<0,05	1-2: 0,16 1-3: 0,02 2-3: 0,42
Шейка левого бедра	4,29 \pm 1,74	2,06 \pm 0,90	2,91 \pm 0,67	0,426	-
Весь проксимальный отдел левого бедра	4,27 \pm 1,33	3,42 \pm 0,69	2,47 \pm 0,60	0,353	-
Шейка правого бедра	3,84 \pm 1,25	3,86 \pm 1,19	3,36 \pm 0,87	0,932	-
Весь проксимальный отдел правого бедра	5,16 \pm 1,75	2,90 \pm 1,05	3,96 \pm 0,96	0,529	-

Существенных различий в трех группах женщин по приросту МПК в проксимальных отделах и шейках левой и правой бедренных костей установлено не было ($p > 0,05$). Между тем, были выявлены ассоциации полиморфизма rs1544410 гена VDR с показателями, отражающими эффективность лечения, в зоне поясничных позвонков L1-L4 ($p < 0,05$). Так, среднее значение Δ МПК в пояснич-

ных позвонках L1-L4 у женщин с генотипом GG в результате 12-месячного курса терапии составило $3,41 \pm 0,60\%$, что было существенно ($p = 0,02$) ниже, чем у носителей генотипа AA ($7,94 \pm 1,83\%$). Кроме того, обладатели генотипа GG отличались и от всех остальных женщин (AA+AG) по показателю Δ МПК в поясничных позвонках L1-L4 ($3,41 \pm 0,60\%$ против $5,51 \pm 0,78\%$; $p = 0,036$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Фармакогенетика является одним из перспективных направлений развития медицины, на которую возлагаются надежды по повышению эффективности терапии различных заболеваний. Несомненно, исследования в области фармакогенетики актуальны и при решении проблемы вариабельности ответа женщин с постменопаузальным ОП на антиостеопоротическую терапию. Необходимо учитывать, что объективная оценка терапевтического эффекта при ОП может производиться не раньше, чем через 1 год после начала лечения. Поэтому практический врач нуждается в критериях, позволяющих составлять долгосрочный индивидуальный план лечения для каждой конкретной женщины с постменопаузальным ОП [1].

К настоящему времени выполнен ряд работ, посвященных изучению влияния полиморфизмов достаточно широкого перечня генов (ESR1, VDR, COL1A1, LRP5, LRP6 и др.) на эффективность лечения постменопаузального ОП препаратами кальция и витамина D, эстрогенами, селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов, алендронатом, стронцием ранелатом, терипаратидом [3; 10; 11; 12; 13; 14; 15; 16].

Вместе с тем генетические аспекты лечения женщин препаратами ибандроновой кислоты изучены недостаточно. Проведены лишь единичные исследования, целью которых было изучение влияния ибандроната на степень увеличения показателей МПК в зависимости от отдельных генетических полиморфизмов. Однако, небольшое количество наблюдений в них, по всей видимости, не позволило сделать обоснованные выводы. Так, при обследовании 53 женщин в динамике терапии ибандроновой кислотой [12] не было выявлено влияния полиморфизмов rs1544410 (BsmI) и rs10735810 (FokI) гена VDR на эффективность терапии.

В нашем же исследовании, основанном на наблюдении большего количества женщин (n=117), установлена ассоциация полиморфизма rs1544410 гена VDR с эффективностью лечения ибандроновой кислотой пациентов с постменопаузальным ОП. Причем, низкий прирост МПК в поясничных позвонках был связан с генотипом GG вышеуказанного полиморфизма. Результаты ряда исследований демонстрируют то, что данный генотип является также и предиктором развития постменопаузального ОП [7; 8; 9].

Полученные данные, с одной стороны, подтверждают роль генотипа GG полиморфизма rs1544410 гена VDR в этиопатогенезе постменопаузального ОП, а с другой, свидетельствуют, по всей видимости, о его связи с повышенной потерей костной массы, что способствует как развитию

ОП, так и недостаточному ответу костной ткани на проводимую антиостеопоротическую терапию.

Отсутствие связи между эффектом терапии и основными характеристиками женщин (возраст, рост, вес, индекс массы тела, длительность постменопаузы) согласуется с результатами других исследований [3]. По всей видимости, вышеуказанные легко определяемые показатели у женщин не могут быть использованы в качестве маркеров для персонализированной антирезорбтивной терапии при постменопаузальном ОП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, 12-месячный курс лечения препаратами ибандроновой кислоты, витамина D и кальция обуславливает существенное увеличение ($p < 0,001$) МПК в зонах поясничных позвонков L1-L4, проксимальных отделов и шеек левой и правой бедренных костей у женщин с постменопаузальным ОП. Минимальный показатель прироста МПК составил $2,71 \pm 0,53\%$ в зоне шейки левого бедра, а максимальный эффект от лечения наблюдался в зоне поясничных позвонков L1-L4 ($4,55 \pm 0,51\%$). Результат лечения не зависел ($p > 0,05$) от возраста женщин, роста, веса, индекса массы тела, длительности постменопаузы. Генотип GG полиморфизма rs1544410 гена VDR показал ассоциацию с низкой эффективностью лечения женщин с постменопаузальным ОП по показателям прироста МПК в зоне поясничных позвонков L1-L4 ($p = 0,036$). Скрининг женщин с постменопаузальным ОП на полиморфные варианты гена VDR (rs1544410) перед проведением антирезорбтивной терапии ибандронатом может быть целесообразным для предсказания эффекта и индивидуализации лечебно-профилактических мероприятий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Langdahl B. L. Overview of treatment approaches to osteoporosis. Br. J. Pharmacol. 2020. Epub ahead of print. doi:10.1111/bph.15024
2. Захаров И. С., Колпинский Г. И., Шаламанова Н. В., Колесник И. Ю., Лебедева Т. В., Титаренко О. В. Комплексный подход к терапии остеопороза в постменопаузальном периоде в контексте международных клинических рекомендаций. Consilium Medicum. 2019;21(6):50-53. doi:10.26442/20751753.2019.6.190530
3. Marozik P., Alekna V., Rudenko E., Tamulaitiene M., Rudenka A., Mastaviciute A., Samokhovec V., Cernovas A., Kobets K., Mosse I. Bone metabolism genes variation and response to bisphosphonate

treatment in women with postmenopausal osteoporosis. *PLoS One*. 2019;14(8): e0221511. doi:10.1371/journal.pone.0221511

4. Монахова А. И., Егорова Е. В., Лялина В. В., Сторожаков Г. И. Фармакогенетика бисфосфонатов в лечении постменопаузального остеопороза. Обзор литературы. *Лечебное дело*. 2013;3:53-8.

5. López-Delgado L., Riancho-Zarrabeitia L., Riancho J.A. Genetic and acquired factors influencing the effectiveness and toxicity of drug therapy in osteoporosis. *Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol*. 2016;12(4):389-98.

6. Marini F., Brandi M.L. Pharmacogenetics of osteoporosis. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*. 2014;28(6):783-93.

7. Майлян Э. А. Влияние полиморфизма 283 A>G (BSMI) гена рецептора витамина D на развитие остеопороза у женщин в постменопаузе. *Медицинский вестник Юга России*. 2016;4:32-8.

8. Майлян Э. А. Ассоциации полиморфизма 283 A>G (BSMI) гена рецептора витамина D с остеопорозом у женщин в зависимости от длительности постменопаузы. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация*. 2017;38(12):12-21.

9. Руденко Е. В., Руденко Э. В., Самоховец О. Ю., Кобец Е. В., Марозик П. М. Ассоциация полиморфных вариантов гена рецептора витамина D с показателями минеральной плотности костной ткани у женщин в менопаузе. *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук*. 2019;16(2):192-201. doi:10.29235/1814-6023-2019-16-2-192-201

10. Крылов М. Ю., Никитинская О. А., Самаркина Е. Ю., Демин Н. В., Торопцова Н. В. Поиск генетических маркеров, определяющих эффективность терапии бисфосфонатами у российских женщин с постменопаузальным остеопорозом: пилотное исследование. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(4):412-7. doi:10.14412/1995-4484-2016-412-417

11. Крылов М. Ю., Никитинская О. А., Самаркина Е. Ю., Торопцова Н. В. Стронция ранелат в лечении постменопаузального остеопороза: эффект влияния полиморфизмов генов рецептора витамина D и моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 на минеральную плотность кости (пилотное исследование). *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(3):267-71. doi:10.14412/1995-4484-2017-267-271

12. Conti V., Russomanno G., Corbi G., Toro G., Simeon V., Filippelli W., Ferrara N., Grimaldi M., D'Argenio V., Maffulli N., Filippelli A. A polymorphism at the translation start site of the vitamin D receptor gene is associated with the response to anti-osteoporotic therapy in postmenopausal women from southern Italy. *Int J Mol Sci*. 2015;16(3):5452-66. doi: 10.3390/ijms16035452

13. Lima C. A., Javorski N. R., Souza A. P., Barbosa A. D., Valença A. P., Crovella S., Souza P. R., De Azevedo Silva J., Sandrin-Garcia P. Polymorphisms in key bone modulator cytokines genes influence bisphosphonates therapy in postmenopausal women. *Inflammopharmacology*. 2017;25(2):191-201. doi:10.1007/s10787-017-0322-7

14. Mondockova V., Adamkovicova M., Lukacova M., Grosskopf B., Babosova R., Galbavy D., Martiniakova M., Omelka R. The estrogen receptor 1 gene affects bone mineral density and osteoporosis treatment efficiency in Slovak postmenopausal women. *BMC Med Genet*. 2018;19(1):174. doi: 10.1186/s12881-018-0684-8

15. Wang J. Y., Zhou P. R., Liu Y., Xu X. J., Ma D. D., Xia W. B., Jiang Y., Wang O., Xing X. P., Li M. The analysis of DKK1 polymorphisms in relation to skeletal phenotypes and bone response to alendronate treatment in Chinese postmenopausal women. *Pharmacogenomics*. 2016;17(3):209-17. doi:10.2217/pgs.15.167

16. Zheng H., Wang C., He J.W., Fu W.Z., Zhang Z.L. OPG, RANKL, and RANK gene polymorphisms and the bone mineral density response to alendronate therapy in postmenopausal Chinese women with osteoporosis or osteopenia. *Pharmacogenet. Genomics*. 2016;26(1):12-9. doi:10.1097/FPC.0000000000000181

REFERENCES

1. Langdahl B. L. Overview of treatment approaches to osteoporosis. *Br. J. Pharmacol*. 2020. Epub ahead of print. doi: 10.1111/bph.15024

2. Zakharov I. S., Kolpinskiy G. I., Shalamanova N. V., Kolesnik I. Yu., Lebedeva T. V., Titarenko O. V. A comprehensive approach to the treatment of osteoporosis in the postmenopausal period in the context of international clinical guidelines. *Consilium Medicum*. 2019;21(6):50-53. doi: 10.26442/20751753.2019.6.190530 (In Russ.)

3. Marozik P., Alekna V., Rudenko E., Tamulaitiene M., Rudenka A., Mastaviciute A., Samokhovec V., Cernovas A., Kobets K., Mosse I. Bone metabolism genes variation and response to bisphosphonate treatment in women with postmenopausal osteoporosis. *PLoS One*. 2019;14(8): e0221511. doi: 10.1371/journal.pone.0221511

4. Monakhova A. I., Egorova E. V., Lyalina V. V., Storozhakov G. I. Pharmacogenetics of bisphosphonates in the postmenopausal osteoporosis treatment. Literature review. *Лечебное дело*. 2013;3:53-8. (In Russ.)

5. López-Delgado L., Riancho-Zarrabeitia L., Riancho J. A. Genetic and acquired factors influencing the effectiveness and toxicity of drug therapy in osteoporosis. *Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol*. 2016;12(4):389-98.

6. Marini F., Brandi M. L. Pharmacogenetics of osteoporosis. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;28(6):783-93.
7. Maylyan E. A. The effect of polymorphism 283 A>G (BSMI) of the vitamin D receptor gene on the osteoporosis in postmenopausal women development. *Medical Herald of the South of Russia.* 2016;4:32-8. (In Russ.)
8. Maylyan E.A. Associations between 283 A>G (BSMI) polymorphism of vitamin D receptor gene and osteoporosis in women depending on menopause duration. *Belgorod State University Scientific bulletin. Medicine. Pharmacy.* 2017;38(12):12-21. (In Russ.)
9. Rudenko A. V., Rudenko E. V., Samokhovc V. Y., Kobets K. V., Marozik P. M. Association of vitamin D receptor gene polymorphism with a bone mineral density level in postmenopausal women. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series.* 2019;16(2):192-201. doi: 10.29235/1814-6023-2019-16-2-192-201 (In Russ.)
10. Krylov M. Yu., Nikitinskaya O.A., Samarkina E.Y., Demin N.V., Toroptsova N.V. Search for genetic markers determining the efficiency of therapy with bisphosphonates in Russian women with postmenopausal osteoporosis: A pilot study. *Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(4):412-7. doi: 10.14412/1995-4484-2016-412-417 (In Russ.)
11. Krylov M. Yu., Nikitinskaya O. A., Samarkina E. Yu., Toroptsova N. V. Impact of vitamin D receptor and monocyte chemoattractant protein-1 gene polymorphisms on bone mineral density (A pilot study). *Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(3):267-71. doi: 10.14412/1995-4484-2017-267-271 (In Russ.)
12. Conti V., Russomanno G., Corbi G., Toro G., Simeon V., Filippelli W., Ferrara N., Grimaldi M., D'Argenio V., Maffulli N., Filippelli A. A polymorphism at the translation start site of the vitamin D receptor gene is associated with the response to anti-osteoporotic therapy in postmenopausal women from southern Italy. *Int. J. Mol. Sci.* 2015;16(3):5452-66. doi: 10.3390/ijms16035452
13. Lima C. A., Javorski N. R., Souza A. P., Barbosa A. D., Valença A. P., Crovella S., Souza P. R., De Azevedo Silva J., Sandrin-Garcia P. Polymorphisms in key bone modulator cytokines genes influence bisphosphonates therapy in postmenopausal women. *Inflammopharmacology.* 2017;25(2):191-201. doi: 10.1007/s10787-017-0322-7
14. Mondockova V., Adamkovicova M., Lukacova M., Grosskopf B., Babosova R., Galbavy D., Martiniakova M., Omelka R. The estrogen receptor 1 gene affects bone mineral density and osteoporosis treatment efficiency in Slovak postmenopausal women. *BMC Med Genet.* 2018;19(1):174. doi: 10.1186/s12881-018-0684-8
15. Wang J. Y., Zhou P. R., Liu Y., Xu X. J., Ma D. D., Xia W. B., Jiang Y., Wang O., Xing X. P., Li M. The analysis of DKK1 polymorphisms in relation to skeletal phenotypes and bone response to alendronate treatment in Chinese postmenopausal women. *Pharmacogenomics.* 2016;17(3):209-17. doi: 10.2217/pgs.15.167
16. Zheng H., Wang C., He J. W., Fu W. Z., Zhang Z. L. OPG, RANKL, and RANK gene polymorphisms and the bone mineral density response to alendronate therapy in postmenopausal Chinese women with osteoporosis or osteopenia. *Pharmacogenet. Genomics.* 2016;26(1):12-9. doi: 10.1097/FPC.0000000000000181

ПУТИ СНИЖЕНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОТЕРЬ У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Рыбалка А. Н.¹, Сулима А. Н.^{1,2}, Беглицэ Д. А.^{1,2}, Вороная В. В.^{1,2}, Аникин С. С.¹, Колесникова И. О.¹

¹Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии № 1, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

²ГБУЗ РК «Симферопольский клинический родильный дом № 1»г. Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация

Для корреспонденции: Сулима Анна Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 1 Медицинской академии имени С. И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «КФУ им.В. И. Вернадского», e-mail: gsulima@yandex.ru

For correspondence: Sulima Anna Nikolaevna, MD, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology № 1 of Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: gsulima@yandex.ru

Information about authors:

Rybalka A. N., <http://orcid.org/0000-0003-2786-5218>

Sulima A. N., <http://orcid.org/0000-0002-2671-6985>

Beglitse D. A., <http://orcid.org/0000-0003-1278-0393>

Voronaya V. V., <http://orcid.org/0000-0003-3972-0681>

Anikin S. S., <http://orcid.org/0000-0003-1278-0393>

Kolesnikova I. O., <http://orcid.org/0000-0002-5226-9090>

РЕЗЮМЕ

Одно из ведущих состояний, которое осложняет течение беременности и негативно влияет на состояние женщины, плода и новорожденного является сахарный диабет матери.

Цель данного исследования - изучить особенности течения беременности, родов и развития плода и женщин с сахарным диабетом различной степени тяжести.

Материалы и методы. Всего обследовано 185 беременных с сахарным диабетом: 1 группа – 25 женщин с сахарным диабетом легкой степени; 2 группа – 50 женщин со средней степенью тяжести; 3 группа – 48 женщин с тяжелой степенью; 4 группа – 29 женщин с гестационным сахарным диабетом. Контрольную группу составили 30 здоровых женщин, беременность и роды, у которых протекали без осложнений.

Результаты. Анализ 185 случаев наблюдения за течением беременности и родов у пациенток с сахарным диабетом различных степеней тяжести и гестационным сахарным диабетом выявил прямую взаимосвязь формы и тяжести течения сахарного диабета с частотой осложнений беременности и родов, степенью выраженности дегенеративных изменений в плаценте, ухудшением внутриутробного состояния плода, а также перинатальной заболеваемостью и смертностью.

Выводы. У пациенток с гестационным сахарным диабетом, с сахарным диабетом легкой, средней и тяжелой степеней, патологические изменения плаценты чаще выявляются при гистохимическом и ультрамикроскопическом исследованиях, по сравнению с микроскопическим и макроскопическим методами, что может быть использовано с целью ранней диагностики и профилактики осложнений у данной категории пациенток.

Ключевые слова: беременность, роды, плод, новорожденный, сахарный диабет.

THE WAYS OF PERINATAL LOSSES DECREASING AT WOMEN WITH DIABETES

Rybalka A. N.¹, Sulima A. N.^{1,2}, Beglitse D. A.^{1,2}, Voronaya V. V.¹, Anikin S. S.¹, Kolesnikova I. O.¹

¹ Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

² SBME RC «Simferopol Clinical Maternity Hospital No. 1», Simferopol, Russia

SUMMARY

One of the leading conditions that complicates the course of pregnancy and adversely affects the condition of the woman, the fetus and the newborn is the mother's diabetes mellitus.

The objective of this paper is to study the features of pregnancy, childbirth and fetal development and women with diabetes of varying severity.

Materials and Methods. 185 pregnant women with diabetes mellitus were examined: 1 group – 25 women with mild diabetes; 2 group – 50 women with moderate severity; 3 group – 48 women with severe; 4 group – 29 women with gestational diabetes mellitus. The control group consisted of 30 healthy women who had uneventful pregnancy and childbirth.

Results. The analysis of 185 cases of the course of pregnancy monitoring and childbirth in patients with diabetes mellitus of various degrees of severity and gestational diabetes mellitus revealed a direct relationship between the form and severity of diabetes mellitus with the frequency of complications of pregnancy and childbirth, the degree of degenerative changes in the placenta, deterioration of the fetal state, as well as perinatal morbidity and mortality.

Conclusions. In patients with gestational diabetes, with mild, moderate and severe diabetes, pathological

changes in the placenta are more often detected by histochemical and ultramicroscopic studies, compared with microscopic and macroscopic methods, which can be used for early diagnosis and prevention of complications in this category of patients.

Key words: pregnancy, labor, fetus, newborn, diabetes

Сахарный диабет признан неинфекционной мировой эпидемией, охватывающей миллионы жителей на Земле. В мире насчитывается 415 миллионов человек, страдающих сахарным диабетом, в Российской Федерации – 4.498.955 человек к началу 2018 г. [1]. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, заболеваемость данной патологией в стране резко возрастает, так в 2000 г. показатель составлял 162,0 тыс. человек, в 2017 г. – 363,5 тыс. человек. Распространённость сахарного диабета среди беременных составляет от 3 до 12% [2; 3; 4].

Одно из ведущих состояний, которое осложняет течение беременности и негативно влияет на состояние женщины, плода и новорожденного является сахарный диабет. Влияние на репродуктивную систему проявляется недостаточностью функции яичников. В I триместре гестации декомпенсированное течение увеличивает частоту невынашивания беременности (20-24%), в последующем – гестозов (50-80%), многоводия (20-60%), урогенитальных инфекций (40-60%). Повышается риск преждевременных родов и оперативного родоразрешения (60-80%) [5]. Частота сахарного диабета в последние годы не имеет тенденции к снижению, несмотря на современные тренды к здоровому образу жизни, применение новых высокоочищенных инсулинов, методов самоконтроля и мониторинга контроля за состоянием углеводного обмена, организацию специализированных акушерских отделений в составе Перинатальных центров. Остается высокой перинатальная заболеваемость и смертность (100-300%) у женщин, страдающих сахарным диабетом.

Всем беременным необходимо проводить диагностику нарушений углеводного обмена. При первом обращении пациентки в сроке до 24 недель гестации проводится определение одного из следующих показателей: глюкоза венозной плазмы натощак, HbA1c (гликозилированный гемоглобин), случайное определение глюкозы. Необходимо уделять внимание критериям выявления и постановки диагноза. Если для небеременных пороговым значением глюкозы венозной плазмы натощак является значение 5,5 ммоль/л, то для беременных этот критерий снижается до 5,1 ммоль/л. Диагноз гестационный сахарный диабет выставляется, если показатель глюкозы венозной плазмы находится в диапазоне $\geq 5,1 < 7,0$ ммоль/л [6; 7].

Причины осложнений гестации при сахарном диабете тесно взаимосвязаны с нарушениями, воз-

никающими в системе мать-плацента-плод. Несмотря на достигнутые успехи в науке в решении этих вопросов, продолжается клиническое изучение и усовершенствование методов профилактики и лечения [8].

Доказано, что при сахарном диабете у матери возникает гиперплазия поджелудочной железы у плода. Вследствие развивающейся гипергликемии у плода усиливается эндокринная функция органа, что приводит к гиперплазии. После рождения гиперинсулинемия плода формирует гипогликемию, при условии устранения материнской гипергликемии [9]. У детей, рожденных от матерей, страдающих сахарным диабетом, встречается высокая частота макросомии, поражение центральной нервной системы, нарушение дыхательных и метаболических функций, вследствие развития диабетической фетопатии [10].

Морфологические изменения в ткани плацент у женщин с различными типами сахарного диабета и клиническим его течением представляют особый интерес для современного акушерства. Выяснение адаптационных морфологических реакций в системе мать-плацента-плод дает возможность установить причины и разработать новые методы антенатальной охраны плода.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для решения поставленных целей изучены особенности течения беременности, родов и развития плода у женщин с сахарным диабетом различной степени тяжести. Изучены также макроскопические, морфологические, гистохимические и электронно-микроскопические исследования плаценты.

Всего обследовано 185 беременных женщин с сахарным диабетом на базе ГБУЗ РК «Симферопольский клинический родильный дом № 1»: 1 группа – 25 женщин с сахарным диабетом легкой степени; 2 группа – 50 женщин с сахарным диабетом средней степени тяжести; 3 группа – 48 женщин с сахарным диабетом тяжелой степени; 4 группа – 29 женщин с гестационным сахарным диабетом. Все пациентки, вошедшие в исследования, были своевременно и в полном объеме обследованы в рамках приказа № 572н МЗ РФ от 0.11.2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», были своевременно госпитализированы в эндокринологический стац-

онар с коррекцией дозы инсулина на разных сроках гестации (12 нед., 24-26 нед., 32-34 нед) в зависимости от уровня гликемии [4-6].

Контрольную группу составили 30 здоровых женщин, беременность и роды у которых протекали без осложнений.

Статистическая обработка данных произведена в программе SPSS Statistics 6,0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сахарный диабет негативно влияет на течение беременности. При данной патологии происходит нарушение всех видов обмена веществ (углеводного, белкового и жирового), микроциркуляции, иммунного статуса. Это приводит к возникновению выраженных трофических нарушений в органах и тканях, с развитием сосудистых и неврологических осложнений [9; 10].

1 группу исследования составили 25 пациенток с сахарным диабетом легкой степени. Возраст пациенток 1 группы варьировал от 20 до 34 лет (Мо=27, Ме=25), средний показатель составил $32,5 \pm 2,3$ лет. Первая беременность зарегистрирована в 72,0% случаев (18/25), вторая – в 16,0% (4/25), третья и более – у 12,0% пациенток (3/25). Следует отметить, что первые роды произошли у 76,0% женщин (19/25), вторые – у 16,0% (4/25), третьи и более – у 8,0% (2/25). Нередко у этих женщин в анамнезе отмечались самопроизвольные аборт – 20,0% (5/25). Избыточную массу тела выявили в 68,0% (17/25) случаев, средняя масса тела пациенток на момент наступления гестации составляла $75,5 \pm 2,4$ кг (ИМТ > 25 кг/м²).

У большинства пациенток 1 группы беременность протекала на фоне неблагоприятного общесоматического состояния. 52,0% (13/25) женщин имели экстрагенитальную патологию: ожирение I-II степени (44,0%, 11/25), гипертоническая болезнь (8,0%, 2/25). Среди гинекологических заболеваний чаще встречались воспалительные процессы органов малого таза: кольпит, вульвит, сальпингоофорит – 44,0% (11/25). Во время настоящей беременности осложнения наблюдались в 52,0% (13/25), во время родов – в 68,0% (17/25) случаев. Перинатальная заболеваемость и смертность составили 197,0‰ и 95,2‰ соответственно.

При доплерографическом исследовании в сроке 32-35 недель у 21 (84,0%) пациентки данной группы показатели соответствовали нормативным для данного срока беременности: индекс резистентности артерии пуповины составлял $0,59 \pm 0,03$; показатель средней мозговой артерии плода – $0,6 \pm 0,02$, маточной артерии – $0,46 \pm 0,03$; соотношение максимальной систолической и диастолической скоростей для этих сосудов в среднем составило – $2,7 \pm 0,2$, $2,5 \pm 0,3$, $2,0 \pm 0,3$ соответственно; значение пульсационного индекса артерии пупо-

вины – $2,5 \pm 0,2$, средней мозговой артерии плода – $2,4 \pm 0,3$, маточной артерии – $1,9 \pm 0,3$.), в 16,0% (4/25) случаев показатель превышал норму – $0,67 \pm 0,03$. В 16,0% случаев (4/25) отмечалось увеличение индекса резистентности артерии пуповины – $0,67 \pm 0,03$.

При кардиотокографическом (КТГ) исследовании внутриутробного состояния плода в сроке 32-35 недель в 92,0% (23/25) случаев определялось удовлетворительное внутриутробное состояние плода с количеством баллов по шкале Фишера – 9-11 баллов. У 8,0% (2/25) женщин отмечалось незначительное снижение базального ритма 103-109 в спокойном состоянии, снижение количества акцелераций – менее 2-х за 30 минут, количестве децелераций варьировало от 1-го до 3-х.

У 44,0% (11/25) пациенток 1 группы роды проходили в срок через естественные родовые пути без особенностей. Частота преждевременных родов у пациенток с диабетом легкой степени тяжести составила 24,0% (6/25). Операцией кесарева сечения были родоразрешены 32,0% (8/50) пациенток 1 группы по причинам крупный плод, дистресс плода, аномалии родовой деятельности.

При макроскопическом исследовании тканей плацент, полученных от пациенток 1 группы, в 28,0% (7/25) случаев определялась нормальная макроскопическая картина последа, соответствующая сроку гестации. В 72,0% (18/25) случаев определялась более выраженная дольчатая структура плаценты за счет умеренного отека ткани. Большинство долек имели нормальную структуру, но местами были выявлены единичные участки некроза, петрификации и гиалиноза.

При микроскопическом исследовании тканей плацент, полученных от пациенток с сахарным диабетом легкой степени тяжести, в 80,0% (20/25) случаев наблюдалось уменьшение количества мелких ворсин (диаметром 10–90 мкм) до 30,0–34,0%, при нормальном значении 45,0–47,0%, при соразмерном увеличении количества средних и крупных ворсинок (диаметром 91–190 мкм и 191–350 мкм соответственно). На уровне мелких ворсинок происходит активный обмен веществ и кислорода между организмом матери и плодом, а также комплекс компенсаторно-приспособительных реакций ворсинчатого хориона. Увеличение количества средних и крупных ворсинок свидетельствует о начальной стадии дегенеративно-дистрофических процессов в плаценте.

Гистохимические и ультрамикроскопические исследования плацент при сахарном диабете легкой степени не показали существенных отличий от контроля.

2 группу исследования составили 50 пациенток с сахарным диабетом средней степени тяжести. Возраст пациенток 2 группы варьировал от 25 до 41 года (Мо=33, Ме=32), средний показатель состава-

вил $35,5 \pm 1,9$ лет. Первая беременность отмечалась в 34,0% случаев (17/50), вторая – в 52,0% (26/50), третья и более – у 14,0% пациенток (7/50). Следует отметить, что первые роды произошли у 38,0% женщин (19/50), вторые – у 46,0% (23/50), третьи и более – у 16,0% (8/50). Избыточная масса тела на момент наступления гестации была выявлена у 84,0% (42/50) пациенток, средняя масса тела составляла $80,3 \pm 1,6$ кг (ИМТ > 25 кг/м²). Средний прирост массы тела у женщин – $13,7 \pm 3,1$ кг ($p < 0,001$), при этом до 10 кг массы тела прибавили 56% (28/50), 10-15 кг – 22% (11/50), 15-20 кг – 6% (3/50) женщин. В 92,0% (46/50) случаев у пациенток 2 группы была диагностирована экстрагенитальная патология, представленная гипертонической болезнью (36,0%, 18/50) и ожирением I, II, III степеней (82,0%, 41/50).

Средний показатель уровня глюкозы венозной плазмы натощак составил $8,9 \pm 0,5$ ммоль/л ($p < 0,001$), HbA_{1c} – $7,2 \pm 0,6$ ммоль/л ($p < 0,001$), признаки кетоза отсутствовали.

При доплерографическом исследовании в сроке 32-35 недель только у 11 пациенток (30,0%) 2 группы показатели соответствовали нормативным для данного срока беременности: индекс резистентности артерии пуповины составлял $0,69 \pm 0,3$; показатель средней мозговой артерии плода – $0,64 \pm 0,2$, маточной артерии – $0,5 \pm 0,22$; соотношение максимальной систолической и диастолической скоростей для этих сосудов в среднем составило – $2,8 \pm 0,31$, $2,4 \pm 0,5$, $2,2 \pm 0,2$ соответственно; значение пульсационного индекса артерии пуповины – $2,7 \pm 0,3$, средней мозговой артерии плода – $2,3 \pm 0,5$, маточной артерии – $2,1 \pm 0,2$.

При КТГ исследовании внутриутробного состояния плода в сроке 32-35 недель в 42,0% (21/50) случаев определялось удовлетворительное внутриутробное состояние плода с количеством баллов по шкале Фишера – 9-11 баллов. У 58,0% (29/50) женщин отмечалось снижение базального ритма плода 95-108 в спокойном состоянии, снижение количества акцелераций – 1-2 за 30 минут, количество децелераций варьировало от 2-х до 4-х. Внутриутробное состояние плода соответствовало 7-8 баллам.

Следует отметить высокую частоту преждевременных родов (72,0%, 36/50) и осложнений в родах (54,0%, 27/50) у данной группы женщин. У 66,0% (33/50) пациенток развились осложнения как со стороны матери, так и со стороны плода, вследствие суб- и декомпенсированного течения заболевания. Прогрессирующая внутриутробная гипоксия плода отмечена в 8,0% (4/50) случаев, аномалии родовой деятельности в 24,0% (12/50), глубокие разрывы промежности и влагалища – 8,0% (4/50). Операцией кесарева сечения родоразрешены 42,0% (21/50) женщин по причине крупный плод, дискоординация родовой деятельности. Также отмечена

высокая перинатальная заболеваемость (469,6‰) и смертность (51,4‰).

При макроскопическом исследовании тканей плацент, полученных от пациенток 2 группы, патология плаценты определялась в 84,0% (42/50) случаев и характеризовалась прогрессирующим основных патологических параметров по сравнению с 1 группой: выраженным отеком тканей, увеличением числа очагов инфарктов, участков гиалиноза и петрификатов плаценты.

При микроскопическом исследовании тканей плацент, полученных от пациенток с сахарным диабетом средней степени тяжести, в 90,0% (45/50) случаев наблюдалось прогрессирующее дегенеративно-дистрофических процессов в плаценте по сравнению с 1 группой: уменьшение количества мелких ворсин до 20,0–32,0% при соразмерном увеличении количества средних и крупных ворсинок.

При гистохимическом и ультрамикроскопическом исследовании в 96,0% (48/50) были выявлены признаки дегенеративно-дистрофических изменений на клеточном уровне: снижение количества эритроцитов в кровеносных сосудах, часть из которых находились в состоянии гемолиза, наличие в просвете сосудов и тромбированных капилляров, и лимфоцитов.

3 группу исследования составили 48 пациенток с сахарным диабетом средней степени тяжести. Возраст пациенток 2 группы варьировал от 33 до 45 лет (Мо=38, Ме=37), средний показатель составил $40,1 \pm 3,2$ лет. Первая беременность отмечалась в 8,3% случаев (4/48), вторая – в 77,0% (37/48), третья и более – у 14,7% пациенток (7/48). Первые роды произошли у 56,3% женщин (27/48), вторые – у 33,3% (16/48), третьи и более – у 10,4% (5/48). Избыточная масса тела определялась в 95,8% случаев ($84,3 \pm 2,1$ кг) на момент наступления гестации. Средний прирост массы тела у пациенток – $15,8 \pm 3,3$ кг ($p < 0,001$), до 10 кг массы тела прибавили 16,7% (8/48), 10-15 кг – 62,5% (30/48), 15-20 кг – 20,8% (10/48) женщин.

Средний показатель уровня глюкозы венозной плазмы натощак составил $9,9 \pm 0,2$ ммоль/л ($p < 0,001$), HbA_{1c} – $8,3 \pm 0,4$ ммоль/л ($p < 0,001$), в 16,7% (8/48) случаев наблюдались признаки кетоза.

У пациенток отмечается резкое увеличение частоты осложнений беременности – 85,4% (41/48). Наиболее распространёнными патологическими состояниями являлись гестационная гипертензия – 25,0% (12/48), многоводие – 18,7% (9/48), дистресс плода – 13,7%, угроза выкидыша – 27,1% (13/48).

При доплерографическом исследовании в сроке 32-35 недель у всех пациенток отмечалось нарушение внутриутробного кровообращения плода различной степени: индекс резистентности артерии пуповины составлял $0,7 \pm 0,03$; показатель сред-

ней мозговой артерии плода – $0,8 \pm 0,21$, маточной артерии – $0,51 \pm 0,24$; соотношение максимальной систолической и диастолической скоростей для этих сосудов в среднем составило – $2,8 \pm 0,1$, $2,5 \pm 0,7$, $2,4 \pm 0,5$ соответственно; значение пульсационного индекса артерии пуповины – $2,7 \pm 0,3$, средней мозговой артерии плода – $2,5 \pm 0,46$, маточной артерии – $2,0 \pm 0,3$.

При КТГ исследовании внутриутробного состояния плода в сроке 32-35 недель в 93,4% (45/48) случаев было выявлено признаки ухудшения внутриутробно состояния плода: снижение базального ритма плода 93-109 в спокойном состоянии, снижение количества акцелераций – 1 за 30 минут, количество децелераций варьировало от 2-х до 5. Количество баллов по шкале Фишера составляло 6-7.

Осложнения в родах возникли у 54,1% (26/48) женщин. Аномалии родовой деятельности встречались в 20,8% (10/48) случаев, преждевременное излитие околоплодных вод – в 16,6% (8/48), дистресс плода – в 10,4% (5/48). Частота оперативного родоразрешения у пациенток 3 группы составила 62,5% (30/48). Перинатальная заболеваемость составила 421,2‰, смертность – 182,0‰.

При макроскопическом исследовании тканей плацент у пациенток с сахарным диабетом тяжелой степени в 95,8% (46/48) были выявлены грубые патоморфологические изменения: стертая дольчатость, уменьшение количества долек, множественные белые и красные инфаркты плаценты, участки гиалиноза, петрификаты.

При микроскопическом исследовании тканей плацент, полученных от пациенток 3 группы в 100,0% (50/50) случаев наблюдались критические дегенеративные изменения хориона и декомпенсированные процессы плаценты в целом: снижение количества мелких ворсин – 11,0–12,0%, увеличение количества средних и больших ворсин, множественные дегенеративные формы ворсин с фибриноидом, без эпителия, без сосудов.

При гистохимическом и ультрамикроскопическом исследовании у всех пациенток с сахарным диабетом тяжелой степени в плаценте были грубые дегенеративно-дистрофические изменений на клеточном уровне.

4 группу исследования составили 29 пациенток с гестационным сахарным диабетом. Средний возраст пациенток 4 группы составил $30,4 \pm 2,8$ лет. В анамнезе у 75,4% (22/29) пациенток отмечался высокий процент гинекологических заболеваний: воспалительные процессы органов малого таза, кисты яичников, эндометриоз.

Средний показатель уровня глюкозы венозной плазмы натощак составил $5,8 \pm 0,6$ ммоль/л ($p < 0,001$), HbA_{1c} – $6,3 \pm 0,3$ ммоль/л ($p < 0,001$).

Осложнения во время беременности возникли у 79,3% (23/29) женщин: рвота беременных – у

24,1% (7/29), гестационная гипертензия – у 24,1% (7/29), многоводие у 10,3% (3/29), угроза прерывания беременности – у 17,2% (5/29).

При доплерографическом исследовании в сроке 32-35 недель у 25 (86,2%) пациенток данной группы показатели соответствовали нормативным для данного срока беременности: индекс резистентности артерии пуповины составлял $0,56 \pm 0,02$; показатель средней мозговой артерии плода – $0,58 \pm 0,03$, маточной артерии – $0,45 \pm 0,07$; соотношение максимальной систолической и диастолической скоростей для этих сосудов в среднем составило – $2,4 \pm 0,6$, $2,6 \pm 0,4$, $2,2 \pm 0,5$ соответственно; значение пульсационного индекса артерии пуповины – $2,7 \pm 0,4$, средней мозговой артерии плода – $2,2 \pm 0,6$, маточной артерии – $1,8 \pm 0,8$. В 13,8% (4/29) случаев отмечалось увеличение индекса резистентности артерии пуповины до $0,62 \pm 0,05$.

При КТГ исследовании внутриутробного состояния плода в сроке 32-35 недель в 79,3% (23/29) случаев было выявлено удовлетворительное внутриутробное состояние плода с количеством баллов – 9-12. У 20,7% (6/29) женщин отмечалось снижение базального ритма плода 100-109 в спокойном состоянии, снижение количества акцелераций – 1-2 за 30 минут, количество децелераций варьировало от 1-го до 3-хх, внутриутробное состояние плода соответствовало 7-8 баллам.

У 55,2% (16/29) пациенток с гестационным сахарным диабетом роды проходили в срок через естественные родовые пути без особенностей. Частота преждевременных родов у пациенток 4 группы составила 13,8% (2/29). Операцией кесарева сечения были родоразрешены 27,6% (8/29) пациенток с гестационным сахарным диабетом. Осложнения в родах встречались у 44,8% (13/29) рожениц 4 группы и были представлены слабостью родовой деятельности (13,8%; 4/29), преждевременным излитием околоплодных вод (24,1%; 7/29), дистрессом плода (10,3%; 3/29), гипотоническими кровотечениями (10,3%; 3/29). Перинатальная заболеваемость составила 426,4‰, смертность – 115,2‰.

При макроскопическом исследовании ткани плацент женщин с гестационным сахарным диабетом в 89,7% (26/29) случаев определялась нормальная морфологическая картина, без специфических изменений, характерных для сахарного диабета других типов. В 10,3% (3/29) случаях были выявлены отек тканей, наличие очагов инфарктов, участков гиалиноза и петрификатов плаценты.

При микроскопическом исследовании тканей плацент, полученных от пациенток с гестационным сахарным диабетом признаки дегенеративных изменений были выявлены в 65,5% (19/29) случаев: уменьшение количества мелких ворсин до 20,0–32,0% при соразмерном увеличении количества средних и крупных ворсинок, что что соот-

ветствовало изменениям, характерным для тканей плаценты у пациенток с сахарным диабетом средней степени тяжести.

Гистохимические и ультрамикроскопические исследования плацент при гестационным сахарным диабетом не показали существенных отличий от контроля.

ВЫВОДЫ

1. Течение беременности и родов у пациенток с гестационным сахарным диабетом характеризуются меньшей частотой осложнений, по сравнению с пациентками с сахарным диабетом легкой, средней и тяжелой степеней, что, вероятно, объясняется меньшей экспозицией негативного влияния сахарного диабета на организм матери.

2. У пациенток с гестационным сахарным диабетом, с сахарным диабетом легкой, средней и тяжелой степеней, патологические изменения плаценты чаще выявляются при гистохимическом и ультрамикроскопическом исследованиях, по сравнению с микроскопическим и макроскопическим методами, что может быть использовано с целью ранней диагностики и профилактики осложнений у данной категории пациенток.

3. Частота осложнений беременности и родов, прогрессирование дегенеративных изменений в плаценте, ухудшение внутриутробного состояния плода, а также перинатальная заболеваемость и смертность напрямую зависят от степени тяжести сахарного диабета у матери.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К., Железнякова О. В., Исаков М. А. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространённость, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. Сахарный диабет. 2018;21(3):144-159. doi:10.14341/DM9686

2. Бурумкулова Ф. Ф., Петрухин В. А. Гестационный сахарный диабет: эндокринологические и акушерские аспекты. Врач. 2012;9:2-5.

3. Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение. Клинические рекомендации (протокол). Москва; 2014.

4. Бурумкулова Ф. Ф., Петрухин В. А. Гестационный сахарный диабет: вчера, сегодня, завтра. Терапевтический архив. 2014;10(86):109-115.

5. Айламазян Э. К., Боровик Н. В., Потин В. В., Тиселько А. В. Подготовка женщин с сахарным

диабетом к беременности. Гинекология Эндокринология. 2014;12(100):34-38.

6. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестакова, А. Ю. Майорова. – 8-й выпуск. М.: УП ПРИНТ; 2017.

7. American Diabetes Association. Position statement: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2010;33(1):62-68. doi:10.2337/dc10-S062

8. Лысенко С., Петрухин В., Чечнева М., Бурумкулова Ф., Ермакова Л. Поджелудочная железа при нормальном и осложнённом сахарным диабетом течении беременности. Врач. 2013;8:62-64.

9. Никонова Л. В., Тишковский С. В., Гадомская В. И., Давыдчик Э. В., Гулинская О. В. Сахарный диабет и беременность. Часть II. Течение, тактика ведения пациентов. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2017;15(4):368-374. doi:10.25298/2221-8785-2017-15-4-368-374

10. Алавердян Л. С., Атанесян Р. А., Ягупова А. В. Влияние гестационного сахарного диабета на течение беременности и раннего неонатального периода у новорождённых. Вестник молодого учёного. 2016;2:3-7.

REFERENCES

1. Dedov I. I., Shestakova M. V., Vikulova O. K., Zheleznyakova O. V., Isakov M. A. Diabetes mellitus in the Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of carbohydrate metabolism and the structure of glucose-lowering therapy according to the Federal Register of Diabetes Mellitus, status 2017. Diabetes mellitus. 2018; 21 (3): 144-159. doi: 10.14341 / DM9686

2. Burumkulova F. F., Petrukhin V. A. Gestational diabetes mellitus: endocrinological and obstetric aspects. Doctor. 2012; 9: 2-5.

3. Gestational diabetes mellitus: diagnosis, treatment, postpartum follow-up. Clinical guidelines (protocol). Moscow; 2014.

4. Burumkulova F. F., Petrukhin V. A. Gestational diabetes mellitus: yesterday, today, tomorrow. Therapeutic archive. 2014; 10 (86): 109-115.

5. Ailamazyan E. K., Borovik N. V., Potin V. V., Tiselko A. V. Preparation of women with diabetes mellitus for pregnancy. Gynecology Endocrinology. 2014; 12 (100): 34-38.

6. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus / Edited by I. I. Dedov, M. V. Shestakov, A. Yu. Mayorov. - 8th edition. M.: UP PRINT; 2017.

7. American Diabetes Association. Position statement: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2010; 33 (1): 62-68. doi: 10.2337 / dc10-S062

8. Lysenko S., Petrukhin V., Chechneva M., Burumkulova F., Ermakova L. Pancreas in normal and complicated by diabetes during pregnancy. Doctor. 2013; 8: 62-64.

9. Nikonova L. V., Tishkovsky S. V., Gadomskaya V. I., Davydchik E. V., Gulinskaya O. V. Diabetes mellitus and pregnancy. Part II. Course, tactics of

patient management. Journal of Grodno State Medical University. 2017; 15 (4): 368-374. doi: 10.25298 / 2221-8785-2017-15-4-368-374

10. Alaverdyan L. S., Atanesyan R. A., Yagupova A. V. Influence of gestational diabetes mellitus on the course of pregnancy and early neonatal period in newborns. Bulletin of a young scientist. 2016; 2: 3-7.

ПРОБЛЕМЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ КРИТЕРИЕВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТЕПЕНИ УТРАТЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ТРУДОСПОСОБНОСТИ ПОСТРАДАВШИХ НА ПРОИЗВОДСТВЕ

Севастьянов М. А.¹, Пенина Г. О.¹, Карасаева Л. А.¹, Деденева И. В.¹, Чистякова Н. П.¹, Божков И. А.², Лучкевич В. С.²

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, 194044 Большой Сампсониевский проспект, 11/12, Санкт-Петербург, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Северо-Западный Государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 195067, Пискаревский проспект, 47, Санкт-Петербург, Россия

Для корреспонденции: Севастьянов Михаил Александрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры организации здравоохранения, медико-социальной экспертизы и реабилитации ФГБУ ДПО «СПб ИУВЭК» Минтруда РФ, e-mail: mike.seva1972@yandex.ru

For correspondence: Mikhail A. Sevastianov, Ph.D, departments of health organization, medical and social expertise and rehabilitation of Federal State Budgetary Institution «Saint-Petersburg Postgraduate Institute of Medical experts» of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation, e-mail: mike.seva1972@yandex.ru

Information about authors:

Sevastianov M. A., <https://orcid.org/0000-0002-3441-6712>

Karasaeva L. A., <https://orcid.org/0000-0001-5621-0240>

Penina G. O., <https://orcid.org/0000-0002-8295-6844>

Dedeneva I. V., <https://orcid.org/0000-0003-3352-5519>

Chistyakova N. P., <https://orcid.org/0000-0002-7841-0953>

Bozhkov I. A., <https://orcid.org/0000-0001-5586-9633>

Luchkevich V. S., <https://orcid.org/0000-0002-9737-8960>

РЕЗЮМЕ

В 2018 году комитет ООН по правам инвалидов рекомендовал Российской Федерации внести поправки в правила установления степени утраты профессиональной трудоспособности в целях повышения уровня прозрачности и эффективности предоставляемых пострадавшим на производстве в результате несчастных случаев и профессиональных заболеваний гарантий.

Цель работы: оценить необходимости внесения изменений в действующие Временные критерии по определению степени УПТ на основании анализа сложившейся экспертной практики в различных субъектах Российской Федерации и других факторов, способных оказать влияние на тяжесть последствий производственных травм и профессиональных заболеваний.

Для оценки существующей практики установления степени утраты профессиональной трудоспособности проанализированы экспертные решения в 77 субъектах Российской Федерации за последние 3 года, действующие нормативные правовые документы, показатели качества и доступности медицинской помощи в субъектах Российской Федерации, а также данные о продолжительности случаев временной нетрудоспособности у пострадавших на производстве.

В ходе проведенного анализа выявлен высокий уровень вариативности принимаемых экспертных решений и отсутствие зависимости между качеством и доступностью медицинской помощи в субъектах Российской Федерации и продолжительностью нахождения на больничном листе по последствиям травм на производстве. С учетом высокого уровня вариативности принятия экспертных решений в субъектах РФ по аналогичным экспертным случаям (коэффициент вариации 21,6%), авторами сделан вывод о необходимости изменения подходов к методологии оценки характера профессиональной деятельности (квалификации, качества и объема труда, способности к его выполнению).

Ключевые слова: степень утраты профессиональной трудоспособности, социальное страхование, пострадавший на производстве, медико-социальная экспертиза.

PROBLEMS OF PRACTICAL APPLICATION OF THE CRITERIA FOR DETERMINING THE DEGREE OF OCCUPATIONAL DISABILITY OF INJURED AT WORK

Sevastianov M. A.¹, Karasaeva L. A.¹, Penina G. O.¹, Dedeneva I. V.¹, Chistyakova N. P., Bozhkov I. A.², Luchkevich V. S.²

¹The Federal State Budgetary Institution «Saint-Petersburg Postgraduate Institute of Medical experts» of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Northwestern State Medical University. I.I. Mechnikov»

SUMMARY

In 2018, the UN Committee on the Rights of Persons with Disabilities recommended the Russian Federation to amend the rules for establishing the degree of loss of professional ability to work in order to increase the level of transparency and efficiency of guarantees provided to workers injured as a result of accidents and

occupational diseases.

Objective: to assess the need to amend the existing Temporary criteria for determining the degree of UPT based on an analysis of established expert practice in various constituent entities of the Russian Federation and other factors that can affect the severity of the consequences of work-related injuries and occupational diseases.

To assess the existing practice of establishing the degree of loss of professional ability to work, expert decisions were analyzed in 77 constituent entities of the Russian Federation over the past 3 years, existing regulatory legal documents, indicators of the quality and accessibility of medical care in the constituent entities of the Russian Federation, as well as data on the duration of cases of temporary disability in injured persons at work.

The analysis revealed a high level of variability of expert decisions made and the absence of a relationship between the quality and availability of medical care in the constituent entities of the Russian Federation and the length of time on the sick leave for the consequences of injuries at work. Given the high level of variability of expert decision making in the constituent entities of the Russian Federation for similar expert cases (coefficient of variation of 21.6%), the authors conclude that it is necessary to change approaches to the methodology for assessing the nature of professional activity (qualifications, quality and volume of work, ability to perform it).

Key words: degree of loss of occupational ability, social insurance, injured at work, medical and social examination.

Одним из наиболее неблагоприятных для человека последствий несчастного случая на производстве или профессионального заболевания является причинение вреда здоровью [1].

Объем и характер возмещения вреда, причиненного повреждением здоровья на производстве, определен ст. 1085 ГК РФ, где указано, что возмещению подлежит утраченный заработок (доход), который имел, либо определенно мог иметь потерпевший...» [2]. Определение «размера вреда», причиненного жизни и здоровью работника в результате развития профессионального заболевания или наступления несчастного случая на производстве, в Российской Федерации осуществляется на основании оценки утраченной профессиональной трудоспособности [3].

Определение степени утраты профессиональной трудоспособности в процентах в соответствии со ст. 8 Федерального закона от 24.11.1995 № 181-ФЗ «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации», возлагается на федеральные учреждения медико-социальной экспертизы [4] и регламентируется двумя основными нормативно-правовыми документами. Постановлением правительства Российской Федерации от 16.10.2000 г. № 789 «Об утверждении Правил установления степени утраты профессиональной трудоспособности в результате несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний» [5] (далее – Правила) определены общие положения, а также порядок освидетельствования пострадавших с целью установления степени утраты профессиональной трудоспособности (далее – УПТ). Постановлением Минтруда РФ от 18.07.2001г. № 56 «Об утверждении временных критериев определения степени утраты профессиональной трудоспособности в результате несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний» (далее – Временные критерии) установлены критерии способности к профессиональной деятельности, а также порядок определения степени УПТ в процентах с конкретными экспертными примерами [6].

Не смотря на наличие обширной правоприменительной практики, как в целом на территории Российской Федерации, так и в отдельных ее субъектах, сформировавшейся за более чем 15 лет использования действующих критериев определения степени УПТ в результате несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний, возможность двояких толкований критериев оценки способности к профессиональной деятельности продолжает приводить экспертов и пострадавших на производстве в суды различного уровня для решения спорных вопросов [7].

В свою очередь, Комитет ООН по правам инвалидов в своих заключительных замечаниях по первоначальному докладу Российской Федерации об исполнении Конвенции о правах инвалидов, рекомендует государству-участнику принять необходимые меры, направленные на повышение уровня прозрачности принимаемых экспертных решений в целях обеспечения эффективности предоставляемых пострадавшим на производстве социальных гарантий [8].

Цель данного исследования - оценка необходимости внесения изменений в действующие Временные критерии по определению степени УПТ на основании анализа сложившейся экспертной практики в различных субъектах Российской Федерации и других факторов, способных оказать влияние на тяжесть последствий производственных травм и профессиональных заболеваний.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Авторами выполнено обсервационное аналитическое исследование, основой которого стал сплошной анализ экспертных решений по установлению степени УПТ, принятых за три года (2015-2017 г.) в субъектах Российской Федерации по всем профессиональным заболеваниям и травмам на производстве (объем выборки - 167529 освидетельствований граждан с целью установления степени УПТ), а также по наиболее распространенным нозологическим формам:

- последствия травм нижней конечности (Т93), объём выборки - 27420 освидетельствований;
- двусторонняя нейросенсорная тугоухость (Н83.3), объём выборки - 12276 освидетельствований.

Источником сведений послужили официальные данные Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации (отчётные формы №7 – собес) и сведения Единой автоматизированной вертикально интегрированной информационно-аналитической системы по проведению медико-социальной экспертизы, официальные данные Росстата, (таблицы из бюллетеня «Производственный травматизм в Российской Федерации в 2017 году» [9], данные «Рейтинга доступности и качества медицинской помощи в субъектах Российской Федерации» [10].

В ходе анализа использовались методы описательной статистики. Для оценки стандартной ошибки, стандартного отклонения и уровня надёжности средних величин использовался стандартный «Пакет анализа» для Microsoft Excel. При применении коэффициента вариации, для оценки разброса вариант при принятии экспертных решений, вариабельность расценивалась как малая при значении коэффициента вариации не превышающем 10%, как средняя при значении коэффициента вариации в пределах 10-20%, как большая при значении коэффициента вариации, превышающем 20% [11]. Коэффициент вариации рассчитывался по формуле:

$$Cv = \sigma/M \times 100, \text{ где}$$

σ – среднее квадратичное отклонение;

M – среднее арифметическое группы.

Наличие корреляционной связи между качеством и доступностью медицинской помощи в субъектах федерации и тяжестью последствий производственных травм нижних конечностей, а также установленной степенью УПТ и продолжительностью временной нетрудоспособности, оценивалось по помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Связь считалась установленной если значения коэффициента находились в пределах от -1 до -0,5 и от 0,5 до 1, достоверность коэффициента ранговой корреляции оценивалась с помощью критерия Стьюдента (t), который рассчитывался по формуле:

$$t = r/mr, \text{ где}$$

r – коэффициент ранговой корреляции Спирмена;

mr – ошибка коэффициента ранговой корреляции [11]

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний процент УПТ составил 34,9%, (m - 0,86, σ - 7,5, ДИ (95%) - 1,7). При этом отмеча-

лась большая вариативность средних значений в 77 субъектах Российской Федерации. Например, средняя величина степени УПТ в Алтайском крае составляла 21,7%, а в Карачаево-Черкесской Республике (63,3%). Высокий уровень вариативности данного показателя в субъектах подтверждается значением коэффициента вариации, который составил 21,6%.

На тяжесть травмы на производстве может косвенно указывать продолжительность нахождения на больничном листе. Средняя продолжительность одного случая временной нетрудоспособности при несчастных случаях на производстве в 2017 году по данным Росстата составила 48,5 дня (m - 1,06, σ - 9,3, ДИ (95%) - 2,11). Среди 10 субъектов Российской Федерации, где в 2017 году была установлена наименьшая степень УПТ, в 50% случаев продолжительность одного случая временной нетрудоспособности при несчастных случаях превышала среднюю (Алтайский край - 52,5 дн., Кемеровская область - 55,1 дн., Свердловская область - 51,3 дн., Республика Бурятия - 58,0 дн., Республика Башкирия - 65,8 дн.). Среди 10 субъектов Российской Федерации, где в 2017 г. была установлена наибольшая степень УПТ, в 60% случаев продолжительность одного случая временной нетрудоспособности в 2017 году была менее средней (Чеченская республика - 18 дн., Республика Тыва - 47,4 дн., Республика Алтай - 28,7 дн., Орловская область - 43,3 дн., Кабардино-Балкарская республика - 35,5 дн., Республика Северная Осетия-Алания - 46,6 дн.). Корреляционная связь между средней продолжительностью случая временной нетрудоспособности при несчастных случаях на производстве и средней степенью утраты УПТ со степенью достоверности более 99,9% не установлена ($p = 0,045$, $t = 0,39$).

Последствия травм нижних конечностей в структуре производственных травм, приводящих к стойким ограничениям профессиональной трудоспособности, занимают около 16%. По данному поводу в исследуемом периоде было проведено 27420 освидетельствований, средняя степень УПТ составила 37,5%, (m - 0,84, σ - 7,4, ДИ (95%) - 1,7). Наименьшая средняя степень УПТ отмечена в Омской области (25,2%), наибольшая - в Чеченской республике (66%). Коэффициент вариации 19,7%, говорит о достаточно выраженном разбросе вариант.

Характер повреждения, тяжесть травмы, объём и своевременность оказания медицинской помощи, а также мероприятия по медицинской реабилитации, протезированию и ортезированию могут оказывать влияние на степень выраженности последующих ограничений функции и степень УПТ [12].

Национальным исследовательским университетом «Высшая школа экономики» был составлен «Рейтинг доступности и качества медицинской помощи в субъектах Российской Федерации». Рас-

считанный рейтинг базировался на шести группах оценочных показателей, соответствующих приоритетным направлениям развития системы здравоохранения [11].

Анализ ранговой корреляции между средней степенью УПТ в результате травм нижней конечности и занимаемым местом в рейтинге доступности и качества медицинской помощи в субъектах Российской Федерации в 2017 году, продемонстрировал отсутствие корреляционной связи между этими показателями со степенью достоверности более 99,9% ($p = 0,052$, $t = 0,45$). Так, в трех регионах из первой десятки рейтинга доступности и качества медицинской помощи, средний процент УПТ был выше среднероссийского (РСО-Алания – 42,9%, Белгородская область – 37,7%, Карачаево-Черкесская Республика – 57,8%). В тоже время, в

3 регионах РФ из последней десятки рейтинга, средний процент УПТ был ниже среднероссийского (Новгородская область – 33,1%, Брянская область – 31%, Севастополь – 29,5%). В Москве и Санкт-Петербурге, на территории которых расположены профильные национальные медицинские исследовательские центры, процент утраты незначительно отличался от среднероссийского и составлял 35,1% и 33,3% соответственно.

Углублённый анализ структуры экспертных решений в субъектах Российской Федерации при установлении степени УПТ при последствиях травм нижних конечностей позволил сделать вывод о том, что наиболее часто последствия травм приводят к незначительным и умеренным нарушениям функций организма (более 90% освидетельствований) см. таблицу 1.

Таблица 1

Степень УПТ при последствиях производственных травм нижних конечностей

Выраженность нарушений функций организма	Степень утраты профессиональной трудоспособности, %	Количество случаев	Доля от общего числа случаев, %
Незначительные	10	4839	17,65
	20	2637	9,62
	30	9195	33,53
	Всего	16671	60,80
Умеренные	40	4059	14,80
	50	1026	3,74
	60	3388	12,36
	Всего	8473	30,90
Выраженные	70	748	2,73
	80	1326	4,84
	90	64	0,23
	Всего	2138	7,80
Значительно выраженные	100	138	0,50
ИТОГО		27420	100

Наибольшая их вариабельность отмечена при установлении степени УПТ на уровне 20 и 50 процентов в случае наличия незначительных и умеренных нарушений функций организма соответственно, см. таблицу 2.

Хотя в исследовании, связь между продолжительностью временной нетрудоспособности, качеством и доступностью медицинской помощи и тяжестью последствий производственных травм нижних конечностей не подтвердилась, на степень УПТ в каждом конкретном случае, может существенно повлиять «профессиональный фактор», поскольку при одном и том же объеме поражения и выраженности функциональных нарушений воз-

можности рационального трудоустройства могут существенно варьировать в зависимости от тяжести и характера трудовой деятельности, выполняемой до получения травмы.

Влияние «профессионального фактора», по мнению авторов, наиболее существенно редуцировано в группе пациентов с профессиональной тугоухостью. Основным этиологическим фактором развития заболевания является воздействие производственного шума, превышающего предельно допустимые уровни (ПДУ), что обуславливает необходимость отстранения пострадавших на производстве от работы в условиях воздействия шума и не может оказать существенного влияния на

Таблица 2

Распределение решений по установлению степени УПТ пострадавшим на производстве в результате травм нижних конечностей

Статистические показатели	Степень утраты профессиональной трудоспособности					
	10%	20%	30%	40%	50%	60%
Средняя доля от общего числа освидетельствований по данной патологии в субъектах РФ, %	15,3	8,8	31,4	15,0	4,9	12,1
Максимальная доля от числа освидетельствований в субъектах РФ, %	34,3	27,3	52,3	39,3	30,0	40,4
Минимальная доля от числа освидетельствований в субъектах РФ, %	0	0	0	0	0	0
Коэффициент вариации принятых решений, %	54,9	75,1	36,7	46,2	87,5	72,7

квалификацию, объем выполняемой работы или тяжесть труда [13]. Нарушения функции органа слуха, возникшие в результате воздействия профессиональных факторов, мало поддаются регрессу в результате лечения и реабилитационных мероприятий, незначительные нарушения функции не являются показанием к слухопротезированию [14]. Поэтому качество и доступность медицинской помощи не оказывают существенного влияния на степень УПТ.

В изучаемом периоде в 77 субъектах РФ было проведено 12276 освидетельствований пострадавших с установленным диагнозом «двусторонняя нейросенсорная тугоухость» профессионального генеза, что составляет 7,3% экспертиз. Средняя

степень УПТ составила 25,5% ($m - 0,76$, $\sigma - 6,5$, ДИ (95%) – 1,5). Вариативность, принимаемых экспертами решений – высокая, что подтверждается коэффициентом вариации 35,6%. Наименьшая средняя степень УПТ отмечена в Алтайском крае (12,2%), наибольшая - в Якутии (38,5%).

В 83 процентах случаев освидетельствования у пострадавших на производстве выявлялись незначительные функциональные нарушения и устанавливалось от 10 до 30% УПТ. В 49 процентах случаев устанавливалось 30% УПТ в 32 процентах случаев – 10%, а в 19 процентах случаев - 20%. Наибольшая вариативность отмечена при установлении 20% УПТ, см. таблицу 3.

Таблица 3

Распределение решений по установлению степени УПТ пострадавшим на производстве с НСТ

Статистические показатели	Степень утраты профессиональной трудоспособности		
	10%	20%	30%
Средняя доля от общего числа освидетельствований по данной патологии в субъектах РФ, %	27,2	12,9	43,5
Максимальная доля от числа освидетельствований в субъектах РФ, %	86,3	58,8	100
Минимальная доля от числа освидетельствований в субъектах РФ, %	0	0	0
Коэффициент вариации принятых решений, %	80,3	105,0	52,6

ОБСУЖДЕНИЕ

Классификация заболеваний по степени нарушенных функций четко регламентирована действующими нормативными документами не предполагает альтернативных решений при одной и той же их выраженности, поэтому высокая вариативность принятия экспертных решений по аналогичным случаям в меньшей степени может быть связана с оценкой клинично-функциональных

критериев установления степени УПТ. Методические сложности у экспертов возникают именно на стадии оценки профессиональной деятельности до и после наступления страхового случая. Верификация изменений квалификации, объема труда, способности к его выполнению представляет определенные трудности, особенно если пострадавший на производстве прекратил трудовую деятельность после установления соответствующего диагноза. Так, 20% УПТ при незначительных нарушениях

функций организма устанавливается в случае, «если пострадавший может выполнять работу со снижением объема профессиональной деятельности на 1/5 часть прежней загрузки». 10% УПТ устанавливается при возможности «выполнения работы профессии со снижением объема профессиональной деятельности на 1/10 часть прежней загрузки» [15]. Верификация снижения объема профессиональной деятельности объективными методами, зачастую, невозможна, что приводит к субъективной оценке степени утраты УПТ.

Установление степени УПТ на уровне 30, 40, 50 и 60 процентов предполагает необходимость оценки снижения тарифного разряда, разряда тяжести работ, оценку возможности применения профессиональных знаний и навыков в случае изменения характера работы. Если пострадавший на производстве на момент освидетельствования прекратил трудовую деятельность, то применение данных критериев вызывает существенные затруднения. Анализ судебной практики, связанной с исковыми обращениями застрахованных граждан и страховщиков по поводу возмещения вреда здоровью [16] подтверждает наличие значительных методических проблем при применении действующих критериев, заключающихся в отсутствии четкой трактовки учета сведений о трудовой деятельности, трудовом прогнозе, трудовом потенциале пострадавшего на производстве при экспертной оценке.

Установление степени утраты профессиональной трудоспособности является ключевым условием, предоставления страхового обеспечения пострадавшим на производстве и определяет размер возмещения утраченного заработка. Размер возмещения должен зависеть от тяжести вреда, причиненного здоровью пострадавшего на производстве. Очевидно, что на тяжесть последствий производственных травм, в большинстве случаев, указывают сроки временной нетрудоспособности, высокое качество и доступность медицинской помощи, в свою очередь, должны обеспечить снижение тяжести последствий травм в виде нарушений функций. Отсутствие корреляции между указанными факторами и устанавливаемой в регионах степени УПТ свидетельствует о том, что используемые критерии не отражают в полной мере степень выраженности причиненного здоровью пострадавших вреда. Недостаточную объективность имеющихся критериев подтверждает и сложившаяся в регионах практика по установлению степени УПТ при нейро-сенсорной тугоухости. Учитывая возможные коррупционные риски, желательно свести к минимуму возможность свободного усмотрения и снизить число вариантов принятия решений по установлению степени УПТ, путем точного определения условий и критериев. Действующие критерии позволяют с высокой степенью вариативности принимать экс-

пертные решения по установлению степени утраты профессиональной трудоспособности, что требует их коррекции в целях снижения коррупционных рисков.

ВЫВОДЫ

- степень УПТ в процентах не коррелирует с продолжительностью временной нетрудоспособности при производственных травмах, а также доступностью и качеством медицинской помощи;
- принятие экспертных решений в рамках одной и той же степени выраженности нарушений функции в различных субъектах Российской Федерации характеризуется высоким уровнем коэффициента вариации, что подтверждает высокий уровень субъективизма;
- изменение методики и критериев оценки профессиональной деятельности пострадавших на производстве до и после страхового случая позволит повысить прозрачность принимаемых решений и эффективность предоставляемых социальных гарантий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Божков И. А., Владимиров О. Н., Дикаев С. У., Севастьянов М. А. Нормативно-правовые вопросы обеспечения реабилитационными мероприятиями лиц, пострадавших на производстве: сравнительный анализ российского и международного законодательства. Юридическая мысль. 2016;3(95):96-103.
2. Гражданский кодекс Российской Федерации (часть вторая) от 26.01.1996 № 14-ФЗ. Собрание законодательства РФ, 1996, 5.
3. Федеральный закон от 24.07.1998 № 125-ФЗ «Об обязательном социальном страховании от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний» - «Собрание законодательства РФ», 03.08.1998, № 31, ст. 3803.
4. Федеральный закон от 24.11.1995 № 181-ФЗ «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации». Собрание законодательства РФ. 1995, 48.
5. Постановление Правительства РФ от 16.10.2000 № 789 «Об утверждении Правил установления степени утраты профессиональной трудоспособности в результате несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний». Собрание законодательства РФ. 2000, 43.
6. Resolution of the Ministry of Labor of the Russian Federation of July 18, 2001 No. 56 "On

approval of temporary criteria for determining the degree of loss of occupational disability as a result of industrial accidents and occupational diseases, a form of rehabilitation program for an injured person in an industrial accident and occupational disease". Бюллетень нормативных актов федеральных органов исполнительной власти. 2001, 36.

7. Пузин С. Н., Дмитриева Н. В., Пехов А. И. Практика применения законодательных и нормативных правовых актов по определению степени утраты профессиональной трудоспособности в процентах застрахованным от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний. Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. 2011;1:10-15.

8. Заключительные замечания по первоначальному докладу Российской Федерации. Приняты на девятнадцатой сессии Комитета по правам инвалидов ООН 14 февраля – 9 марта 2018 г. Available at: <https://rosmintrud.ru/docs/mintrud/handicapped/272>

9. Таблицы из бюллетеня «Производственный травматизм в Российской Федерации в 2018 году». Доступно по: https://www.gks.ru/working_conditions. Ссылка активна на 09.06.2020.

10. Шишкин С. В., Панкратова О. Ф., Потапчик Е. Г., Сажина С. В. Рейтинг доступности и качества медицинской помощи в субъектах Российской Федерации. М.: Изд. дом Высшей школы экономики; 2019.

11. Зайцев В. М., Лифляндский В. Г., Маринкин В. И. Прикладная медицинская статистика. СПб: ООО «Издательства Фолиант»; 2003.

12. Севастьянов М. А., Коробов М. В., Владимирова О. Н., Сарана А. М. Методы управления процессом реабилитации пострадавших на производстве. Вестник восстановительной медицины. 2016;3(173):2-7.

13. Федина И.Н., Преображенская Е.А. Особенности снижения слуха, вызванного воздействием шума в современных условиях. Медицина труда и промышленная экология. 2017;9:200.

14. Артамонова В.Г., Мухин Н.А. Профессиональные болезни. М.: «Медицина»; 2004.

15. Постановление Минтруда РФ от 18.07.2001 № 56 «Об утверждении временных критериев определения степени утраты профессиональной трудоспособности в результате несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний, формы программы реабилитации пострадавшего в результате несчастного случая на производстве и профессионального заболевания»// Российская газета. 2001. 29 августа.

16. Гаркуша Л. Г., Баранова Л. Ю. Забирова В. И. Судебная практика ФГУ Главное бюро медико-социальной экспертизы по Иркутской области по обжа-

луемым решениям об установлении степени утраты профессиональной трудоспособности застрахованным от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2012;3:40-42.

REFERENCES

1. Bozhkov I. A., Vladimirova O. N., Dikaev S. U., Sevastyanov M. A. Regulatory issues of providing rehabilitation measures to persons affected by the workplace: a comparative analysis of Russian and international legislation. *Juridicheskaja mysl'*. 2016, 3 (95): 96-103.

2. Civil Code of the Russian Federation (part two) of January 26, 1996 No. 14-FZ. *Sobranie zakonodatel'stva RF*, 1996, 5.

3. Federal Law of July 24, 1998 No. 125-ФЗ "On Compulsory Social Insurance against Occupational Accidents and Occupational Diseases" - "Collection of the Legislation of the Russian Federation", August 3, 1998, No. 31, Art. 3803.

4. Federal Law of November 24, 1995 No. 181-FZ "On Social Protection of Disabled Persons in the Russian Federation". *Sobranie zakonodatel'stva RF*. 1995, 48.

5. Decree of the Government of the Russian Federation of 16.10.2000 No. 789 "On Approval of the Rules for Determining the Degree of Loss of Professional Ability as a Result of Industrial Accidents and Professional Diseases". *Sobranie zakonodatel'stva RF*. 2000, 43.

6. Postanovlenie Mintruda RF ot 18.07.2001 № 56 «Ob utverzhdenii vremennykh kriteriev opredelenija stepeni utraty professional'noj trudospobnosti v rezul'tate neschastnykh sluchaev na proizvodstve i professional'nykh zabolevanij, formy programmy reabilitacii postradavshego v rezul'tate neschastnogo sluchaja na proizvodstve i professional'nogo zabolevanija». *Bjulleten' normativnykh aktov federal'nykh organov ispolnitel'noj vlasti*. 2001, 36.

7. Puzin S. N., Dmitrieva N. V., Pekhov A. I. Practice of applying legislative and regulatory legal acts to determine the degree of loss of professional working ability as a percentage of insured persons from industrial accidents and occupational diseases. *Vestnik Vserossiyskogo obshchestva spetsialistov po mediko-sotsial'noj ekspertize, reabilitatsii i reabilitatsionnoy industrii*. 2011;1:10-15.

8. Concluding remarks on the initial report of the Russian Federation. Adopted at the nineteenth session of the UN Committee on the Rights of Persons with Disabilities, February 14 - March 9, 2018. Available at: <https://rosmintrud.ru/docs/mintrud/handicapped/272>.

9. Tables from the bulletin "Industrial injuries in the Russian Federation in 2018". Available at: https://www.gks.ru/working_conditions. Accessed June 9;2020.

10. Shishkin S.V., Pankratova O.F., Potapchik E.G., Sazhina S.V. Rating of availability and quality of medical care in the constituent entities of the Russian Federation. М.: Publishing. House of the Higher School of Economics;2019.
11. Zaitsev V.M., Livlandskiy V.G., Marinkin V.I. Applied medical statistics. SPb: LLC «Publishing House Foliant»; 2003.
12. Sevastyanov M. A, Korobov M. V., Vladimirova O. N, Saran A. M. Methods of managing the process of rehabilitation of victims in the workplace. Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny. 2016;3(173):2-7.
13. Fedina I.N., Preobrazhenskaya Ye.A. Features of hearing loss caused by exposure to noise in modern conditions. Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya. 2017;9:200.
14. Artamonova V.G., Mukhin N.A. Occupational diseases. М.: «Meditsina»; 2004.
15. Decree of the Ministry of Labor of the Russian Federation of July 18, 2001 No. 56 “On the approval of temporary criteria for determining the degree of loss of professional ability to work as a result of industrial accidents and occupational diseases, the form of a rehabilitation program for the victim of an industrial accident and occupational disease” // Rossiyskaya Gazeta. 2001.August 29.
16. Garkusha L.G., Baranova L.Yu. Zabiroya V.I. Judicial practice of the Federal State Institution Main Bureau of Medical and Social Expertise in the Irkutsk Region on appealed decisions on establishing the degree of loss of professional disability to insured from industrial accidents and occupational diseases. Medical and social expertise and rehabilitation. 2012;3:40-42.

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ДРОБЛЕНИЯ МОЧЕВЫХ КОНКРЕМЕНТОВ В МОЧЕТОЧНИКЕ ГОЛЬМИЕВЫМ ЛИТОТРИПТЕРОМ

Еременко А. Н.

Клинический медицинский многопрофильный центр Святителя Луки, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Еременко Алексей Николаевич, врач-уролог, Клинический медицинский многопрофильный центр Святителя Луки, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: medicalyug@gmail.com

For correspondence: Eremenko A.N. Urologist, St. Luke 's Clinical Medical Multidisciplinary Center, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, e-mail: medicalyug@gmail.com

Information about author:

Eremenko A. N., <https://orcid.org/0000-0002-5318-6561>

РЕЗЮМЕ

Цель: разработка математической модели прогнозирования длительности трансуретральной контактной гольмиевой уретеролитотрипсии в области мочеточника, позволяющей оценить на основании результатов предоперационного обследования больного ожидаемого времени продолжительности вмешательства. Установлено, что количество послеоперационных осложнений при проведении контактной лазерной литотрипсии зависит от длительности процедуры дробления конкрементов. Знание ожидаемого времени проведения литотрипсии позволит правильно спланировать тактику операции, проведение профилактической терапии, выбрать предпочтительный вид анестезии (ТВВА, эндотрахеальная, спинномозговая или эпидуральная). Для построения модели проведены экспериментальные измерения длительностей этапов трансуретральной контактной лазерной литотрипсии *in vivo* гольмиевым литотриптером при дроблении мочевого конкрементов в различных отделах мочеточника. Время выполнения литотрипсии представлено в виде суммы времени дробления конкремента (чистое дробление) и времени дополнительных затрат на проведение вспомогательных манипуляций, неизбежных в процессе литотрипсии. При оценке ожидаемого времени «чистого» дробления учитывается масса конкремента, удельная величина потери массы при воздействии лазерного излучения и параметры гольмиевого литотриптера, в частности энергия и частота лазерных импульсов. По результатам экспериментальных данных построена многофакторная регрессионная модель, позволяющая оценить время проведения гольмиевой литотрипсии

Ключевые слова: трансуретральная контактная гольмиевая литотрипсия, прогнозирование длительности дробления, многофакторная регрессионная модель

MATHEMATICAL MODEL OF FRAGMENTATION OF URINARY CONCREMENTS IN URETER BY HOLMIUM LITHOTRIPTER

Eremenko A. N.

St. Luke 's Clinical Medical Multidisciplinary Center, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

SUMMARY

Purpose: development of a mathematical model for prediction of the duration of transurethral contact holmium lithotripsy in the ureter area, which enables to estimate the duration of lithotripsy on the basis of the patient's preoperative examination results. It has been found that the number of postoperative complications associated with contact laser lithotripsy depends on the duration of the concretions crushing process. Therefore, knowledge of the expected time of lithotripsy before the beginning of the operation will allow correct splicing of the operation tactics and preventive therapy in accordance with the expected duration of lithotripsy. In order to build the model, experimental measurements of the duration of the transurethral contact laser lithotripsy *in vivo* were carried out by the holmium lithotripter in the fragmentation of urinary concretions in the various sections of the ureter. Lithotripsy time is represented as sum of concretions crushing time (net fragmentation) and additional costs for auxiliary manipulations inevitable during lithotripsy. When estimating the expected time of «pure» crushing, the weight of the concretions, the specific value of mass loss under the influence of laser radiation and the parameters of the holmium lithotripter, in particular the energy and frequency of laser pulses, are taken into account. According to the results of experimental data, a multi-factor regulatory model was built, which allows to estimate the time of holmium lithotripsy.

Key words: Transurethral contact holmium lithotripsy, prediction of crushing duration, multi-factor regression model

К одним из перспективных методов лечения мочекаменной болезни (МКБ) относится трансуретральная контактная лазерная литотрипсия. «Золотым стандартом» проведения контактной лазерной

литотрипсии является использование гольмиевого лазерного литотриптера. Гольмиевый лазер генерирует оптические колебания с длиной волны 2100 нм в импульсном режиме. В применяемых на прак-

тике лазерах предусмотрена регулировка энергии излучаемых импульсов и частоты их следования. При этом энергию в большинстве из них можно изменять в диапазоне от 0,2 до 5 Дж, а частоту 0,2 от 5 до 80 Гц. Кроме этого, в лазерах имеется счетчик и индикатор суммарной излученной энергии за время работы.

Гольмиевая литотрипсия характеризуется высокой эффективностью. После проведения операции по удалению камней в мочеиспускательной системе больные выписываются по системе «fasttrack» в кратчайшие сроки после операции. Среднее время пребывания больного в стационаре составляет 1,7 дня. Однако, несмотря на высокую эффективность лазерного дробления мочевого конкремента, в ряде случаев возникают послеоперационные осложнения. Полное удаление камней и отсутствие послеоперационных осложнений наблюдалось лишь в 84,8% [1] или в 81,9% операций [2]. В частности, заболеваемость инфекционными осложнениями после контактной лазерной литотрипсии составила 8,37%, у 6,61% появлялась послеоперационная лихорадка, у 4,41% пациентов развился синдром системного воспалительного ответа (SIRS-systemic inflammatory response syndrome). При этом установлено, что количество осложнений возрастает с увеличением длительности процедуры литотрипсии, а также зависит от квалификации хирурга. Поэтому актуальной задачей является прогнозирование времени проведения литотрипсии и выбор тактики проведения профилактической терапии в зависимости от ожидаемой длительности литотрипсии.

Целью данной работы является разработка математической модели прогнозирования длительности трансуретральной контактной гольмиевой литотрипсии в мочеточниках, позволяющей оценить на основании результатов предоперационного обследования больного ожидаемого времени продолжительности литотрипсии. При этом прогнозируется только время литотрипсии, состоящее из интервала времени «чистого» дробления, т.е. времени, в течение которого лазерные импульсы воздействуют на конкремент и интервалов времени на дополнительные манипуляции, выполняемые в процессе литотрипсии в мочеточнике.

К дополнительным затратам при проведении гольмиевой литотрипсии относятся:

1. затраты времени на «прохождение» уретероскопом участков мочеточника с характерными анатомическими особенностями (S-образный изгиб, наличие стриктуры и др.);
2. затраты времени на осуществление промыванием области дробления с целью устранение замутнения, приводящего к потере видимости камня, вызванного выбросом

микрочастиц с поверхности конкремента при воздействии на него лазерных импульсов;

3. затраты времени на компенсацию смещения лазерного зонда до момента контакта его с поверхностью камня, сменившего свое положение за счет явления ретропульсии;
4. потери времени на коррекцию положения лазерного волокна из-за смещения камня, происходящего вследствие дыхательной экскурсии;
5. затраты времени на смену оптического волокна.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для получения математической модели проводились теоретические расчеты с использованием методов математической статистики и экспериментальные измерения длительностей этапов литотрипсии *in vivo*. Всего было обследовано 117 больных. Из них 69 (59%) женщин и 48 (41%) мужчин. В предоперационном периоде пациенты проходили стандартное обследование, в том числе и КТ мочеиспускательной системы (МБС). Камни располагались в ЧЛС и в различных отделах мочеточника. Объем камня и его средняя плотность определялась на основании КТ-обследования и обработки результатов с помощью программы Inobitec DICOMViewer Professional. Доступ к камню осуществлялся по стандартной трансуретральной методике с помощью полуригидных уретероскопов 9 и 6.5 Ш. Объем камней, расположенных в мочеточниках, колебался от 0,019 до 0,697 см³. Средняя рентгенологическая плотность составляла от 390 до 2400 НУ. Дробление осуществлялось гольмиевым лазером отечественного производства серии Triple с длиной волны лазерного излучения 2,1 мкм и диаметром оптического зонда 600, 400 и 270 мкм. Фрагментация камней выполнялась при энергиях импульсов от 0,6 до 2,5 Дж при частоте импульсов от 5 до 10 Гц. Литотрипсия проводилась до дисперсного состояния или мелких осколков диаметром до 1 мм.

Во время процедуры визуализация улучшалась прерывистым активным орошением, которое выполнялось ассистентом с использованием специального 20-мл шприца с системой обратного клапана (Olympus), подключенного к линии перфузии.

Измерение временных интервалов отдельных этапов процесса дробления производилось путем анализа видеозаписи операции литотрипсии, выполненной эндовидеокамерой типа ENDOCAM® Performance HD, с помощью профессиональной программы редактирования и монтажа видео- и аудиопотоков Sony Vegas 16.0. На временной оси, выводимой на экран персонального компьютера,

врач, проводивший литотрипсию, на основе просмотра в специальном окне программы Vegas 16.0 хода операции, ставил временные отметки, по которым измерялось время, затраченное на ту или иную процедуру. Измерение временных интервалов выполнялось с точностью до 0,1 с. Обработка данных осуществлялась с помощью табличного процессора Excel и пакета Statistics Toolbox системы Matlab.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе исследований установлено, что на продолжительность дополнительных манипуляций существенное влияние оказывают как анатомические особенности оперируемого, так и некоторые физико-химические свойства мочевых конкрементов. Следует заметить, что длительность дополнительных затрат, так и собственно время чистого дробления может зависеть также и от опыта и квалификации хирурга.

К дополнительным факторам, влияющим на длительность вспомогательных манипуляций при дроблении камня в мочеточнике, относятся:

1. сложная анатомия для мочеточника, связанная с наличием S-образного перегиба и сужением просвета мочеточника;
2. соотношение размера конкремента и диаметра мочеточника;
3. длительность стояния камня в мочеточнике и структура его поверхности;
4. «пыльность» камня.

Наличие S-образного перегиба и сужение просвета мочеточника затрудняет доступ к камню и увеличивает время промывания области операции. Соотношение размеров камня и диаметра мочеточника также оказывает влияние на продолжительность дополнительных затрат. Камень либо перекрывает просвет мочеточника и затрудняет промывание области дробления, либо «летает» в мочеточнике под воздействием ударных волн, что приводит к необходимости затрачивать время на установление непосредственного контакта оптического зонда с поверхностью камня. Длительность стояния камня в мочеточнике и его поверхность (гладкая или шипастая) может влиять на наличие грануляций, отека, контактных кровотечений.

Под «пыльностью» камня подразумевается степень выброса микрочастиц конкремента под воздействием лазерных импульсов, которые приводят к образованию мутной субстанции в области литотрипсии и затрудняют видимость камня. К непыльным относятся твердые камни (оксалаты), к умеренно пыльным – ураты, к сильно пыльным – фосфаты.

Перечисленные факторы, способствующие увеличению длительности дополнительных затрат, не могут быть измерены количественно и поэтому

относятся к качественным показателям. Учет этих факторов при создании модели прогнозирования длительности ТКУЛТ может существенно повысить точность прогнозирования.

Одним из перспективных путей повышения точности прогнозирования длительности контактной трансуретральной лазерной литотрипсии является использование многофакторных линейных регрессионных моделей [3, 4]. Многофакторную регрессионную линейную модель для длительности ТУКЛТ Тлт можно в общем виде представить следующим образом

$$T_{лт} = \beta_0 + \beta_1 * X_1 + \beta_2 * X_2 + \dots + \beta_i * X_i + \dots + \beta_n * X_n + \varepsilon, (1)$$

β_i – коэффициенты регрессии; X_i – независимые переменные (факторы); ε – случайная ошибка (погрешность прогнозирования).

Независимые факторы могут иметь как количественный, так и качественный характер. Так время чистого дробления камня имеет количественный характер, а сложность анатомии мочеточника, пыльность камня, длительность его стояния в мочеточнике и некоторые другие носят качественный характер. Для учета влияния качественных показателей на результирующую переменную используют искусственные фиктивные переменные, которым присваивают количественные значения. Наиболее часто для оценки влияния качественных факторов на прогнозируемый параметр используют бинарные (0 или 1) либо (-1, 1) значения факторов.

При оценке коэффициентов многофакторной регрессии применяют метод наименьших квадратов (МНК), который минимизирует сумму квадратов отклонения экспериментальных данных от искомой кривой (в нашем случае ошибку прогнозирования). В математическом виде для оценки длительности контактной лазерной литотрипсии МНК можно представить следующим образом.

$$\sum_{i=1}^K \varepsilon_i^2 = \sum_{i=1}^K (T_{лт-ф} - T_{лт-ож})^2 \rightarrow \min,$$

где ε_i – ошибка прогнозирования; $T_{лт-ф}$ – фактическое время литотрипсии, измеренное экспериментальным путем; $T_{лт-ож}$ – ожидаемое (прогнозируемое) время литотрипсии, вычисленное на основе регрессионной модели; K – количество данных измерений.

Аналитические выражения для вычисления коэффициентов регрессии приведены во многих литературных источниках [5]. В настоящее время существуют программные средства, в частности пакет MSeXcel, SPSSStatistics [6] и др., позволяющие сравнительно просто получить значения коэффициентов множественной регрессии.

В связи с тем, что количество и тип факторов при дроблении камней в мочеточнике и чашечно-лоханочной системе различны, то и регрессионные модели прогноза длительности литотрипсии в этих частях МВС будут отличаться.

Модель прогнозирования длительности лазерной контактной литотрипсии гольмиевым лазером в мочеточнике представим в виде многофакторной линейной регрессионной модели с учетом количественных и качественных факторов (1) следующим образом:

$$T_{\text{лт-ож}} = \beta_0 + \beta_1 * T_{\text{ч-ож}} + \beta_2 * X_2 + \beta_3 * X_3 + \beta_4 * X_4 + \beta_5 * X_5, \quad (2)$$

где $T_{\text{лт-ож}}$ – ожидаемое (прогнозируемое) время дробления камня в мочеточнике; $T_{\text{ч-ож}}$ – расчетное (ожидаемое) время чистого времени дробления камня без учета дополнительных затрат (количественный фактор); X_2 – качественный фактор, учитывающий сложность анатомии мочеточника, определяемой при предоперационном обследовании на основании результатов УЗИ и КТ; X_3 – ка-

чественный фактор, учитывающий соотношение размера конкремента и диаметра мочеточника; X_4 – качественный фактор, учитывающий длительность стояния камня в мочеточнике и структуру поверхности камня; X_5 – качественный фактор, учитывающий физико-химические свойства камня, сказывающиеся на его «пыльности».

Вычисление ожидаемого (расчетного) чистого дробления мочевого конкремента $T_{\text{ч-ож}}$ выполнялось по авторской методике [8]. При этом в качестве исходных параметров использовалась масса камня, рассчитанная на основании его объема и плотности. При этом рентгенологическая плотность конкремента в единицах Хаунсфилда, определенная при КТ, пересчитывалась в физическую плотность в г/см³.

Качественным факторам X_2 - X_5 , исходя из количества качественных признаков, присвоены фиктивные количественные двоичные значения: -1 и +1. В таблице 1 приведены количественные значения качественных факторов.

Таблица 1

Связь между качественными показателями и количественными значениями качественных факторов

Факторы	-1	+1
X_2 Сложность анатомии мочеточника	Отсутствие S-образного перегиба и сужений просвета.	Наличие S-образного перегиба и сужений просвета
X_3 Соотношение размера конкремента и диаметра мочеточника	Камень не блокирует просвет мочеточника	Камень полностью блокирует просвет
X_4 Длительное стояния камня в мочеточнике, приводящее к отеку, состояние поверхности камня	Стояние камня от 4 до 6 дней, поверхность гладкая	Стояние камня больше 4-6 дней и поверхность шипастая
X_5 Пыльность камня	«Непыльный», твердый (оксалатный).	«Пыльный» (уратный, фосфатный?)

В таблице 2 представлены параметры данных трансуретральной контактной лазерной литотрипсии в различных частях мочеточника. Здесь $T_{\text{лт-ф}}$ – фактическое значение длительности литотрипсии, определенное в результате обработки записей эндовидеокамеры с помощью программы Vegas 16.0.

По измеренным значениям фактического времени выполнения литотрипсии в МТ и рассчитанного ожидаемого (прогнозируемого) времени разрушения мочевого конкремента с помощью пакета «Анализ данных. Регрессия» системы Excel был выполнен расчет коэффициентов регрессии и параметров, характеризующих качество модели.

Результаты вычислений приведены на рисунке 1, представляющего собой скриншот экрана системы Excel.

Коэффициенты при количественном факторе $T_{\text{ч-ож}}$ (X_1) и качественных факторах X_2 - X_5 приведены в столбце «Коэффициенты» нижней таблицы скриншота. Y-пересечение представляет собой коэффициент β_0 уравнения (2). Таким образом выражение для прогнозируемого времени продолжительности лазерной литотрипсии в мочеточнике принимает следующий вид:

$$T_{\text{лт-ож}} = 2,008 + 4,7427 * T_{\text{ч-ож}} - 0,0211 * X_2 + 1,6247 * X_3 - 0,0432 * X_4 + 1,1424 * X_5, \quad (3)$$

Показателем качества регрессионной модели (3) является коэффициент детерминации R^2 , который в данном случае равен 0,9046, что свидетельствует о достаточно высоком качестве модели и соответствия модели экспериментальным данным.

Таблица 2

Параметры моделирования процедуры прогнозирования длительности лазерной литотрипсии в мочеточнике

Больной	T _{лт-ф}	T _{ч-ож}	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	T _{лт-ож}	ОтнОш
A	4,1	0,32	1	1	1	-1	4,030064	0,017058
B1	4,3	0,63	-1	-1	1	1	4,491501	-0,04454
B2	18,5	3,1	-1	-1	-1	-1	13,92117	0,247504
B3	6,4	0,8	-1	1	1	-1	6,34876	0,008006
B	27,3	4,3	-1	1	1	1	25,14661	0,078879
E1	7,3	0,9	-1	1	1	-1	6,73663	0,077174
E2	8,7	1,67	-1	1	1	-1	10,38851	-0,19408
E3	3,38	0,64	-1	-1	1	-1	2,254128	0,333098
K1	5,34	1,49	-1	-1	1	-1	6,285423	-0,17705
K2	3,43	0,25	1	1	1	-1	3,611675	-0,05297
K3	24	3,1	-1	1	1	1	19,54177	0,18576
K4	4,1	0,53	-1	1	1	-1	4,981831	-0,21508
K5	13,03	4,05	-1	-1	-1	-1	18,42674	-0,41418
P1	13,8	2	1	1	1	-1	11,9114	0,136855
P2	10,2	1,8	-1	1	1	-1	11,00506	-0,07893
P3	11,1	1,51	1	1	1	1	11,87228	-0,06957
C1	4,77	0,54	-1	1	1	-1	5,029258	-0,05435
C2	21,4	4,1	-1	1	1	1	24,19807	-0,13075
Y	4,74	0,63	1	1	1	1	7,741901	-0,63331
X	5,5	0,47	1	1	1	-1	4,698269	0,145769

	A	B	C	D	E	F	G	H
25								
26		Регрессионная статистика						
27		Множественный R	0,951115006					
28		R-квадрат	0,904619755					
29		Нормированный R	0,872826339					
30		Стандартная ошибка	2,645008776					
31		Наблюдения	21					
32								
33		Дисперсионный анализ						
34			df	SS	MS	F	Значимость F	
35		Регрессия	5	995,2979858	199,0595972	28,453054	3,78112E-07	
36		Остаток	15	104,9410713	6,996071423			
37		Итого	20	1100,239057				
38								
39		Коэффициенты Стандартная ошибка t-статистика P-Значение Нижние 95% Верхние 95%						
40		У-пересечение	2,008222742	1,783954533	1,125714084	0,2779761	-1,794186336	5,81063182
41		Переменная X 1	4,742730795	0,658936568	7,197552885	3,086E-06	3,338240747	6,14722084
42		Переменная X 2	-0,021158734	0,799367252	-0,026469354	0,9792319	-1,724969701	1,68265223
43		Переменная X 3	1,624673332	0,958472713	1,695064774	0,1107157	-0,418262896	3,667608956
44		Переменная X 4	-0,047228511	1,394289502	-0,033872815	0,9734252	-3,019086236	2,92462921
45		Переменная X 5	1,142375895	0,811450295	1,407810928	0,1795705	-0,587180466	2,87104126

Рисунок 1. Скриншот со значениями коэффициентов и параметров качества регрессии

Рассчитанное по уравнению (3) ожидаемое время контактной лазерной литотрипсии приведено в таблице 2 в столбце Тлт-ож, а в последнем столбце таблицы 2 значения относительных погрешностей прогнозирования. Средняя относительная погрешность прогнозирования равна 0,5%. Причем, прогнозирование дает завышенную оценку, что гаран-

тирует то, что процедура литотрипсии не превысит прогнозируемое значение.

Как видно из выражения 3 коэффициенты регрессии при факторах X_2 и X_4 более чем на порядок меньше остальных коэффициентов и могут быть опущены вследствие незначительного влияния на прогнозируемое время длительности литотрипсии.

Таблица 3

Параметры упрощенной модели прогнозирования длительности лазерной литотрипсии в мочеточнике

Больной	Тлт-ф	Тч-ож	X_3	X_5	Тлт-ож	АбсОш	ОтнОш
А	4,1	0,32	1	-1	3,955284	0,144716	0,035297
Б1	4,3	0,63	-1	1	4,487081	-0,18708	-0,04351
Б2	18,5	3,1	-1	-1	13,98487	4,51513	0,244061
Б3	6,4	0,8	1	-1	6,23946	0,16054	0,025084
В	27,3	4,3	1	1	25,15111	2,14889	0,078714
Е1	7,3	0,9	1	-1	6,71533	0,58467	0,080092
Е2	8,7	1,67	1	-1	10,379529	-1,67953	-0,19305
Е3	3,38	0,64	-1	-1	2,278468	1,101532	0,325897
К1	5,34	1,49	-1	-1	6,323363	-0,98336	-0,18415
К2	3,43	0,25	1	-1	3,622175	-0,19218	-0,05603
К3	24	3,1	1	1	19,44067	4,55933	0,189972
К4	4,1	0,53	1	-1	4,954611	-0,85461	-0,20844
К5	13,03	4,05	-1	-1	18,505635	-5,47564	-0,42023
Р1	13,8	2	1	-1	11,9499	1,8501	0,134065
Р2	10,2	1,8	1	-1	10,99816	-0,79816	-0,07825
Р3	11,1	1,51	1	1	11,874337	-0,77434	-0,06976
С1	4,77	0,54	1	-1	5,002198	-0,2322	-0,04868
С2	21,4	4,1	1	1	24,19937	-2,79937	-0,13081
У	4,74	0,63	1	1	7,686681	-2,94668	-0,62166
Х	5,5	0,47	1	-1	4,669089	0,830911	0,151075

Результаты вычислений показали достаточно большое значение коэффициента детерминации ($R^2 = 0,9046$), что свидетельствует о высоком качестве модели. Таким образом модель длительности литотрипсии в мочеточнике может быть представлена в упрощенном виде следующим образом.

$$T_{\text{лт-ож}} = 1,9608 + 4,7587 * T_{\text{ч-ож}} + 1,5998 * X_3 + 1,1281 * X_5, \quad (4)$$

Для обоснования правомочности использования качественных факторов X_3 , X_5 была выполнена оценка степени взаимосвязи между этими качественными факторами на основе коэффициента ассоциации Юла [6]. Данные для расчета коэффициента Юла приведены в таблице 4.

Коэффициент Юла рассчитывается по формуле:

$$KJ = (ad - bc) / (ad + bc) = (25 - 10) / (25 + 10) = 0,428$$

Оценивание степени связи между факторами осуществляется по шкале Чеддока [9] (таблица 5). На основании шкалы Чеддока можно сделать вывод, что связь между факторами X_3 «Соотношение размера конкремента и диаметра мочеточника» и X_5 «Пыльность камня» малозаметная (умеренная) и эти факторы могут быть использованы для построения регрессионной модели оценки длительности контактной лазерной литотрипсии в мочеточнике.

Из таблицы 3 следует, что средняя относительная погрешность прогнозирования не превышает 0,5 %, что свидетельствует о возможности использования упрощенной регрессионной модели контактной литотрипсии мочеточника.

Таблица 4

Количество встречаемости комбинации факторов

Значения фактора X_3	Значения фактора X_5		Произведения
	+1	-1	
+1	a = 5	b = 10	ad = 25
-1	c = 1	d = 5	bc = 10

Таблица 5

Значения показателей степени связей Чеддока

Значение коэффициента	0,1 – 0,3	0,3 – 0,5	0,5 – 0,7	0,7 – 0,9	0,9 – 1,0
Характеристика зависимости	Слабая	Умеренная	Заметная	Высокая	Весьма высокая

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученная математическая модель длительности контактной лазерной литотрипсии конкрементов мочеточника адекватно отображает экспериментальные данные и позволяет оценить на основании предоперационного обследования больного время дробления мочевых камней в мочеточнике. Полное время операции рассчитывается путем прибавления среднестатистического времени, затрачиваемого на предоперационную подготовку операционного помещения, размещение больного на операционном столе, проведение наркоза, установки стента и транспортировку больного из операционной.

Максимальная абсолютная погрешность прогнозирования составила 4,6 мин, что при средней общей продолжительности операции лазерной литотрипсии 80 мин [10] является практически приемлемой величиной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Leijte J. A., Oddens J. R., Lock T.M. Holmium laser lithotripsy for ureteral calculi: predictive factors for complications and success. *J. Endourol.* 2008;22(2):257-60. doi: 10.1089/end.2007.0299.
2. Song Fan, Binbin Gong, Zongyao Hao. Risk factors of infectious complications following flexible ureteroscope with a holmium laser: a retrospective study. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(7):11252–11259.
3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера; 2003.
4. Сергиенко В. И., Бондарев И. Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
5. Елисеева И. И., Курышева С. В., Гордиенко Н. М. Практикум по эконометрике. М.: Финансы и статистика; 2005.
6. Ермолаев-Томин О. Ю. Математические методы в психологии. М.: Юрайт; 2014.

7. Мисюк Н. С., Мастыкин Н. С., Кузнецов Г. П. Корреляционно-регрессионный анализ в клинической медицине. М.: Медицина; 1975.

8. Чернега В. С., Глуховская-Степаненко Н. Р., Еременко А. Н., Еременко С. Н. Оценка скорости фрагментации мочевых камней при контактной литотрипсии гольмиевым лазером. *Урология.* 2018;(5):37-40.

9. Медик В. А., Токмачев М. С., Фишман Б. Ю. Статистика в медицине и биологии. Руководство. В 2-х томах / под ред. Ю. М. Комарова. Т.1. Теоретическая статистика. М.: Медицина; 2000.

10. Ke Xu, Jie Ding, Bowen Shi. Flexible ureteroscopic holmium laser lithotripsy with PolyScope for senile patients with renal calculi. *Experimental and therapeutic medicine.* 2018;16:1723-1728.

REFERENCES

1. Leijte J. A., Oddens J. R., Lock T.M. Holmium laser lithotripsy for ureteral calculi: predictive factors for complications and success. *J. Endourol.* 2008;22(2):257-60. doi: 10.1089/end.2007.0299.
2. Song Fan, Binbin Gong, Zongyao Hao. Risk factors of infectious complications following flexible ureteroscope with a holmium laser: a retrospective study. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8(7): 11252–11259.
3. Rebrova O. J. Statistical analysis of medical data. Application of the application package STATISTICA. М.: Media Sphere; 2003.(In Russ.)
4. Sergienko V. I., Bondarev I. B. Mathematical statistics in clinical trials. М.: GEOTAR-media; 2006. (In Russ.)
5. Eliseeva I. I., Kurysheva S. V., Gordienko N. M. et al. Workshop on econometrics. Moscow: Finance and Statistics; 2005.(In Russ.)
6. Yermolayev-Tomin O. Y. Mathematical methods in psychology. Moscow: Jurayt; 2014. (In Russ.)
7. Misyuk, N. S., Mastykin N. S., Kuznetsov G. P. Correlation-regression analysis in clinical medicine. М.: Medicine; 1975.(In Russ.)

8. Chernega V. S., Tluhovska-Stepanenko N. P., Eremenko A. N., Eremenko S. N. Evaluation of the rate of fragmentation of urinary stones in contact lithotripsy with a holmium laser. *Urologia*. 2018;(5):37-40. (In Russ.)

9. Medik V. A., Tokmachev M. S., Fishman B. Yu. Statistics in medicine and biology. Management. In 2

volumes / under the editorship of Yu.M. Komarov. T. 1. Theoretical statistics. M.: Medicine, 2000.(In Russ.)

10. Ke Xu, Jie Ding, Bowen Shi. Flexible ureteroscopic holmium laser lithotripsy with PolyScope for senile patients with renal calculi. *Experimental and therapeutic medicine*. 2018;16:1723-1728.

ОСОБЕННОСТИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С ДЕФЕКТОМ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

Каладзе Н. Н., Ющенко А. Ю.

Кафедра педиатрии, физиотерапии и курортологии, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Ющенко Александра Юрьевна, аспирант кафедры педиатрии, физиотерапии и курортологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: yushenko_alersandra@mail.ru

For correspondence: Yushenko A. Yu. Postgraduate Student of the Department of Pediatrics, Physiotherapy and Balneology Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: yushenko_alersandra@mail.ru

Information about authors:

Kaladze N. N., <http://orcid.org/0000-0003-3218-3123>

Yushenko A. Yu., <http://orcid.org/0000-0002-3734-7169>

РЕЗЮМЕ

Дефект межжелудочковой перегородки является наиболее частым врожденным пороком сердца. С усовершенствованием кардиохирургической помощи, улучшились показатели выживаемости детей с пороком сердца. Помимо клинического и гемодинамического улучшения, важной задачей является исследование восприятия качества жизни детей с дефектом межжелудочковой перегородки. Цель исследования - сравнить качество жизни детей с дефектом межжелудочковой перегородки. Материалы и методы исследования: проведено анкетирование детей с дефектом межжелудочковой перегородки 3-17 лет (медиана возраста 9 лет (Q₁-Q₃ - 5-12 лет), а также их родителей с помощью русскоязычной версии международного инструмента Pediatric Quality of Life Inventory (PEDsQL) 3.0 Cardiac Module, применяемого для оценки качества жизни детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Результаты: качество жизни по шкале «проблемы с сердцем» детей, прооперированных по поводу дефекта межжелудочковой перегородки, было достоверно ниже, чем детей без оперативной коррекции порока. У пациентов с ФК I и II (n=14) по NYHA и по Ross качество жизни было статистически значимо ниже по шкалам «проблемы с сердцем», «тревожность, связанная с лечением», «проблемы с обучением», чем у пациентов с ФК 0 (p<0,05). Качество жизни детей с индексом массы тела ниже нормы по шкале «проблемы с сердцем» было достоверно ниже, чем детей с индексом массы тела выше и в пределах нормы (p<0,05). Выводы: качество жизни детей с дефектом межжелудочковой перегородки может быть нарушено. Тем не менее, дети без оперативной коррекции, с нормальным и выше нормы уровнем физического развития, при отсутствии сердечной недостаточности лучше воспринимают качество жизни. Чтобы обеспечить высококачественную помощь, помимо тщательной клинической оценки, качество жизни должно быть важным аспектом комплексного лечения порока сердца.

Ключевые слова: качество жизни, дефект межжелудочковой перегородки, дети, подростки.

PECULIARITIES OF LIFE QUALITY IN KIDS WITH DEFECT OF INTERVENTRICULAR SEPTUM

Kaladze N. N., Yushenko A. YU.

Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

A ventricular septal defect is the most common congenital heart disease. With the improvement of cardiac surgery, the survival rates of children with heart disease have improved. In addition to clinical and hemodynamic improvement, an important task is to study the perception of the quality of life of children with an interventricular septal defect. The purpose of the study is to compare the quality of life of children with a ventricular septal defect. Materials and methods of the study: a survey was conducted of children with ventricular septal defect 3-17 years old (median age 9 years (Q₁-Q₃ - 5-12 years), as well as their parents using the Russian-language version of the international tool Pediatric Quality of Life Inventory (PEDsQL) 3.0 Cardiac Module used to assess the quality of life of children with diseases of the cardiovascular system. Results: the quality of life on the "heart problems" scale in children operated on for an interventricular septal defect was significantly lower than in children without surgical defect correction. In patients with FC I and II (n = 14) according to NYHA and Ross, the quality of life was statistically significantly lower on the scales "heart problems", "anxiety associated with treatment", "learning problems" than in patients with FC 0 (p < 0.05). The quality of life of children with a body mass index below the norm on the "heart problems" scale was significantly lower than in children with a body mass index higher and within the norm (p < 0.05). Conclusions: the quality of life of children with a ventricular septal defect may be impaired. Nevertheless, children without operational correction, with normal and above normal levels of physical development, in the absence of heart failure, better perceive the quality of life. In order to provide high-quality care, in addition to a thorough clinical assessment, quality of life should be an important aspect of the comprehensive treatment of heart disease.

Key words: quality of life, ventricular septal defect, children, adolescents.

Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) является наиболее часто встречающимся врожденным пороком сердца (ВПС) и составляет 5,7 на 1000 новорожденных [1]. Пациенты с ДМЖП представляют собой уникальную группу, требующую особой медицинской помощи, с эмоциональными и когнитивными потребностями, которые являются следствием их состояния и могут влиять на психологическое состояние детей и их семей. Известно, что хирургическая коррекция порока сердца и связанные с ней различные послеоперационные осложнения накладывают негативный отпечаток на дальнейшую жизнь детей и подростков [2; 3; 4; 5]. Значительная часть детей и их родителей переживают психологическую дезадаптацию как при отсутствии оперативной коррекции, так и в послеоперационном периоде. В связи с этим, в последние годы наряду с определением общеклинических параметров заболевания для характеристики течения различных хронических форм патологии все чаще используют понятие качества жизни пациентов [6; 7; 8; 9]. Кроме этого, проблема повышения качества жизни заявлена как одна из наиболее важных в сфере национальной безопасности страны в Указе Президента РФ [10; 11]. Наиболее распространенным в мире для оценки качества жизни детей с заболеваниями сердца является кардиологический модуль опросника PEDsQL 3.0. Изучение качества жизни при длительно текущих хронических заболеваниях сердца позволяет получить и оценить объективные данные о нарушениях в состоянии здоровья, а также выявить причины этих нарушений [12; 13; 14; 15; 16].

Цель исследования – оценить качество жизни детей с дефектом межжелудочковой перегородки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Диагностическая программа: оценка физического развития по индексу Кетле ($\text{кг}/\text{м}^2$), анализ данных опросника PEDsQL 3.0 CardiacModule, велоэргометрия (ВЭМ) по методике PWC170, стандартная электрокардиография (ЭКГ), холтеровское мониторирование (ХМ), ЭхоКГ с доплеровским исследованием (ЭхоКГ).

Для оценки качества жизни использовали кардиологический модуль Pediatric Quality of Life Inventory 3.0, адаптированный для детей и подростков. Опросник состоит из 23-27 вопросов (в зависимости от возраста), которые объединены в следующие шкалы проблемы с сердцем (наличие болевого синдрома, одышки и сердцебиения при физической нагрузке, оценка проблем со сном, частота респираторных заболеваний); лечение (оценивают регулярность приема лекарственных средств, их переносимость, беспокойство, связанное с побочными эффектами лекарств); отношение к внешности (оценивают отношение пациента к

своим физическим дефектам, а также оценка его внешности со стороны окружающих); тревожность, связанная с лечением (оценивают тревожность, связанную с лечением, восприятием врача, посещением медицинских учреждений); проблемы с обучением (оценивают когнитивные функции и проблемы, связанные с обучением); общение (оценивают общение с медицинским персоналом и другими людьми по поводу своего заболевания).

Ответы на вопросы включали 5 возможных вариантов с определением выраженности проявления симптома «никогда», «почти никогда», «иногда», «часто», «почти всегда».

Оценку качества жизни проводили после процесса перекодирования ответов в значения по 100-балльной шкале, подсчитывая среднее арифметическое по каждой шкале. Чем больше итоговая величина, тем выше качество жизни ребенка.

Обследованы 84 пациента в возрасте 3-17 лет с ДМЖП, средний возраст 9 лет (Q_1 - Q_3 - 5-12 лет). Соотношение объемов кровотока в малом и большом кругах кровообращения – $Q_p/Q_s < 1,5$. У всех детей фракция выброса (ФВ) по данным ЭхоКГ была выше 60%. Систолическое давление в правом желудочке составило $Me = 21$ (Q_1 - Q_3 - 18-26). Функциональный класс (ФК) 0 по NYHA и по Ross был у 70 (83,3%) пациентов, ФК I - у 13 (15,5%) человек, ФК II - у 1 (1,2%) ребенка. Дети были разделены на две группы в зависимости от наличия оперативной коррекции порока. 1 группу составили дети, прооперированные по поводу ДМЖП – 45 (53,6%), 2 группу – без оперативной коррекции порока – 39 (46,4%) человек, у 2 пациентов имелся рещунт. В зависимости от локализации дефекта преобладали дети с перимембранозным ДМЖП – 46 (54,8%), с мышечным – 38 (45,2%) человек. Анализ данных осуществляли при помощи статистического пакета программы SPSSv.23. Размер выборки предварительно не рассчитывали. Для сравнения количественных данных независимых выборок использовался критерий Манна-Уитни. Описание количественных данных выполнено с помощью медианы (25-й-75-й процентиля). Анализ связей осуществлен с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для сравнения процентных долей в двух группах использовался точный критерий Фишера. Достоверными изменениями показателей считали такие, при которых вероятность нулевой гипотезы была $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении качества жизни детей в зависимости от наличия оперативной коррекции по шкале «проблемы с сердцем» у детей 1 группы качество жизни было достоверно ниже, чем у детей 2 группы ($p = 0,039$) и составлял 68 (Q_1 - Q_3 - 59-77) и 86 (Q_1 - Q_3 - 68-89) баллов соответственно. По другим шка-

лам опросника между группами не было выявлено статистически значимых различий отношение к внешности ($p=0,775$), тревожность, связанная с лечением ($p=0,856$), проблемы с обучением ($p=0,515$), общение ($p=0,585$).

В зависимости от наличия оперативной коррекции порока частота нарушений ритма сердца (НРС) достоверно не отличалась ($p=0,717$), и составила в 1 группе - 54,5%, во 2 группе - 43,5%. Также не было получено достоверных различий качества жизни в зависимости от наличия у де-

тей с ДМЖП нарушений ритма сердца ($p>0,05$). Качество жизни пациентов, относящихся к ФК I и II по шкалам «проблемы с сердцем», «тревожность, связанная с лечением», «проблемы с обучением» было статистически значимо ниже, чем пациентов с ФК 0 ($p<0,05$). По шкалам «отношение к внешности», «общение» качество жизни пациентов в зависимости от наличия хронической сердечной недостаточности имело критическое значение ($p=0,075$ и $p=0,069$ соответственно). (табл.1)

Таблица 1

Оценка качества жизни при ФК 0 и ФК I и II у детей с дефектом межжелудочковой перегородки (баллы)

Шкалы качества жизни по опроснику PEDsQL 3.0	Функциональные классы		P
	ФК 0 (n=70) Me (Q1-Q3)	ФК I и II (n=14) Me (Q1-Q3)	
Проблемы с сердцем	86 (79,5; 88,3)	55,5 (42; 71,5)	$p<0,001^*$
Лечение	100 (91,3; 100)	94 (85; 100)	$p=0,261$
Отношение к внешности	83,5 (73; 90,3)	66,5 (46; 83,5)	$p=0,075$
Тревожность, связанная с лечением	75 (50; 91)	38 (22; 66)	$p=0,010^*$
Проблемы с обучением	75 (61,3; 86,3)	50 (35; 67)	$p=0,005^*$
Общение	75 (56,3; 89,8)	50 (41,5; 58,5)	$p=0,069$

Примечание * - статистически значимое различие показателей ($p<0,05$) между пациентами с ФК 0 и ФК I и II СН у детей с ДМЖП

У детей с индексом массы тела (ИМТ) ниже нормы общий балл был статистически значимо ниже, чем у детей с нормальным ИМТ ($p<0,05$), и приближался к критическому в сравнении с пациентами, у которых ИМТ был выше нормы ($p=0,077$). По шкале «проблемы с сердцем» у детей со сниженным ИМТ качество жизни было существенно ниже, чем у детей с ИМТ выше нормы ($p<0,05$) (табл.2). Корреляционная связь между оценкой по шкале «проблемы с сердцем» и массой тела с ростом, была прямой, средней силы, статистически значимая ($r=0,4$, $p=0,025$).

У детей с ФК 0 распределение по ИМТ было практически одинаковым, с ФК I и II большинство пациентов имели нормальный ИМТ - 8 (50%), реже наблюдался ИМТ ниже нормы - 6 (42,9%) и 2 (14,3%) человека имели ИМТ ниже нормы. Вариабельность ИМТ у детей с ДМЖП в зависимости от функционального класса достоверно не отличалась ($p>0,05$) (табл.3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В этом исследовании было обнаружено сниженное качество жизни детей с ДМЖП. Качество

жизни детей после оперативной коррекции порока было достоверно ниже по шкале «проблемы с сердцем», чем детей без оперативной коррекции дефекта. Результаты этого исследования согласуются с данными других авторов, которые оценивали качество жизни детей с врожденными пороками сердца. Было показано сниженное качество жизни последних в сравнении со здоровыми детьми [15]. При этом, восприятие качества жизни было пропорционально тяжести ВПС, с более низкими показателями для более тяжелых состояний. Несмотря на то, что нет конкретной пороговой точки, большинство авторов рассматривают оценку менее 70 баллов как сниженный показатель качества жизни [13; 16]. В исследовании, проведенном (Moreno-Medina, K., Barrera-Castañeda, M., Vargas-Acevedo, C. et al., 2020) качество жизни пациентов с ВПС имело наименьшее значение по шкалам «сердечные проблемы» (медиана = 78,6, Q_1-Q_3 - 60,7-98,3) и «проблемы с обучением» (медиана = 75,0, Q_1-Q_3 - 55,0-95,0). Более низкое качество жизни по шкале «проблемы с сердцем» пациентов, прооперированных по поводу ДМЖП, возможно, связано с наличием таких неспецифических жалоб как сердцебиение и боли

Таблица 2

Показатели качества жизни детей с дефектом межжелудочковой перегородки при различном уровне физического развития (баллы)

Показатели	ИМТ (кг / м ²)			P
	1. Ниже нормы (n=28) Me (Q1-Q3)	2. В норме (n=30) Me (Q1-Q3)	3. Выше нормы (n=26) Me (Q1-Q3)	
Проблемы с сердцем	71,5 (55,5; 71,5)	82 (72,3; 87,5)	84,75 (77; 89)	p ₁₋₂ = 0,048* p ₂₋₃ = 0,374 p ₁₋₃ = 0,010*
Лечение	100 (90; 100)	100 (90; 100)	93,25 (80; 100)	p ₁₋₂ = 0,986 p ₂₋₃ = 0,227 p ₁₋₃ = 0,443
Отношение к внешности	83,5 (83,5; 96)	83 (66,8; 92)	72,75 (50; 87,5)	p ₁₋₂ = 0,434 p ₂₋₃ = 0,235 p ₁₋₃ = 0,271
Тревожность, связанная с лечением	50 (40,5; 50,5)	75 (45,25; 87,8)	67,25 (25; 100)	p ₁₋₂ = 0,092 p ₂₋₃ = 0,828 p ₁₋₃ = 0,272
Проблемы с обучением	60 (55; 67,5)	74,5 (60; 81,3)	61,25 (46,9; 85)	p ₁₋₂ = 0,307 p ₂₋₃ = 0,589 p ₁₋₃ = 0,927
Общение	58,5 (58,5; 83)	75 (55,3; 94)	45,75 (33,5; 75)	p ₁₋₂ = 0,740 p ₂₋₃ = 0,052 p ₁₋₃ = 0,233

Примечание * - статистически значимое различие показателей (p<0,05)

Таблица 3

Физическое развитие детей с дефектом межжелудочковой перегородки при различном функциональном классе (ФК 0 и ФК I и II)

ИМТ	Функциональный класс				p
	ФК 0 (n=70)		ФК I и II (n=14)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Ниже нормы	22	31,4	6	42,9	0,466
В норме	22	31,4	8	50	0,466
Выше нормы	24	34,3	2	14,3	0,466

в сердце, которые могут быть следствием недиагностированной вегетососудистой дистонии. А также вследствие плохой переносимости физических нагрузок, в результате их ограничения родителями или лечащими врачами [17].

Опросник PEDsQL 3.0 применялся для оценки качества жизни пациентов с хронической систолической сердечной недостаточностью. Авторы показали достоверное снижение качества жизни детей с ФВ<60 [12]. Однако, для определения тяжести сердечной недостаточности (СН) эксперты Европейского общества кардиологов (ESC, 2008) рекомендуют применять классификацию Нью-Йоркской ассоциации сердца (New York Heart Association, NYHA), которая базируется на функциональных

изменениях (симптоматика СН, переносимость физической нагрузки) [18]. Для определения ФК сердечной недостаточности у детей раннего и дошкольного возраста используется классификация Ross. По нашим наблюдениям, дети с ФК I и II имели показатели качества жизни достоверно ниже, чем пациенты с ФК 0.

В современной медицинской литературе интегральная и глобальная оценка пациентов с пороками сердца приобретает все большее клиническое значение. Наши результаты помогают дополнить этот пробел, а также подтверждают предыдущие результаты с аналогичной методологией, которая изучала качество жизни пациентов с пороками сердца [12; 13]. Наконец, эти результаты показыва-

ют, что помимо тщательной клинической оценки, оценка качества жизни должна быть неотъемлемой частью медицинского ведения пациента с пороком сердца.

ВЫВОДЫ

1. Качество жизни детей, прооперированных по поводу ДМЖП, по шкале «проблемы с сердцем», было существенно ниже, чем детей без оперативной коррекции порока ($p=0,039$).

2. В зависимости от наличия хронической сердечной недостаточности, наблюдалось статистически значимо сниженное качество жизни детей с ФК I и II по шкалам «проблемы с сердцем», «тревожность, связанная с лечением», «проблемы с обучением» ($p<0,05$).

3. Качество жизни по шкале «проблемы с сердцем» детей с индексом Кетле ниже нормы было существенно ниже, чем детей с нормальным и ИМТ выше нормы ($p<0,05$).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

- Saxena A., Mehta A., Sharma M., Salhan S., Kalaivani M., Ramakrishnan S. Birth prevalence of congenital heart disease: a cross-sectional observational study from North India. *Ann PediatrCardiol.* 2016;9:205-9.
- Нечкина И. В., Ковалев И. А., Варваренко В. И., Соколов А. А., Кривошеков Е. В. Качество жизни у детей после эндоваскулярной и хирургической коррекции дефекта межпредсердной перегородки и дефекта межжелудочковой перегородки. *Мать и Дитя в Кузбассе.* 2013;3(54):11-17.
- Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Москва; 2012.
- Raj M., Sudhakar A., Roy R., Soman S., Antony L., Champaneri B., Kumar R.K. Health-related quality of life in infants and toddlers with congenital heart disease: A cross-sectional survey from South India. *Archives of Disease in Childhood.* 2018;103:170-5. doi:10.1136/archdischild-2017-313165.
- Sertçelik T., Alkan F., Sapmaz Ş.Y., Coşkun Ş., Eser E. Life quality of children with congenital heart diseases. *Turkish Archives of Pediatrics.* 2018;53:78-86.
- Баранов А. А., Альбицкий В. Ю., Винярская И. В. Изучение качества жизни в педиатрии. М.: Союз педиатров России, 2010. Социальная педиатрия вып.10.
- Marino B. S., Cassidy A., Drotar D. The Impact of Neurodevelopmental and Psychosocial Outcomes on Health-Related Quality of Life in Survivors of Congenital Heart Disease. *J Pediatr.* 2016;174:11–22 e2. doi:10.1186/s12955-019-1265-z.
- Lee, J.S., Cinanni, N., Di Cristofaro N. Parents of Very Young Children with Congenital Heart Defects Report Good Quality of Life for Their Children and Families Regardless of Defect Severity. *PediatrCardiol.* 2020; 41:46–53. doi: 10.1007/s00246-019-02220-1.
- Gregory M. R. B., Prouhet P. M., Russell C. L., Pfannenstiel B. R. Quality of life for parents of children with congenital heart defect: A systematic review. *Journal of Cardiovascular Nursing.* 2018;33(4):363-371. doi: 10.1097/JCN.0000000000000466.
- Ильясов Б. Г., Мартынов В. В., Герасимова И. Б., Макарова Е. А., Закиева Е. Ш. Качество жизни анализ влияния факторов, связанных со здоровьем, на основе системных и математических моделей. *Экономические и социальные перемены факты, тенденции, прогноз.* 2017; 3(51):192-208.
- Бойцов С. А., Погосова Н. В., Бубнова М. Г., Драпкина О. М., Гаврилова Н. Е., Еганян Р. А. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал.* 2018;23 (6):7-122.
- Черников В. В., Винярская К. А., Соболева К. А., Басаргина Е. Н., Жарова О. П. Лингвистическая ратификация и валидация кардиологического модуля Pediatric Quality of Life Inventory 3.0. *Вопросы современной педиатрии.* 2015;14(6):692-699.
- Moreno-Medina, K., Barrera-Castañeda, M., Vargas-Acevedo, C. et al. Quality of life in children with infrequent congenital heart defects: cohort study with one-year of follow-up. *Health Qual Life Outcomes.* 2020;18:5. doi: 10.1186/s12955-019-1265-z.
- Bektas İ., Kır M., Yıldız K., Genç Z., Bektas M., Ünal N. Symptom frequency in children with congenital heart disease and parental care burden in predicting the quality of life of parents in Turkey. *Journal of Pediatric Nursing.* 2020;4:12. doi: 10.1016/j.pedn.2020.04.012.
- Mellion K, Uzark K, Cassidy A, et al. Health-related quality of life outcomes in children and adolescents with congenital heart disease. *J Pediatr.* 2014;164:781–8. doi:10.1016/j.jpeds.2013.11.066.
- Ruggiero K. M., Hickey P.A., Leger R. Parental perceptions of disease-severity and health-related quality of life in school-age children with congenital heart disease. *J Spec PediatrNurs.* 2018; 23(1):1–10. doi: 10.1111/jspn.12204.
- Бокерия Л.А., Милюевская Е.Б., Крупянко С.М., Неvedрова М.Н. Качество жизни детей и подростков после хирургического лечения врожденных пороков сердца. *Педиатрия.* 2015;94(2):31-37.
- Хроническая сердечная недостаточность: федеральные клинические рекомендации / Союз педиатров России, Ассоциация детских кардиологов России. М.: ПедиатрЪ; 2015.

REFERENCES

1. Saxena A., Mehta A., Sharma M., Salhan S., Kalaivani M., Ramakrishnan S. Birth prevalence of congenital heart disease: a cross-sectional observational study from North India. *Ann PediatrCardiol.* 2016;9:205-9.
2. Nechkina I. V., Kovalev I. A., Varvarenko V. I., Sokolov A. A., Krivoschekov E. V. Quality of life in children after endovascular and surgical correction of atrial septal defect and ventricular septal defect. *Mother and Child in Kuzbass.* 2013;3(54):11-17. (In Russ)
3. Novik A. A., Ionova T. I. Guidelines for research on the quality of life in medicine. Moscow; 2012. (In Russ)
4. Raj M., Sudhakar A., Roy R., Soman S., Antony L., Champaneri B., Kumar R.K. Health-related quality of life in infants and toddlers with congenital heart disease: A cross-sectional survey from South India. *Archives of Disease in Childhood.* 2018;103:170-5. doi:10.1136/archdischild-2017-313165.
5. Sertçelik T., Alkan F., Sapmaz Ş.Y., Coşkun Ş., Eser E. Life quality of children with congenital heart diseases. *Turkish Archives of Pediatrics.* 2018; 53: 78-86.
6. Baranov A. A., Albitskiy V. Yu., Vinyarskaya I. V. Study of the quality of life in pediatrics. M.: Union of Pediatricians of Russia, 2010. *Social Pediatrics Issue 10.* (In Russ)
7. Marino BS, Cassedy A, Drotar D. The Impact of Neurodevelopmental and Psychosocial Outcomes on Health-Related Quality of Life in Survivors of Congenital Heart Disease. *J Pediatr.* 2016;174:11-22 e2. doi: 10.1186/s12955-019-1265-z.
8. Lee, J. S., Cinanni, N., Di Cristofaro N. Parents of Very Young Children with Congenital Heart Defects Report Good Quality of Life for Their Children and Families Regardless of Defect Severity. *PediatrCardiol.* 2020; 41:46-53. doi: 10.1007/s00246-019-02220-1.
9. Gregory M. R. B., Prouhet P. M., Russell C. L., Pfannenstiel B. R. Quality of life for parents of children with congenital heart defect: A systematic review. *Journal of CardiovascularNursing.* 2018;33(4):363371. doi.org/10.1097/JCN.0000000000000466.
10. Piasov B. G., Martynov V. V., Gerasimova I. B., Makarova E. A., Zakiyeva E. Sh. Quality of life analysis of the influence of factors related to health, based on systemic and mathematical models. Economic and social changes facts, trends, forecast. 2017;3(51):192-208. (In Russ)
11. Boytsov S. A., Pogosova N. V., Bubnova M. G., Drapkina O. M., Gavrilova N. E., Eganyan R. A. [i dr.]. Cardiovascular prevention 2017. Russian national guidelines. *Russian journal of cardiology.* 2018;23(6):7-122. (In Russ)
12. Chernikov V. V., Vinyarskaya K. A., Soboleva K. A., Basargina E. N., Zharova O. P. Linguistic validation and validation of the Pediatric Quality of Life Inventory 3.0 cardiac module. *Questions of modern pediatrics.* 2015;14(6):692-699. (In Russ)
13. Moreno-Medina, K., Barrera-Castañeda, M., Vargas-Acevedo, C. et al. Quality of life in children with infrequent congenital heart defects: cohort study with one-year of follow-up. *Health Qual Life Outcomes.* 2020;18:5. doi: 10.1186/s12955-019-1265-z.
14. Bektas İ., Kır M., Yıldız K., Genç Z., Bektas M., Ünal N. Symptom frequency in children with congenital heart disease and parental care burden in predicting the quality of life of parents in Turkey. *Journal of Pediatric Nursing.* 2020;4:12. doi: 10.1016/j.pedn.2020.04.012.
15. Mellion K, Uzark K, Cassedy A. Health-related quality of life outcomes in children and adolescents with congenital heart disease. *J Pediatr.* 2014;164:781-8. doi:10.1016/j.jpeds.2013.11.066.
16. Ruggiero KM, Hickey PA, Leger RR. Parental perceptions of disease-severity and health-related quality of life in school-age children with congenital heart disease. *J Spec PediatrNurs.* 2018; 23(1):1-10. doi: 10.1111/jspn.12204.
17. Bokeriya L. A., Milievskaya E. B., Krupyanko S. M., Nevedrova M. N. Quality of life of children and adolescents after surgical treatment of congenital heart defects. *Pediatrics.* 2015; 94 (2): 31-37. (In Russ)
18. 18. Chronic heart failure: federal clinical guidelines / Union of Pediatricians of Russia, Association of Pediatric Cardiologists of Russia. M.: *Pediatr;* 2015. (In Russ)

ИСТОРИЯ КАФЕДРЫ ПРОПЕДЕВТИКИ ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЫ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ ИМЕНИ С.И. ГЕОРГИЕВСКОГО ОТ ОСНОВАНИЯ ДО НАШИХ ДНЕЙ

Крутиков Е. С., Чернуха С. Н., Куница В. Н., Польская Л. В., Вильцанюк И. А., Шахназаров А. А.

Кафедра пропедевтики внутренней медицины, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Чернуха Сергей Николаевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренней медицины, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: chernik1975@list.ru

For correspondence: Chernuha Sergey Nikolayevich, PhD, Associate professor of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: chernik1975@list.ru

Information about authors:

Krutikov E. S., <https://orcid.org/0000-0002-5754-4418>

Chernuha S. N., <https://orcid.org/0000-0001-7035-2923>

Kunitsa V. N., <https://orcid.org/0000-0001-5178-5061>

Polskaya L. V., <https://orcid.org/0000-0002-9594-2695>

Viltsanyuk I. A., <https://orcid.org/0000-0002-8162-4549>

Shakhnazarov A. A., <https://orcid.org/0000-0003-1866-342X>

РЕЗЮМЕ

История кафедры пропедевтики внутренней медицины Медицинской академии и имени С. И. Георгиевского отражает историю вуза, региона, страны в разные исторические эпохи. Крымский медицинский институт имени И. В. Сталина основан в 1931 году, а уже в 1934 году была создана кафедра пропедевтики внутренней медицины. Основателем этого направления в Крыму по праву считается Батинков Е.Л. Созданная им терапевтическая школа существует и развивается по сей день. За время существования кафедры на ней трудились выдающиеся деятели медицинской науки Крыма: Шахназаров А. Б., Лукаш Н. В., Крутиков С. Н. Невозможно представить обучение студентов любого медицинского вуза без изучения пропедевтики внутренних болезней, которая собирает фундаментальные знания воедино и закладывает основы глубокого клинического мышления будущего врача. Кафедра пропедевтики внутренней медицины имеет огромное значение в структуре высшего медицинского образования и воспитании медицинских кадров Крыма со дня основания.

Ключевые слова: медицина, история, пропедевтика, терапия.

HISTORY OF THE PROPEDEUTICS OF INTERNAL MEDICINE DEPARTMENT OF THE MEDICAL ACADEMY NAMED AFTER S.I. GEORGIEVSKY FROM THE FOUNDATION TO OUR DAYS

Krutikov E. S., Chernuha S. N., Kunitsa V. N., Polskaya L. V., Viltsanyuk I. A., Shakhnazarov A. A.

Medical Academy named after S.I. Georgievsky, CFU of Vernadsky, Simferopol, Russia

SUMMARY

History of the Propaedeutics of Internal Medicine Department of the Medical Academy named after S. I. Georgievsky reflects the history of the university, region, country in different historical eras. Crimean Medical Institute named after I. V. Stalin was founded in 1931, and already in 1934 the department of propaedeutics of internal medicine was created. The founder of this trend in the Crimea is rightfully considered Batinkov E. L. The therapeutic school he created exists and is developing to this day. During the existence of the department, prominent figures in the medical science of Crimea worked at it: Shakhnazarov A. B., Lukash N. V., Krutikov S. N. It is impossible to imagine the training of students at any medical university without studying the propaedeutics of internal diseases, which collects fundamental knowledge together and lays the foundation for the deep clinical thinking of the future doctor. The Department of Propaedeutics of Internal Medicine has been of great importance in the structure of higher medical education and the upbringing of medical personnel of Crimea since its foundation.

Key words: medicine, history, propaedeutics, therapy.

Кафедра пропедевтики внутренней медицины организована в 1934 году на базе Крымского медицинского института имени И.В. Сталина. Сам же институт сформировался как самостоятельная структура в 1931 году. Можно считать, что кафедра берет свое начало из самих истоков современной Медицинской академии имени С.И. Георгиевского.

Первым заведующим кафедрой был профессор Батинков Ефим Львович, аттестованный в звании профессора и направленный из Москвы для развития медицинского образования в Крымскую Автономную Советскую Социалистическую Республику (рис. 1). В том же 1934 году и была образована кафедра пропедевтики внутренней медицины, на-



Рис.1. Профессор Батинков Ефим Львович

личие которой является необходимостью для получения базовых навыков в диагностике заболеваний внутренних органов. Учебно-педагогический путь Батинкова Ефима Львовича довольно сложный, берет свое начало с дореволюционной России, когда молодой ученый получил начальное медицинское образование на Юртевских Медицинских Курсах. Затем же с 1917 года по 1921 год обучался на медицинском факультете Московского Университета [2].

Получив медицинское образование, приступил к практике и начал уделять внимание научно-педагогической деятельности. Данный этап жизни профессора связан с заведованием курсом терапии вечернего факультета. В последующем в Крыму Ефим Львович не только возглавлял кафедру, но и сам получал образование

в Университете марксизма-ленинизма. На ряду с врачебной деятельностью занимался и общественной работой, был избран депутатом Городского Совета, возглавлял в 1939 году факультетский совет. Именно в этот период происходит зарождение крымской терапевтической школы, основателями которой такие профессора как Е. Л. Батинков, Р. Е. Гинзбург и С. Р. Татевосов. Коллектив кафедры располагался на базе первой городской больницы, которая находилась в центре города Симферополь, рядом с Долгоруковским обелиском (рис. 2). Это место изначально было пропитано духом врачевания. Еще в дореволюционный период на этом городском участке находилась усадьба доктора медицины Самуила Михайловича Левина. Рядом с которой существовала, принадлежащая ему электро-свето-водолечебница. Это было специально выстроенное здание для нервных больных. В 1920-х – 1940-х гг., после муниципализации строений здесь располагалась областная нервная клиника. Здание по улице Долгоруковской иногда также упоминалось как водолечебница. Вероятно, здесь она существовала ранее. 1-я городская клиническая больница располагалась в доме № 8 (иногда указывается №6) по улице Александра-Невского, принадлежащим ранее Б. М. Гимельфарбу. Здание сохранилось по настоящее время.

Итогом научной деятельности профессора в 1940 году стала подготовка к защите диссертации. Но к сожалению, сему помешала Великая Отечественная война. Вместе с учениками эвакуировались и те сотрудники медицинского института, которые не были призваны в ряды Красной Армии [3]. Армавир в Краснодарском Крае стал первой остановкой, но не последней. Северо-Кавказский фронт отступал, и под натиском преобладающих сил 17 полевой и 2 танковой армии вермахта город был сдан.



Рис.2. Долгоруковский обелиск и первая городская больница.

Скитания учеников и преподавателей продолжались, почти на протяжении целого года состав медицинского института перемещался из города в город: Джамбул, вновь Армавир, Орджоникидзе, Баку, Красноводск, Кзыл-Орда. Крымский медицинский институт со своим штатом преподавателей, включая 21 профессора, всех заведующих кафедр, оказал большую помощь как в подготовке медицинских кадров, так и оказании высокоспециализированной медицинской помощи [7]. В первые годы обучалось 530 студентов, 200 из которых были набраны на первый курс в Кзыл-Орде, в их числе было немало жителей Казахстана [1]. За годы войны институт произвел 4 выпуска по 200 человек, половина из которых была направлена на фронт, остальные были распределены по районам областей республики и на освобожденные территории. Весной 1944 года кафедра вернулась в освобожденный Симферополь и неимоверными усилиями приступили к продолжению педагогической деятельности [8]. В апреле 1946 года ВАК в Москве по решению совета Крымского медицинского института имени И. В. Сталина выдал Е. Л. Батинкову диплом кандидата медицинских наук. Работа посвящалась заболеваниям желудочно-кишечного тракта и называлась «Роль температуры, применяемой пищи в этиологии гастритов». В последующем кафедра стала часто акцентировать свое внимание на развитие вопросов гастроэнтерологического профиля.

Послевоенное время не простой период, появлялись новые задачи, развивались современные тенденции в медицине и на смену основателю кафедры избирается по конкурсу молодой ученый Александр Баградович Шахназаров, уроженец города Баку из семьи педагога (рис. 3). За плечами которого работа в известных медицинских центрах города Баку, Ленинграда, и творческая связь с именитыми медицинскими деятелями: академиком Г.Ф. Лангом, академиком Н.Н. Аничковым. Также немаловажным фактором было умение руководить. Ведь в военные годы профессор возглавлял несколько эвакогоспиталей. В 1947 году руководителем кафедры стал доктор наук, степень которую А.Б. Шахназаров получил в 1939 году по результатам защиты докторской диссертации на тему «Влияние йодистого калия и хлористого натрия на холестеринный обмен у атеросклеротиков»

Как и предыдущий заведующий, профессор А.Б. Шахназаров принимал участие и в общественной жизни. Свыше 20 лет возглавлял в качестве председателя Крымское областное научное общество терапевтов. А.Б. Шахназаров был членом редакционного совета одного из ведущих научных журналов «Врачебное дело» и членом редколлегии трудов Крымского медицинского института.



Рис. 3. Профессор Шахназаров Александр Баградович.

За большие заслуги в области советской медицины и подготовке кадров для здравоохранения А. Б. Шахназаров был награжден орденом Трудового Красного Знамени и многими медалями Советского Союза. Во всем был хорош заведующий кафедрой. Его уважал коллектив, пациенты ценили за внимание и профессионализм. Главным же признанием в его жизни были неоднократные встречи в Алуште с величайшим профессором медицины и архиепископом В.Ф. Войно-Ясенецким (Святителем Лукой) [6]. Конечно дословно темы разговоров не сохранились, но письмо от Святителя с просьбой проконсультировать пациента хранится в семейном архиве как реликвия.

За период с 1947 по 1973 годы произошло много изменений. Сама кафедра расширилась, а сотрудниками кафедры и практическими врачами было опубликовано более 300 научных работ, в том числе и 6 монографий. Было защищено 3 докторских и 16 кандидатских диссертаций.

Пропедевтику внутренних болезней начали преподавать на трех факультетах. На кафедре в это время разрабатывалась научная тема по проблеме сердечно-сосудистой патологии. По этой тематике было защищено несколько диссертаций, написаны монографии [10]. Так, изучалась роль нарушений функции нервной системы при гипертонической и гипотонической болезнях (диссертации А. Я. Наумовой, Л. А. Яценко). Описана региональная церебральная гипер- и гипотония (монография А. Б. Шахназарова и М. Л. Зинькова). Исследовались различные аспекты атеросклероза, в частности, изучена роль патологии печени в развитии этой болезни, а также роль эндокринной патологии (дисс. О. Ф. Соловьева). В эксперименте, путем поврежде-

дения промежуточного мозга, впервые получены данные о связи центральной нервной системы с нарушением холестерина обмена. Предложен ряд методов исследования и лечения сердечно-сосудистой системы. В частности, определение нормального индивидуального поперечника сердца, проба с эфедрином для выявления предгипертонического состояния, обнаружение скрытой сердечной недостаточности путем измерения венозного давления после физической нагрузки, выявление миокардита и инфаркта миокарда по лейкоцитарной асимметрии и проекционному лейкоцитозу (дисс. К. Г. Мелешкиной), лечение полиартритов ионофорезом из отжима лечебной грязи (дисс. Т. Х. Зайцевой). Разрабатывались также вопросы лечения болезней органов пищеварения с применением морской воды для лечения этой патологии (монография А. Б. Шахназарова и Н. В. Лукаша), лечение язвенной болезни ганглиоблокатором (дисс. О. В. Лакисовой). На кафедре и особенно в санаториях под руководством А. Б. Шахназарова разрабатывались вопросы патологии органов дыхания. В частности, клинические проявления рака легкого в зависимости от локализации и гистологической структуры опухоли, вопросы лечения в санаториях Крыма бронхиальной астмы (докт. дисс. М. Редчиц), взаимосвязь хронического бронхита и хронической пневмонии и др.

С 1973 по 1994 годы кафедрой руководил профессор Н. В. Лукаш, который на этой кафедре прошел путь от клинического ординатора до профессора (рис. 4). Н. В. Лукаш родился в 1927 году в с. Белоцерковка, Пирятинского района, Полтавской области. Окончил Крымский медицинский институт (1954 г.), защитил кандидатскую диссертацию на тему «Внутреннее применение морской воды при некоторых заболеваниях пищеварительной системы» (1959 г.), затем докторскую диссертацию – «Заболевания печени, желчных путей и атеросклероз» (1967 г.).

С 1973 г. по 1981 г. Н. В. Лукаш был деканом педиатрического факультета. Он был очень хорошим педагогом. Студенты просились «хотя бы на один семестр» к Николаю Васильевичу. В то же время Николай Васильевич был достаточно строгим, но справедливым, экзаменатором. Все его оценки были аргументированы, все ошибки обязательно объяснялись, и у студента, получившего низкую оценку не возникало сомнений в ее необоснованности. Конспекты лекций Н. В. Лукаша студенты использовали до окончания института. Его лекции были доходчивы и богаты клиническими примерами, он всегда шел в ногу с научно-техническим прогрессом и активно использовал все возможности для усовершенствования учебного процесса. Так, по его инициативе, на кафедре были организованы практические занятия по лабораторным и



Рис. 4. Профессор Лукаш Николай Васильевич.

инструментальным методам исследования. Были подготовлены и изданы методические разработки для студентов по пальпации, перкуссии, аускультации (доц. В. А. Рыжиков), по инструментальным методам исследования больного, схема исследования больного и написания истории болезни.

Нельзя не вспомнить обходы больных с Николаем Васильевичем. Врач получал возможность еще раз повысить свои знания, а больной – надежду на скорое выздоровление. Около кабинета профессора Лукаша всегда толпились больные. Он никогда не отказывал в консультативной помощи ни больному, ни коллеге. Поэтому в сложных случаях сотрудники отделения всегда шли за советом к Николаю Васильевичу, который не только помогал в диагностике, но всегда с удовольствием делился знаниями, особенно в редких клинических случаях. Такие больные обсуждались коллегиально на кафедральных совещаниях, что приносило несомненную пользу молодым врачам.

Будучи учеником талантливого ученого и педагога А. Б. Шахназарова Н. В. Лукаш продолжил его традиции в развитии отечественной терапевтической школы, ядром которой стали сотрудники кафедры.

Научные интересы Н. В. Лукаша и возглавляемого им коллектива касались, в основном, диагностики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, а также вопросов сочетанной патологии, что нашло свое отражение в ряде публикаций (170 научных печатных работ и 2 монографии). Так, Н. В. Лукаш впервые изучил влияние заболеваний печени и желчных путей на развитие атеросклероза и предложил включить в

лечебный комплекс атеросклероза холеретические и холекинетики средства. Тематами диссертаций, защищенных под руководством Н. В. Лукаша (3 докторские и 12 кандидатских диссертаций) были, в основном, гастроэнтерологические проблемы. Так, была разработана методика одномоментного исследования основных функций желудка, изучены морфологические особенности хронического гастрита и предложены критерии оценки активности воспалительного процесса при этой патологии (диссертация В. И. Скрипки). Разработаны биохимические и эпидемиологические критерии, позволяющие формировать группы риска рака желудка (дисс. В. В. Бридко). Изучено и обосновано применение рибонуклеиновой кислоты у больных язвенной болезнью (докторская диссертация В. Г. Передерия), а также обосновано применение внутриорганного электрофореза блокаторов H_2 - рецепторов гистамина для лечения труднозаживающих язв. Были получены регуляторные пептиды (цитомедины) из слизистой желудка и ткани печени и в эксперименте доказан их положительный терапевтический эффект при заболеваниях этих органов (диссертации В. В. Лудан и Т. Ф. Полищук). Предложен метод диагностики и лечения алиментарных жировых гепатозов. Изучалось состояние иммунной системы при язвенном колите, циррозах печени и другой гастроэнтерологической патологии и возможности коррекции ее нуклеином натрия (диссертации А. А. Шахназарова и И. Л. Кляритской). Представляют интерес работы по изучению ранних стадий заболеваний желчных путей. Предложены новые подходы для диагностики этой патологии, основанные на изучении минерального, белкового и иммунного компонентов желчи (докторская диссертация С. Н. Крутикова, кандидатские диссертации Г. А. Фениоту, А. Р. Сербеста), разработана классификация желчекаменной болезни и консервативное лечение ранних ее стадий. Изучена сочетанная патология желчевыводящих и мочевыводящих путей (диссертация Л. В. Польской). Предложен метод диагностики и лечения внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (диссертация Л. В. Дударь). Изучались возможности лечения заболеваний органов пищеварения с использованием морской воды (монография А. Б. Шахназарова и Н. В. Лукаша). Н. В. Лукашом разработан метод диагностики ранних стадий и скрыто протекающих форм заболеваний органов пищеварения (зарегистрировано ряд рационализаторских предложений по этому методу), основанный на использовании иридодиагностики. Методика прошла апробацию на сотнях пациентов с последующим проведением эндоскопического или (и) ультразвукового исследований. Метод позволил выявлять группы риска, увеличить выявляемость заболеваний органов пи-

щеварения в 2-3 раза, что в свою очередь способствовало полноценному лечению ранних стадий заболеваний и профилактике осложнений.

Кафедра успешно сотрудничала со смежными кафедрами и учебными заведениями Крыма, что позволило получить важные для клиники результаты.

Так, одним из значимых научных направлений явилось сотрудничество с кафедрой физиотерапии, что позволило изучить протекторную роль пептидов (даларгин) при заболеваниях внутренних органов и активно внедрять результаты исследований в практическую медицину. Н. В. Лукаш много лет руководил научной работой врачей Крымских санаториев. При этом была изучена в эксперименте и клинике возможность применения минеральной воды «Чайка» при патологии органов пищеварения. Разрабатывались вопросы выявления и элиминации инкорпорированных радионуклидов, а также диагностика и лечение сердечно-сосудистой и пищеварительной патологии у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения после аварии на Чернобыльской АЭС. Совместно с сотрудниками кафедры диагностики сельхозинститута Н. В. Лукаш разработал аутовакцину, получил цитомедины лёгких, которые успешно применяются при воспалительных заболеваниях у животных. Николаю Васильевичу посчастливилось работать с известным хирургом-ученым-педагогом-архиепископом-святителем В. Ф. Войно-Ясенецким. Профессор Н. В. Лукаш был областным гастроэнтерологом на общественных началах. По его инициативе в Крыму была создана эндоскопическая служба, организовано Крымское научное общество гастроэнтерологов.

Н.В. Лукаш прожил интересную жизнь, оставив после себя множество научных работ, детей, внуков, добрых друзей и талантливых учеников. В отделении терапии 7-ой городской клинической больницы, где долгие годы трудился Николай Васильевич установлена памятная доска.

С 1994-2012 гг. заведовал кафедрой Сергей Николаевич Крутиков, который также, как и его предшественник прошел на этой кафедре путь от клинического ординатора до профессора (рис. 5). На кафедре продолжалось усовершенствование педагогического процесса. Были изданы новые методические разработки для студентов и врачей. Были сняты на видеопленку 5 фильмов по методам исследования сердечно-сосудистой, дыхательной и др. систем, обновлены экзаменационные билеты. В дальнейшем была продолжена научная работа по гастроэнтерологической тематике. Зарегистрировано более 20 рац. предложений по диагностике и лечению различной патологии органов пищеварения. Защищены ряд кандидатских диссертаций, посвящённых современным аспектам терапии язвенной болезни (дисс. Е. А. Ицковой), воспа-



Рис. 5. Профессор Крутиков Сергей Николаевич.

лительным заболеваниям толстой кишки (дисс. Сайди Рауф Бен Хусин). Кроме того, защищена диссертация К. Василаса, посвящённая проблемам артериальной гипертензии при гломерулонефрите и хронической почечной недостаточности, а также кандидатская диссертация «Поражение миокарда при гломерулонефрите» (В. А. Цветков). В последние годы значительно расширился преподавательский состав, кафедра активно включилась в педагогический процесс преподавания на английском языке, была укреплена материальная база. Был создан компьютерный класс, широко компьютеризировался процесс преподавания, созданы базы данных по тестовому контролю, подготовлены мультимедийные лекции. Расширялась и сфера научных исследований и продолжались научные исследования по традиционной гастроэнтерологической тематике [4].

Сергей Николаевич возглавлял кафедру 18 лет. Являясь высококвалифицированным педагогом, талантливым преподавателем и ученым, он многое сделал для развития учебного и научного процесса. Его труд неоднократно был отмечен почетными грамотами, с 2002 г. ему было присвоено звание заслуженного врача Республики Крым, а с 2008 г. – звание члена-корреспондента Медико-биологического отделения КАН. Работая деканом II медицинского факультета, более 15 лет, Сергей Николаевич способствовал внедрению и популяризации активных методов преподавания, разработке программированного контроля знаний студентов не только на кафедре, но и во всем университете [5; 9]. Делалось все, что способствовало углубленному изучению студентами учебного материала и формированию у них клинического мышления. Талантливая работа Сергея Николаевича на долгие

годы заложила крепкий фундамент не только в научно-педагогическую, но и в клиническую деятельность кафедры пропедевтики внутренней медицины, которую по настоящее время продолжают не только его коллеги, но и его врачебная династия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айтжан Оразбаков. Госпитали Кзыл-Орды: и становились в строй бойцы [электронный ресурс], <http://kzvesti.kz/14-03-2015/5760-gospitali-kyzylordyi-stanovilis-v-stroy-boycy.html> - статья в интернете.
2. Личное дело Е.Л. Батинкова. ГКУРК. Ф. Р-4087. Д.105. 1962.
3. Романько, О.В. Крым в годы великой отечественной войны (1941-1944 гг.) Электронный научно-образовательный журнал истории. 2017;(e12):14.
4. Крутиков Е.С. История школы пропедевтики внутренней медицины в Крыму. Батинков Ефим Львовович, первый заведующий кафедрой / Е.С. Крутиков, С.Н. Чернуха и др. Таврический медико-биологический вестник. 2018;21(1):180-183
5. Пикалюк В.С. К истории кафедры нормальной анатомии человека и морфологического музея Медицинской академии имени С.И. Георгиевского / В.С. Пикалюк, В.П. Шкуренко. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2016;6(1):218-222.
6. Курыгин Ал. А. Профессор Валентин Феликсович Войно-Ясенецкий. Святитель Лука (1877-1961). Ал.А Курыгин, В.В. Семенов. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2015;174(6):9-12.
7. Вербенко В. А. К 85-летию основания кафедры психиатрии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского. Трагический период истории кафедры во время немецкой оккупации. Психиатрия. 2017;1(73):76-81.
8. Двирский А. А. Становление крымской кафедры психиатрии медицинской академии и ее судьба во время вторжения германии в Крым. А.А. Двирский, А.Е. Двирский и др. Парадигмы университетской истории и перспективы университетологии (к 50-летию Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова. 2017:119-122.
9. Зорин В.Н. Латынь и современная медицинская деятельность В.Н. Зорин, В.Н. Куница, А.Р. Алиев. Дневник науки. 2020;5(41):4.
10. Шахназаров А. А. Связь между пропедевтическими науками и историей болезни. Раздел гастроэнтерология. Шахназаров А. А., Верченко И. А. и др. Современная медицина: актуальные вопросы и перспективы развития. 2017:7-9

REFERENCES

1. Aytzhan Orazbakov. Kyzylorda hospitals: and fighters were in operation [electronic resource], - <http://kzvesti.kz/14-03-2015/5760-gospitali-kyzylordyi>

i-stanovilis-v-stroy-boytsy.html - article on the Internet. (In Russ).

2. Personal file of E.L. Batinkov. GKURK. F. P-4087. D.105. 1962. (in Russ.)

3. Romanko, O. V. Crimea during the Great Patriotic War (1941-1944) Electronic scientific and educational history journal. 2017; (e12):14. (In Russ).

4. Krutikov E.S. History of the school of propaedeutics of internal medicine in the Crimea. Batinkov Efim Lvovich, first head of the department / E.S. Krutikov, S.N. Chernukha and others. Tavrishesky medico-biological bulletin. 2018;21(1):180-183. (In Russ).

5. Pikalyuk V.S. To the history of the Department of Normal Human Anatomy and the Morphological Museum of the Medical Academy named after S.I. Georgievsky / V.S. Pikalyuk, V.P. Shkurenko. Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2016;6(1): 218-222. (In Russ).

6. Kurygin A.I.A. Professor Valentin Feliksovich Voyno-Yasenetsky. Saint Luke (1877-1961). A.I.A. Kurygin, V.V. Semyonov. Bulletin of surgery I.I. Grekov. 2015;174(6):9-12. (In Russ).

7. Verbenko V.A. To the 85th anniversary of the founding of the Department of Psychiatry of the Medical Academy named after S.I. Georgievsky. A tragic period in the history of the department during the German occupation. Psychiatry. 2017;1(73):76-81. (In Russ).

8. Dvirsky A.A. Formation of the Crimean Department of Psychiatry of the Medical Academy and its fate during the German invasion of Crimea. A.A. Dvirsky, A.E. Dvirsky et al. Paradigms of university history and prospects of university studies (to the 50th anniversary of the Chuvash State University named after I.N. Ulyanov. 2017:119-122. (In Russ).

9. Zorin V.N. Latin and modern medical activity of V.N. Zorin, V.N. Kunitsa, A.R. Aliev. Science diary. 2020;5(41):4. (In Russ).

10. Shakhnazarov A.A. The relationship between propaedeutic sciences and medical history. Section gastroenterology. A.A. Shakhnazarov, I.A. Verchenko et al. Modern medicine: topical issues and development prospects. 2017:7-9. (In Russ).

ПЕРИАНАЛЬНЫЙ АБСЦЕСС, ВЫЗВАННЫЙ ИНОРОДНЫМ ТЕЛОМ

Бутырский А. Г.¹, Новодранов В. В.², Кужекина Ю. С.¹, Хилько С. С.¹

¹Кафедра общей хирургии, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

²ГБУЗ РК «Симферопольская клиническая больница скорой медицинской помощи №6», 295026, ул. Гагарина 15, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Бутырский Александр Геннадьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: albut@rambler.ru

For correspondence: Aleksandr G. Butyrskii, PhD, Associate Professor of the department of General Surgery, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: albut@rambler.ru

Information about authors:

Butyrskii A. G., <http://orcid.org/0000-0001-5415-3756>

Кужекина Ю. С., <http://orcid.org/0000-0003-4462-888X>

Хилько С. С., <http://orcid.org/0000-0003-1721-4964>

Новодранов В. В., <http://orcid.org/0000-0002-4566-3313>

РЕЗЮМЕ

Перианальные абсцессы, вызванные инородными телами, - большая редкость. В литературе описаны единичные случаи. Мы наблюдали такой случай, когда в полости абсцесса была обнаружена рыба кость. Диагностика таких случаев затруднена, поскольку высокотехнологичные методы исследования в рутинных обстоятельствах не применяются. Больные зачастую проходят под диагнозом острый парапроктит без учета патогенеза заболевания.

Анализ литературы показывает, что инородные тела следует отнести к этиологическим факторам возникновения гнойников перианальной области или, по крайней мере, к существенным факторам риска их возникновения.

Ключевые слова: острый подкожный парапроктит, инородное тело, хирургическое лечение

FOREIGN BODY ASSOCIATED ANORECTAL ABSCESS

Butyrskii A. G.¹, Novodranov V. V.², Kuzhekina Yu. S.¹, Khilko S. S.¹

¹Medical Academy named after S. I. Georgievsky, Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

²Municipal Emergency Hospital No.6, Simferopol, Russia

SUMMARY

Acute anorectal abscess caused by a foreign bodies is a great rarity. In literature only isolated cases were described. We observed such a case when found a fish bone in an abscess cavity. Diagnostics of such cases is difficult due to absence of high-technological methods of examination in routine circumstances. Patients are often discharged with the diagnosis acute paraproctitis excluding peculiarities of pathogenesis of this disease.

Analysis of literature shows that foreign bodies should be attributed to etiological factors of anorectal abscesses, or – at least – to significant risk factors of their occurrence.

Key words: anorectal abscess, foreign bodies, surgery

Абсцедирующие заболевания кожных дериватов и жировой клетчатки, расположенных рядом с прямой кишкой, не являются редкостью. Острый парапроктит (ОП), например, является самым распространенным заболеванием в практике неотложной проктологии. В литературе часто предметом дискуссии становятся обширные и трудные в диагностическом и лечебном аспекте гнойники (ишиоректальные, пельвиоректальные, ретроректальные и подковообразные) [1]. Пациенты этой группы составляют около 1% всех госпитализированных в стационары хирургического профиля и 5% среди страдающих заболеваниями ободочной и прямой кишок [2]. По данным П. М. Лаврешина и соавторов [3], ОП составляет до 4% среди больных с общехирургической патологией и 20–40% в структуре заболеваний проктологического профиля.

При ОП инфекция в околопрямокишечную клетчатку попадает через анальные железы, расположенные по окружности в толще стенки заднего прохода. Однако, как показывает опыт, не всегда возбудители попадают в параректальную клетчатку из просвета прямой кишки только через анальные железы. Могут быть и другие пути. Следует помнить также, что перианальная инфекция может быть и манифестацией других заболеваний [4].

Инфекционно-воспалительный процесс в клетчатке развивается как результат жизнедеятельности микроорганизмов, постоянно вегетирующих в прямой кишке. Предрасполагающими факторами к возникновению параректальных гнойников являются ослабление иммунитета; острые и хронические инфекции; сахарный диабет; функциональные кишечные расстройства; наличие хронических заболеваний терминального отдела прямой кишки.

2020, том 23, № 1

И мало кто указывает на инородные тела (ИТ) прямой кишки как этиопатогенетический фактор таких гнойников. Чаще ИТ в прямой кишке являются результатом удовлетворения сексуальных потребностей либо действия несексуального характера (потеря наконечника при постановке клизм, при инструментальном пособии дефекации) [5]. Проглатываемые ИТ составляют всего 3% от всех ИТ прямой кишки [5], и чаще они самостоятельно выходят с каловыми массами или при приеме слабительных средств [6].

В литературе мы нашли описание глубоких (седлищнопрямокишечных, тазовопрямокишечных) и свищевых форм гнойников, при лечении которых были обнаружены ИТ, но подкожные ОП и периаанальные абсцессы, вызванные инфицированием околопрямокишечной клетчатки через пенетрацию туда ИТ, были описаны в доступных источниках только в 6 случаях [7; 8; 9]. Тем более интересным является представляемый нами случай.

Больной Х. поступил в клинику гнойной хирургии с типичными жалобами на боли в периаанальной области и общее недомогание. Боли появились трое суток назад, их начало пациент связывает с актом дефекации, после которого появились боли. В течение 3-х суток боли нарастали, возле ануса появилась болезненная припухлость. Объективно на 5 часах обнаружен болезненный инфильтрат с размягчением размером 3х2 см, гипертермией и гиперемией кожи над ним (рис.1). Ректальное исследование и аноскопия не выполнены из-за выраженного болевого синдрома. Клинический диагноз: острый подкожный парапроктит.

Через час гнойный очаг объемом 20х30 мм был вскрыт, при вскрытии выделено 5 мл гноя, при дальнейшей ревизии в полости гнойника обнаружено ИТ (рыбья кость) (рис.2) длиной до 24 мм.

Послеоперационный период протекал без осложнений (рис. 3). перевязки выполнялись через день. Больной выписан на 8-е сутки в удовлетворительном состоянии под наблюдение хирурга поликлиники. Окончательный диагноз: Периаанальный абсцесс, вызванный инородным телом.

Следует заметить, что в МКБ-10 все виды упомянутых нами гнойников шифруются в одной группе К61, но периаанальный абсцесс проходит под шифром К61.0, а аноректальный абсцесс - К61.2, поэтому дифференциальная диагностика и понимание этиопатогенетической разницы является принципиальным еще и с формальной точки зрения.

Сколько-нибудь реальным методом предоперационной инструментальной диагностики, в т.ч. и дифференциальной, можно считать УЗИ мягких тканей промежности. По крайней мере, ИТ при этом исследовании можно обнаружить. Все упоминания об эндоректальном УЗИ [10] нам представляются лишеными реальной основы в силу



Рис. 1. Локальный статус до операции



Рис. 2. ИТ, извлеченное из полости абсцесса



Рис. 3. Вид раны через 2-е суток после вскрытия гнойника. В ране видны единичные некрозы и появляющиеся грануляции.

болевого синдрома при гнойниках такой локализации и отсутствия рутинной необходимости. Для принятия тактических решений такие данные нам кажутся излишними.

Как указывает М. Doublali et al. [7], ИТ анального канала – явление очень редкое, тем более редкая причина формирования перианального абсцесса. Авторы справедливо отмечают, что частота катастрофических осложнений при проглатывании острых косточек (а они обнаружили в полости гнойника баранью косточку) колеблется в пределах 1-3% от общего числа обращений по этому поводу, к ним можно причислить абсцессы шеи, медиастиниты, пищеводно-каротидные свищи и пр. К факторам риска гнойных осложнений в прямой кишке следует отнести наличие зубных протезов, снижающих чувствительность нёба, анальный стеноз вследствие предыдущей операции, алкогольную интоксикацию.

Диагноз ставится на основании тщательного ректального исследования и/или проктоскопии; однако они часто не выполняются из-за сильного болевого синдрома, как в нашем случае. Иногда в диагностике ИТ и – как следствие – профилактике травмирования хирурга острым предметом может помочь рентгенологическое исследование, но следует признать, что в таких ситуациях оно не относится к категории рутинных и выполняется крайне редко

Наши турецкие коллеги [8] описали случай, когда ИТ (зубочистка) было обнаружено в полости гнойника в 7-8 см от ануса; после вскрытия абсцесса из тканей выделялась гнойная жидкость с пузырьками воздуха, что позволило заподозрить гангрену Фурнье. Но диагноз не подтвердился, когда из промежутка между подкожной перианальной клетчаткой и седалищно-прямокишечной ямкой была извлечена сломанная зубочистка. На посевах обнаружены *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter coseri*, т.е. типичные колонизаторы толстой кишки.

Похожий случай описали наши литовские коллеги [9], отыскавшие в полости подкожного перианального абсцесса зубной бор, проглоченный, со слов больного, 7 месяцев назад (время последнего визита к стоматологу). Как и в предыдущем случае, отыскание инородного тела потребовало обширной операции со вскрытием клетчаточных пространств, поскольку в процесс нагноения уже были вовлечены крупные массивы мягких тканей.

Таким образом, ИТ прямой кишки не являются такими уж редкими, хотя, следует признать, причиной перианальных абсцессов становятся редко. Думаем, что ИТ следует отнести к этиологическим факторам возникновения гнойников параректальной области или, по крайней мере, к существенным факторам риска.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов с острым парапроктитом. Москва, 2013. Доступно на http://www.gnck.ru/rec/recommendation_parap.pdf; ссылка активна 05.12.2019
2. Кайзер А. М. Колоректальная хирургия / Пер. с англ. под ред. Ю.А. Шелыгина, С.Е. Урядова. – М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011.
3. Лаврешин П. М., Гобеджишвили В. К., Жабина А. В., Гобеджишвили В. В., Владимирова О. В. Лечебная тактика при остром парапроктите. Современные проблемы науки и образования. 2016;1. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24089> (дата обращения: 05.12.2019).
4. Штыркова С. В., Карагюлян С. Р., Гемджян Э. Г., Данишян К. Н. Перианальные инфекционные поражения как проявления гемобластоза и апластической анемии. Колопроктология. 2019; 18 (4(70)):116-129. doi: 10.33878/2073-7556-2019-18-4-116-129
5. Хубезов Д. А., Трушин С. Н., Пучков К. В., Пучков Д. К., Огорельцев А. Ю. Тактика лечения пациентов с инородными телами прямой кишки. Хирургия, 2016;9:57-63. doi: 10.17116/hirurgia2016957-63
6. Жарменов С. М., Турганбаев С. М. Случай из клинической практики: длительное нахождение инородного тела толстой кишки. Доступно на <https://kaznmu.kz/press/wp-content/uploads/2011/10/длительное-нахождение-инородного-тела-толстой-кишки.pdf>; ссылка активна 03.06.2020
7. Doublali M., Chouaib A., Elfassi M. J., Farih M. H., Benjelloun B., Agouri Y., Zahid F. Z., Louchi A. Perianal abscesses due to ingested foreign bodies. J Emerg Trauma Shock. 2010 Oct-Dec; 3(4): 395–397. doi: 10.4103/0974-2700.70769
8. Eroğlu H., Çalt T., Sarıkaya M. S., Kuzu R., Başbuğ M., Derici H. A Rare Case of Anorectal Abscess due to Foreign Ingested Body. Turk J Colorectal Dis 2018;28:105-107. doi: 10.4274/tjcd.30316
9. Kolosov A., Jotautas V., Strupas K. Perianal abscesses caused by an ingested foreign body long time ago: case report. Lithuanian Surgery. 2016;15(1):28–31. doi:10.15388/LietChirur.2015.4.9204
10. Кислякова М. В., Пшеленская А. И., Бурков С. Г. Возможности ультразвуковой диагностики острого парапроктита. Клиническое наблюдение. SonoAce Ultrasound; 28. URL: <https://www.medison.ru/si/art412.htm> (дата обращения: 06.05.2020).

REFERENCES

1. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of adult patients with acute paraproctitis. Moscow, 2013. Available at <http://www.gnck.ru/rec/>

recommendation_parap.pdf; link active on 05.12.2019. (In Russ).

2. Kaiser A. M. *Colorectal Surgery*. McGraw-Hill Professional; 1 edition, 2008. (In Russ).

3. Lavreshin P. M., Gobedzhishvili V. K., Zhabina A. V., Gobedzhishvili V. V., Vladimirova O. V Treatment tactic in acute paraproctitis. *Modern problems of science and education*. 2016;1. Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24089> (link active on 05.12.2019). (In Russ).

4. Shtyrkova S. V., Karagyulyan S. R., Gemdzian E. G., Danishyan K. I. Perianal infections as first presentation of hemoblastosis and aplastic anemia. *Coloproctology*. 2019;18 (4(70)):116-129. doi: 10.33878/2073-7556-2019-18-4-116-129. (In Russ).

5. Khubezov D. A., Trushin S. N., Puchkov K. V., Puchkov D.K., Ogorel'tsev A. Yu. Treatment of rectal foreign bodies. *Pirogov Russian Journal of Surger*. 2016;9:57-63. doi: 10.17116/hirurgia2016957-63. (In Russ).

6. Zharmenov S. M., Turganbaev S. M. The clinical case: long presence of foreign matters in thick

intestines. Available at: <https://kaznmu.kz/press/wp-content/uploads/2011/10/длительное-нахождение-инородного-тела-толстой-кишки.pdf>; Accessed 03.06.2020. (In Russ).

7. Doublali M., Chouaib A., Elfassi M. J., Farih M. H., Benjelloun B., Agouri Y., Zahid F. Z., Louchi A. Perianal abscesses due to ingested foreign bodies. *J Emerg Trauma Shock*. 2010 Oct-Dec;3(4):395-397. doi:10.4103/0974-2700.70769

8. Eroğlu H., Çalt T., Sarıkaya M. S., Kuzu R., Başbuğ M., Derici H. A Rare Case of Anorectal Abscess due to Foreign Ingested Body. *Turk J Colorectal Dis* 2018;28:105-107. doi: 10.4274/tjcd.30316

9. Kolosov A., Jotautas V., Strupas K. Perianal abscesses caused by an ingested foreign body long time ago: case report. *Lithuanian Surgery*. 2016;15(1):28-31. doi:10.15388/LietChirur.2015.4.9204

10. Kisljakova M. V., Pshelenskaja A. I., Burkov S. G. Possibilities of ultrasound diagnostics of acute paraproctitis. Clinical case. *SonoAce Ultrasound*; 28. Available at: <https://www.medison.ru/si/art412.htm> (Accessed 06.05.2020).

АБСЦЕССЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Могила В. В.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Могила Василий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: mogila@tut.by

For correspondence: V.V. Mogila, MD, Professor of the department of neurology and neurosurgery, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: mogila@tut.by

Information about author:

Mogila V. V., <https://orcid.org/0000-0001-8281-3301>

РЕЗЮМЕ

В научной работе обобщены результаты лечения 130 пациентов с абсцессами головного мозга, в разных по происхождению группах: контактных, метастатических, травматических и криптогенных. Полученные результаты позволили уточнить ряд важных закономерностей, характерных для процесса церебрального абсцедирования. В частности, выделены возрастные группы риска, получены новые данные по формированию одиночных и множественных абсцессов головного мозга. Уточнены показания для хирургического лечения абсцессов головного мозга с рекомендациями по выбору методов их лечения. Изучены исходы у прооперированных больных. Выявлены причины летальности с рекомендациями по ее снижению.

Ключевые слова: головной мозг; абсцессы; диагностика; лечение; исходы.

BRAIN ABSCESSSES

Mogila V. V.

Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

In this article summarized results of treatment 130 patients with brain abscesses in different by origin groups: contact, metastatic, traumatic and cryptogenic. Achieved results allowed clarify a number important patterns, typically for process cerebral abscess formation. In particular, distinguish age groups of risk, received new data about formation of single and multiple brain abscesses. Specified indications for surgical treatment of brain abscesses with recommendation about selection methods they removal. Studied outcomes of operated patients. Identified reasons of lethality with recommendations her descension.

Key words: brain; abscesses; diagnostics; treatment; outcomes.

Абсцессы головного мозга (АГМ) представляет собой один из наиболее опасных инфекционно-гнойных процессов во внутримозговом пространстве [3]. По терминологии Ассоциации нейрохирургов России, принятой в 2016 году, абсцессом головного мозга называют фокальное скопление гноя в мозговом веществе, окруженное васкуляризированной капсулой [1; 8]. По своему происхождению и по путям проникновения инфекции в полость черепа АГМ подразделяют на следующие виды [6; 7]: 1) метастатические (гематогенные) абсцессы, возникающие из отдаленных гнойных очагов; 2) контактные абсцессы, происходящие из близлежащих к головному мозгу очагов воспаления, чаще при риногенных и отогенных процессах, а также при остеомиелите костей черепа; 3) травматические абсцессы, являющиеся следствием открытых и проникающих черепно-мозговых повреждений; 4) криптогенные абсцессы, происхождение которых и пути проникновения инфекции в головной мозг установить не представляется возможным.

АГМ встречаются у мужчин в 2-3 раза чаще, чем у женщин [4; 7]. При бактериологическом исследовании наиболее частыми возбудителями при абсцедировании являются стрептококки и стафилококки, пневмококки, синегнойная палочка, а также комбинации указанных микроорганизмов. Описаны случаи происхождения грибковых церебральных абсцессов [9].

Формирование АГМ представляет собой сложный процесс, обусловленный взаимодействием патогенной микрофлоры и мозговой ткани, в месте развития которого нарушаются защитные и иммунологические барьеры [11].

Патоморфологические изменения в начале процесса проявляются в виде очагового гнойного менинго-энцефалита с последующим формированием гнойной полости и образованием защитной фиброзной капсулы. Быстрое формирование плотной капсулы абсцесса рассматривается как положительный защитный механизм, отграничивающий гнойно-воспалительный очаг от окружающего мозгового вещества [3; 5].

Процесс образования капсулы абсцесса индивидуален. При высокой вирулентности возбудителя и сниженной реактивности мозговой ткани процесс «созревания» капсулы удлиняется [6]. Быстрее капсула формируется в сером веществе головного мозга, с развитой сосудистой сетью и намного хуже в белом веществе. Отмечено наличие плотной капсулы абсцесса при стафилококковой инфекции [5].

При патоморфологическом исследовании в капсуле абсцесса различают следующие слои:

1. Внутренний или некротический, он же гранулематозный слой, состав которого меняется в различные периоды; с этого слоя начинается развитие стенки абсцесса.
2. Регенеративный (фиброзный) слой, состоит из пучков коллагеновых волокон; его развитие создает стенке повышенную плотность.
3. Наружный или перифокальный слой является измененным мозговым веществом. В литературе его обозначают, как «энцефалитическую зону».

В капсуле абсцесса постоянно происходят динамические изменения. В стенке абсцесса образуются дивертикулы, некроз отдельных участков, формируются «дочерние» абсцессы. Возможен прорыв гнойного содержимого из абсцесса в субарахноидальное или вентрикулярное пространство.

В клинической картине АГМ различают стадии развития процесса [6; 7].

1. Начальная стадия, возникает с момента проникновения инфекции в мозг и проявляется клиникой очагового энцефалита.
2. Латентная или скрытая стадия начинается после купирования явлений менингоэнцефалита. Длительность латентной стадии различна, от нескольких дней или месяцев и даже лет.

3. Стадия явных клинических проявлений возникает индивидуально, через разные промежутки времени в виде нарастающих неврологических расстройств (общемозговых, очаговых, гипертензионных).
4. Терминальная (критическая) стадия при АГМ характеризуется состоянием декомпенсации, дислокационными процессами, нарушением витальных функций.

Диагностика АГМ основывается на использовании анамнестических и клинических данных, с применением методов нейровизуализации (КТ, МРТ).

В настоящее время оперативное лечение АГМ проводится двумя методами [12; 13]: 1) тотальное удаление абсцесса вместе с капсулой, 2) пункционное опорожнение абсцесса с последующей установкой активной дренажной системы.

Цель исследования – изучить частоту заболеваемости АГМ в различных возрастных группах, уточнить пути проникновения инфекции при абсцессах в полость черепа, определить прогностические факторы, влияющие на исход заболевания, такие как вид инфекции, количество абсцессов. Изучить результаты хирургического лечения АГМ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в клинике нейрохирургии Республиканской Клинической больницы им. Н.А. Семашко. В обследование были включены 130 пациентов с абсцессами головного мозга, из них 98% (75,4%) человек мужчин и 32 (24,6%) женщины. Пути проникновения инфекции в полость черепа при абсцедировании различны. Исследование проводили в виде сравнительного анализа в группах пациентов с контактными, метастатическими, травматическими и криптогенными АГМ. Возраст больных в группах изучался согласно рекомендациям ВОЗ, таблица 1.

Таблица 1

Возраст больных с АГМ с учетом причинных факторов абсцедирования

Вид абсцесса	Возраст в годах					Всего
	0-14	15-29	30-44	45-59	60-74	
контактные	4	25	12	9	2	52 набл. 40 %
метастатические	6	12	9	11	1	39 набл. 30 %
травматические		4	8	7	1	20 набл. 15,4 %
криптогенные	2	4	10	3		19 набл. 14,5 %
Всего	12	45	39	30	4	130 набл. 100 %

По частоте преобладали больные с контактными абсцессами 52 (40%) наблюдения. Несколько реже выявлялись метастатические абсцессы – 39 (30%) наблюдений. Пациенты с травматическими

и криптогенными абсцессами составили по количеству почти одинаковые группы, соответственно 20 (15,4%) и 19 (14,5%) наблюдений.

Среди больных с АГМ было 118 (90,8%) человек взрослых и 12 (9,2%) детей. Абсцедирование чаще наблюдали у лиц молодого возраста – 84 (64,6%) наблюдений.

Существенным прогностическим фактором у больных с АГМ являлось количество очагов абсцедирования в головном мозге. Эти данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

Количество АГМ в группах больных

Виды абсцессов	Количество абсцессов	
	одиночные	множественные
контактные	43	9
метастатические	27	12
травматические	17	3
криптогенные	16	3
Всего	103 (79,2%)	27(20,8%)

У 79,2% больных определяли одиночные АГМ, подлежащие оперативному вмешательству на одном воспалительном очаге. У 20,8% пациентов диагностировали множественные церебральные абсцессы, от двух и больше, требовали дифференцированных методов лечения.

Согласно исследованию, наиболее часто множественные абсцессы выявлялись в группе пациентов с метастатическими абсцессами (30,8% наблюдений), т.е. почти у каждого третьего больного. Относительно редкими являлись множественные

абсцессы в группах больных с травматическими и криптогенными абсцессами, всего по три наблюдения.

Все 130 больных с АГМ были прооперированы. При наличии плотной капсулы абсцесс удалялся тотально. Такая тактика является оптимальной при лечении АГМ. При рыхлой, не оформленной капсуле использовали пункционное опорожнение абсцесса с последующими приточно-отточным дренированием. Виды операций каждой из группы больных с АГМ представлены в таблице 3.

Таблица 3

Вид и количество операций в группах больных

Вид абсцессов	Характер операций	
	тотальное удаление	пункционный метод
контактные	28	24
метастатические	20	19
травматические	5	15
криптогенные	13	6
Всего	66 (50,8%)	64 (49,2%)

Тотальное удаление АГМ было выполнено у 50,8% больных, пункционное опорожнение абсцесса и последующее активное дренирование было проведено в 49,2% наблюдений. В группах больных с контактными и метастатическими абсцессами вышеуказанные виды операций применяли почти в одинаковых количествах. При травматических абсцессах, которые чаще выявлялись на ранних стадиях абсцедирования, при отсутствии плотной капсулы, у 75% этих больных применяли пункционный метод. При криптогенных абсцессах у большинства пациентов во время операции выявляли наличие плотной капсулы. Поэтому у 2/3 этих больных выполнили тотальное удаление абсцесса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное аналитическое исследование в значительной по количеству группе больных (130 наблюдений) с АГМ позволило выявить ряд важных клинико-диагностических особенностей.

Установлено, что абсцедирование в головном мозге происходило в три раза чаще у мужчин по сравнению с женщинами. Среди пациентов преобладали лица преимущественно молодого возраста (64,6%). Нередко АГМ выявлялись у детей (9,2%). Анализ анамнестических данных показал присутствие у этих детей предшествующих заболеваний в виде врожденных сердечных пороков развития, хронических воспалительных заболеваний легких,

кожно-воспалительных заболеваний, предрасполагавших в церебральном абсцедированию.

Пути проникновения инфекции в полость черепа с последующим абсцедированием, на нашем материале, свидетельствуют, что наиболее частой причиной развития подобного процесса служили очаги гнойного воспаления по «соседству» в виде отогенного, риногенного или остеомиелитического процессов, составивших 40%.

Гематогенный (метастатический) путь проникновения инфекции в головной мозг из гнойных очагов на отдалении наблюдался в 30%.

Травматические АГМ, после открытой проникающей черепно-мозговой травмы были диагностированы в 15,4% наблюдений. По нашим и литературным данным [7; 9] их образование следует рассматривать как последствия низкого уровня хирургической обработкой предшествующих ранений головы.

Сложной является трактовка так называемых криптогенных АГМ, при характеристике которых остаются неуточненными время и пути попадания инфекции в головной мозг. Эта группа больных составляла 14,5% наблюдений.

Одним из факторов, влияющих на жизненный прогноз у больных с АГМ служило количество очагов абсцедирования в головном мозге, одиночных или множественных. В наших исследованиях преобладали одиночные абсцессы – у 79,2% больных, множественные АГМ были выявлены у 20,8% пациентов. При контактных абсцессах множественные формы абсцедирования были выявлены у 17,3% больных. При метастатических АГМ множественные воспалительные очаги определялись в 30,8% наблюдений.

Частое присутствие множественных АГМ в группе больных с метастатическим абсцедированием объясняется патофизиологическими особенностями этого процесса. Именно характер проникновения инфекции через кровь в виде одномоментных множественных гноеродных комплексов инфекта способствовал внедрению и развитию очагов воспаления в разные отделы головного мозга [1; 2; 3].

У пациентов с травматическими и криптогенными абсцессами множественные их формы встречались относительно редко всего по три наблюдения в каждой из этих групп.

Оперативное лечение АГМ было выполнено у всех 130 больных. Одиночные и отдельные множественные абсцессы с диаметром больше 3 см удалялись хирургическими методами. Множественные более мелкие АГМ лечились консервативно с применением массивной антибактериальной терапии.

Выбор метода хирургического лечения определялся наличием плотной капсулы абсцесса и общим состоянием больного [8; 11].

При плотной капсуле абсцесса последний удалялся тотально по перифокальной зоне в 50,8% наблю-

дений. При рыхлой капсуле абсцесса использовали пункционный метод в 49,2% наблюдений.

При контактных и метастатических абсцессах соотношение между количеством операций с тотальным и пункционным методами удаления было примерно одинаковым. При травматических абсцессах пункционный метод лечения применялся в 3 раза чаще, чем тотальное удаление из-за рыхлой, плохо сформированной капсулы, характерной для многих из этих больных.

При криптогенных абсцессах тотальное их удаление проводилось в два раза чаще, чем пункционное опорожнение. По нашим данным у большинства больных с криптогенными АГМ отмечен активный процесс капсулообразования.

После операции в первые трое суток умерло 11 (8,5%) больных, из них 5 человек с метастатическими абсцессами. Причиной смерти являлись выраженный отек мозга с дислокационными нарушениями, септикопиемия, тромбоэмболия легочной артерии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема лечения больных с АГМ до настоящего времени нуждается в совершенствовании [1; 2; 8]. Число больных с АГМ по современным статистическим исследованиям не уменьшается [5; 6]. Это обусловлено наличием значительного количества больных с тяжелой открытой черепно-мозговой травмой и пациентов с гнойно-воспалительными отогенными и риногенными процессами, являющиеся частыми источниками инфицирования внутричерепного пространства [4; 7]. Современная мощная антибактериальная терапия не всегда предотвращает процесс абсцедирования. Высокоинформативные методы нейровизуализации (КТ, МРТ) качественно улучшили процесс диагностики АГМ. Применение микрохирургической техники и операционной оптики способствовали снижению уровня послеоперационных осложнений. Несмотря на все эти достижения проблема лечения гнойно-воспалительных осложнений в головном мозге, в частности абсцессов, требует активного внимания специалистов, работающих в этом направлении, в том числе и нейрохирургов [5; 9].

ЛИТЕРАТУРА

1. Аминов М., Куксова Н.С., Шарифуллин. Абсцессы головного мозга, возникший при скелетном вытяжении за теменные бурги. Нейрохирургия. 2001;(1):42-44.
2. Амчеславский В. Г., Ниманский В. Н., Шатовян Б. Р. Современная терапия абсцесса головного мозга. Российский медицинский журнал. 2000; 13:533.
3. Войно-Ясенецкий В. Ф. Очерки гнойной хирургии. – Издание Симферопольской и Крымской епархии. – 2016, - 511 с.

4. Гайдар Б. В. Практическая нейрохирургия/ Б.В. Гайдар. – Санкт-Петербург: Гиппократ 2002; 145-152.
5. Горожанин А. В., Баснов А. В. Гнойно-воспалительные нейрохирургические заболевания. Под ред. О.Н. Древалю. Нейрохирургия: руководство. М: ГЭОТАР-Медиа 2013; 735-843.
6. Кравчук А. Д., Потапов А. А., Лихтерман Л. Б., Леонов В. Г. Абсцессы головного мозга. Под ред. А. С. Никифорова, А. С. Коновалова, Е. И. Гусева. Клиническая неврология. М: Медицина; 2004, 3:2:290-300.
7. Лебедев В. В., Быковников Л. Д. Руководство по неотложной нейрохирургии. М., «Медицина» 1987, 334 с.
8. Тропинская О. Ф., Шарипов О. И., Ершова О.Н. Абсцессы интракраниальной части зрительного нерва и хиазмы. Вопросы нейрохирургии. 2018(6): 89-95.
9. Фраерман А. П., Перльмуттер, Шахов А. В. Гнойная нейрохирургия/Нижний Новгород 2016; 122 с.
10. Arseni C., Ciurea A.V. Cerebral abscess of unknown origin. Neurochir. -1983(44); 39-57.
11. Buxton N. Multiple nocardial brain abscesses. Br. J. Neurosurg. -1994; 18:4:501-503.
12. Leongold I., Olivi A., Blitz A. Acute chiasmal resulting from perineural extention. World Neurosurg. 2014; 81(1): 203.el-203.
13. Roche M., Humphrey H., Phillips J. A-trelve-year-review of central nervous system bacterial abscesses. Clin. Microbial Infect. 2003; 9:803-809.
- abscesses emerged during skeletal traction by paritel tubercles. Neurosurgery. 2001; (1):42-44.
2. Amcheslavskiy V. G., Nimanskiy V. N., Shatvoryan B.R. Modern treatment of brain abscesses. Russian medical journal. 2000, 13:533.
3. Voino-Yaseneckiy V. F. Feature articles about purulent surgery. Edition by Simferopol Crimea eparchy; 2016.
4. Gaydar B. V. Practical neurosurgery. St.Peterburg: Hippocrates. 2002;145-152.
5. Gorozhanin A. B., Baskov A. V. Purulent-inflammatory neurosurgical diseases. Edited by O.N. Drevalya. Neurosurgery: guide. M: GEOTAR-Media 2013; 735-843.
6. Kravchuk A. D., Potapov A. A., Lichterman L. B., Leonov V. G. Brain abscesses. Edited by A.S. Nikiforova, A. S. Konovalova, E. I. Guseva. Clinical neurology. M: Medicine; 2004; 3:2:290-300.
7. Lebedev V. V., Bikovnikov L. D. Guide about emergency neurosurgery. M., Medicine; 1987.
8. Tropinskaya O. F., Sharipov O. I., Ershova O. N. Abscesses of intracranial part optic nerve and chiasma. Questions of neurosurgery. 2018(6):89-95.
9. Fraerman A. P., Perlmutter, Shachov A. V. Purulent neurosurgery. Nizhny Novgorod; 2016.
10. Arseni C., Ciurea A.V. Cerebral abscess of unknown origin. Neurochir. -1983(44); 39-57.
11. Buxton N. Multiple nocardial brain abscesses. Br. J. Neurosurg. -1994; 18:4:501-503.
12. Leongold I., Olivi A., Blitz A. Acute chiasmal resulting from perineural extention. World Neurosurg. 2014; 81(1): 203.el-203.
13. Roche M., Humphrey H., Phillips J. A-trelve-year-review of central nervous system bacterial abscesses. Clin. Microbial Infect. 2003; 9:803-809.

REFERENCES

1. Aminov M., Kuksova N. S., Sharifullin. Brain

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ КОСТНОЙ ТКАНИ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

Игнатенко Г. А.¹, Майлян Э. А.¹, Немсадзе И. Г.¹, Румянцева З. С.², Чурилов А. В.¹, Глазков И. С.³, Мирович Е. Д.¹

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького», 283003, проспект Ильича, 16, Донецк

²Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

³ГБУЗ РК «Симферопольский КРД №2», 295034, ул. Б.Хмельницкого, 16, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Майлян Эдуард Апетнакович, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии Донецкого национального медицинского университета им. М.Горького, e-mail: mea095@yandex.ru

For correspondence: Maylyan Edward Apetnakovich, MD, Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology of Donetsk National Medical University named after M. Gorky, e-mail: mea095@yandex.ru

Information about authors:

Ignatenko G. A., <https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>

Maylyan E. A., <http://orcid.org/0000-0003-2845-7750>

Nemsadze I. G., <https://orcid.org/0000-0001-9436-6406>

Rumyantceva Z. S., <http://orcid.org/0000-0002-1711-021X>

Churilov A. V., <https://orcid.org/0000-0003-2420-7156>

Glazkov I. S., <https://orcid.org/0000-0003-4027-8835>

Mirovich E. D., <https://orcid.org/0000-0001-5927-213X>

РЕЗЮМЕ

Существенные успехи последних лет в изучении физиологических и патофизиологических закономерностей костного ремоделирования позволили выделить важную роль иммунных факторов в патологии костной ткани и существенно пересмотреть наши представления о механизмах развития постменопаузального остеопороза. Благодаря достижениям остеоиммунологии и исходя из доказательств ключевой роли иммунных механизмов в нарушениях ремоделирования костной ткани, остеопороз стали называть хроническим иммуноопосредованным заболеванием. При этом вместо термина «Остеопороз» обоснованно начали использовать термин «Иммунопороз».

Кость постоянно находится в состоянии непрерывного обновления (ремоделирования), которое сбалансировано процессами ее образования и резорбции и достигается с помощью согласованного функционирования трех основных типов костных клеток. В физиологических условиях постоянное и активное взаимодействие между остеоцитами, остеобластами и остеокластами обеспечивается благодаря секреции ими таких цитокинов как RANKL, остеопротегерин, макрофагальный колониестимулирующий фактор, фактор роста эндотелия сосудов и т.д. При этом в значительной степени регуляция ремоделирования костной ткани в норме ограничивается системой «Остеоцит-Остеобласт-Остеокласт».

При патологических изменениях иммунной реактивности, причинами которых могут быть дефицит эстрогенов, витамина D, кальция, воспалительные заболевания и т.д., происходит активация различных типов иммунокомпетентных клеток. Это сопровождается повышенной продукцией лейкоцитарными клетками цитокина RANKL, который потенцирует процессы созревания и дифференцировки остеокластов, увеличение их активности. Помимо секреции RANKL активированные лейкоциты, в том числе Т лимфоциты, усиливают продукцию и других остеокластогенных цитокинов. Таким провоспалительным цитокином как IL-1, IL-6, IL-17, TNF, TGF- β отводят решающую роль как основных медиаторов ускоренной потери костной массы у женщин в постменопаузе.

Ключевые слова: цитокины; костная ткань; ремоделирование; остеопороз; постменопауза.

ROLE OF CYTOKINES IN BONE TISSUE REMODELING IN NORM AND PATHOLOGY

Ignatenko G. A.¹, Maylyan E. A.¹, Nemsadze I. G.¹, Rumyantceva Z. S.², Churilov A. V.¹, Glazkov I. S.³, Mirovich E. D.¹

¹Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk

²Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

³Simferopol Clinical Maternity Hospital №2, Simferopol, Russia

SUMMARY

Significant successes in the study of physiological and pathophysiological patterns of bone remodeling in recent years have highlighted immune factors important role in bone tissue pathology and significantly revised our ideas about postmenopausal osteoporosis development mechanisms. Advanced osteoimmunology and evidence of immune mechanisms key role in bone remodeling disorders gave us possibility for identification of osteoporosis as chronic immune-mediated disease. Moreover, instead of the term "Osteoporosis", the term "Immunoporosis" was reasonably used.

Bone tissue is constantly in state of continuous renewal (remodeling), which is balanced by formation and resorption processes and is achieved through the coordinated functioning of the three main bone cells types. Constant and active interaction between osteocytes, osteoblasts and osteoclasts is ensured by cytokines (RANKL, osteoprotegerin, macrophage colony-stimulating factor, vascular endothelial growth factor, etc) secretion. Moreover, predominantly, bone remodeling regulation is limited by Osteocyte-Osteoblast-Osteoclast system.

With pathological changes in immune reactivity, which may be caused by deficiency of estrogen, vitamin D, calcium, inflammatory diseases, etc., various types of immunocompetent cells are activated. This is accompanied with increased RANKL production by leukocyte cells, which potentiates processes of maturation, differentiation of osteoclasts, and increase in their activity. In addition to RANKL secretion, activated leukocytes, including T lymphocytes, enhance other osteoclastogenic cytokines production. IL-1, IL-6, IL-17, TNF and TGF- β are main mediators of accelerated bone loss in postmenopausal women.

Key words: cytokines; bone; remodeling; osteoporosis; postmenopause.

Существенные успехи последних лет в изучении физиологических и патофизиологических закономерностей костного ремоделирования позволили выделить важную роль иммунных факторов в патологии костной ткани и существенно пересмотреть наши представления о механизмах развития постменопаузального остеопороза (ОП). Первое свидетельство о влиянии иммунной системы на костный метаболизм было получено почти 50 лет назад. В 1972 году J.E. Horton и соавт. [1] опубликовали результаты собственных исследований и продемонстрировали, что активированные лейкоциты периферической крови выделяют факторы, которые стимулируют резорбцию костной ткани. Спустя 30 лет с момента выявления активирующего на остеокласты действия медиаторов иммунных клеток сформировалась новая область научных знаний – остеоиммунология, которая изучает закономерности взаимодействия иммунной и костной систем организма в норме и патологии [2; 3]. А в последние годы, благодаря достижениям остеоиммунологии и исходя из доказательств ключевой роли иммунных механизмов в патологии костной ткани, ОП стали называть хроническим иммунопосредованным заболеванием [4; 5]. При этом вместо термина «Остеопороз» все чаще и обоснованно начали использовать термин «Иммунопороз» [6].

Остеоиммунология охватывает все аспекты перекрестной регуляции костной и иммунной систем, включая различные типы клеток, сигнальные пути, цитокины, хемокины как в физиологических, так и в патологических условиях [7]. Развитие клеточной и молекулярной иммунобиологии позволило расшифровать клеточные (Т лимфоциты, дендритные клетки и др.) и гуморальные (RANK, RANKL, OPG, TNF, IL-6, IL-17 и др.) иммунные факторы, которые участвуют в костном ремоделировании. Важно учитывать то, что в период становления остеоиммунология была сфокусирована на эффектах адаптивных и врожденных иммунных реакций на метаболизм костной ткани. Теперь же остеоиммунология изучает и обратную сторону во взаимодействиях иммунной и костной систем – регуляцию иммунных факторов костными клетками. И именно дисрегуляция данных взаимоотношений,

нарушение баланса в иммунных механизмах лежат в основе патогенеза ОП. И сейчас не вызывает сомнений то, что ускоренная потеря костной массы у женщин в постменопаузе, вызванная дефицитом эстрогенов, представляет собой комплексный эффект множества клеточных и молекулярных механизмов с центральной ролью иммунокомпетентных клеток и цитокинов [8].

Подтверждением тесной взаимосвязи между клетками костной и иммунной систем является их взаимодействие уже на стадии образования, а также в процессе созревания и дифференцировки. Остеобластогенез, остеокластогенез и иммунопоз происходят в костном мозге, который является центральным органом иммунной системы и находится в тесном окружении костных структур. В силу своей анатомии и васкуляризации кость, обрамляя костный мозг, является «хозяином» гемопоэза и «позволяет» костным и иммунным клеткам контактировать и влиять друг на друга на местном уровне [9; 10].

Наряду с вышеизложенным следует учитывать то, что остеокласты (ОК), которые совместно с остеобластами (ОБ) обеспечивают процесс ремоделирования кости, имеют моноцитарно-макрофагальное происхождение и являются клетками иммунной системы в костной ткани [11; 12]. ОК – это полноценные участники иммунного ответа, а функция их подчиняется физиологическим закономерностям иммунной реактивности. ОБ также находятся в постоянном взаимодействии с факторами иммунной системы и участвуют в регуляции кроветворения, созревании иммунокомпетентных клеток. Для обеспечения данных эффектов ОБ продуцируют гранулоцитарный, макрофагальный и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующие факторы, фактор стволовых клеток и другие цитокины [10].

Скелет представляет собой сложный орган, который обеспечивает движение, поддержку и защиту внутренних органов организма, в том числе костный мозг, контролирует минеральный гомеостаз, в первую очередь, являясь резервуаром кальция [11]. Кость постоянно находится в состоянии непрерывного обновления (ремоделирования), ко-

торое сбалансировано процессами ее образования и резорбции и достигается с помощью согласованного синергизма между тремя основными типами костных клеток – остеоцитами, ОБ и ОК. Изменения функции этих клеток приводят к нарушению ремоделирования костной ткани и обуславливают либо развитие ОП (снижение активности ОБ и/или увеличение активности ОК), либо увеличение костной массы (увеличение активности ОБ и/или снижение активности ОК).

Процесс ремоделирования кости требует постоянного и активного взаимодействия остеоцитов, ОБ и ОК для эффективной регуляции остеобластогенеза, остеокластогенеза и ангиогенеза [13]. Среди широкого перечня гуморальных факторов, в том числе цитокинов, которые выделяются ОБ и регулируют остеокластогенез, можно выделить RANKL (лиганд активатора рецептора ядерного фактора κ B), OPG (остеопротегерин), M-CSF (макрофагальный колониестимулирующий фактор), SEMA3A (семафорин 3A), белки WNT-сигнального пути WNT5A и WNT16. Кроме того, ОБ продуцируют фактор роста эндотелия сосудов VEGFA, который стимулирует остеобластогенез и ангиогенез. Остеоциты являются источником склеростина (SOST), который ингибирует дифференцировку ОБ и способствует дифференцировке ОК. ОК секретируют костный морфогенетический белок BMP6, CTXRC1 (collagen triple helix repeat containing 1), EFNB2 (ephrin-B2 protein), S1P (сфингозин-1-фосфат), WNT10B (белок WNT-сигнального пути), SEMA4D (семафорин 4D) и CT-1 (кардиотропин-1), которые действуют на ОБ и остеоциты и тем самым влияют на остеогенез.

К настоящему времени определен широкий спектр средств передачи информации, путей взаимодействия между клетками костной ткани, а также сигнальных путей, участвующих в обеспечении функциональной кооперации ОБ и ОК. Выделяют три основные сигнальные пути, играющие важную роль в регуляции созревания, дифференцировки и активности костных клеток – сигнализация ядерного фактора κ B (NF- κ B), WNT- и BMP-сигнальные пути [14].

WNT-сигнальный путь – один из важнейших молекулярных сигнальных путей, который регулирует эмбриональное развитие и дифференцировку клеток. Многочисленными исследованиями доказана роль канонического WNT-сигнального пути и в остеогенезе: увеличение Wnt-сигнализации сопровождается повышением интенсивности костеобразования, тогда как уменьшение приводит к снижению костной массы и нарушениям скелета [15; 16].

BMP-сигнальный путь реализуется через костные морфогенетические белки (bone morphogenetic proteins, BMPs), которые относятся к группе факто-

ров роста, суперсемейству цитокина TGF- β . BMPs ответственны за многочисленные клеточные регуляторные процессы, включая регуляцию клеточных элементов костей. Сигнальная трансдукция инициируется путем взаимодействия BMP-лиганда с соответствующими рецепторами (BMPRs), следствием чего является усиление дифференцировки мезенхимальных стромальных клеток. Поэтому активация BMP-сигнального пути с участием BMPs (BMP-2, BMP-4, BMP-7 и др.) обычно сопровождается повышением интенсивности остеобластогенеза и формирования костей [14].

Несмотря на важную роль WNT- и BMP- сигнальных путей в костном ремоделировании, тем не менее, решающую роль в обеспечении баланса между процессами формирования и резорбции кости играет NF- κ B-сигнализация. Активация NF- κ B-сигнального пути инициируется рядом провоспалительных цитокинов [17]. В частности, выделяют TNF-зависимую активацию NF- κ B-сигнального пути и, конечно же, RANKL-зависимую [18].

Молекулы RANKL являются компонентом цитокиновой системы RANK/RANKL/OPG, которая выполняет ключевую роль в активации NF- κ B-сигнального пути и регуляции остеокластогенеза, а ее нарушения являются ведущими в патогенезе постменопаузального ОП [8; 19].

RANKL связывается с рецептором RANK на предшественниках или зрелых ОК (рис. 1). Воздействие образующегося при этом комплекса RANKL-RANK на клетки осуществляется через ряд факторов транскрипции с участием TRAF6 (фактора 6, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухолей, TNF receptor-associated factor 6), NF- κ B, c-Fos, фосфолипазы $C\gamma$ (PLC γ), транскрипционного фактора NFATc1 (ядерный фактор активированных T-клеток c1). В конечном итоге образование комплекса RANKL-RANK приводит к повышенной экспрессии генов TRAP (тарtrat-устойчивая кислая фосфатаза), катепсина K и других генов, необходимых для образования активных ОК и обеспечения их функции.

Важным третьим компонентом системы RANKL/RANK/OPG является остеопротегерин, который также относится к цитокинам суперсемейства TNF. OPG обеспечивает протективную роль в отношении резорбции костной ткани и активации ОК, являясь растворимым «рецептором-ловушкой» для RANKL (рисунок 1). В итоге, степень активации ОК определяется количественным соотношением продукции молекул RANKL и OPG. В отсутствие патологии соотношение OPG/RANKL находится в определенном равновесии. При ОП соотношение нарушается в сторону превалирования уровней RANKL.

С точки зрения оценки значимости иммунных факторов в патогенезе ОП, в том числе постмено-

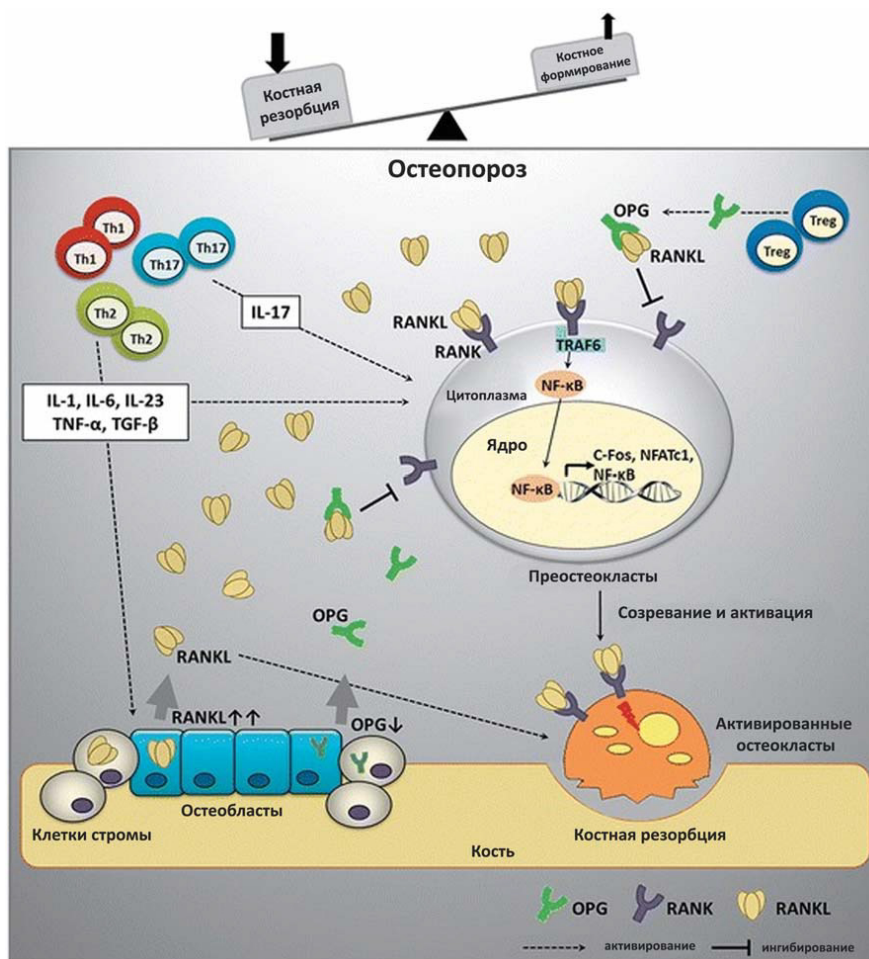


Рис.1. Роль системы RANKL/RANK/OPG в регуляции костного ремоделирования и развитии остеопороза (адаптировано по J. Phetfong и соавт., 2016 [14]). Примечание: RANK – активатор рецептора ядерного фактора κB; RANKL – лиганд активатора рецептора ядерного фактора κB; OPG – остеопротегерин; Th1, Th2 и Th17 – Т хелперы 1, 2 и 17 типов; Treg – Т лимфоциты регуляторные; IL – интерлейкин; TNF-α – фактор некроза опухолей альфа; TGF-β – трансформирующий ростовой фактор бета.

паузального, следует обратить внимание на то, что в физиологических условиях роль иммунокомпетентных клеток в активации остеокластогенеза и стимуляции резорбции кости несущественна [20]. В значительной степени регуляция ремоделирования костной ткани в норме ограничивается системой «Остеоцит-ОБ-ОК». В частности, в физиологических условиях основными продуцентами молекул RANKL, также как и OPG, являются ОБ и стромальные клетки.

Изменение же иммунной реактивности, что может быть обусловлено дефицитом эстрогенов, витамина D, кальция, воспалительными заболеваниями и т.д., сопровождается активацией различных типов иммунокомпетентных клеток. При этом необходимо учитывать, что активированные лейкоциты (Т- и В-лимфоциты, моноциты, макрофаги и др.), наряду с клетками остеобластной линии, также являются мощными источниками RANKL. В результате активации лейкоцитарных клеток и

повышения продукции ими цитокина RANKL происходит потенцирование процессов созревания, дифференцировки ОК и повышение активности их зрелых форм (рис. 2).

Помимо секреции RANKL активированные лейкоциты, в том числе Т лимфоциты, усиливают продукцию и других остеокластогенных цитокинов (TNF, IL-1, IL-6, IL-17, TGF-β и др.), которые способствуют активации ОК, в том числе путем стимуляции экспрессии RANKL [21]. И это представляется даже более важным в патогенезе постменопаузального ОП. Именно провоспалительным цитокинам (IL-1, IL-6, IL-17, TNF и др.) отводят роль основных медиаторов ускоренной потери костной массы у женщин в постменопаузе [4; 6; 20; 22; 23]. А среди клеток иммунной системы именно Т-лимфоциты являются ключевыми факторами в патогенезе постменопаузального ОП [4; 6; 23].

Таким образом, возникшее на границе иммунологии и остеологии новое научное направление –

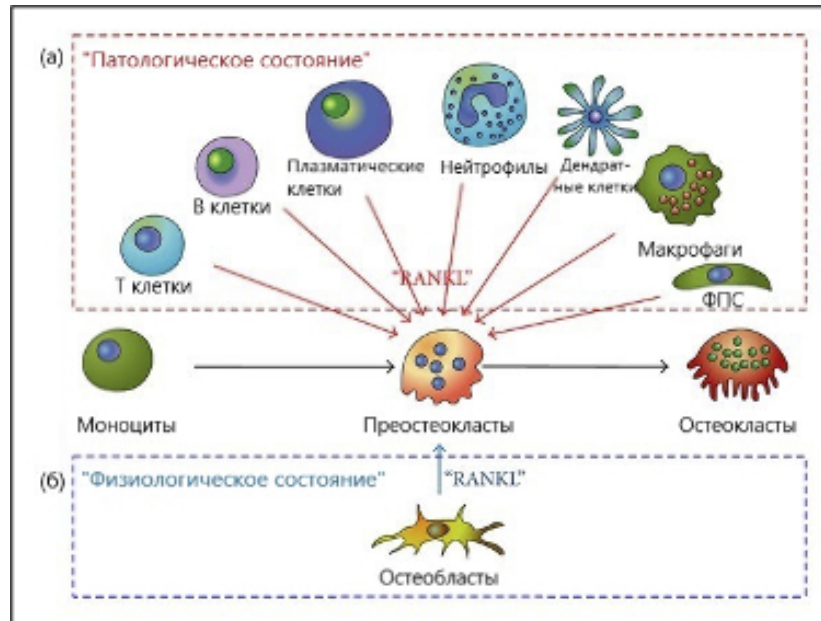


Рис 2. Источники RANKL для регуляции остеокластогенеза в норме и патологии (адаптировано по S.M. Jung и соавт, 2014 [20]). Примечание: RANKL – лиганд активатора рецептора ядерного фактора κВ; ФПС – фибробластоподобные синовиоциты.

остеоиммунология – позволило благодаря своим достижениям существенно расширить наши представления о процессах ремоделирования костной ткани в норме и патологии и пересмотреть данные о патогенетических механизмах заболеваний скелета, в том числе постменопаузального ОП. На данный момент не вызывает сомнений ключевая роль иммунных факторов в развитии остеопоротических нарушений костной ткани. И это доказано многочисленными исследованиями, выполненными на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях. С одной стороны, накопленные к настоящему времени данные имеют важную научную ценность и свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований в области остеоиммунологии для более глубокого изучения механизмов регуляции костного ремоделирования и взаимодействий между костной и иммунной системами. С другой стороны, уже сейчас есть научно обоснованные предпосылки для практического использования результатов исследования клеточных и молекулярных основ патогенеза постменопаузального ОП. Благодаря успехам в поиске новых точек для фармакологического воздействия на метаболизм костных клеток, разрабатываются новые подходы и методы профилактики и лечения ОП, в том числе исходя из того, что ОП у женщин в постменопаузе является хроническим иммуноопосредованным заболеванием.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

- Horton J. E., Raisz L. G., Simmons H. A., Oppenheim J. J., Mergenhagen S. E. Bone resorbing activity in supernatant fluid from cultured human peripheral blood leukocytes. *Science*. 1972;177:793-5. doi:10.1126/science.177.4051.793
- Arron J. R., Choi Y. Bone versus immune system. *Nature*. 2000;408:535-6. doi: 10.1038/35046196
- Ralston S. H., Schett G. Osteoimmunology. *Calcif Tissue Int*. 2018;102(5):501-2. doi: 10.1007/s00223-018-0421-5.
- Ginaldi L., De Martinis M. Osteoimmunology and Beyond. *Curr. Med. Chem*. 2016;23(33):3754-74.
- Liu H., Luo T., Tan J., Li M., Guo J. Osteoimmunology' Offers New Perspectives for the Treatment of Pathological Bone Loss. *Curr Pharm Des*. 2017;23(41):6272-8. doi: 10.2174/1381612823666170511124459.
- Srivastava R.K., Dar H.Y., Mishra P.K. Immunoporosis: Immunology of Osteoporosis-Role of T Cells. *Front Immunol*. 2018;9:657. doi:10.3389/fimmu.2018.00657.
- Walsh M. C., Takegahara N., Kim H., Choi Y. Updating osteoimmunology: regulation of bone cells by innate and adaptive immunity. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(3):146-56. doi: 10.1038/nrrheum.2017.213.
- Поворознюк В. В., Резниченко Н. А., Майлян Э. А. Иммунологические аспекты постменопаузального остеопороза. *Боль. Суставы. Позвоночник*. 2013;(3):21-6.
- Geusens P., Lems W.F. Osteoimmunology and osteoporosis. *Arthritis Res. Ther*. 2011;13(5):242.

10. Asada N., Sato M., Katayama Y. Communication of bone cells with hematopoiesis, immunity and energy metabolism. *Bonekey Rep.* 2015;(4):748. doi: 10.1038/bonekey.2015.117.

11. Michalski M. N., McCauley L. K. Macrophages and skeletal health. *Pharmacol Ther.* 2017;174:43-54. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.017.

12. Ono T., Nakashima T. Recent advances in osteoclast biology. *Histochem Cell Biol.* 2018;149(4):325-41. doi:10.1007/s00418-018-1636-2.

13. Han Y., You X., Xing W., Zhang Z., Zou W. Paracrine and endocrine actions of bone-the functions of secretory proteins from osteoblasts, osteocytes, and osteoclasts. *Bone Res.* 2018;(6):16. doi: 10.1038/s41413-018-0019-6.

14. Phetfong J., Sanvoranart T., Nartprayut K., Nimsanor N., Seenprachawong K., Prachayasittikul V., Supokawej A. Osteoporosis: the current status of mesenchymal stem cell-based therapy. *Cell Mol Biol Lett.* 2016;21:12. doi:10.1186/s11658-016-0013-1.

15. Майлян Э. А. Мультифакторность этиопатогенеза остеопороза и роль генов канонического WNT-сигнального пути. Остеопороз и остеопатии. 2015;(2):15-9.

16. Boudin E., Van Hul W. Mechanisms in endocrinology: Genetics of human bone formation. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(2):69-83. doi: 10.1530/EJE-16-0990.

17. Park-Min K. H. Mechanisms involved in normal and pathological osteoclastogenesis. *Cell Mol Life Sci.* 2018;75(14):2519-28. doi: 10.1007/s00018-018-2817-9.

18. Boyce B. F., Xiu Y., Li J., Xing L., Yao Z. NF- κ B-Mediated Regulation of Osteoclastogenesis. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2015;30(1):35-44. doi: 10.3803/EnM.2015.30.1.35.

19. Майлян Э. А. Современные представления об этиологии и патогенезе постменопаузального остеопороза. Проблемы остеологии. 2015;18(2):3-11.

20. Jung S. M., Kim K. W., Yang C. W., Park S. H., Ju J. H. Cytokine-mediated bone destruction in rheumatoid arthritis. *J Immunol Res.* 2014;2014:263625. doi: 10.1155/2014/263625.

21. Nagy V., Penninger J.M. The RANKL-RANK Story. *Gerontology.* 2015;61(6):534-42. doi: 10.1159/000371845.

22. Dar H. Y., Azam Z., Anupam R., Mondal R. K., Srivastava R. K. Osteoimmunology: The Nexus between bone and immune system. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2018;23:464-92.

23. Guder C., Gravius S., Burger C., Wirtz D. C., Schildberg F. A. Osteoimmunology: A Current Update of the Interplay Between Bone and the Immune System. *Front Immunol.* 2020;11:58. doi: 10.3389/fimmu.2020.00058

REFERENCES

1. Horton J. E., Raisz L. G., Simmons H. A., Oppenheim J. J., Mergenhagen S. E. Bone resorbing activity in supernatant fluid from cultured human peripheral blood leukocytes. *Science.* 1972;177:793-5. doi:10.1126/science.177.4051.793

2. Arron J. R., Choi Y. Bone versus immune system. *Nature.* 2000;408:535-6. doi: 10.1038/35046196

3. Ralston S. H., Schett G. Osteoimmunology. *Calcif Tissue Int.* 2018;102(5):501-2. doi: 10.1007/s00223-018-0421-5.

4. Ginaldi L., De Martinis M. Osteoimmunology and Beyond. *Curr. Med. Chem.* 2016;23(33):3754-74.

5. Liu H., Luo T., Tan J., Li M., Guo J. Osteoimmunology' Offers New Perspectives for the Treatment of Pathological Bone Loss. *Curr Pharm Des.* 2017;23(41):6272-8. doi: 10.2174/1381612823666170511124459.

6. Srivastava R. K., Dar H. Y., Mishra P. K. Immunoporosis: Immunology of Osteoporosis-Role of T Cells. *Front Immunol.* 2018;9:657. doi:10.3389/fimmu.2018.00657.

7. Walsh M. C., Takegahara N., Kim H., Choi Y. Updating osteoimmunology: regulation of bone cells by innate and adaptive immunity. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(3):146-56. doi: 10.1038/nrrheum.2017.213.

8. Povoroznyuk V. V., Reznichenko N. A., Maylyan E. A. Immunological aspects of postmenopausal osteoporosis. *Pain. Joints. Spine.* 2013;(3):21-6. (In Russ.)

9. Geusens P., Lems W. F. Osteoimmunology and osteoporosis. *Arthritis Res. Ther.* 2011;13(5):242.

10. Asada N., Sato M., Katayama Y. Communication of bone cells with hematopoiesis, immunity and energy metabolism. *Bonekey Rep.* 2015;(4):748. doi: 10.1038/bonekey.2015.117.

11. Michalski M. N., McCauley L. K. Macrophages and skeletal health. *Pharmacol Ther.* 2017;174:43-54. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.017.

12. Ono T., Nakashima T. Recent advances in osteoclast biology. *Histochem Cell Biol.* 2018;149(4):325-41. doi: 10.1007/s00418-018-1636-2.

13. Han Y., You X., Xing W., Zhang Z., Zou W. Paracrine and endocrine actions of bone-the functions of secretory proteins from osteoblasts, osteocytes, and osteoclasts. *Bone Res.* 2018;(6):16. doi: 10.1038/s41413-018-0019-6.

14. Phetfong J., Sanvoranart T., Nartprayut K., Nimsanor N., Seenprachawong K., Prachayasittikul V., Supokawej A. Osteoporosis: the current status of mesenchymal stem cell-based therapy. *Cell Mol Biol Lett.* 2016;21:12. doi: 10.1186/s11658-016-0013-1.

15. Maylyan E. A. The multifactorial nature of the osteoporosis etiopathogenesis and the role of the canonical WNT-signaling pathway genes. Osteoporosis and osteopathy. 2015;(2):15-9. (In Russ.)

16. Boudin E., Van Hul W. Mechanisms in endocrinology: Genetics of human bone formation. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(2):69-83. doi: 10.1530/EJE-16-0990.
17. Park-Min K. H. Mechanisms involved in normal and pathological osteoclastogenesis. *Cell Mol Life Sci.* 2018;75(14):2519-28. doi: 10.1007/s00018-018-2817-9.
18. Boyce B. F., Xiu Y., Li J., Xing L., Yao Z. NF- κ B-Mediated Regulation of Osteoclastogenesis. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2015;30(1):35-44. doi: 10.3803/EnM.2015.30.1.35.
19. Maylyan E. A. Modern ideas about the etiology and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *The Problems of Osteology.* 2015;18(2):3-11. (In Russ.)
20. Jung S. M., Kim K. W., Yang C. W., Park S. H., Ju J. H. Cytokine-mediated bone destruction in rheumatoid arthritis. *J Immunol Res.* 2014;2014:263625. doi: 10.1155/2014/263625.
21. Nagy V., Penninger J.M. The RANKL-RANK Story. *Gerontology.* 2015;61(6):534-42. doi:10.1159/000371845.
22. Dar H. Y., Azam Z., Anupam R., Mondal R.K., Srivastava R.K. Osteoimmunology: The Nexus between bone and immune system. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2018;23:464-92.
23. Guder C., Gravius S., Burger C., Wirtz D. C., Schildberg F. A. Osteoimmunology: A Current Update of the Interplay Between Bone and the Immune System. *Front Immunol.* 2020;11:58. doi: 10.3389/fimmu.2020.00058

ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО КОНТРОЛЯ ДИСЛИПИДЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА

Смуглов Е. П., Глушко А. М., Гордиенко В. В.

Кафедра внутренней медицины № 2, Медицинская академия имени С.И.Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Смуглов Евгений Павлович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 2, Медицинская академия имени С.И.Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И.Вернадского», e-mail: e_smuglov@mail.ru

For correspondence: Smuglov Evgeny Pavlovich, PhD, Associate Professor, Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: e_smuglov@mail.ru

Information about authors:

Smuglov E. P., <http://orcid.org/0000-0002-3797-3848>

Glushko A. M., <http://orcid.org/0000-0003-0788-6003>

Gordienko V. V., <http://orcid.org/0000-0002-4913-382X>

РЕЗЮМЕ

Вопросам первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний уделяется огромное внимание, так как в настоящее время они по-прежнему занимают ведущее место в структуре заболеваемости и смертности в общей популяции. Многочисленными рандомизированными клиническими исследованиями доказана решающая роль дислипидемии в возникновении и прогрессировании атеросклероза, основного фактора риска ассоциированных с ним сердечно-сосудистых заболеваний. Проведен анализ и обсуждение современных методов фармакологического лечения дислипидемий с позиций рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза 2019 года. Дана характеристика групп гиполипидемических препаратов и их место в лечении дислипидемии. Представлен новый класс гиполипидемических препаратов – ингибиторы PCSK9, имеющие высокую эффективность и безопасность по данным многоцентровых двойных слепых рандомизированных клинических исследований.

Ключевые слова: дислипидемия, сердечно-сосудистый риск, медикаментозный контроль, статины, ингибиторы PCSK9.

THE POSSIBILITIES OF MODERN METHODS OF MEDICINAL CONTROL OF DYSLIPIDEMIA IN PATIENTS WITH DIFFERENT VARIANTS OF CARDIOVASCULAR RISK

Smuglov E. P., Glushko A. M., Gordienko V. V.

Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

The issues of primary and secondary prevention of cardiovascular diseases are given great attention, since they still occupy a leading place in the structure of morbidity and mortality in the general population. Numerous randomized clinical studies have proven the crucial role of dyslipidemia in the occurrence and progression of atherosclerosis, the main risk factor for associated cardiovascular diseases. The analysis and discussion of modern methods of pharmacological treatment of dyslipidemias from the standpoint of the recommendations of the European Society of Cardiology and the European Society of Atherosclerosis 2019. The characteristics of lipid-lowering drug groups and their place in the treatment of dyslipidemia are given. A new class of hypolipidemic drugs – PCSK9 inhibitors with high efficacy and safety according to multicenter double-blind randomized clinical trials is presented.

Key words: dyslipidemia, cardiovascular risk, medicament control, statins, PCSK9 inhibitors.

Дислипидемия представляет собой гетерогенную группу липидных нарушений и рассматривается как один из наиболее важных компонентов при коморбидной патологии сердечно-сосудистой системы, оказывающих непосредственное влияние на величину глобального сердечно-сосудистого риска. В данное время имеется достаточное количество убедительных доказательств [1; 2; 3; 4] о решающем значении атерогенных дислипидемий в развитии сердечно-сосудистых заболеваний,

обусловленных атеросклерозом, играющим большую роль в формировании прогноза у больных с острыми и хроническими формами ишемической болезни сердца, ишемическим инсультом, а также сахарным диабетом (СД), основными механизмами развития которых являются: повышение уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов (ТГ), аполипопротеина В (апо В), а также снижение содержания липопротеинов вы-

сокой плотности (ЛПВП). Поэтому с целью минимизации риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) требуется внедрение новых, эффективных способов коррекции дислипидемий, руководствующихся принципом наиболее раннего, мощного и иногда агрессивного подхода к проведению гиполипидемических мероприятий. Так, метаанализ Cholesterol Treatment Trialists с включением 170 тыс. пациентов из 26 рандомизированных клинических исследований показал, что каждое снижение ХС ЛПНП на 1 ммоль/л сопровождается уменьшением общей смертности на 10% и риска ССО – на 22% [4]. В клиническом исследовании ASTEROID оправдано применение статинов в высоких дозах у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) с очень высоким кардиоваскулярным риском [5]. В данном исследовании 507 больных ИБС были разделены на 2 группы: получающие розувастатин в дозировке 40 мг/сутки в течение 2 лет и группа плацебо. В группе активной терапии уровень ХС ЛПНП снизился с 3.39 ммоль/л до 1.58 ммоль/л, что сопровождалось уменьшением средней величины стеноза с 35.7% до 34.5% по данным коронароангиографии и уменьшением объема атеромы на 14.7% по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования, таким образом, был доказан антипролиферативный эффект терапии статинами в высоких дозах и ограничение прогрессирования атеросклероза.

Однако, уже в этот период имелись доказательства эффективности и безопасности ещё более выраженного снижения ХС ЛПНП и в настоящее время не существует указаний на какой-либо “нижний предел” уровня ХС ЛПНП, после которого дальнейшее снижение риска, связанного с атеросклерозом, прекратится. В крупном международном исследовании IMPROVE-IT, завершившемся в 2015 году, изучалось влияние на прогноз более агрессивного снижения уровня ХС ЛПНП по сравнению с ранее рекомендованным целевым уровнем 1.8 ммоль/л у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) [6]. В исследование было включено 18 тыс. пациентов, которых рандомизировали в группу монотерапии (симвастатин 40-80 мг/сутки) и группу комбинированной терапии (симвастатин 40 мг/сутки + эзетимиб 10 мг/сутки). В группе монотерапии уровень ХС ЛПНП в среднем снизился с 2.44 ммоль/л до 1.81 ммоль/л, а в группе комбинированной терапии – с 2.44 ммоль/л до 1.39 ммоль/л. Частота ССО (внезапная сердечная смерть, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, ишемический инсульт) в группе комбинированной терапии была на 6.4% ниже, чем в группе монотерапии симвастатином. Данные результаты подтверждают, что более значительное снижение уровня ХС ЛПНП в сравнении с целевым уровнем сопровождается ещё большим снижением риска ССО, и обосновывают необхо-

димость поиска новых возможностей коррекции дислипидемии, использование новых мишеней в снижении уровня ХС ЛПНП, применения комбинированной терапии, особенно у лиц с коморбидной патологией, у пациентов с непереносимостью статинов, невозможностью достижения целевого уровня ХС ЛПНП на фоне статинотерапии у пациентов с очень высоким кардиоваскулярным риском, а также у пациентов, страдающих семейными формами гиперхолестеринемии.

Учитывая вышесказанное, очень важно отметить то, что в соответствии с обновлёнными рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества атеросклероза (EAS) 2019 года по диагностике и лечению дислипидемий изменились целевые уровни ХС ЛПНП: для пациентов низкого риска целевой уровень составляет <3 ммоль/л, умеренного риска < 2.6 ммоль/л, высокого риска < 1.8 ммоль/л, очень высокого риска < 1.4 ммоль/л (в сравнении с предыдущими рекомендациями: для пациентов низкого и умеренного риска < 3 ммоль/л, высокого риска < 2.5 ммоль/л, очень высокого риска < 1.8 ммоль/л). Также необходимо указать на изменения в шкале SCORE: значение холестерина 8 ммоль/л исключено и добавлен возраст 70 лет.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время существует несколько групп гиполипидемических препаратов, различающихся по механизму действия и по влиянию на липидный спектр, особенности которых рассмотрим ниже.

Статины – наиболее эффективные и широко используемые средства, механизм действия которых заключается в ингибировании фермента 3-гидрокси-метил-глутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) и подавлении синтеза холестерина: аторвастатин, симвастатин, правастатин, ловастатин, флювастатин, розувастатин и питавастатин, являющийся новым мощным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы четвертого поколения, зарегистрированный в России в начале 2015 года. Вторым по выраженности гипохолестеринемического эффекта после питавастатина является розувастатин (гиполипидемический эффект 20-80 мг аторвастатина эквивалентен 5-20 мг розувастатина и 2-4 мг питавастатина). Следует отметить, что расширение сферы применения статинов обусловлено не только их гиполипидемической активностью и безопасностью применения, а также наличием ряда плеiotропных эффектов, не связанных с гиполипидемической активностью, среди которых: способность снижать перекисное окисление липидов, снижение уровня С-реактивного белка, повышение базальной и стимулируемой эндотелием продукции противовоспалительных, антитром-

ботических, антипролиферативных факторов и оксида азота. Однако, следует отметить, что при назначении статина с последующим титрованием дозы в первую очередь необходимо ориентироваться на переносимость и безопасность лечения, что особенно важно при достижении максимально переносимых суточных доз. Приблизительно у 1% больных отмечается синдром цитолиза - повышение уровня печёночных трансаминаз более, чем в 3 раза от верхней границы нормы, что требует отмены статина. Другими значимыми побочными эффектами при применении данной группы препаратов являются статин-ассоциированные мышечные симптомы (САМС): миалгия, статин-ассоциированная аутоиммунная миопатия, миозит и рабдомиолиз. Рабдомиолиз является наиболее агрессивной и тяжёлой формой САМС с развитием некроза скелетных мышц со значительным повышением уровня креатинфосфокиназы (более, чем в 10 раз верхней границы нормы), миоглобинемией, миоглобинурией, миоглобин-индуцированным острым повреждением почек [7; 8]. Розувастатин является гидрофильным статином, а питавастатин – с низкой степенью липофильности, благодаря чему они менее активно пенетрируют в скелетные мышцы и имеют значительно меньший риск развития САМС [8]. Риск развития рабдомиолиза существенно увеличивается с возрастом, а также при комбинации с фибратами, макролидами, азоловыми антимикотиками, антиаритмическими препаратами III класса (амиодароном), антагонистами медленных кальциевых каналов фенилалкиламинового и бензотиазепинового ряда (верапамил и дилтиазем). Однако, в этом плане питавастатин имеет преимущество перед всеми остальными представителями статинов благодаря своим метаболическим особенностям: изоферментная система цитохромов P450 принимает минимальное участие в его метаболизме, в основном, он подвергается лактонированию при помощи фермента уридинфосфат-глюкуронозилтрансферазы. Кроме того, опосредованный Р-гликопротеином транспорт не играет важной роли в распределении питавастатина, а сам питавастатин не ингибирует Р-гликопротеин, что обеспечивает низкую частоту взаимодействия с представителями других групп лекарственных препаратов, благодаря чему он лишён риска развития рабдомиолиза при комбинации с вышеуказанными группами лекарственных препаратов [9]. Также в настоящее время получены весомые доказательства связи статиновой терапии с развитием инсулинорезистентности и новых случаев сахарного диабета, поэтому Европейское агентство лекарственных средств приняло решение дополнить инструкцию информацией о риске повышения глюкозы натощак и гликозилированного гемоглобина. Питавастатин же не оказывает

отрицательного влияния на углеводный обмен, а, напротив, оказывает адипонектинзависимое антиатеросклеротическое действие при дислипидемии на фоне СД 2 типа [10; 11]. У 0.5-0.9% пациентов отмечаются головные боли, у 1% - боли в животе, запор и метеоризм. К факторам повышенного риска развития побочных эффектов относятся: возраст (особенно 75 лет и старше), женский пол, наличие почечной или печеночной недостаточности, гипотиреоз, злоупотребление алкоголем, курение, низкая масса тела, низкий уровень витамина D, употребление грейпфрутового сока [8].

Фибраты – препараты, усиливающие катаболизм триглицеридов путем активации рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом типа альфа (PPAR α): фенофибрат, клофибрат, безафибрат, этофибрат, гемфиброзил. Интересно то, что одним из механизмов плеiotропных эффектов статинов является активация рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом типа гамма (PPAR γ), являющийся транскрипционным фактором, играющим важную роль в процессах утилизации глюкозы, и, соответственно, в развитии СД 2 типа, а также совместно с PPAR α при их активации усиливающий экспрессию аполипотинов А-I и А-II, что приводит к увеличению образования ЛПВП, транспортирующих ХС в печень, где осуществляется его дальнейший катаболизм, и ускоряющий транспорт свободных жирных кислот в клетки с их дальнейшим окислением. Исходя из этого, одновременная активация PPAR α и PPAR γ (комбинация статина и фибрата) весьма эффективна у пациентов с дислипидемией при СД 2 типа [12], а также при абдоминальном ожирении [3]. Впервые в 2013 году на сессиях Американской ассоциации сердца был представлен новый препарат из данной группы К-877 (пемафибрат), изобретённый в Японии, на данный момент проходящий клинические испытания в России, показавший безопасное снижение уровня ТГ на более, чем 50% у 750 пациентов с гипертриглицеридемией [7]. Среди побочных эффектов, возникающих при применении фибратов следует отметить следующие: боль в животе, тошнота, рвота, диарея, метеоризм (до 5%), повышение литогенности желчи и образование желчных камней (до 1%), развитие панкреатита (до 0.5%), сыпь, зуд, реакции фотосенсибилизации, крапивница (до 1%), умеренное повышение печёночных трансаминаз и билирубина (1-2%).

Важное место занимают препараты, препятствующие всасыванию липидов в кишечнике, подразделяющиеся на ингибиторы адсорбции холестерина (эзетимиб, часто использующийся в комбинации со статинами в дозировке 10 мг/сутки). Также необходимо упомянуть о препаратах, снижающих выработку ЛПНП и ТГ, включающих производные никотиновой кислоты (аципимокс,

эндурацин, никофураноза). Особое внимание необходимо уделить препаратам на основе омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (Омакор, Эйконол). Что касается последних, в соответствии с рекомендациями ESC/EAS 2019 года пациентам с гипертриглицеридемией (уровень ТГ > 1.7 ммоль/л) на фоне интенсивной статинотерапии рекомендуется назначение препаратов омега-3-полиненасыщенных жирных кислот с высоким содержанием этил-эйкозапентаеновой кислоты (Омакор) в дозировке 2000-4000 мг/сутки [1; 13]. При приёме данных препаратов накопление эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот угнетает этерификацию других жирных кислот (ЖК), увеличивается количество пероксисом бета-окисления ЖК и, таким образом, угнетается синтез ТГ. За счёт угнетения синтеза арахидоновой кислоты уменьшается содержание эйкозаноидов, в том числе тромбксана А2, что также положительно сказывается на реологических свойствах крови. В соответствии с результатами рандомизированного исследования REDUCE-IT (Снижение риска развития сердечно-сосудистых событий при применении эфира икозапента), представленных на конгрессе Американской Ассоциации Сердца в 2018 году в Чикаго, была доказана эффективность применения высокоочищенного и стойкого эфира икозапента (эфира этил-эйкозапентаеновой кислоты) в суточной дозировке 2000-4000 мг, зарегистрированного под торговым названием Васцепа (Vascepa) при выраженной гипертриглицеридемии или сохраняющейся гипертриглицеридемии на фоне статинотерапии максимально переносимыми дозами [11]. Среди нежелательных явлений, возникших примерно у 5% при проведении данного исследования были отмечены: периферические отёки, диспепсические явления, артралгии, орофарингальная боль, аллергические реакции. Назначение фибратов (опять же в соответствии с рекомендациями ESC/EAS 2019 года) при сохраняющейся гипертриглицеридемии на фоне интенсивной статинотерапии считается нерациональным, тем более, что при комбинации большинства представителей статинов и фибратов, о чём уже говорилось ранее, повышается риск развития рабдомиолиза.

В последнее время появилась новая мишень в прицеле контроля уровня атерогенных липопротеидов. В этом плане привлекает внимание возможность ингибирования пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) [14; 15]. Этот фермент продуцируется гепатоцитами и энтероцитами. Известно, что при взаимодействии ЛПНП с рецептором к ЛПНП на мембране гепатоцита образуется комплекс, попадающий внутрь клетки, где ЛПНП метаболизируется, а рецептор возвращается на поверхность клетки. Взаимодействие PCSK9 с данными рецепторами приводит к

лизосомальной деградации последних, уменьшению числа активных рецепторов и повышению концентрации ЛПНП в плазме крови. С целью воздействовать на вышеописанный механизм был создан новый класс гиполипидемических препаратов – ингибиторы PCSK9, представляющие собой моноклональные человеческие антитела к данному белку [7]. Первый ингибитор PCSK9 эволокумаб был представлен в Нидерландах в 2013 г. Далее в 2015 г. эволокумаб, а также ещё один новый представитель данной группы алирокумаб были зарегистрированы в Европе и США. В России эволокумаб был зарегистрирован в 2016 г. под торговым названием “Репата” [7]. Доказательствами высокой эффективности и безопасности применения данной группы препаратов являются результаты 3 крупных международных многоцентровых двойных слепых рандомизированных исследований: FOURIER (Дальнейшее исследование сердечно-сосудистых исходов при ингибировании PCSK9 у людей с повышенным риском), GLAGOV (Глобальная оценка регрессии атеросклеротической бляшки с применением ингибитора PCSK9 по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования) и ODYSSEY OUTCOMES (Изучение влияния продолжительной терапии алирокумабом на частоту возникновения больших сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, внезапная сердечная смерть, а также нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации) у пациентов с перенесённым острым коронарным синдромом) [3; 5; 16; 17; 18].

Исследование FOURIER включало 27564 пациента со средним возрастом 62,5 года с установленными атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ) и дополнительными факторами риска, имеющих уровень ХС ЛПНП ≥ 1.8 ммоль/л на фоне терапии аторвастатином 20 мг и более в сочетании с эзетимибом (10 мг) либо без него. Эволокумаб назначался подкожно в дозировке 140 мг 1 раз/2 недели или в дозировке 420 мг 1 раз/месяц (по желанию пациента). Длительность исследования составила 2,2 года. При добавлении эволокумаба к имеющейся комбинации аторвастатин + эзетимиб произошло дополнительное снижение уровня ХС ЛПНП на 59% или на 1.45 ммоль/л (с 2.4 ммоль/л до 0.78 ммоль/л в среднем). При этом риск развития инфаркта миокарда снизился на 27%, инсульта – на 21%, риск возникновения потребности в коронарной реваскуляризации – на 22%, общий риск смерти от ССО – на 15%.

В исследовании GLAGOV, включавшем 968 пациентов со средним возрастом 59,8 лет, получающих статинотерапию высокой (аторвастатин ≥ 40 мг, розувастатин ≥ 20 мг) или умеренной (симвастатин 80 мг) интенсивности добавление эволокумаба (420 мг/месяц подкожно) в течение 76 недель

приводило к достоверному снижению относительного объема атеросклеротической бляшки на 1% в сравнении с пациентами, получавшими базисную терапию статинами, и ее общего объема на 4.9 мм³, а также снижение уровня ХС ЛПНП в среднем на 1.46 ммоль/л или на 59.8%. Также следует отметить, что липидоснижающий эффект эволокумаба на протяжении всего исследования оставался стабильным.

В исследовании ODYSSEY OUTCOMES, проводившемся с ноября 2012 года по ноябрь 2017 года в 1315 исследовательских центрах в 57 странах мира, приняло участие 18924 пациента, у которых в течение последних 52 недель имела место экстренная госпитализация по поводу ОКС, в том числе 1109 пациентов – в Российской Федерации. В исследовании включались пациенты обоих полов в возрасте 40 лет и старше. Предварительно в течение 2-16 недель они получали высокоинтенсивную статинотерапию (аторвастатин в дозе 40-80 мг, розувастатин в дозе 20-40 мг) и в дальнейшем их рандомизировали для назначения алирокумаба или плацебо в дополнение к получаемой терапии при наличии по меньшей мере одного из следующих критериев: ХС ЛПНП ≥ 1.81 ммоль/л, апо В ≥ 0.8 г/л, ХС-не-ЛПВП ≥ 2.59 ммоль/л. Исходный уровень ХС ЛПНП составлял 2.38 ± 0.80 ммоль/л. Рандомизацию проводили не ранее, чем через 4 недели после развития ОКС, при этом не включали пациентов, у которых планировалось проведение коронарной реваскуляризации после рандомизации, или она была выполнена менее чем за 2 недели до визита рандомизации. Пациенты, начиная с визита рандомизации, каждые 2 недели на протяжении всего периода лечения, медиана продолжительности которого составляла 2.8 года, получали алирокумаб в дозировке 75 мг путём подкожного введения либо плацебо. В случае сохраняющегося в течение первого месяца уровня ХС ЛПНП ≥ 1.29 ммоль/л производилось увеличение дозы алирокумаба без ведома сотрудников исследовательского центра и пациентов до 150 мг каждые 2 недели. Уже через 4 месяца уровень ХС ЛПНП в группе алирокумаба составил в среднем 1 ммоль/л (снижение на 62.7%) по сравнению с 2.4 ммоль/л в группе плацебо. Через 12 и 48 месяцев терапии снижение среднего уровня ХС ЛПНП составило 61,0% и 54,7%, соответственно. Постепенное уменьшение амплитуды снижения ХС ЛПНП к 48 месяцам, вероятно, было связано с влиянием нескольких факторов: преждевременного прекращения лечения частью пациентов, титрованием дозы в сторону уменьшения и слепым переводом на терапию плацебо, а также снижением эффекта от терапии статинами. Наконец, что касается анализа влияния терапии алирокумабом на частоту возникновения больших сердечно-сосудистых событий, было выявлено снижение относительного

риска возникновения больших сердечно-сосудистых событий на 24% (снижение абсолютного риска на 3,4%) по сравнению с группой плацебо. Также было отмечено снижение относительного риска смерти от любой причины – на 29% (снижение абсолютного риска 1,7%) по сравнению с группой плацебо. Однако не во всех случаях лечение проводилось в полном объёме. Причинами преждевременного прекращения лечения алирокумабом являлись следующие: реакция в месте инъекции (зуд, покраснение, отёк) – у 26 пациентов, а также ухудшение течения или развитие осложнений сахарного диабета отмечалось у 18,8% пациентов, исходно имеющих сахарный диабет (28.5%), и отклонения со стороны лабораторных показателей: повышение уровня аланинаминотрансферазы > 3 значений – у 2.3%, аспартатаминотрансферазы > 3 значений – у 0.7%, креатинфосфокиназы > 10 значений – у 0.5% пациентов. Появление антител к алирокумабу было выявлено у 0.7% пациентов, но их влияние на эффективность препарата представляется маловероятным. В целом, пациенты хорошо переносили длительную терапию алирокумабом.

В 2019 году впервые появилась информация о новом представителе в данной группе под названием инклизирин, который на данный момент проходит клинические испытания в США. Он представляет ещё больший интерес, так как значительно сокращается частота инъекций при его применении. В исследовании ORION, включающем в себя 1617 пациентов с АЗСС и имеющих уровень ХС ЛПНП ≥ 1.8 ммоль/л на фоне терапии статинами в максимально переносимых дозах, пациенты получали инклизирин в дозировке 300 мг подкожно, через 3 месяца, а затем каждые 6 месяцев. Уже на 180 суток было отмечено снижение уровня ХС ЛПНП на 42% [19].

Особенно актуален вопрос назначения ингибиторов PCSK9 в соответствии с рекомендациями ESC/EAS по применению ингибиторов PCSK9 у пациентов с АССЗ и семейной гиперхолестеринемией (версия 2017 года) у 3 категорий пациентов: 1) с подтвержденными АССЗ (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, периферический атеросклероз) и существенно повышенным уровнем ХС ЛПНП, несмотря на терапию статинами в максимально переносимых дозах (что может быть обусловлено как непереносимостью препаратов, так и мутацией генов, экспрессирующих ферменты, ответственных за транспорт статина и его метаболизм в печени, а также мутациями, приводящими к функциональному усилению PCSK9) в комбинации с эзетимибом; 2) с АССЗ, которые не переносят необходимые для достижения целевого уровня ХС ЛПНП дозы как минимум 3 различных препаратов из группы статинов; 3) с семейной гиперхолестеринемией без установленного клинического диагноза АССЗ, но

имеющих высокий или очень высокий риск ССО и значительно повышенный уровень ХС ЛПНП, несмотря на терапию статинами в максимально переносимых дозах в комбинации с эзетимибом. В связи с этим разработаны критерии для добавления ингибиторов PCSK9 у пациентов, страдающих АССЗ и получающих максимально переносимые дозы статинов: уровень ХС ЛПНП >2.6 ммоль/л либо уровень ХС ЛПНП <2.6 , но >1.8 ммоль/л в сочетании с дополнительными факторами риска: семейная форма гиперхолестеринемии; СД с поражением органов-мишеней или артериальной гипертензией; распространённое поражение коронарных артерий или тяжелый мультифокальный атеросклероз, а также быстро прогрессирующий атеросклероз (повторные случаи ОКС и внеплановые коронарные реваскуляризации) [20].

Также, помимо ингибирования PCSK9, привлекает внимание ещё один перспективный метод гиполипидемической терапии, заключающийся в возможности ингибирования фермента аденозинтрифосфат-цитрат-лиазы (АТФ-цитрат-лиаза). В гепатоцитах, энтероцитах и адипоцитах наиболее активно протекает процесс биосинтеза жирных кислот и холестерина. Поступивший из митохондрий в цитозоль цитрат в этих клетках под действием фермента АТФ-цитрат-лиазы расщепляется до оксалоацетата и ацетил-коэнзима А, являющегося субстратом для синтеза холестерина и жирных кислот. Механизм действия нового лекарственного препарата под названием “бемпедоевая кислота” связан с ингибированием данного фермента, о чём уже упоминалось ранее. Начиная с 2018 года, было проведено 3 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования, доказывающих клиническую эффективность и безопасность данного препарата, производящегося в пероральной форме [21]. В первом исследовании CLEAR Serenity была проверена эффективность бемпедоевой кислоты у пациентов с непереносимостью статинов. Пациенты в течение 6 месяцев ежедневно получали 180 мг бемпедоевой кислоты. В итоге были получены следующие результаты: снижение уровня ХС ЛПНП на 21%, а также снижение уровня С-реактивного протеина на 24%, что может рассматриваться как один из важных плеiotропных эффектов препарата. Во втором исследовании CLEAR Harmony препарат в аналогичной дозировке назначался пациентам, у которых не удавалось достичь целевых уровней ХС ЛПНП при приёме максимально переносимых доз статинов. При добавлении бемпедоевой кислоты к статинам удалось достичь дополнительно снижения уровня ХС ЛПНП на 35%. Наконец, в исследовании CLEAR Wisdom, проводившемся в течение 13 месяцев, участники которого характеризовались наличием высокого или очень высо-

кого кардиоваскулярного риска, изучалось влияние препарата на риск развития ССО. В итоге лишь у 2.7% пациентов возникли большие сердечно-сосудистые события по сравнению с 4.7% в группе плацебо, у 5.7% пациентов возникла потребность в коронарной реваскуляризации по сравнению с 7.8% в группе плацебо. На 2022 год планируется проведение исследования CLEAR Outcomes, в котором будут изучаться эффекты бемпедоевой кислоты на сердечно-сосудистую систему в долгосрочной перспективе.

Подводя итог, мы получаем следующую последовательность назначения гиполипидемических препаратов при условии, что инициальным препаратом был статин у пациента с коморбидной патологией и высоким или очень высоким кардиоваскулярным риском при отсутствии достижения целевого уровня ХС ЛПНП. Для усиления гиполипидемического эффекта рекомендована комбинация статина с ингибитором абсорбции холестерина в кишечнике эзетимибом. Далее при сохранении высокого уровня ХС ЛПНП, а также при наличии показаний, перечисленных выше, необходимо рассмотреть вопрос о назначении ингибитора PCSK9. При сохранении уровня $\text{TG} \geq 1.7$ ммоль/л на фоне высокого или очень высокого риска ССО, особенно у лиц с сахарным диабетом 2 типа рекомендуется назначение этил-эйкозапентаеновой кислоты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дислипидемия является актуальной проблемой в кардиологии на сегодняшний день и оказывает значительную роль в прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, особенно у пациентов с коморбидной патологией и высокой степенью риска развития осложнений. Появление моноклональных антител к PCSK9 на фармакологическом рынке является перспективным методом медикаментозного контроля липидного профиля у таких больных. Ингибиторы PCSK9 предупреждают развитие серьёзных ССО и значительно замедляют прогрессирование болезни, в том числе на уровне патогенетических механизмов. С помощью данной группы препаратов были продемонстрированы эффективность и безопасность достижения значительно более низких уровней ХС ЛПНП. Однако, к сожалению, возникает другая проблема: широкое внедрение в клиническую практику ингибиторов PCSK9 ограничено в связи с ценовой доступностью препаратов и низкой приверженности к такому лечению. Поэтому, в настоящее время основным способом коррекции дислипидемий у данной группы пациентов в России остаётся адекватная терапия новыми представителями из группы статинов (питавастатин), а также их

комбинациями с представителями других групп гиполипидемических препаратов, в основном, с ингибиторами абсорбции холестерина (эзетимиб), препаратами омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (Омакор, Васцепа) и фибратами (фенофибрат).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mach F, Baigent C., Catapano A. L., Koskinas K. C., Casula M., Badimon L. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019;40(37):27-38. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
2. Catapano A. L., Graham L., DeBacker G., Wiklund O., Chapman M. J. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37(39):2999-3058.
3. Бубнова М. Г. Лечение атерогенных дислипидемий: современные принципы и новые возможности. *КардиоСоматика*. 2017;8(2):51-58.
4. Березин А. Е. Глобальная васкулярная протекция у пациентов с артериальной гипертензией и гиперлипидемией. *Украинский медицинский часопис*. 2013;4(96):53-58.
5. Карпов Ю. А. Эволокумаб и регрессия атеросклеротического поражения по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования коронарных артерий. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2017;2:2-8.
6. Bohula E. A., Wiviott S. D., Giugliano R. P., Blazing M. P., Park J. G. Prevention of stroke with the addition of ezetimibe to statin therapy in patients with acute coronary syndrome in IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2017;136:2440-2450.
7. Князева Ю. С., Тюренков И. Н. Рынок гиполипидемических средств: клиническая эффективность, критерии безопасности и перспективы применения новых лекарственных препаратов для лечения дислипидемий. *Ремедиум*. 2016;9:28-34.
8. Дядык А. И., Куглер Т. Е., Сулиман Ю. В., Зборовский С. Р., Здоховская И. И. Побочные эффекты статинов: механизмы развития, диагностика, профилактика и лечение. *Архив внутренней медицины*. 2018; 8(4): 266-276. doi:10.20514/2226-6704-2018-8-4-266-276.
9. Аронов Д. М., Бубнова М. Г. Клиническая эффективность питавастатина. *КардиоСоматика*. 2018;9(1):17-25.
10. Gupta M., Tummala R., Ghosh R. K. An update on pharmacotherapies in diabetic dyslipidemia. *Progress in cardiovascular disease*. 2019;19:33-62.
11. Budoff M., Brent Muhlestein J., Le V. T. Effect of Vascepa (icosapent ethyl) on progression of coronary atherosclerosis on patients with elevated triglycerides (200-499 mg/dL) on statin therapy: rationale and design of the EVAPORATE study. *Clinical Cardiology*. 2018;41:13-19.
12. Elam M. B., Ginsberg H. N., Lovato L. C. ACCORDION Study Investigators. Association of fenofibrate therapy with long-term cardiovascular risk in statin-treated patients with type 2 diabetes. *JAMA Cardiology*. 2017;2:370-380.
13. Cosentino F., Grant P. J., Aboyans V., Bailey C. J., Ceriello A., Delgado V. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular disease developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2019;40(37):21-23. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
14. Журавлева М. В., Кокушкин К. А., Прокофьев А. Б., Сереброва С. Ю., Кукушкин Г. В., Лазарева Н. Б. Ингибиторы PCSK9 в реальной клинической практике: кому, когда и как? *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2018;6(3):31-40.
15. Auer J., Berent R. Alirocumab as add-on therapy to statins: current evidence and clinical potential. *Therapeutic advances in cardiovascular disease*. 2018;12(7):191-202.
16. Giugliano R. P., Pedersen T. R., Park J. G., De Ferrari G. M., Gaciong Z. A., Ceska R. FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*. 2017;390:1962-1971.
17. Карпов Ю. А. Ингибиторы PCSK9 в улучшении прогноза у пациентов после острого коронарного синдрома: данные исследования ODYSSEY OUTCOMES. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(6):922-934. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-6-922-934.
18. Schwartz G. G., Steg P. G., Szarek M. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2018;379(22):2097-2107. doi:10.1056/NEJMoa1801174.
19. Topline ORION-11: Inclisiran Scores on All End Points. August 26, 2019. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/917254>.
20. Wilson P. W. F., Polonsky T. S., Miedema M. D. Systematic Review for the 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(24):3210-3227.
21. Ray K. K., Bays H. E., Catapano A. L., Lalwani N. D. CLEAR Harmony Trial. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *New*

REFERENCES

1. Mach F, Baigent C., Catapano A. L., Koskinas K. C., Casula M., Badimon L. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019; 40(37): 27-38. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
2. Catapano A. L., Graham L., DeBacker G., Wiklund O., Chapman M. J. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37(39):2999-3058.
3. Bubnova M. G. Lechenie aterogennyh dislipidemij: sovremennye principy i novye vozmozhnosti. *CardioSomatika*. 2017;8(2):51-58. (In Russ)
4. Berezin A. E. Global'naja vaskuljarnaja protekcija u pacientov s arterial'noj gipertenziej i giperlipidemiej. *Ukrainskij medicinskij chasopis*. 2013;4(96):53-58. (In Russ)
5. Karpov Yu. A. Evolokumab i regressija ateroskleroticheskogo porazhenija po dannym vnutrisosudistogo ul'trazvukovogo issledovanija koronarnyh arterij. *Atmosfera. Novosti kardiologii*. 2017;2:2-8. (In Russ)
6. Bohula E. A., Wiviott S. D., Giugliano R. P., Blazing M. P., Park J. G. Prevention of stroke with the addition of ezetimibe to statin therapy in patients with acute coronary syndrome in IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2017;136:2440-2450.
7. Knjazeva Yu. S., Tjurenkov I. N. Rynok gipolipidemicheskikh sredstv: klinicheskaja effektivnost', kriterii bezopasnosti i perspektivy primenenija novyh lekarstvennyh preparatov dlja lechenija dislipidemij. *Remedium*. 2016;9:28-34. (In Russ)
8. Djadyk A. I., Kugler T. E., Suliman Yu. V., Zborovskij S. R., Zdihovskaja I. I. Pobochnye jeffekty statinov: mehanizmy razvitija, diagnostika, profilaktika i lechenie. *Arhiv vnutrennej mediciny*. 2018; 8(4): 266-276. doi:10.20514/2226-6704-2018-8-4-266-276. (In Russ)
9. Aronov D. M., Bubnova M. G. Klinicheskaja jeffektivnost' pitavastatina. *CardioSomatika*. 2018;9(1):17-25. (In Russ).
10. Gupta M., Tummala R., Ghosh R. K. An update on pharmacotherapies in diabetic dyslipidemia. *Progress in cardiovascular disease*. 2019;19: 33-62.
11. Budoff M., Brent Muhlestein J., Le V. T. Effect of Vascepa (icosapent ethyl) on progression of coronary atherosclerosis on patients with elevated triglycerides (200-499 mg/dL) on statin therapy: rationale and design of the EVAPORATE study. *Clinical Cardiology*. 2018;41:13-19.
12. Elam M. B., Ginsberg H. N., Lovato L. C. ACCORDION Study Investigators. Association of fenofibrate therapy with long-term cardiovascular risk in statin-treated patients with type 2 diabetes. *JAMA Cardiology*. 2017;2:370-380.
13. Cosentino F., Grant P. J., Aboyans V., Bailey C. J., Ceriello A., Delgado V. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular disease developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2019;40(37):21-23. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
14. Zhuravleva M. V., Kokushkin K. A., Prokof'ev A. B., Serebrova S. Ju., Kukushkin G. V., Lazareva N. B. Ingibitory PCSK9 v real'noj klinicheskoy praktike: komu, kogda i kak? *Kardiologija: novosti, mnenija, obuchenie*. 2018; 6(3): 31-40. (In Russ).
15. Auer J., Berent R. Alirocumab as add-on therapy to statins: current evidence and clinical potential. *Therapeutic advances in cardiovascular disease*. 2018;12(7):191-202.
16. Giugliano R. P., Pedersen T. R., Park J. G., De Ferrari G. M., Gaciong Z. A., Ceska R. FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*. 2017;390:1962-1971.
17. Karpov Yu. A. Ingibitory PCSK9 v uluchshenii prognoza u pacientov posle ostrogo koronarnogo sindroma: dannye issledovanija ODYSSEY OUTCOMES. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii*. 2018;14(6):922-934. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-6-922-934. (In Russ).
18. Schwartz G. G., Steg P. G., Szarek M. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2018;379(22):2097-2107. doi:10.1056/NEJMoa1801174.
19. Topline ORION-11: Inclisiran Scores on All End Points. August 26, 2019. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/917254>.
20. Wilson P. W. F., Polonsky T. S., Miedema M. D. Systematic Review for the 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(24):3210-3227.
21. Ray K. K., Bays H. E., Catapano A. L., Lalwani N. D. CLEAR Harmony Trial. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(11):1022-1032. doi:10.1056/NEJMoa1803917.